



**HAL**  
open science

**Valeur pronostique du Residual Cancer Burden, des lymphocytes infiltrant la tumeur, et de leur combinaison dans une cohorte de cancers du sein triples négatifs traités par chimiothérapie néoadjuvante standard**

Nathalie Lacrampe

► **To cite this version:**

Nathalie Lacrampe. Valeur pronostique du Residual Cancer Burden, des lymphocytes infiltrant la tumeur, et de leur combinaison dans une cohorte de cancers du sein triples négatifs traités par chimiothérapie néoadjuvante standard. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03637432

**HAL Id: dumas-03637432**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03637432v1>**

Submitted on 11 Apr 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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

**THÈSE D'EXERCICE**

**Pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Par

Nathalie LACRAMPE

Présentée et soutenue publiquement le 01 avril 2022

Valeur pronostique du *Residual Cancer Burden*, des lymphocytes infiltrant la tumeur, et de leur combinaison dans une cohorte de cancers du sein triples négatifs traités par chimiothérapie néoadjuvante standard

**Directrice de thèse :**

Madame RADOSEVIC-ROBIN Nina, Docteure-HDR, Département d'anatomie et de cytologie pathologiques, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

**Présidente du jury :**

Madame PENAULT-LLORCA Frédérique, Professeure, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

**Membres du jury :**

Monsieur DURANDO Xavier, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Monsieur POMEL Christophe, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

**THÈSE D'EXERCICE**

**Pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Par

Nathalie LACRAMPE

Présentée et soutenue publiquement le 01 avril 2022

Valeur pronostique du *Residual Cancer Burden*, des lymphocytes infiltrant la tumeur, et de leur combinaison dans une cohorte de cancers du sein triples négatifs traités par chimiothérapie néoadjuvante standard

**Directrice de thèse :**

Madame RADOSEVIC-ROBIN Nina, Docteure-HDR, Département d'anatomie et de cytologie pathologiques, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

**Présidente du jury :**

Madame PENAULT-LLORCA Frédérique, Professeure, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

**Membres du jury :**

Monsieur DURANDO Xavier, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Monsieur POMEL Christophe, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### **PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M. DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
M. SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. BERGER Marc	Hématologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique



**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

**MAITRES DE CONFERENCES  
HORS CLASSE**

Mme CHAMBON Martine  
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie  
Nutrition

**MAITRES DE CONFERENCES DE  
1ère CLASSE**

M. MORVAN Daniel  
Mlle GOUMY Carole  
Mme FOGLI Anne  
Mlle GOUAS Laetitia  
M. MARCEAU Geoffroy  
Mme MINET-QUINARD Régine  
M. ROBIN Frédéric  
Mlle VERONESE Lauren  
M. DELMAS Julien  
Mlle MIRAND Andrey  
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie  
Bactériologie Virologie  
Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric  
Mlle COSTE Karen  
M. EVRARD Bertrand  
Mlle AUMERAN Claire  
M. POIRIER Philippe  
Mme CASSAGNES Lucie  
M. LEBRETON Aurélien

Pharmacologie Médicale  
Pédiatrie  
Immunologie  
Hygiène Hospitalière  
Parasitologie et Mycologie  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Hématologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

## **A LA PRESIDENTE DU JURY**

### **Madame la Professeure, Frédérique PENAULT-LLORCA**

Responsable universitaire du département d'anatomie et de cytologie pathologique,  
Directrice générale du Centre Jean Perrin

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et de me faire l'honneur d'en présider le jury. J'ai conscience de la chance d'avoir pu bénéficier de votre enseignement au cours de mon internat, toujours transmis avec rigueur et bienveillance. Veuillez trouver ici l'expression de ma grande admiration et de mon profond respect.

## **A LA DIRECTRICE DE THESE**

### **Madame la Docteure Nina RADOSEVIC-ROBIN**

Département d'anatomie et de cytologie pathologique, Centre Jean Perrin

Nina, je te remercie de m'avoir confié ce travail, et de ton soutien constant tout au long de son élaboration. Tu as su faire preuve d'un accompagnement hors pair, qui fut pour moi précieux et décisif. Pour cela, sois assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

## **AUX MEMBRES DU JURY**

### **Monsieur le Professeur Xavier DURANDO**

Département d'oncologie médicale, Centre Jean Perrin

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre présence est un atout considérable dans le jugement de ce travail.

### **Monsieur le Professeur Christophe POMEL**

Département de chirurgie oncologique, Centre Jean Perrin

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'apporter votre grande expertise à ce travail.

## REMERCIEMENTS PERSONNELS

### Aux différents services qui m'ont formée,

Merci au **service d'anatomie et de cytologie pathologiques du Centre Jean Perrin**, qui m'a accueillie pour mon premier semestre d'anapath et qui m'a confortée dans le choix de cette spécialité. Merci à toute l'équipe médicale pour votre pédagogie et votre enseignement expert. Merci à Myriam pour ton soutien et ton accompagnement, au multi-tête (les TILs tu connais) ou au bar (tu connais bien aussi).

Merci aux services **d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU de Gabriel Montpied et d'Estaing**, dans lesquels j'ai pu appréhender toute la diversité de l'anapath et me former tout au long de cet internat. Merci aux équipes techniques et aux médecins, riches d'enseignement et de convivialité.

À Camille, ma première co-interne, parfaite collègue et amie, ne change rien.

Merci au service de **l'Oncopole de Toulouse**, au sein duquel j'ai pu apprendre énormément dans une ambiance chaleureuse.

### Merci à ma famille,

À ma sœur, **Florence**, qui compte plus que tout et me connaît mieux que personne. Je suis extrêmement fière et reconnaissante de t'avoir dans ma vie.

À ma **mère**, que j'admire profondément. Merci pour ton éternel soutien, et pour le solide équilibre que tu as toujours su m'apporter, et avec lequel je continue de grandir.

À mon **père**, dont l'ingéniosité et la générosité m'inspirent au quotidien. J'apprends beaucoup à tes côtés et je suis très fière d'être ta fille.

À mes **grands-parents**, que j'espère rendre heureux et fiers.

À la **famille Poques** et à **Marie-Odile**, qui a toujours été présente dans les moments importants. Pour cela, je te remercie chaleureusement.

A ma deuxième famille, **les Moisan** ; et deuxième petite blonde, **Hélène** ; sans qui les étés à Hossegor n'auraient pas eu la même résonance et pendant lesquels j'ai peaufiné mon rôle de grande sœur. Ces moments font partis des plus heureux de ma vie.

### Merci à mes amis,

À **Brice**, merci pour ton précieux soutien et tout le bonheur que tu m'apportes.

À **Célia**, qui a toujours été là pour moi. Je te remercie pour ton amitié et ton soutien permanents malgré les années et la distance. J'ai beaucoup de chance de t'avoir.

À **Julie, Clémence** et **Elsa**, qui sont mes piliers de l'externat. Chaque moment passé ensemble est unique, et d'un réconfort inégalable.

À **Anne**, mon amie, ma collègue, mon alliée dans cette deuxième partie d'internat grâce à qui je passe de précieux moments, à l'hôpital et en dehors. Merci pour ta complicité, ta spontanéité, et ta bonne humeur permanente.

À **tous mes amis de Clermont** et à tous les **Bonnards**, jamais les derniers pour boire un coup, en terrasse, au resto ou sur les pistes ! Merci pour tous ces bons moments et tous ceux à venir.

À Elise et Clotilde, mes dermatojolies préférées.

À Roxane, la pépite de douceur made in Maurice Weiss.

À tous mes **amis Tarbais** et à **Quentin**.

À mes **co-internes** anapath, grâce à qui chaque semestre se déroule dans la bonne humeur et la convivialité la plus efficace.

À ma team Toulousaine pendant l'interCHU. À **Pauline, Christelle** et **Marine**, qui ont surclassé les apéro Garonne ; et tant d'autres ! Merci les filles pour tous ces bons moments. À **Vincent**, le meilleur des coloc', merci pour ton accueil et ta bonne humeur au quotidien.

À mes **co-internes de l'Oncopole de Toulouse**, merci pour tous ces moments de convivialité riches en émotions. J'ai passé un semestre inoubliable avec vous.

# Table des matières

<b>Liste des tableaux, figures et annexes .....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
Etiologie et épidémiologie du cancer du sein triple négatif (CSTN).....	15
Biomarqueurs histologiques au diagnostic .....	16
• Grade SBR et classification TNM .....	16
• Phénotype triple négatif.....	16
• Particularités histologiques des CSTN .....	18
Facteurs histopronostiques après chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) .....	18
• <i>Residual Cancer Burden</i> (RCB) .....	19
• Les lymphocytes infiltrant la tumeur ( <i>tumor-infiltrating lymphocytes</i> , TILs).....	21
Prise en charge des CSTN : actualités et perspectives .....	22
Objectifs de ce travail.....	25
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>25</b>
Sélection des patients .....	25
Evaluation histologique .....	25
Analyse statistique .....	27
<b>RESULTATS.....</b>	<b>28</b>
Caractéristiques des patients .....	28
Valeurs du RCB et du taux de TILs .....	28
Pronostic selon la RCH.....	29
Pronostic selon le RCB.....	30
Pronostic selon le taux de TILs .....	31
Pronostic selon RCB et TILs combinés .....	32
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>32</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>38</b>

# Liste des tableaux, figures et annexes

## Tableaux :

Tableau 1. Classification pTNM des cancers du sein (AJCC 8e édition 2017) .....	42
Tableau 2. Caractéristiques cliniques et histologiques des patients au diagnostic. ....	43
Tableau 3. Répartition du RCB et du taux de TILs. ....	45
Tableau 4. Taux de rechute selon le RCB à 2 ans et 5 ans après chirurgie. ....	46

## Figures :

Figure 1. Outil pour calculer le Residual Cancer Burden. ....	47
Figure 2. Détermination de la cellularité du résidu tumoral après la chimiothérapie néoadjuvante. .	48
Figure 3. Détermination de la cellularité du résidu tumoral après la chimiothérapie néoadjuvante. .	49
Figure 4. Détermination du diamètre de la plus grande métastase ganglionnaire après la chimiothérapie néoadjuvante .....	51
Figure 5. Arbre de sélection des patients avec CSTN traités par CTNA.....	52
Figure 6. Répartition du RCB dans l'ensemble de la cohorte.....	53
Figure 7. Répartition des taux de TILs selon la classe du RCB.....	54
Figure 8. Courbes Kaplan-Meier de la SSR à 2 ans et à 5 ans après chirurgie selon RCH. ....	55
Figure 9. Courbes de Kaplan-Meier de la SSR à 2 ans après chirurgie selon RCB. ....	56
Figure 10. Courbes de Kaplan-Meier de la SSR à 5 ans après chirurgie selon RCB. ....	57
Figure 11. Courbes de Kaplan-Meier de la SSR à 2 ans et à 5 ans après chirurgie selon TILs seuil 10...58	

## Annexes :

Annexe 1. Etapes pour l'évaluation des TILs du stroma.....	59
Annexe 2. : Exemples de différents taux de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), déterminés selon le tutoriel en ligne ( <a href="http://www.tilsinbreastcancer.org">www.tilsinbreastcancer.org</a> ). ....	60
Annexe 3. Etapes de l'analyse des TILs sur pièce opératoire - Exemple .....	61



## Liste des abréviations

CS cancer du sein

CSTN cancers du sein triple-négatif

CTNA chimiothérapie néoadjuvante

EI écart interquartile

HES hématoxyline éosine safran

HER2 *human epidermal growth factor receptor 2*

IC intervalle de confiance

IHC immunohistochimie

Max maximum

Min minimum

PARP poly(ADP-ribose) polymérase

Pts patients

RCB *Residual Cancer Burden*

RCH réponse complète histologique

RE récepteurs aux œstrogènes

RH récepteurs hormonaux

RP récepteurs à la progestérone

SLT structures lymphoïdes tertiaires

SSR survie sans récurrence

THS traitement hormonal substitutif

TILs *tumor infiltrating lymphocytes* - Lymphocytes infiltrant la tumeur

## INTRODUCTION

### **Étiologie et épidémiologie du cancer du sein triple négatif (CSTN)**

Les principaux facteurs de risque de cancer du sein, tous types confondus, sont l'âge, la prédisposition génétique et les antécédents personnels de cancer du sein (CS) ou d'irradiation de la paroi thoracique à fortes doses.

D'autres facteurs de risque étiologiques contribuent spécifiquement à l'apparition des divers sous-types de cancer du sein (1,2). Le rôle de l'exposition hormonale aux œstrogènes (puberté précoce, ménopause tardive, traitement hormonal de la ménopause, obésité) est un facteur de risque bien connu d'apparition de cancers du sein hormono-sensibles (3). Tandis qu'un âge jeune à la première grossesse, un nombre d'enfants élevé et un âge précoce à la ménopause semblent plutôt associés au risque de développer CSTN (4).

Le CSTN représente environ 15% des carcinomes mammaires diagnostiqués au stade précoce dans la population caucasienne, et jusqu'à 25% chez les femmes d'origine africaine. En France, il est responsable de 25% des décès liés au cancer du sein (5).

Comparé aux autres sous-types de carcinomes mammaires, le CSTN survient chez des femmes plus jeunes. Il est plus souvent associé à une prédisposition héréditaire liée à une mutation constitutionnelle du gène *BRCA1* (6).

Le CSTN a un pronostic sombre avec une médiane de survie globale au stade métastatique de 15 à 18 mois, et un taux de mortalité de l'ordre de 80% à 5 ans après le diagnostic (7).

## **Biomarqueurs histologiques au diagnostic**

Le rôle des paramètres histopronostiques est de fournir des indications sur l'agressivité de la tumeur afin d'évaluer le risque de rechute locale ou métastatique et d'adapter au mieux le traitement tout au long de la prise en charge.

- Grade SBR et classification TNM

Au moment du diagnostic, les paramètres histologiques pronostiques sont le stade TNM avec la taille tumorale (cT/pT) et le statut ganglionnaire (cN/pN) (**Tableau 1**), le type histologique, la présence ou non d'embolies vasculaires et le grade histologique déterminé par le score de Scarff-Bloom et Richardson (SBR), modifié par Elston et Ellis (8).

Les quatre marqueurs systématiquement analysés au diagnostic d'un cancer du sein sont l'index de prolifération Ki67, l'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP), et le statut de HER2. Ils sont appréciés de manière semi-quantitative en immunohistochimie et permettent de définir le sous-type moléculaire et de prédire la sensibilité aux traitements ciblés (anti-œstrogènes, anticorps/inhibiteurs ciblant HER2) mais également de donner l'indication pour réaliser des tests de signature moléculaire multigéniques pronostiques.

- Phénotype triple négatif

La classification moléculaire intrinsèque selon le consensus de Saint-Gallen 2013, définit quatre sous-types moléculaires de CS, de pronostics différents (9) répartis comme suit :

- Luminal A : RE+ , RP+ ; HER2- ; Ki67 faible (< 20%)
- Luminal B : RE+, RP+/- ; HER2+/- ; Ki67 élevé (≥ 20%)

- HER2 enrichi : HER2+, RE-, RP-
- Triple négatif : RE-, RP-, HER2-

En pratique, c'est cette classification établie par immunohistochimie qui servira à guider la prise en charge thérapeutique, en association aux critères standards que sont l'âge, la taille tumorale, le volume mammaire, le grade et le statut ganglionnaire.

Le CSTN est caractérisé par l'absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) ainsi que par l'absence de surexpression/amplification du gène *ERBB2*, codant pour la protéine HER2. Ainsi, le CSTN ne comporte pas de cible thérapeutique connue, ce qui le rend non-éligible aux thérapies antihormonales (Tamoxifène® ou inhibiteurs de l'aromatase) et à la thérapie ciblée anti-HER2 par trastuzumab (Herceptin®).

Pour les récepteurs hormonaux (RH), le résultat de l'examen immunohistochimique (IHC) (positif ou négatif) est exprimé par le pourcentage de cellules tumorales positives, et leur intensité de marquage, selon le score d'Allred. Dans les essais cliniques, le seuil de <1% de cellules tumorales exprimant les RE et les RP est utilisé pour définir le statut triple négatif (10), tandis qu'en pratique, et en particulier en France, le seuil de <10% est encore en vigueur (11).

Concernant le statut de HER2, l'interprétation immunohistochimique suit les recommandations de l'ASCO-CAP et de GEPICS (12,13). Une tumeur est considérée comme HER2 négative lorsque le marquage immunohistochimique est coté 1+ ou 0 ; ou lorsque qu'elle est considérée *ERBB2* non amplifiée en hybridation *in situ* en cas d'un marquage immunohistochimique coté 2+.

- Particularités histologiques des CSTN

La majorité des CSTN sont des carcinomes infiltrants de type non spécifique, de haut grade. On observe fréquemment une architecture solide associée à la présence de nécrose, dite en « carte de géographie ». L'activité mitotique est généralement très élevée, souvent supérieure à 80 %.

Cependant, les cancers du sein triples négatifs peuvent présenter un large spectre de morphologies différentes et des sous-types histologiques rares existent (14). Certains sont considérés de bon pronostic (carcinome adénoïde kystique, carcinome apocrine, carcinome avec aspects médullaires), d'autres présentent une évolution nettement plus sombre (carcinome métaplasique).

Les CSTNs sont un groupe de tumeurs très hétérogènes, tant sur le plan histologique et moléculaire, que sur le plan clinique.

### **Facteurs histopronostiques après chimiothérapie néoadjuvante (CTNA)**

Après traitement par CTNA, la pièce opératoire (le sein et/ou les ganglions axillaires) peut comporter ou non un résidu carcinomateux invasif. L'absence de ce résidu définit le statut de réponse complète histologique (RCH). En revanche, l'appréciation du résidu tumoral ne se limite pas à sa présence ou son absence. En effet, l'analyse détaillée de la pièce opératoire fournit des informations cruciales utiles à la prise en charge adjuvante des patientes atteintes de CSTN (15,16).

- *Residual Cancer Burden* (RCB)

Lorsque des cellules tumorales viables sont présentes, elles peuvent présenter des degrés divers d'altérations morphologiques engendrées par la chimiothérapie et corrélées au degré de sensibilité de la tumeur. Le plus souvent, on observe une diminution de la cellularité tumorale, formant ainsi plusieurs foyers carcinomateux dispersés au sein d'un fond fibreux, qui constitue le lit tumoral.

La taille (ypT) et la cellularité des foyers carcinomateux infiltrants résiduels, la présence et la proportion de carcinome in situ associé, le statut ganglionnaire (ypN) et la taille de la plus grande métastase ganglionnaire sont les paramètres servant à quantifier la charge tumorale résiduelle à travers le score *Residual Cancer Burden* (RCB). Ce score est un marqueur histopronostique de CS connu depuis 2007, permettant d'évaluer le risque de rechute métastatique et de prédire la survie à long terme de façon fiable et validé cliniquement. Le RCB a notamment permis de révéler que le pronostic des patientes sans RCH mais avec un petit résidu tumoral après CTNA est comparable avec celui des patientes avec RCH (17–20). Ces données suggèrent que le traitement de ces deux catégories de patientes pourrait être identique.

Dans la mesure ou l'évaluation du score RCB est basé sur la présence et la quantification du résidu tumoral, un échantillonnage macroscopique précis et orienté est indispensable. C'est pourquoi la collaboration multidisciplinaire et la corrélation avec les aspects cliniques et radiologiques sont essentielles.

Le RCB est calculé grâce au site internet du centre anti-cancer MD Anderson ([http://www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB)) qui détaille la méthode d'évaluation du résidu tumoral après CTNA, et a mis au point le *RCB calculator* (**figure 1**). C'est un score continu mais il est exprimé selon trois catégories, RCB 1, RCB 2 ou RCB 3, proportionnellement à la maladie

résiduelle (minimale, modérée, étendue, respectivement). Le RCB score 0 correspond à la RCH. **La figure 2** montre les étapes de mesure de la taille de la tumeur résiduelle par le pathologiste pour la détermination du RCB. Cette analyse débute lors de la prise en charge macroscopique qui permet l'identification du lit tumoral (**figure 2a**), et se poursuit par l'analyse microscopique qui permet la mesure définitive, sur coupes histologiques colorées en HES, correspondant à l'échantillonnage du lit tumoral macroscopiquement repéré. Dans le cas où la détermination du RCB se fait de façon rétrospective, et donc sans mesure macroscopique préalablement disponible, le pathologiste reconstitue le lit tumoral en utilisant les lames des coupes tissulaires colorées par hématoxyline-éosine-safran (HES) et détermine les deux dimensions de la tumeur résiduelle (d1 et d2) comme montré sur la **figure 2b**. La cellularité du résidu tumoral est déterminée selon le schéma représenté sur la **figure 3 (a et b)**. La méthode de mesure du diamètre de la plus grande métastase ganglionnaire est présentée sur la **figure 4**.

Le RCB est donc un système standardisé qui intègre la réponse histologique dans le sein et dans les ganglions lymphatiques régionaux (21). Ce dernier fait l'objet de nombreuses publications (17,22–34). Néanmoins, le RCB n'est encore introduit ni en pratique courante de tous les laboratoires d'anatomo-pathologie, ni en formation standard des pathologistes. Le RCB est le score recommandé par de nombreux essais thérapeutiques pour évaluer la réponse au traitement néoadjuvant, et pour un bon nombre de pathologistes et oncologues médicaux, il est préférable d'utiliser le score RCB plutôt que le statut RCH (35). Dans un objectif d'amélioration et de personnalisation de la prise en charge des patientes ayant un résidu tumoral après CTNA, les études récentes ont évalué les combinaisons du RCB avec d'autres paramètres histopronostiques, tels que le taux de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs).

- Les lymphocytes infiltrant la tumeur (*tumor-infiltrating lymphocytes*, TILs)

Les TILs sont les cellules immunes mononuclées retrouvées au sein de la tumeur et elles sont le reflet de la réponse immunitaire de l'hôte contre les cellules tumorales. En fonction de la topographie de cet infiltrat immun, on distingue les TILs stromaux (au sein du stroma), les TILs intra-tumoraux (au sein des amas carcinomateux), les TILs périphériques (au niveau du front d'invasion tumoral) et les structure lymphoïdes tertiaires (SLT) qui sont des follicules lymphoïdes adjacents à la tumeur (36).

Au cours de la dernière décennie, la densité des TILs stromaux est le biomarqueur le mieux développé qui a suscité l'intérêt de plusieurs équipes. Un taux élevé de TILs est associé à une meilleure réponse à la CTNA (18,37–39) et leur profil phénotypique semble également avoir un impact sur le pronostic (40,41).

La quantification des TILs suit les recommandations émises par le groupe international de travail sur les biomarqueurs pour l'immuno-oncologie (36). Les étapes d'évaluation sont détaillées dans **l'annexe 1**.

En pratique, l'évaluation des TILs doit se faire sur des coupes tissulaires en coloration standard (HES) à un grossissement de 20-40× sur le bloc tumoral le plus représentatif. Les TILs doivent être dans le stroma entre les amas carcinomateux, et seuls les éléments mononuclées (lymphocytes et plasmocytes) doivent être pris en compte dans la quantification.

Le taux de TILs, exprimé en pourcentage, correspond à la surface de stroma occupée par les TILs, par rapport à la surface de stroma totale. Les TILs situés au sein des amas carcinomateux, les TILs périphériques et les SLT avec centres germinatifs sont la manifestation d'une réponse immunitaire active, mais ils ne doivent pas être inclus dans l'évaluation des TILs stromaux.



Par ailleurs, la composante stromale d'une tumeur est extrêmement variable. Elle peut être hautement cellulaire avec des fibroblastes proéminents, ou au contraire minoritaire ou hyalinisée (collagénique et peu cellulaire). De même, l'infiltrat en TILs n'est pas toujours homogène au sein du résidu tumoral, ce qui rend leur quantification parfois délicate. Dans ce cas-là, c'est la moyenne sur l'ensemble de la zone examinée qui sera prise en considération.

Salgado et al. ont fourni des outils de standardisation accessibles sur le site <https://www.tilsinbreastcancer.org/>, visant à aider le pathologiste à calibrer son évaluation et à favoriser la reproductibilité inter et intra-opérateur (**Annexe 2**). Cette équipe a émis les recommandations pour l'évaluation des TILs sur biopsies et aussi sur pièces opératoires après CTNA (42). Elles suivent les mêmes étapes, néanmoins, les recommandations sur pièces opératoires insistent sur les principes d'évaluation des TILs dans tout le lit tumoral et sur l'estimation de la moyenne en cas d'une distribution hétérogène, comme montré en exemple en **Annexe 3**.

L'importance des TILs dans la littérature est croissante pour le CSTN, et leur quantification est devenue un outil indispensable en pathologie mammaire (43,44).

### **Prise en charge des CSTN : actualités et perspectives**

Selon les directives de l'ESMO, la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA), basée sur une combinaison anthracycline/taxane, est recommandée pour tous les cancers du sein triples négatifs précoces de plus de 0,5 cm, à l'exception de certains sous-types histologiques spécifiques (45).

La CTNA a pour objectif de diminuer la charge tumorale en favorisant une chirurgie conservatrice, voire en menant à la disparition complète de la tumeur, confirmée histologiquement (RCH).

En phase adjuvante, l'indication de chimiothérapie est conditionnée par la présence de résidu tumoral. Pour ces cas, en association avec la radiothérapie adjuvante, un traitement par 6 à 8 cycles de capécitabine est recommandé indépendamment du score RCB ou du taux de TILs (46).

L'absence de récepteurs hormonaux ou d'amplification du gène de la protéine HER2, entraîne des options thérapeutiques ciblées limitées. Pour cette raison, les CSTNs ont longtemps souffert d'une définition purement négative, mais les classifications moléculaires de ces dernières années ont permis de comprendre, non seulement qu'ils étaient un groupe hétérogène de tumeurs, mais ont aussi permis d'ouvrir la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques plus personnalisées.

Les CSTN qui se développent dans un contexte de mutation constitutionnelle des gènes *BRCA* présentent des anomalies de la recombinaison homologue. L'identification de cette mutation est indispensable pour orienter les patientes vers un traitement par inhibiteur de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), car l'olaparib et le talazoparib bénéficient actuellement d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Alors que les cancers du sein ne font pas partie des tumeurs solides les plus immunogènes, certains CSTNs sont riches en TILs, expriment PD-L1 (environ 40 %) ou ont une charge mutationnelle tumorale élevée, ouvrant la voie aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Dans ce contexte et suite à l'essai KEYNOTE (47), le pembrolizumab a été approuvé en première ligne métastatique en association avec une chimiothérapie (48).

Malgré l'émergence de nouvelles thérapeutiques, le cancer du sein triple négatif reste le plus agressif des sous-types moléculaires de cancer du sein, dû à sa forte capacité métastatique.

En raison de l'évolution clinique hétérogène et défavorable des CSTNs, il est nécessaire d'affiner la stratégie adjuvante dans ce cancer.

Le score *RCB* et les taux de TILs se sont avérés être deux nouveaux biomarqueurs qui permettent de mieux stratifier le pronostic des CSTN traités par CTNA. En effet, la mesure du RCB a permis de montrer que les patientes sans RCH mais avec un faible score de RCB (classe RCB 1) présentent un pronostic semblable aux patientes avec RCH, et pourraient être exemptées de chimiothérapie adjuvante (22).

De plus, des recherches approfondies au cours des dix dernières années ont démontré le rôle important de la réponse immunitaire systémique et locale dans l'évolution clinique du cancer, dont les TILs sont le reflet direct. Dans le CSTN, un nombre élevé de TILs avant et après la CTNA est associé à un meilleur pronostic (42).

Plusieurs équipes ont récemment tenté de combiner l'évaluation du RCB et des TILs afin d'affiner le pronostic post-CTNA du CSTN. Cependant, de telles études sont encore rares, les approches et les groupes étudiés sont hétérogènes, et n'ont pas encore permis de définir précisément si et comment la combinaison de ces deux paramètres (RCB et TILs) peut fournir des informations supplémentaires par rapport à la valeur pronostique individuelle de chacun.

## **Objectifs de ce travail**

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer la valeur pronostique du RCB, du taux de TILs et, éventuellement, de leur combinaison, sur une cohorte monocentrique rétrospective de CSTNs traités par chimiothérapie néoadjuvante, sans traitement adjuvant autre que la radiothérapie standard.

## **MATERIEL ET METHODES**

### **Sélection des patients**

Les données cliniques ont été extraites de la base de données des CSTN du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand. Nous avons sélectionné rétrospectivement les patients atteints d'un CSTN non métastatique, non inflammatoire, traités par CTNA de type anthracyclines/taxanes, entre le 01/01/2008 et le 31/12/2020.

Au total, 172 patientes ont été incluses selon le schéma représenté sur la **figure 5**.

### **Evaluation histologique**

Le statut triple négatif des tumeurs résiduelles était déterminé par IHC pour les récepteurs hormonaux (RE et RP), et par immunohistochimie suivi de fluorescence par hybridation *in situ* (FISH) pour HER2 si le test en IHC était équivoque (score 2+).

Pour les récepteurs hormonaux, un statut négatif était défini par un marquage nucléaire de < 10 % des noyaux des cellules tumorales, quel que soit l'intensité (11).

Le statut HER2 était considéré négatif pour des scores 0 et 1+ en IHC ou en cas d'absence d'amplification en FISH (réalisée pour tout score 2+ en IHC), selon les recommandations du GEPFICS (13).

Seuls les résidus tumoraux avec le statut triple négatif ont été inclus dans l'étude.

La réponse complète histologique (RCH) était définie par l'absence de tout résidu tumoral invasif dans la pièce opératoire de mammectomie partielle ou totale et dans les ganglions (ypT0/Tis N0).

La détermination du RCB et du taux de TILs étaient effectuée sur coupes tissulaires des pièces opératoires colorées en coloration standard par hématoxyline-éosine-safran (HES).

Le RCB était calculé via le *RCB calculator* du site internet du centre anti-cancer MD Anderson, permettant de classer en trois catégories la maladie résiduelle : RCB 1, 2 et 3. La catégorie 0 correspondait à la RCH. Le RCB a été déterminé en simple lecture (N LACRAMPE), en concertation pour les cas difficiles avec deux pathologistes séniors (M KOSSAÏ, N RADOSEVIC-ROBIN).

Le taux des TILs a été déterminé en suivant les étapes des recommandations de *l'International Biomarkers in Oncology Working Group* (36,42) et exprimés de façon continue en pourcentage, avec des valeurs de 0%, 1%, 5%, 10%, puis par incréments de 10%. Le taux de TILs a été déterminé seulement sur les pièces opératoires ayant un résidu tumoral mammaire. L'évaluation des TILs a été faite en double lecture (N LACRAMPE et M KOSSAÏ), en concertation au microscope multi-tête avec N RADOSEVIC-ROBIN.

Le terme de cancer du sein à prédominance lymphocytaire (CSPL), couramment utilisé pour décrire les tumeurs qui contiennent "plus de lymphocytes que de cellules carcinomateuses" était retenu pour les résidus tumoraux contenant  $\geq 50\%$  de TILs (49).

### **Analyse statistique**

L'objectif primaire de notre étude était d'évaluer l'impact du RCB et du taux de TILs sur la survie sans récurrence (SSR) à 2 ans et à 5 ans après chirurgie, définie par l'absence de toute récurrence locale, contralatérale ou à distance, vérifiée histologiquement ou avérée radiologiquement. La SSR était mesurée en mois depuis la date de chirurgie jusqu'à la date de la première rechute ou le décès.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les taux de rechute à 2 ans et à 5 ans après chirurgie.

Pour les analyses de survie, le modèle de régression de Cox était utilisé.

La relation entre le score RCB et la SSR était modélisée par des courbes de Kaplan-Meier montrant RCB 0 vs RCB 1 vs RCB 2 vs RCB 3 (RCB 0.1.2.3), puis par groupement RCB 0-1 vs RCB 2 vs RCB 3 (RCB 01.2.3).

Le taux des TILs était analysé comme une variable continue avec des valeurs de 0%, 1%, 5%, 10% puis par incréments de 10% ; et comme une variable discontinue avec des valeurs seuils définies de 5% et 10%. Des courbes de Kaplan-Meier ont été générées pour illustrer la différence de SSR à 2 ans après chirurgie selon des valeurs seuils du taux de TILs de 5% et 10% ( $\leq 10\%$  vs  $>10\%$  et  $\leq 5\%$  vs  $>5\%$ ).

L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel R, version 4.1.0 (R-Project, GNU GPL, <http://cran.r-project.org/>). La valeur statistiquement significative retenue était  $p < 0.05$ .

## RESULTATS

### Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques cliniques et histologiques au moment du diagnostic sont regroupées dans le **tableau 2**.

La cohorte était constituée de 172 patientes, présentant principalement des tumeurs cT1 ou cT2 (80,3%) dont la plupart étaient sans atteinte ganglionnaire cN0 (65,7%). Elles correspondaient majoritairement à des carcinomes infiltrant de type non spécifique (CINS) (98,8%) de grade histologique intermédiaire ou haut (41,7% et 56% respectivement). La majorité des patientes ont été traitées par une CTNA de type anthracyclines/taxanes (80,8%). Le suivi médian était de 49 mois. Le taux de RCH était de 32,5 % (n=56).

Le taux de rechute global de la cohorte était de 21,5% (n=37) dont 67,6% de métastases à distance, suivies par 27% de rechutes locales et 16,2 % de rechutes controlatérales. Il y avait 4 cas (2.3%) de rechute au sein du groupe RCH, et 33 cas (19.1%) dans le groupe non-RCH.

### Valeurs du RCB et du taux de TILs

Les RCB et les taux de TILs quantifiés sur résidus tumoraux après CTNA sont reportés dans le **tableau 3**.

Le RCB et les TILs ont été évalués sur 172 (100%) et 104 (60,4%) cas respectivement. Ainsi, 104 pièces opératoires ont pu bénéficier de l'analyse du RCB et des TILs à la fois.

Cinquante-six patientes (32,6%) montraient une RCH, équivalente au RCB 0, tandis que 116 présentaient une maladie résiduelle après CTNA.

La plupart des résidus tumoraux étaient classés dans le groupe RCB 2 (n= 71 ; 41,3%), suivi par le groupe RCB 1 (n=25 ; 14,5%) et le RCB 3 (n=20 ; 11,6%) (**figure 6**).

La valeur médiane des TILs était de 15% (EI 5 – 30). Le taux de TILs de 10 – 29% a été le plus fréquent (29,8%), suivi par le taux de 0 – 4% (23,1%). Il y avait 19 résidus tumoraux (18,2%) qualifiés comme CSPL (taux de TILs de 50 – 100%) (**tableau 3**). Les fréquences des taux 0 – 9%, 10 – 29% et > 30% ont été similaires (36,6%, 29,8% et 33,6%, respectivement).

La répartition des TILs selon le groupe RCB est illustrée sur la **figure 7**.

Dans le groupe RCB 1 (n=25), les TILs étaient répartis comme suit : 0 - 4% (n=5, 20,8%), 5 – 9% (n=2, 8,3%), 10 – 29% (n=1, 4,1%), 30 – 49% (n=5, 20,8%), 50 – 100% (n=3, 12,5%).

Dans le groupe RCB 2 (n=71), les TILs étaient répartis comme suit : 0 - 4% (n=18, 25,3%), 5 – 9% (n=6, 8,4%), 10 – 29% (n=22, 30,9%), 30 – 49% (n=10, 14%), 50 – 100% (n=12, 16,9%).

Dans le groupe RCB 3 (n=20), les TILs étaient répartis comme suit : 0 - 4% (n=1, 5%), 5 – 9% (n=6, 30%), 10 – 29% (n=8, 40%), 30 – 49% (n=1, 5%), 50 – 100% (n=4, 20%).

Les CSPL représentaient 18,2 % (n=19) de l'ensemble des résidus tumoraux, distribués comme suit : 2,9% (n=3) dans le groupe RCB 1 ; 11,5% (n=12) dans le groupe RCB 2 ; 3,8 % (n=4) dans le groupe RCB 3.

### **Pronostic selon la RCH**

La SSR à 2 ans après chirurgie des patientes avec RCH a été statistiquement significativement meilleur que la SSR des patientes sans RCH (92,0% vs 70,9%, RCH vs non-RCH respectivement, p=0.0019) (figure 8a). Le même niveau de différence entre ces deux groupes a été observé à 5 ans après la chirurgie (92,0% vs 60,4%, RCH vs non-RCH, respectivement) (figure 8b).



## Pronostic selon le RCB

A 2 ans après chirurgie, la SSR était significativement meilleure dans les groupes RCB 0 (89.9% [IC95% 80.7 – 100]) ou RCB 1 (85.1% [IC95% 70.8 – 100]), par rapport au groupe RCB 3 (37.6% [IC95% 20.1 – 70.1]) ( $p < 0,001$ ) (**figures 9a et 9b**).

La SSR dans le groupe RCB 2 (77.1% [IC95% 67.09 – 88.6]) a été significativement meilleure que celle du groupe RCB 3 (37.6% [IC95% 20.1 – 70.1]) ( $p < 0,001$ ) (**figures 9a et 9b**).

Il a été observé une tendance ( $p = 0,071$ ) d'une baisse de la SSR dans le groupe RCB 2 par rapport aux groupes RCB 0, RCB 1, et RCB 0+1, néanmoins cette différence de SSR n'a pas atteint le seuil significatif statistique (**figure 9a et 9b**). Il n'y avait aucune différence de SSR à 2 ans entre les groupes RCB 0 et RCB 1.

A 5 ans après chirurgie, les différences en SSR entre les groupes de RCB ont été pratiquement les mêmes qu'à 2 ans après la chirurgie : la SSR était significativement meilleure dans les groupes RCB 0 (89.9% [IC95% 80.7 – 100]), RCB 1 (62.7% [IC95% 41.4 – 94.7]) et RCB 0+1 (76.5% [IC95% 62.4 – 93.7]) par rapport au groupe RCB 3 (28.2% [IC95% 12.1 – 65.4]),  $p < 0,001$  (**figures 10a et 10b**).

La SSR dans le groupe RCB 2 (71.3% [IC95% 59.8 – 85.1]) a demeuré significativement meilleure par rapport au groupe RCB 3 (28.2% [IC95% 12.1 – 65.4]) ( $p < 0,001$ ) (**figures 10**). En revanche, la tendance d'une baisse de la SSR dans le groupe RCB 2 par rapport aux groupes 0 et 1, observée à 2 ans après la chirurgie, s'est estompée à 5 ans ( $p = 0,15$ , figure 10b). Nous avons noté que la courbe de SSR du groupe RCB 1, pratiquement superposable à la courbe

RCB 0 (RCH) pendant les 2 ans après la chirurgie (**figure 9a**), s'est visiblement rapprochée de la courbe de SSR du groupe RCB 2, entre 2 ans et 5 ans après la chirurgie (**figure 10a**).

Pour mieux comprendre les différences de SSR entre les groupes RCB, nous avons aussi analysé les différences en taux de rechute à 2 ans et à 5 ans après chirurgie entre ces sous-populations de patientes.

Les taux de rechute selon les groupes RCB sont présentés dans le **tableau 4**.

En accord avec les courbes de survie (**figures 9 et 10**), nous avons observé que le taux de rechute à 2 ans était similaire au taux de rechute à 5 ans dans les groupes RCB 0, 2 et 3, tandis que dans le groupe RCB 1 ce taux a doublé à 5 ans par rapport à 2 ans.

### **Pronostic selon le taux de TILs**

Dans cette cohorte, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative de SSR à 2 ans ou 5 ans après chirurgie, quel que soit le seuil utilisé. Les seuils testés ont été 0% (TILs absents vs présents), 5% (TILs 0-5% vs TILs > 5%), 10% (TILs  $\leq$  10% vs > 10%), 30% (TILs  $\leq$  30% vs TILs > 30%) et 50% (TILs  $\leq$  50% vs > 50%). A titre d'exemple, les **figures 11a et b** présentent les résultats obtenus utilisant le seuil de 10%.

## **Pronostic selon RCB et TILs combinés**

Après avoir obtenu la non-séparation significative de la cohorte totale en groupes de SSR selon le taux de TILs, nous n'avons pas pu entreprendre l'analyse de la valeur pronostique de ces paramètres combinés, comme cela a été fait par exemple dans le travail de Luen et al (18). De plus, la faible différence de SSR entre les groupes RCB 2 et RCB 0/1 nous a imposé en priorité d'investiguer les raisons d'un tel résultat.

## **DISCUSSION**

Dans cette étude, nous avons confirmé le très faible taux de SSR de la classe RCB 3 comparée aux autres classes RCB, conformément à l'étude princeps de Symmans (17). Le taux de SSR à 5 ans de la classe 3 du RCB retrouvé dans notre cohorte (28,2%) est comparable au taux de la même classe dans la sous-cohorte de Symmans sans hormonothérapie adjuvante (26,0%). Néanmoins, notre étude diffère de celle de Symmans au niveau des classes RCB 1 et 2. Le taux de SSR de notre classe RCB 2 est plus haut (76,5%) que celui de la classe RCB 2 de Symmans (62%), tandis que le taux de SSR à 5 ans de notre classe RCB 1 est plus bas (62,7%) que le taux de la même cohorte de Symmans (76,5%). De façon intéressante, la répartition du nombre de cas dans les classes RCB 0 et 1 était sensiblement superposable dans ces deux études. Dans notre étude, la part de RCH (RCB 0) était de 33% (vs 35% dans l'étude de Symmans), et celle de RCB 1 était de 14% (vs 15%). Cependant, nous avons eu un peu plus de cas de RCB 2 (41,5%) par rapport à la cohorte de Symmans (33%) et moins de RCB 3 (12% versus 17% de Symmans).

Le résultat le plus surprenant de notre étude était l'absence de différence statistiquement significative de SSR entre les groupes RCB 0-1 et RCB 2. Autrement dit, notre groupe RCB 2 avait un pronostic étonnamment bon, qui se rapprochait du pronostic des groupes 0 et 1, surtout dans la période entre 2 ans et 5 ans après la chirurgie. En revanche, nous avons pu observer tout de même une tendance pronostique plus péjorative pour le groupe RCB 2 par rapport aux autres groupes 0 et 1 dans les 2 ans après chirurgie. Cela pourrait s'expliquer en partie par la survenue de plus de rechutes dans le groupe RCB 1 entre 2 ans et 5 ans après la chirurgie, que dans les groupes RCB 0 et 2.

Les autres raisons ayant mené à cette similitude de SSR entre les groupes RCB 0, 1 et 2 de notre cohorte demeurent inconnues et doivent faire l'objet d'une investigation détaillée. L'une des raisons est certainement le caractère rétrospectif de l'étude et le biais de sélection qui a dû avoir lieu. Cependant, nos sous-groupes RCB 0-1 et RCB 2 ont été comparables au niveau de la taille (80 pts dans le groupe RCB 0-1 et 72 pts dans le groupe RCB 2). Une explication potentielle du comportement similaire des RCB 0-1 et RCB 2 pourrait se trouver sur la **figure 7**, où l'on voit que le groupe RCB 2 a visiblement plus de cas avec 10-29% de TILs que le groupe RCB 0-1. La différence entre les deux groupes en TILs >30% n'est pas aussi marquante, néanmoins le fait que les RCB 2 avaient souvent des TILs entre 10% et 29% nous fait supposer que leur immunité anti-tumorale aurait pu être plus efficace que dans les groupes RCB 2 des autres études.

Il reste à analyser en détails les autres axes de comparaison entre les cas de RCB 2 et les cas de RCB 0-1, non seulement au niveau de l'infiltrat immunitaire mais aussi au niveau des caractéristiques histologiques avant et après la chimiothérapie néoadjuvante. Il serait

également important de pouvoir comparer notre cohorte du groupe RCB 2 avec les cohortes externes, traitées de façon similaire que la nôtre.

Une autre observation surprenante de cette étude a été l'incapacité du taux de TILs à réaliser la séparation quelconque de patientes au niveau de la SSR. Notre hypothèse principale est le manque de puissance de l'étude, mettant en cause le faible effectif. La plupart des études qui ont montré une valeur pronostique de l'infiltrat lymphocytaire des résidus tumoraux dans le CSTN après CTNA, avaient un effectif de plus de 200 résidus tumoraux (non-RCH) qui provenaient d'études cliniques (18,39). Dans ce contexte, le cadre de l'étude et la quantité de matériel disponible permettent d'obtenir des cohortes plus grandes et plus homogènes que dans notre étude rétrospective, alimentée par des cas de la vie réelle (hors essais clinique).

Parmi les actions à faire pour améliorer, si possible, la valeur pronostique de TILs dans cette cohorte, nous proposons, avant tout une relecture/re-détermination du taux de TILs par des pathologistes séniors de l'équipe, pour vérifier l'exactitude des données générées.

Ensuite il reste à évaluer l'association avec la SSR de plusieurs autres paramètres liés aux TILs que nous avons déterminés mais pas utilisés dans cette étude (le sous-type immuno-morphologique / Inflammé, exclu, désert / la différence entre le taux de TILs avant et après CTNA, la présence de structures lymphoïdes tertiaires).

Finalement, l'analyse statistique pourrait se faire par groupes de valeurs de TILs et pas en utilisant un seul seuil. Nous proposons de tester cette approche après avoir vu que dans notre cohorte il existe un assez bon équilibre au niveau du nombre de cas, entre les TILs 0-9%, 10-29% et >30%. Il serait intéressant de comparer les SSR entre ces groupes, par exemple.

Le microenvironnement immunitaire fait l'objet de nombreuses perspectives de recherche quant à l'utilisation des TILs comme biomarqueurs pronostiques, mais également du score CPS à visée théranostique avec l'émergence de l'immunothérapie dans le cancer mammaire (47). Néanmoins, les approches et les technologies utilisées dans l'évaluation des TILs génèrent des résultats souvent de valeur, mais difficilement comparables entre les études, du fait de différences au niveau du traitement ou des supports technologiques utilisés pour l'évaluation des TILs. L'estimation de la quantité de TILs sur coloration standard HES est une première approche, qui se retrouve confrontée à ses propres limites (50).

Il faut désormais s'attendre, en particulier dans le cadre de projets de recherche sur de nouveaux biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie, à devoir élargir l'évaluation des TILs à la caractérisation de leurs sous-populations (TILs cytotoxiques/effecteurs, régulateurs de mémoire, etc). Ces estimations plus détaillées apportent davantage d'information sur le potentiel évolutif d'une tumeur, quel que soit le moment de l'analyse (avant/après le traitement).

Dorénavant, l'évaluation du RCB et des TILs font partie des paramètres indispensables à la pratique de la pathologie mammaire, à fortiori au cours d'essais cliniques sur le CSTN, mais de plus en plus en pratique courante. En effet, ils sont le reflet de la réponse tumorale à la chimiothérapie, d'une part de façon quantitative estimée par le RCB, d'autre part de façon qualitative par l'infiltration en TILs qui est le reflet de la réponse immune dirigée contre la tumeur.

En conclusion, nous avons confirmé la très faible SSR du RCB-3. Cette étude a probablement manqué de puissance et d'homogénéité de cohorte pour pouvoir montrer les associations entre RCB < 3, TILs et SSR. Néanmoins, elle conforte le rôle décisif de l'examen anatomopathologique en situation néoadjuvante et permet d'insister sur les points clés et les enjeux de la mesure du RCB et des TILs dans le CSTN.

## CONCLUSION

Nous avons confirmé la très faible SSR du RCB-3. L'étude a probablement manqué de puissance et d'homogénéité pour associer RCB<3, TILs et SSR. Cependant, le RCB et les TILs sont des paramètres histologiques incontournables lors d'études clinico-biologiques du CS.

Clermont-Ferrand, le  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le  
Le Président du Jury

PRE RENAULT LUORA



## Références bibliographiques

1. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2014;144(1):1-10.
2. Ellingjord-Dale M, Vos L, Tretli S, Hofvind S, Dos-Santos-Silva I, Ursin G. Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Res.* 23 janv 2017;19(1):10.
3. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer.* 10 févr 2009;100(3):538-44.
4. Chen L, Li CI, Tang M-TC, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, et al. Reproductive Factors and Risk of Luminal, HER2-Overexpressing, and Triple-Negative Breast Cancer Among Multiethnic Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* sept 2016;25(9):1297-304.
5. Hwang K-T, Kim J, Jung J, Chang JH, Chai YJ, Oh SW, et al. Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: a population-based study using SEER database. *Clin Cancer Res.* 17 déc 2018;clincanres.2782.2018.
6. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1 févr 2015;33(4):304-11.
7. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European Journal of Cancer.* juin 2018;96:17-24.
8. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* nov 1991;19(5):403-10.
9. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 11 sept 2001;98(19):10869-74.
10. Eiermann W, Bergh J, Cardoso F, Conte P, Crown J, Curtin NJ, et al. Triple negative breast cancer: Proposals for a pragmatic definition and implications for patient management and trial design. *The Breast.* févr 2012;21(1):20-6.
11. [Recommendations for the immunohistochemistry of the hormonal receptors on paraffin sections in breast cancer. Update 1999. Group for Evaluation of Prognostic Factors using Immunohistochemistry in Breast Cancer (GEFPICS-FNCLCC)]. *Ann Pathol.* sept 1999;19(4):336-43.
12. 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. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 1 nov 2018;142(11):1364-82.

13. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Roger P, Treilleux I, Valent A, et al. Mise à jour 2014 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France. *Annales de Pathologie*. oct 2014;34(5):352-65.
14. Borri F, Granaglia A. Pathology of triple negative breast cancer. *Seminars in Cancer Biology*. juill 2021;72:136-45.
15. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*. sept 2015;28(9):1185-201.
16. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. août 2016;13(8):487-503.
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*. 1 avr 2017;35(10):1049-60.
18. Luen SJ, Salgado R, Dieci MV, Vingiani A, Curigliano G, Gould RE, et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 1 févr 2019;30(2):236-42.
19. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, et al. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer*. 28 déc 2017;17:888.
20. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. janv 2015;26(1):75-80.
21. Bossuyt V, Symmans WF. Standardizing of Pathology in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. oct 2016;23(10):3153-61.
22. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1 oct 2007;25(28):4414-22.
23. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential Response to Neoadjuvant Chemotherapy Among 7 Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*. 1 oct 2013;19(19):5533-40.
24. Telli ML, Timms KM, Reid J, Hennessy B, Mills GB, Jensen KC, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 août 2016;22(15):3764-73.
25. Campbell JI, Yau C, Krass P, Moore D, Carey LA, Au A, et al. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat*. août 2017;165(1):181-91.

26. Echavarria I, López-Tarruella S, Picornell A, García-Saenz JÁ, Jerez Y, Hoadley K, et al. Pathological Response in a Triple-Negative Breast Cancer Cohort Treated with Neoadjuvant Carboplatin and Docetaxel According to Lehmann's Refined Classification. *Clin Cancer Res.* 15 avr 2018;24(8):1845-52.
27. Steenbruggen TG, van Seijen M, Janssen LM, van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Vrancken Peeters M-JTDF, et al. Prognostic Value of Residual Disease after Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer Evaluated by Residual Cancer Burden, Neoadjuvant Response Index, and Neo-Bioscore. *Clin Cancer Res.* 15 août 2019;25(16):4985-92.
28. Müller HD, Posch F, Suppan C, Bargfrieder U, Gumpoldsberger M, Hammer R, et al. Validation of Residual Cancer Burden as Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol.* déc 2019;26(13):4274-83.
29. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol.* 1 mai 2020;6(5):676.
30. Tung N, Arun B, Hacker MR, Hofstatter E, Toppmeyer DL, Isakoff SJ, et al. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline *BRCA* Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *JCO.* 10 mai 2020;38(14):1539-48.
31. Hamy A-S, Darrigues L, Laas E, De Croze D, Topciu L, Lam G-T, et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *Hieken T, éditeur. PLoS ONE.* 24 juin 2020;15(6):e0234191.
32. Laas E, Labrosse J, Hamy A-S, Benchimol G, de Croze D, Feron J-G, et al. Determination of breast cancer prognosis after neoadjuvant chemotherapy: comparison of Residual Cancer Burden (RCB) and Neo-Bioscore. *Br J Cancer.* 12 avr 2021;124(8):1421-7.
33. Symmans WF, Yau C, Chen Y-Y, Balassanian R, Klein ME, Pusztai L, et al. Assessment of Residual Cancer Burden and Event-Free Survival in Neoadjuvant Treatment for High-risk Breast Cancer: An Analysis of Data From the I-SPY2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 nov 2021;7(11):1654-63.
34. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* janv 2022;23(1):149-60.
35. Provenzano E. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Moving Beyond Pathological Complete Response in the Molecular Age. *Acta Med Acad.* avr 2021;50(1):88-109.
36. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* févr 2015;26(2):259-71.
37. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol.* 01 2019;37(7):559-69.

38. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115103.
39. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, Viale G, Conte P, Guarneri V, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol*. mars 2014;25(3):611-8.
40. Pinard C, Debled M, Ben Rejeb H, Velasco V, Tunon de Lara C, Hoppe S, et al. Residual cancer burden index and tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2020;179(1):11-23.
41. Radosevic-Robin N, Béguinot M, Penault-Llorca F. [Evaluation of the immune infiltrate in breast cancer]. *Bull Cancer*. janv 2017;104(1):52-68.
42. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, van den Eynden G, Ternes N, Penault-Llorca F, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol*. oct 2018;52(Pt 2):16-25.
43. El Bairi K, Haynes HR, Blackley E, Fineberg S, Shear J, Turner S, et al. The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *NPJ Breast Cancer*. 1 déc 2021;7:150.
44. Savas P, Salgado R, Denkert C, Sotiriou C, Darcy PK, Smyth MJ, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol*. avr 2016;13(4):228-41.
45. Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Early-Breast-Cancer.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/284512/5623447/1/Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Early-Breast-Cancer.pdf>
46. referentiel-senorif-2021-2022.pdf.
47. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 5 déc 2020;396(10265):1817-28.
48. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 27 févr 2020;382(9):810-21.
49. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J immunotherapy cancer*. déc 2016;4(1):59.
50. Gonzalez-Ericsson PI, Stovgaard ES, Sua LF, Reisenbichler E, Kos Z, Carter JM, et al. The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. *J Pathol*. avr 2020;250(5):667-84.

Tableau 1. Classification pTNM des cancers du sein (AJCC 8e édition 2017)

Catégorie	Critères
<b>pTx</b>	Tumeur primitive non évaluable
<b>pT0</b>	Absence de tumeur primitive
<b>pTis (CCIS)</b>	Carcinome in situ de type canalaire
<b>pTis (Paget)</b>	Maladie de Paget du mamelon sans lésion invasive associée ni CCIS ailleurs
<b>pT1</b>	<b>≤ 20mm</b>
pT1mi	≤1mm lésion microinvasive
pT1a	>1 et ≤ 5 mm
pT1b	>5 et ≤ 10 mm
pT1c	>10 et ≤ 20 mm
<b>pT2</b>	<b>&gt;20 et ≤ 50 mm</b>
<b>pT3</b>	<b>&gt;50 mm</b>
<b>pT4</b>	<b>Tumeur (quelle que soit la taille) avec :</b>
pT4a	Atteinte directe de la paroi thoracique
pT4b	Atteinte directe de la peau
pT4c	Atteinte directe de la paroi thoracique et de la peau
pT4d	Signes inflammatoires cutanés en regard
<b>pNx</b>	Ganglions régionaux non évaluables
<b>pN0</b>	Absence de métastase ganglionnaire
<b>pN0i+</b>	Présence de cellules tumorales isolées ≤ 0.2 mm ou < 200 cellules
<b>pN1</b>	
pN1mi	<b>Micro-métastase</b> > 0,2 et ≤ 2 mm (soit ≈ 200 cellules)
pN1a	Métastase dans <b>1 à 3 ganglions axillaires</b> dont au moins une >2mm
pN1b	Atteinte de la <b>chaîne mammaire interne</b>
pN1c	Association des deux précédents
<b>pN2</b>	
pN2a	Métastases dans <b>4 à 9 ganglions axillaires</b> dont au moins une > 2mm
pN2b	Atteinte de la <b>chaîne mammaire interne</b> (avec ou sans confirmation microscopique) <b>SANS</b> atteinte axillaire
<b>pN3</b>	
pN3a	Métastase dans <b>≥ 10 ganglions axillaires</b> dont au moins une > 2mm
pN3b	Atteinte de la chaîne <b>mammaire interne clinique</b> ou <b>avec N1a</b> ou <b>avec N2a</b>
N3c	Atteinte du groupe <b>sus-claviculaire</b> homolatéral
<b>pM0</b>	Absence de métastase à distance
<b>pM1</b>	Présence de métastase à distance
<b>R0</b>	Absence de reliquat tumoral
<b>R1</b>	Présence d'un reliquat tumoral microscopique
<b>R2</b>	Présence d'un reliquat tumoral macroscopique

Rajouter (sn) en suffixe pour spécifier les ganglions sentinelles ; y en préfixe pour l'évaluation post-thérapeutique.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et histologiques des patients au diagnostic.

Paramètres	Nombre analysé	N (%)
<b>Age au diagnostic</b>	172	
≥ 65		43 (25)
< 65		129 (75)
Médiane (EI)		54 (44 – 64.25)
Min - Max		24 - 86
<b>Statut du gène <i>BRCA</i></b>	99	
<i>BRCA1</i> muté		16 (16.1)
<i>BRCA2</i> muté		4 (4)
Pas de mutation <i>BRCA1/2</i>		79 (79.7)
<b>Histologie</b>	172	
CINS		170 (98.8)
Autre		2 (1.2)
<b>Grade histologique</b>	168	
1		4 (2.3)
2		70 (41.7)
3		94 (56)
<b>cT</b>	172	
T1		44 (25.6)
T2		94 (54.7)
T3		28 (16.3)
T4		4 (2.3)
Tx		2 (1.2)
<b>cN</b>	172	
N0		113 (65.7)
N1		41 (23.8)
N2		6 (3.5)
N3		3 (1.7)
Nx		9 (5.2)

<b>CTNA</b>	172	
Anthracycline/taxane		139 (80.8)
Anthracycline/taxane, carboplatine		13 (7.6)
Taxanes seuls		20 (11.6)
<b>RCH</b>	172	
Oui		56 (32.5)
Non		116 (67.4)
<b>ypT</b>	168	
ypT0		56 (33.3)
ypTis		7 (4.2)
ypT1		73 (43.5)
ypT2		27 (16.1)
ypT3		5 (3)
<b>ypN</b>	169	
ypN0		129 (76.3)
ypN1		33 (19.5)
ypN2		5 (3)
ypN3		2 (1.2)
<b>Rechutes</b>	172	
Total		37 (21.5)
Locale		8 (4.6)
Controlatérale		4 (2.3)
A distance		25 (14.5)

Légende : Min, minimum ; Max, maximum ; EI, écart interquartile ; CINS, carcinome infiltrant non spécifique ; RCH, réponse complète histologique ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante.

Tableau 3. Répartition du RCB et du taux de TILs.

Variable	Nombre examiné	N (%)
RCB	172	
0 : RCH		56 (32.6)
I		25 (14.5)
II		71 (41.3)
III		20 (11.6)
TILs	104	
0 - 4%		24 (23.1)
5 – 9 %		14 (13.5)
10 – 29 %		31 (29.8)
30 – 49 %		16 (15.4)
50 – 100 %		19 (18.2)
Médiane (EI)		15 (5 – 30)
Min – Max		1 – 90

RCB, *residual cancer burden*; RCH, réponse compétè histologique ; TILs, lymphocytes infiltrant la tumeur ; Min, minimum ; Max, maximum.



Tableau 4. Taux de rechute selon le RCB à 2 ans et 5 ans après chirurgie.

	Classes RCB				
	0	1	0-1	2	3
<b>Taux de rechute (n)</b>					
2 ans après chirurgie	7% (4)	12% (3)	9% (n=7)	20% (14)	55% (11)
5 ans après chirurgie	7% (4)	25% (6)	12% (n=10)	23% (16)	60% (12)

RCB, *residual cancer burden*.

Figure 1. Outil pour calculer le *Residual Cancer Burden*, en utilisant 6 paramètres histologiques (les deux dimensions du lit tumoral, la cellularité du résidu tumoral, le nombre de ganglions lymphatiques envahis et le diamètre de la plus grande métastase ganglionnaire). Source : [http://www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB).

## Residual Cancer Burden Calculator

\*Values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.

**(1) Primary Tumor Bed**

Primary Tumor Bed Area:  (mm) X  (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area):  (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease:  (%)

**(2) Lymph Nodes**

Number of Positive Lymph Nodes:

Diameter of Largest Metastasis:  (mm)

Residual Cancer Burden:

Residual Cancer Burden Class:

Figure 2. Détermination de la cellularité du résidu tumoral après la chimiothérapie néoadjuvante. Source : Symmans WF et coll, J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4414-22.

Figure 2a. Détermination macroscopique de taille de la tumeur résiduelle après la chimiothérapie néoadjuvante. Source : Symmans WF et coll, J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4414-22.

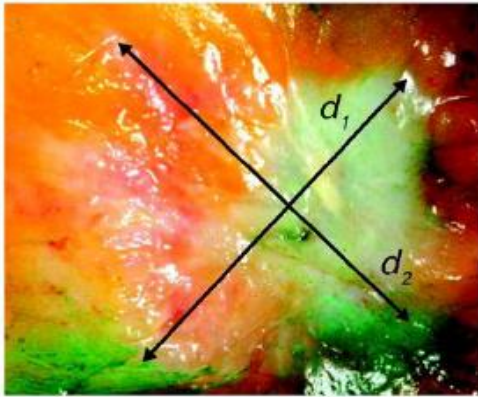


Figure 2b. Schéma de la détermination microscopique de taille de la tumeur résiduelle après la chimiothérapie néoadjuvante. Deux dimensions de la tumeur, représentées par les flèches noires, seront saisies dans le RCB calculator qui les utilisera, avec quatre autres paramètres histologiques, pour calculer le score (valeur absolue) de RCB et sa classe (I, II ou III). Source : Symmans WF et coll, J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4414-22.

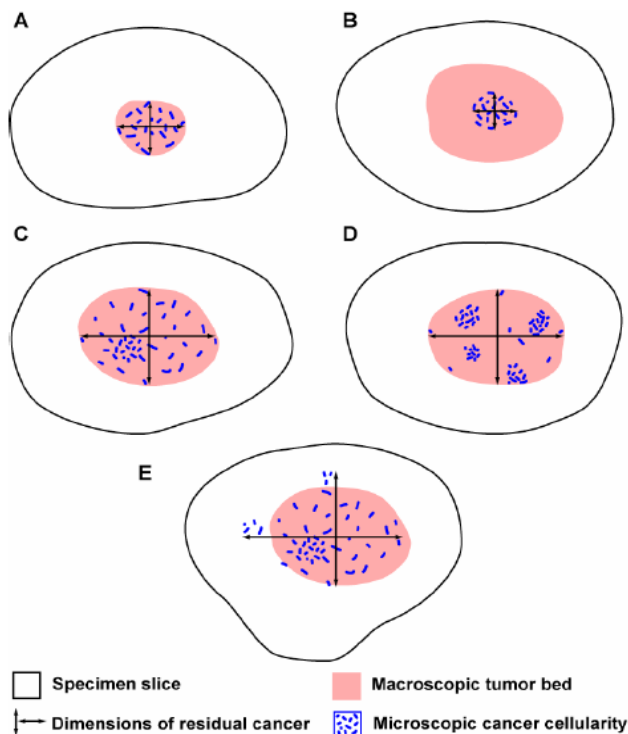


Figure 3. Détermination de la cellularité du résidu tumoral après la chimiothérapie néoadjuvante. Source : Symmans WF et coll, J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4414-22.

Figure 3a. Reconstruction du lit tumoral en utilisant les coupes colorées en HES, détermination de la cellularité du résidu tumoral sur chaque coupe et dérivation de la moyenne ('overall') qui sera saisie dans le *RCB calculator*.

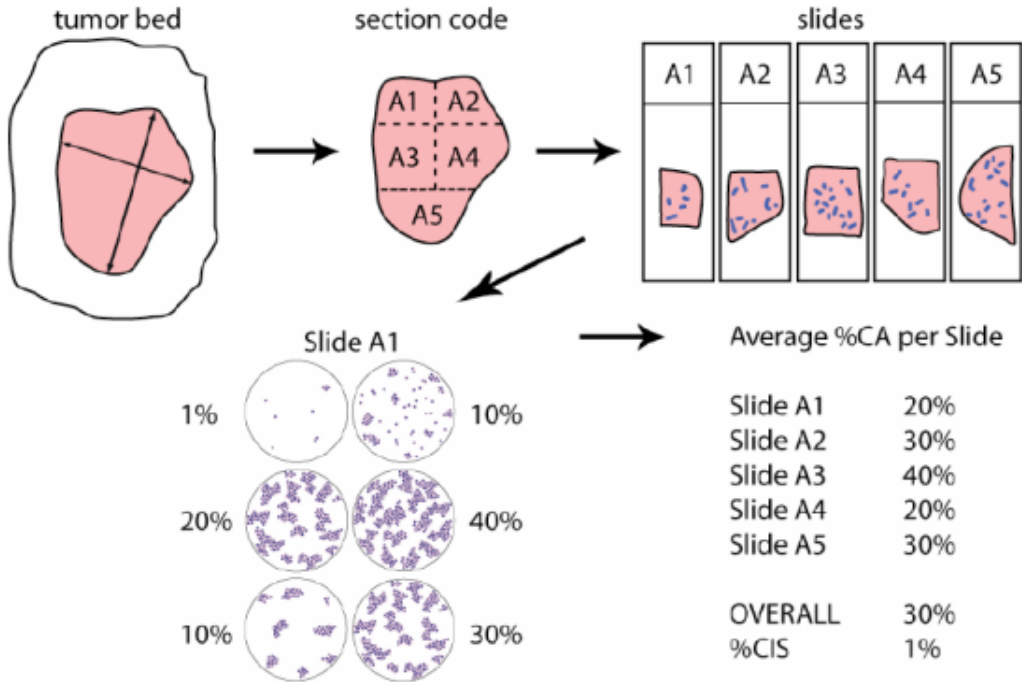


Figure 3b. Schéma référentiel pour la détermination de la cellularité du résidu tumoral après la chimiothérapie néoadjuvante.

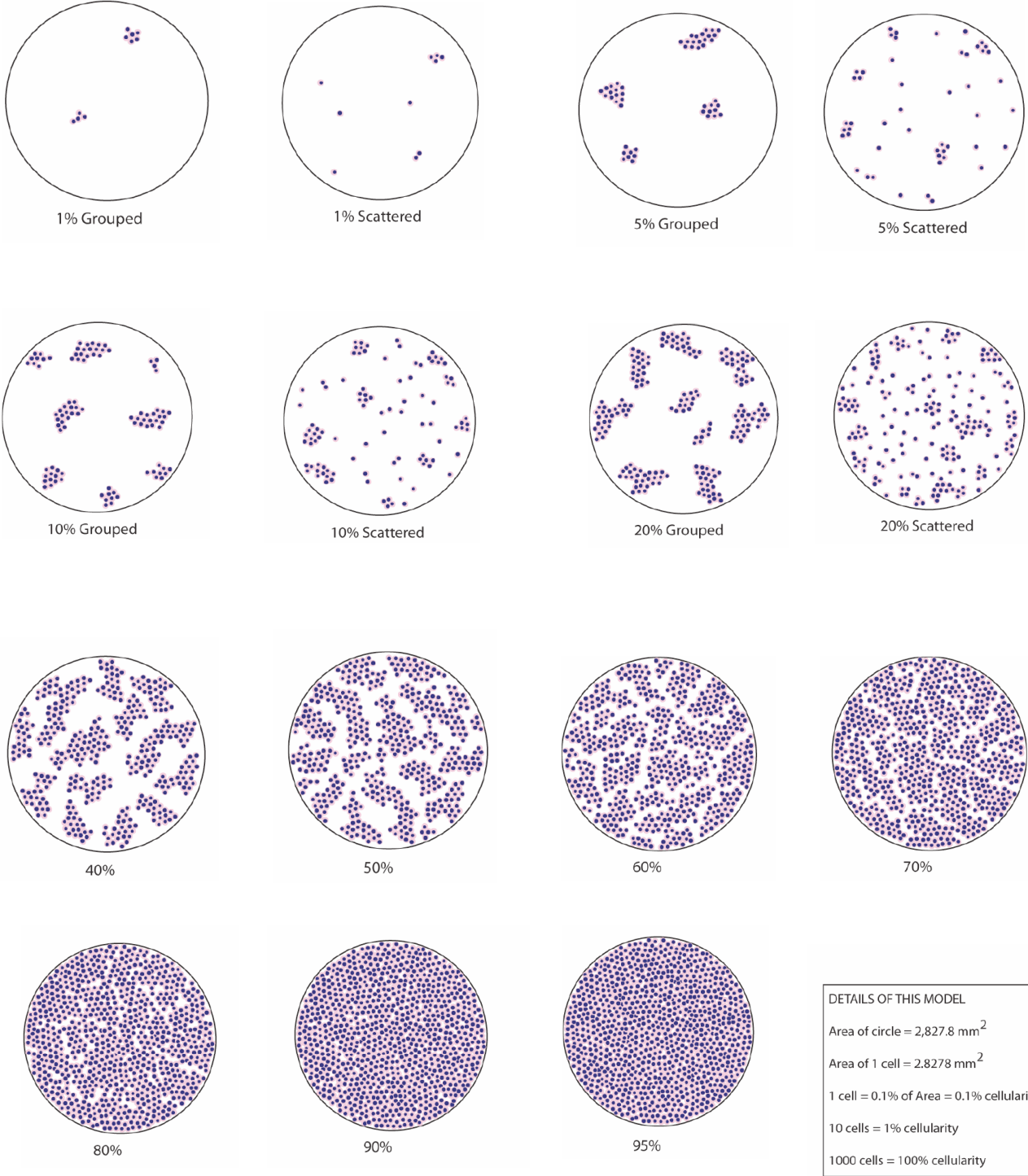


Figure 4. Détermination du diamètre de la plus grande métastase ganglionnaire après la chimiothérapie néoadjuvante. Source : Symmans WF et coll, J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4414-22.

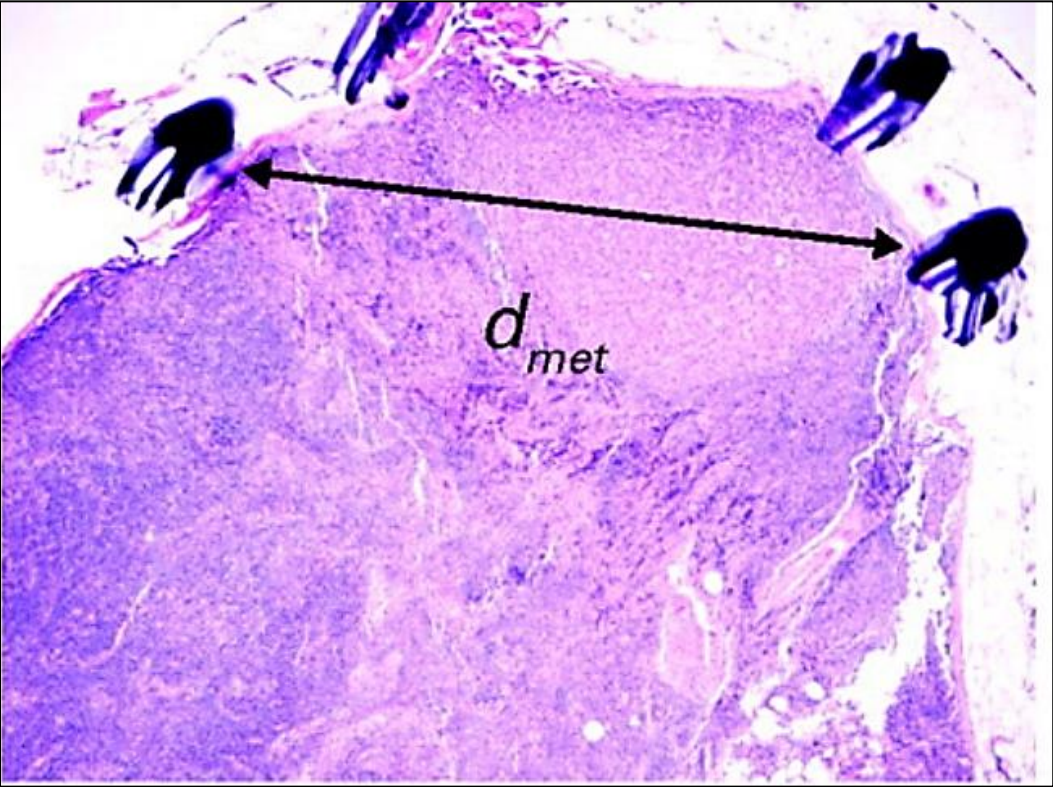
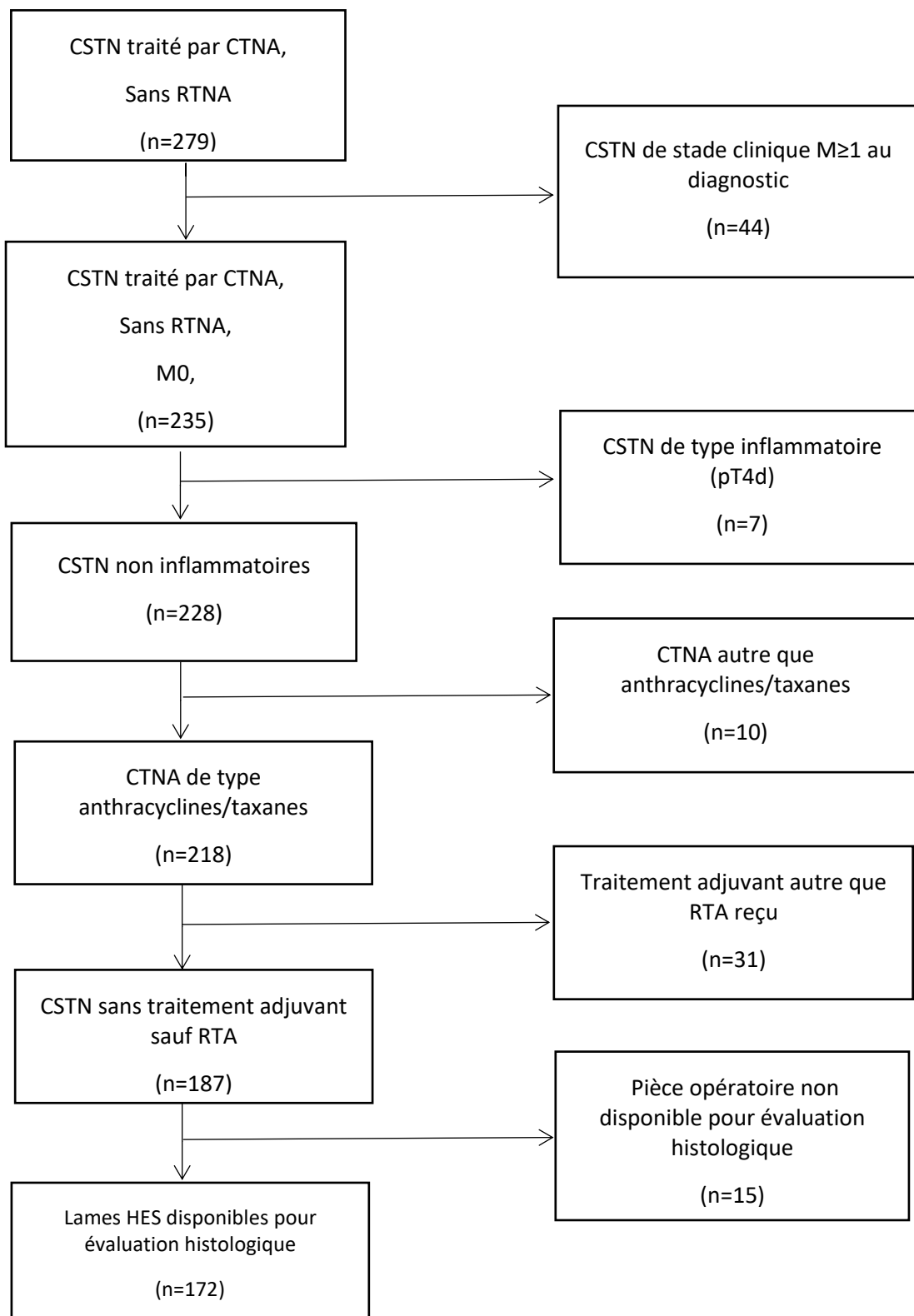
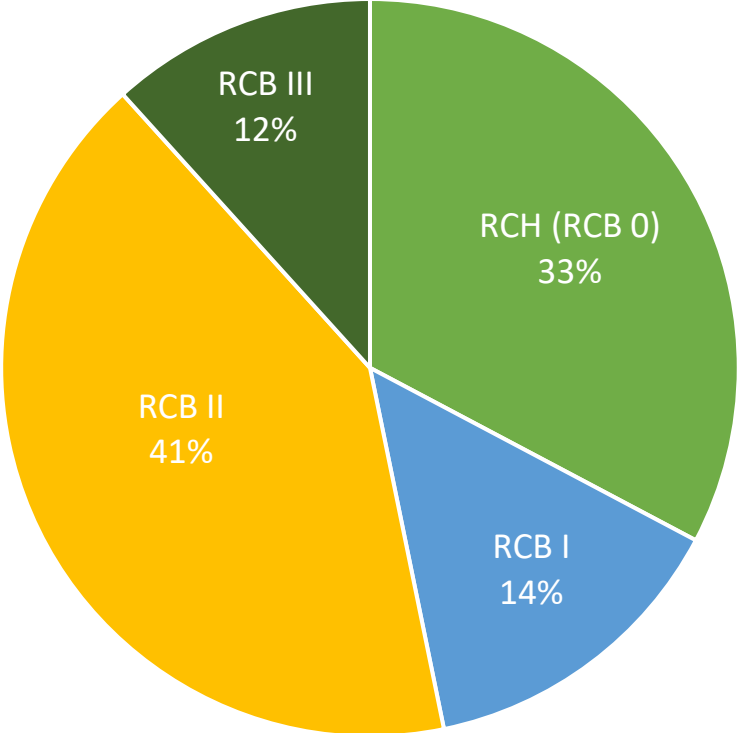


Figure 5. Arbre de sélection des patients avec CSTN traités par CTNA.



Légende : CSTN, cancer du sein triple négatif ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RTNA, radiothérapie néoadjuvante ; RTA, radiothérapie adjuvante ; HES, hématoxyline-éosine-safran.

Figure 6. Répartition du RCB dans l'ensemble de la cohorte.

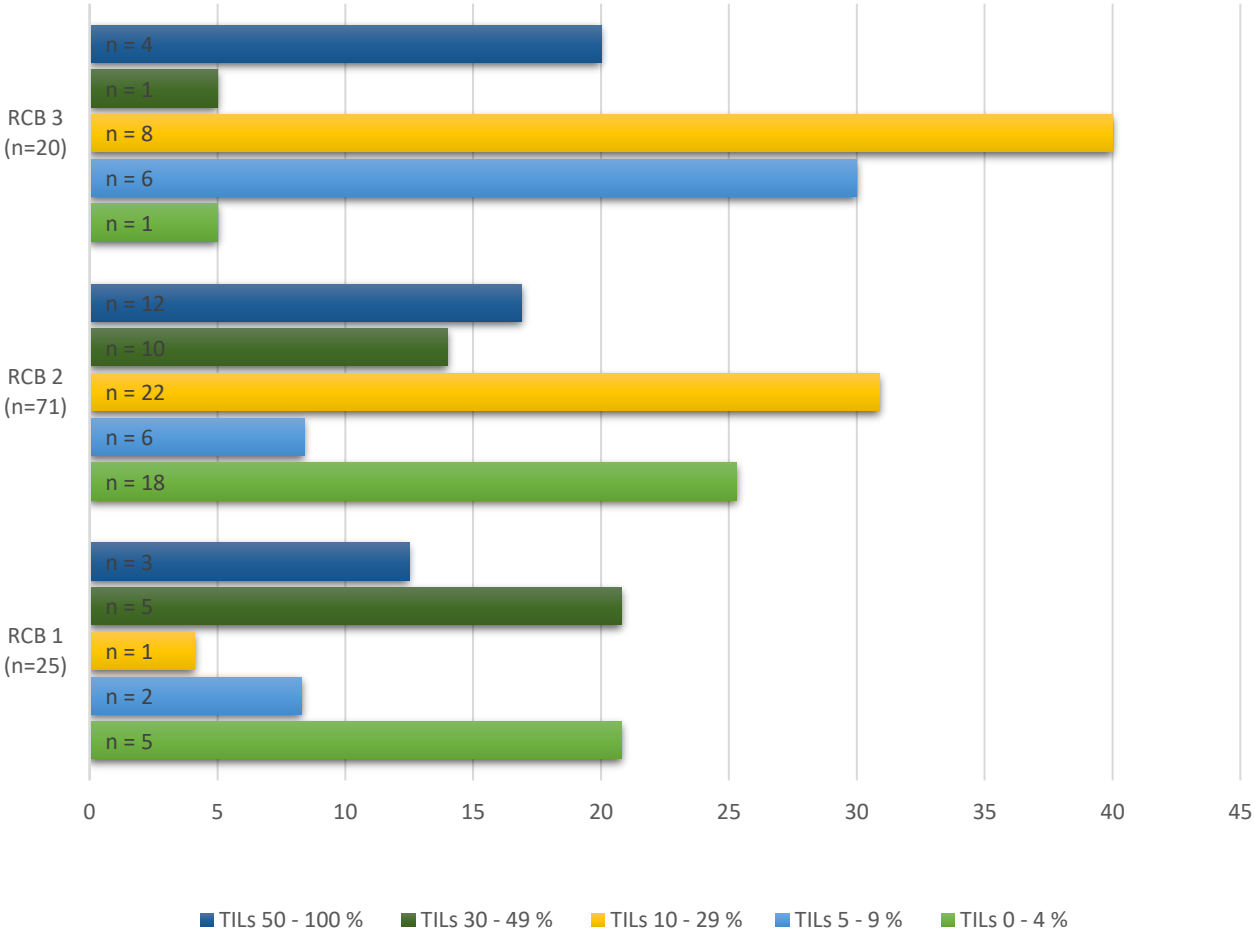


Légende : RCB, *residual cancer burden* ; RCH, réponse complète histologique



Figure 7. Répartition des taux de TILs selon la classe du RCB.

**Graphique de répartition des TILs selon le RCB**



Légende : TILs, lymphocytes infiltrant la tumeur ; RCB, residual cancer burden

Figure 8. Courbes Kaplan-Meier de la SSR à 2 ans et à 5 ans après chirurgie selon RCH.

Figure 8a. Courbe Kaplan-Meier de la survie sans progression à 2 ans selon la RCH.

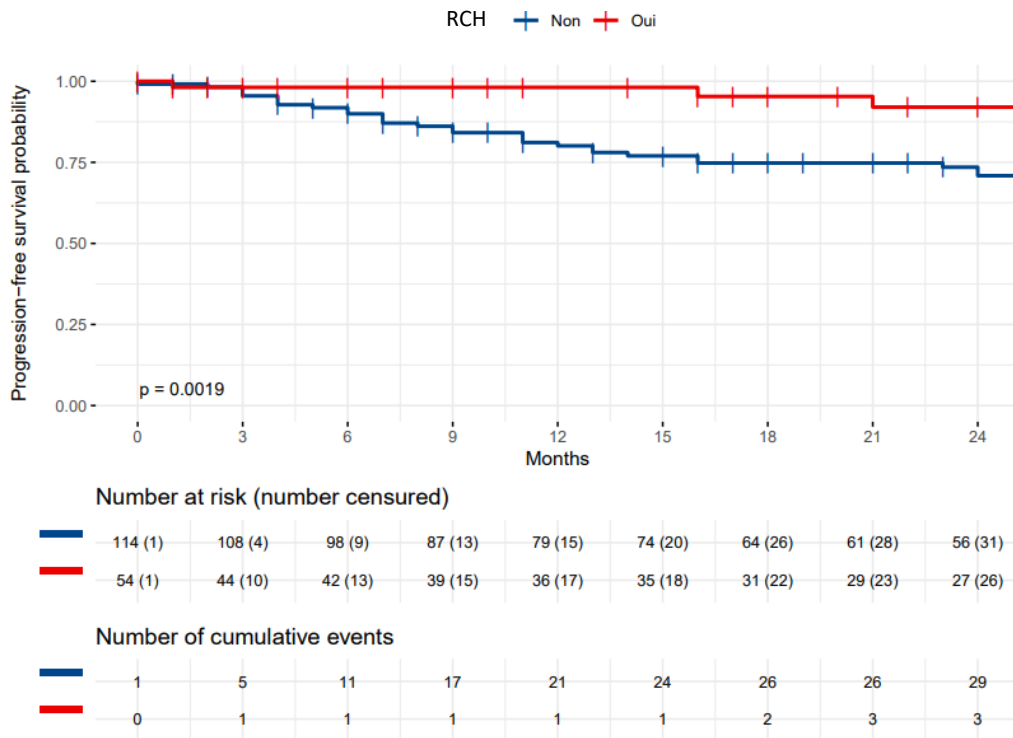
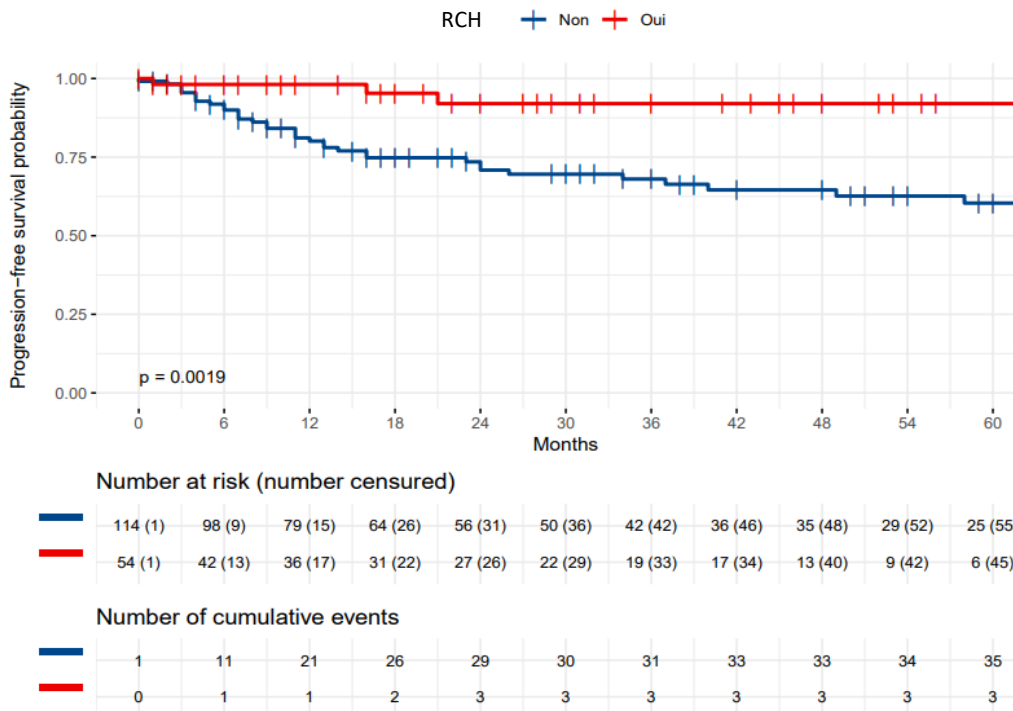


Figure 8b. Courbe Kaplan-Meier de la survie sans progression à 5 ans selon la RCH.



Légende : SSR, survie sans récurrence ; RCH, réponse complète histologique

Figure 9. Courbes de Kaplan-Meier de la SSR à 2 ans après chirurgie selon RCB.

Figure 9a. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans rechute à 2 ans après la chirurgie, selon le groupe du RCB (RCB 0, 1, 2 et 3 pris en compte individuellement).

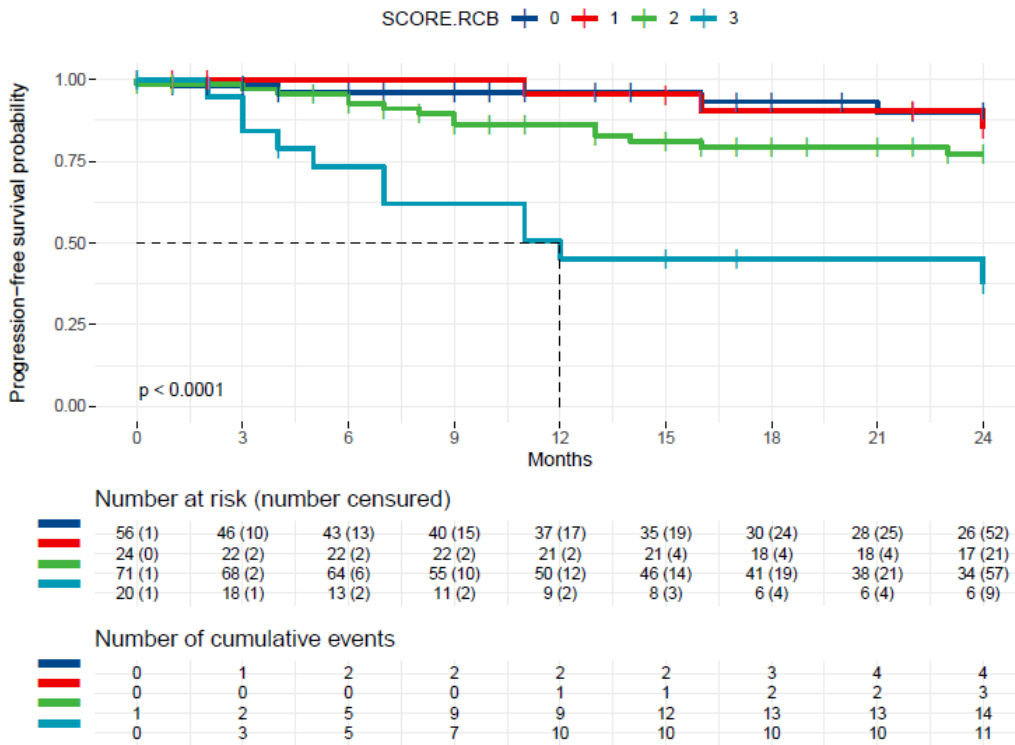
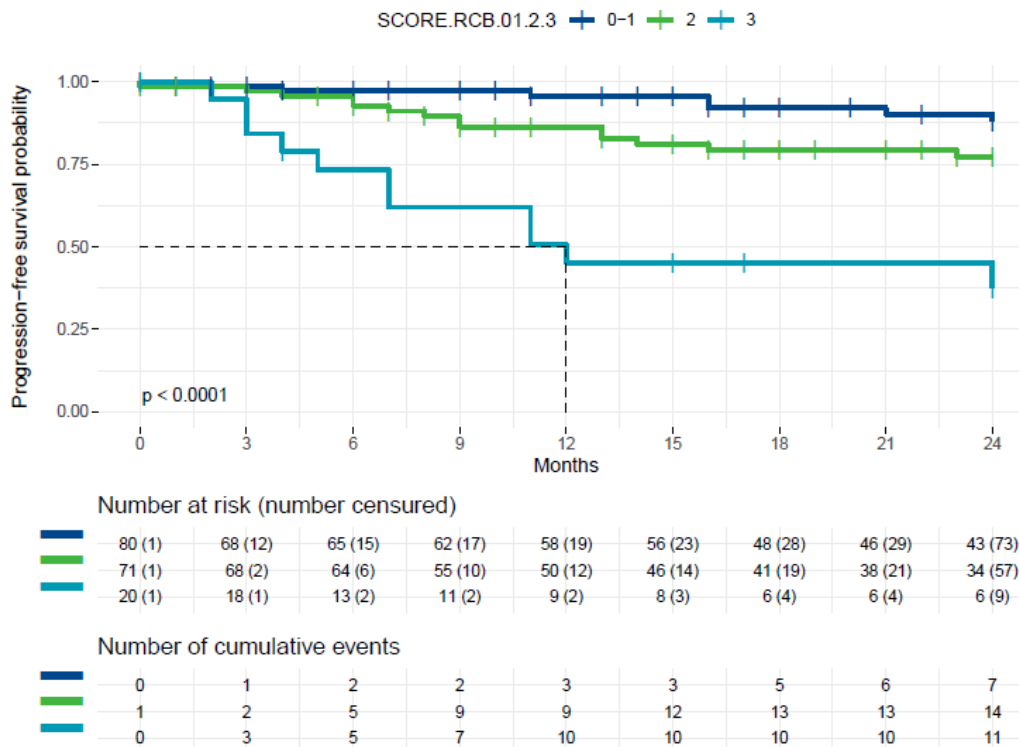


Figure 9b. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans rechute à 2 ans après la chirurgie, selon le groupe du RCB (RCB 0 et 1 pris en compte ensemble).



Légende : SSR, survie sans récidive ; RCB, residual cancer burden

Figure 10. Courbes de Kaplan-Meier de la SSR à 5 ans après chirurgie selon RCB.

Figure 10a. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans rechute à 5 ans après la chirurgie, selon le groupe du RCB (RCB 0, 1, 2 et 3 pris en compte individuellement).

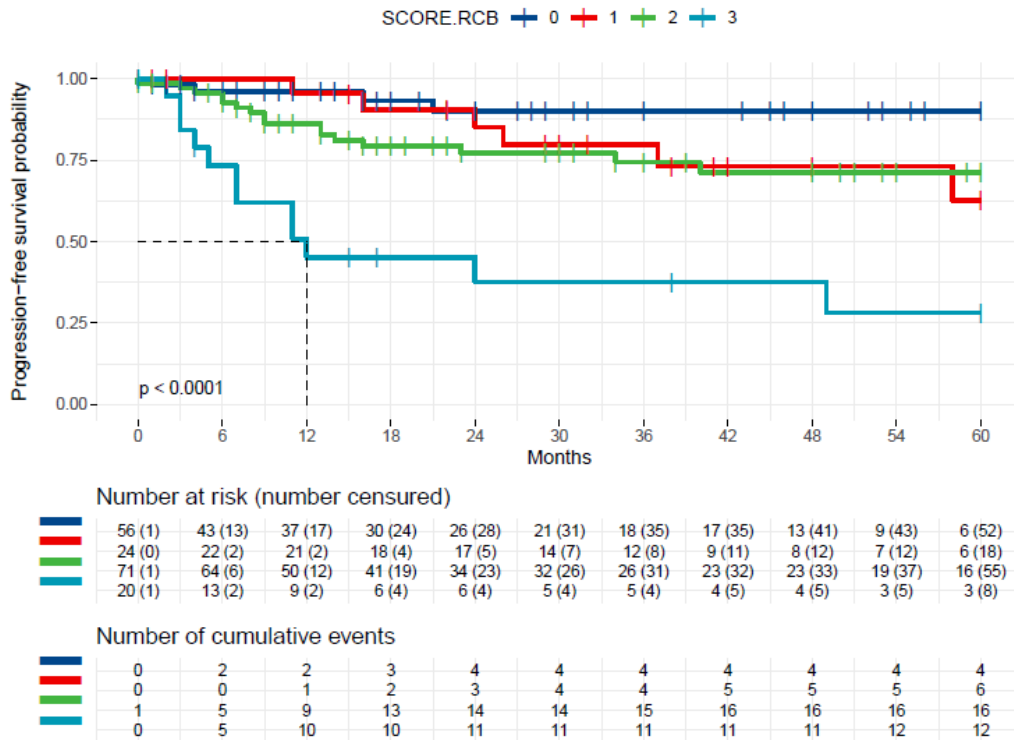
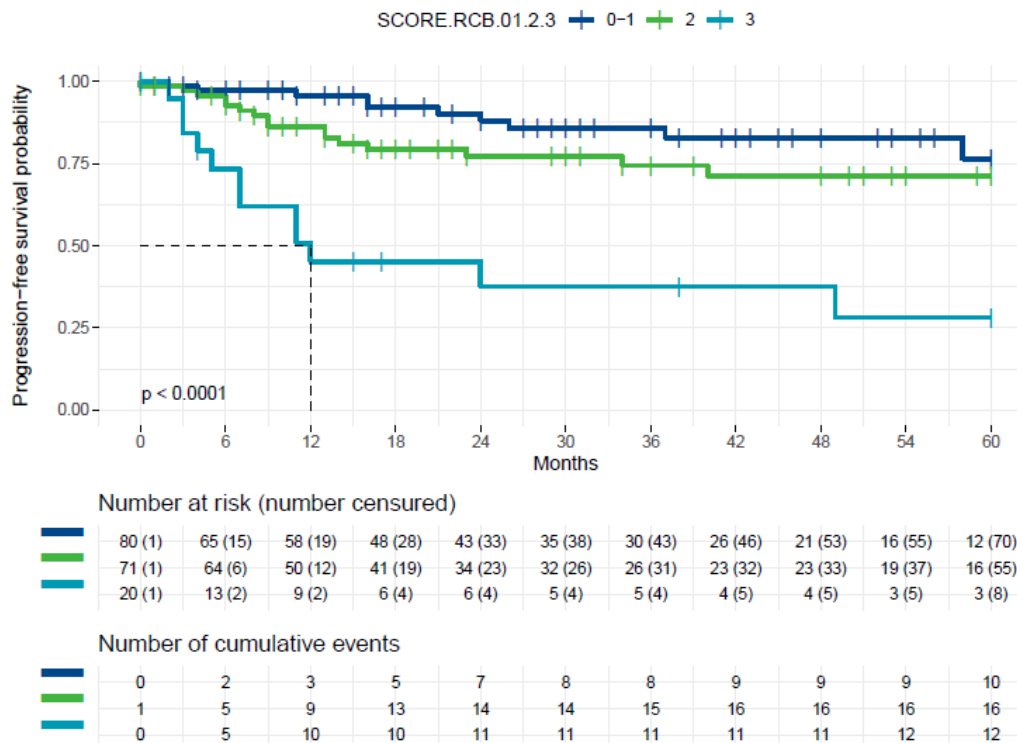


Figure 10b. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans rechute à 5 ans après la chirurgie, selon le groupe du RCB (RCB 0 et 1 pris en compte ensemble).



Légende : SSR, survie sans récidive ; RCB, residual cancer burden

Figure 11. Courbes de Kaplan-Meier de la SSR à 2 ans et à 5 ans après chirurgie selon TILs seuil 10.

Figure 11a. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans rechute à 2 ans après la chirurgie, selon le taux de TILs (seuil de 10%).

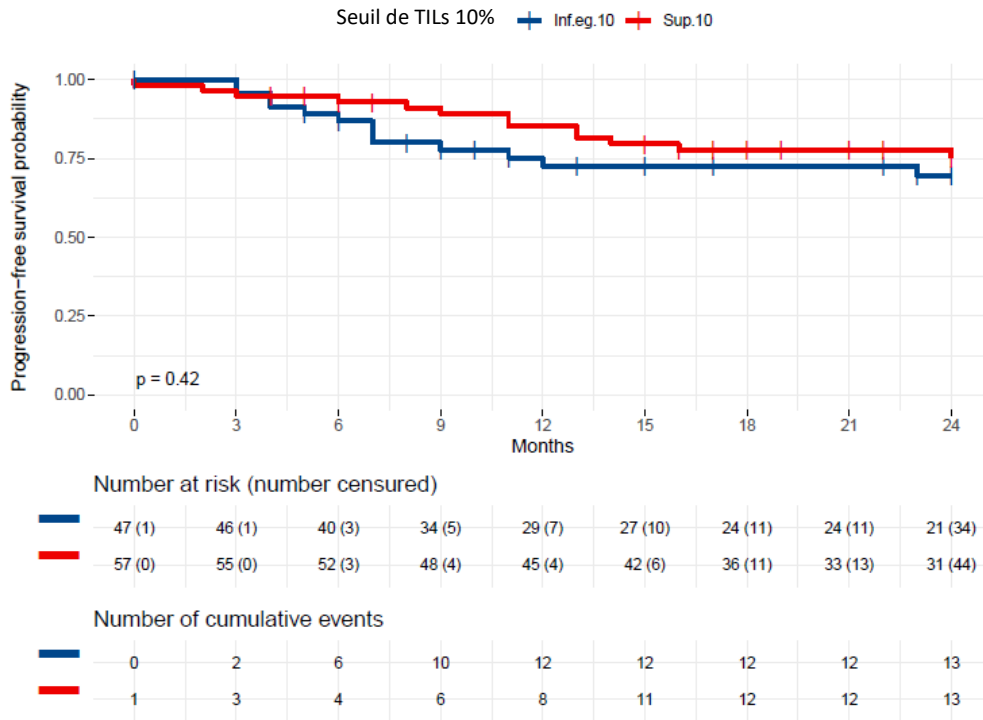
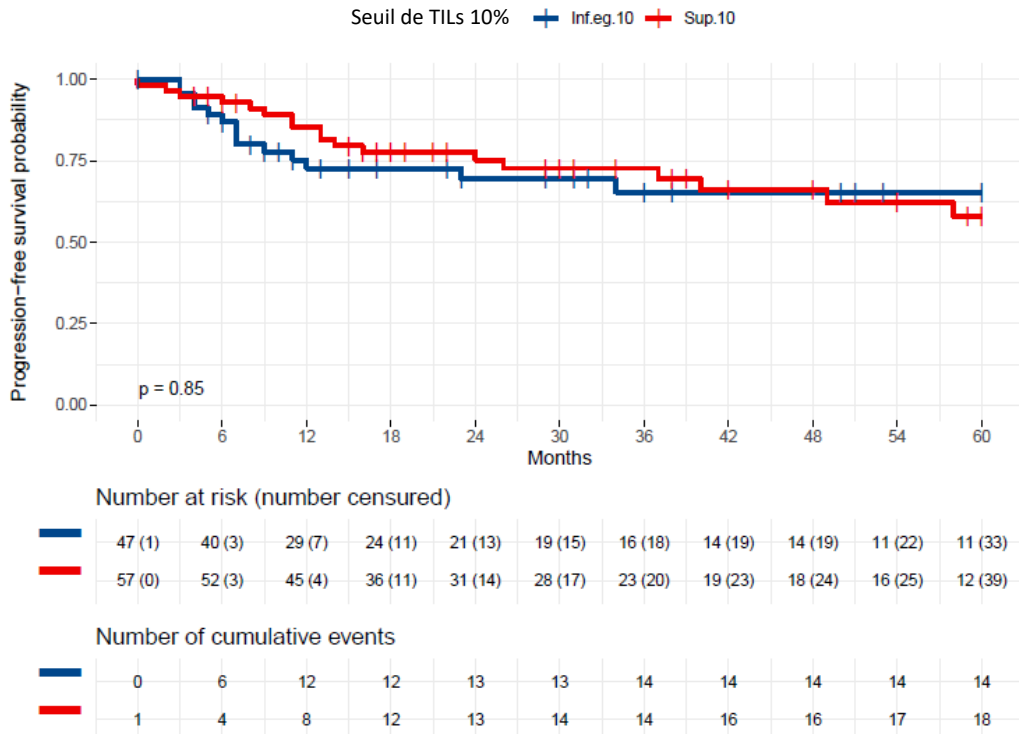
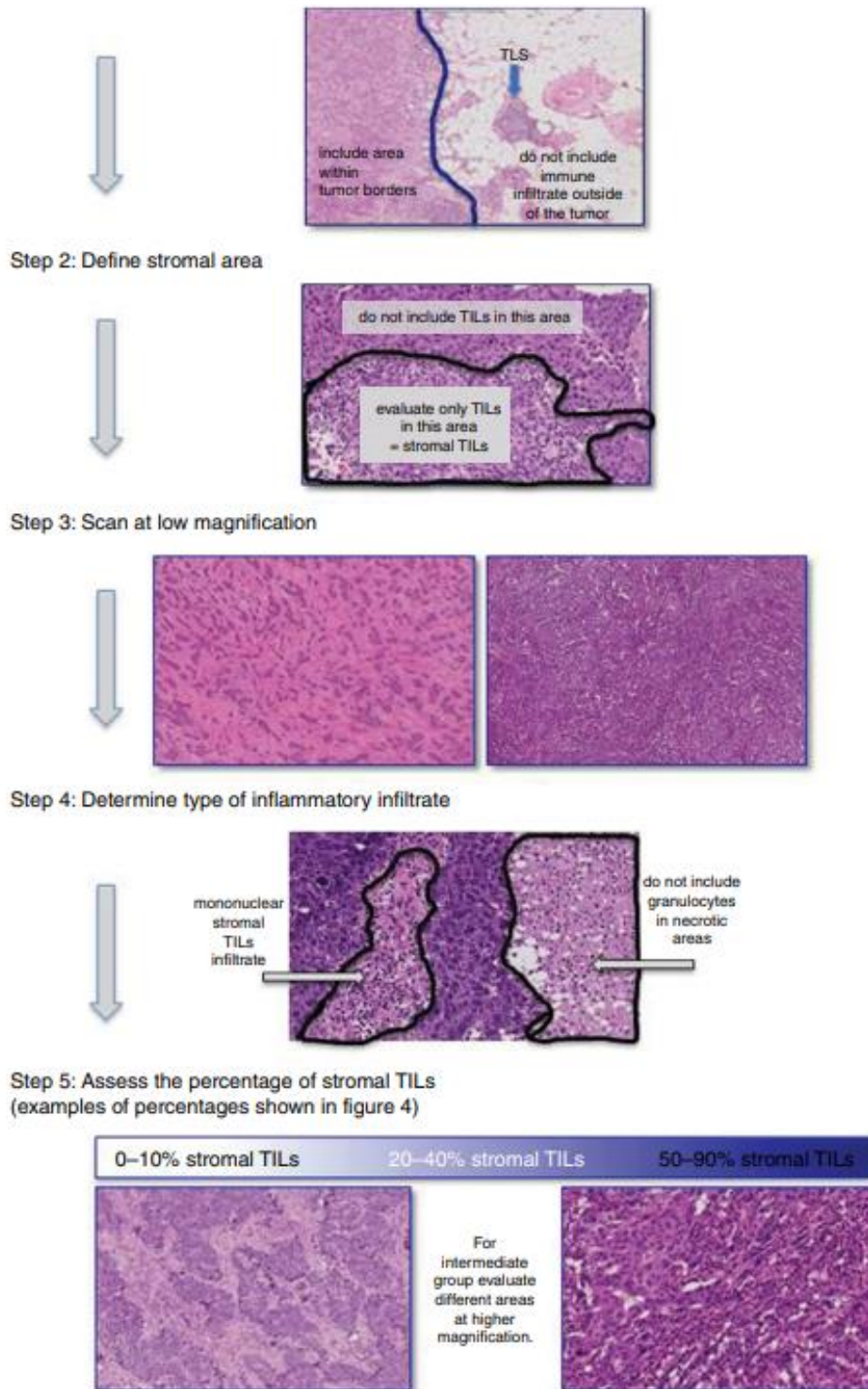


Figure 11b. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans rechute à 5 ans après la chirurgie, selon le taux de TILs (seuil de 10%).



Légende : SSR, survie sans récidence ; TILs lymphocytes infiltrant la tumeur

Annexe 1. Etapes pour l'évaluation des TILs du stroma.



**Etape 1 :**  
Sélectionner la zone tumorale.

**Etape 2 :** Définir la surface stromale au sein de la zone tumorale.

**Etape 3 :**  
Examiner au faible grossissement.

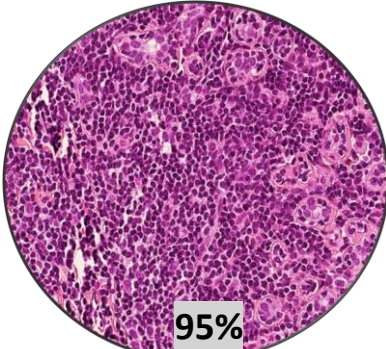
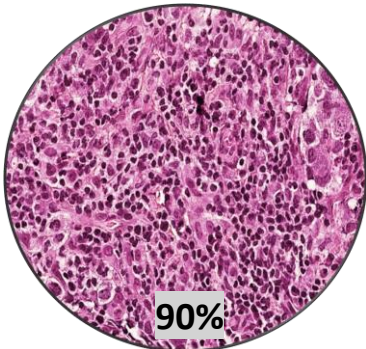
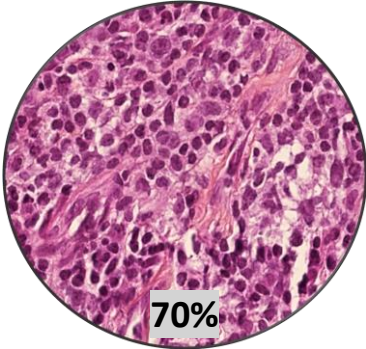
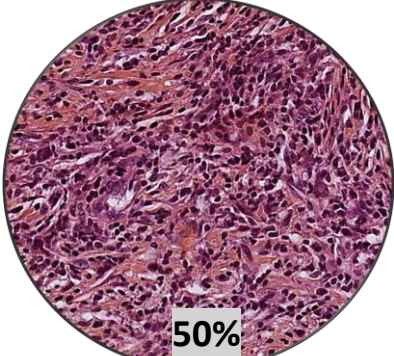
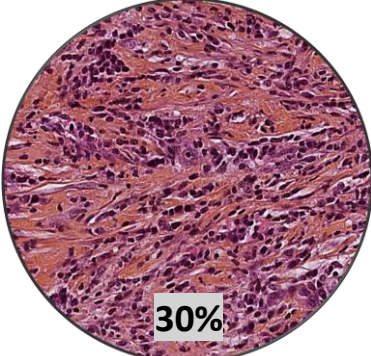
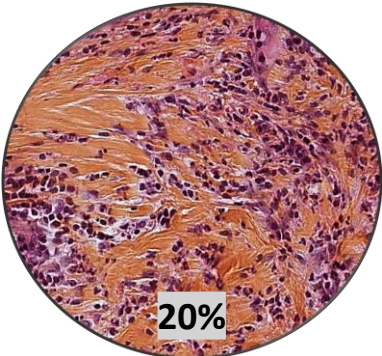
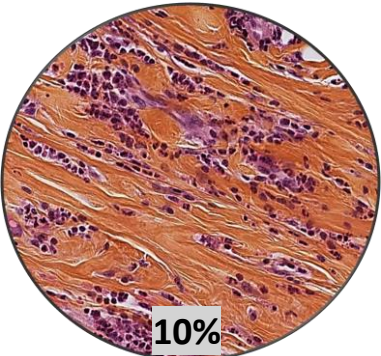
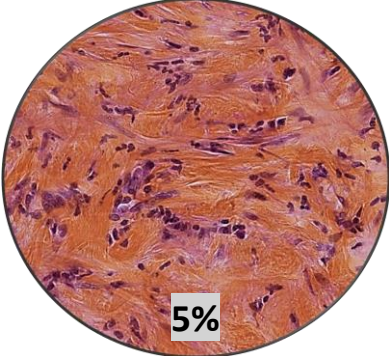
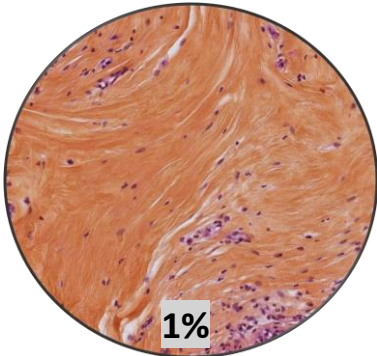
**Etape 4 :**  
Reconnaître les éléments mononucléés de l'infiltrat immunitaire (ne pas compter les polynucléaires neutrophiles dans les zones de nécroses).

**Etape 5 :** Estimer la surface de stroma occupée par les TILs, sur la surface de stroma totale (en %), hors nécrose.

Légende : TILs, lymphocytes infiltrant la tumeur



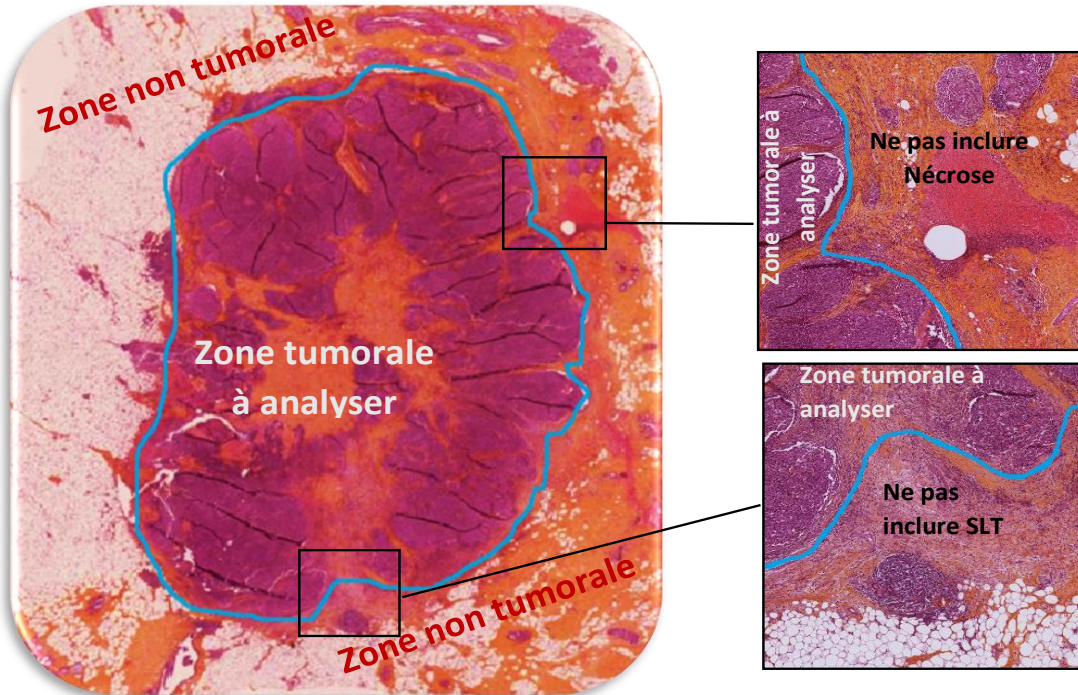
Annexe 2. Exemples de différents taux de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs), déterminés selon le tutoriel en ligne ([www.tilsinbreastcancer.org](http://www.tilsinbreastcancer.org)).



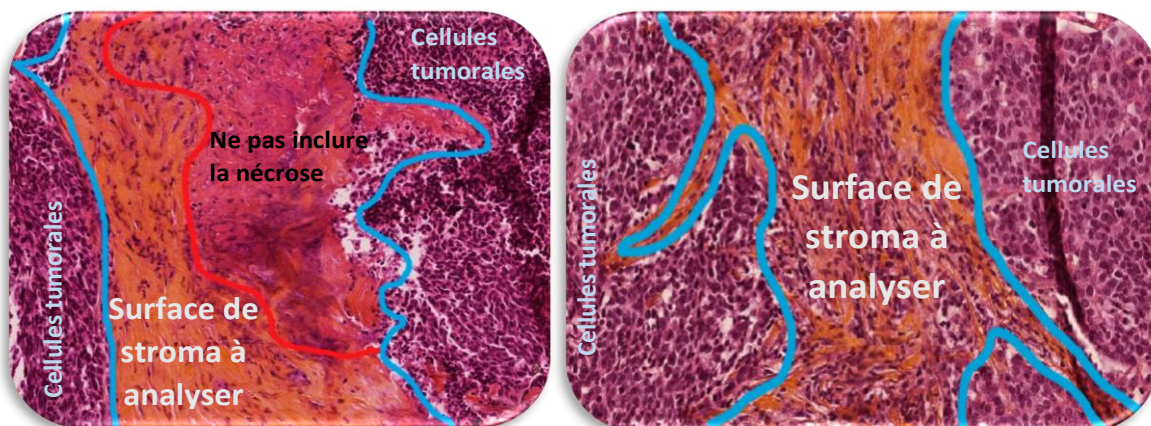


Annexe 3. Etapes de l'analyse des TILs sur pièce opératoire – Exemple.

**Etape 1 : définir la zone tumorale à faible grandissement :** Prendre en compte les TILs situés à l'intérieur du résidu tumoral invasif, délimité par le front d'invasion. Ne pas inclure l'infiltrat immun situé en périphérie du front d'invasion dans le tissu mammaire non tumoral, ni les zones de carcinome in situ.



**Etape 2 : Repérer la part de stroma au sein de la zone tumorale.** L'analyse des TILs prend en compte uniquement la surface de stroma au sein de la tumeur. Il faut exclure la surface occupée par les amas de cellules tumorales, et les zones de nécrose comportant des polynucléaires neutrophiles.



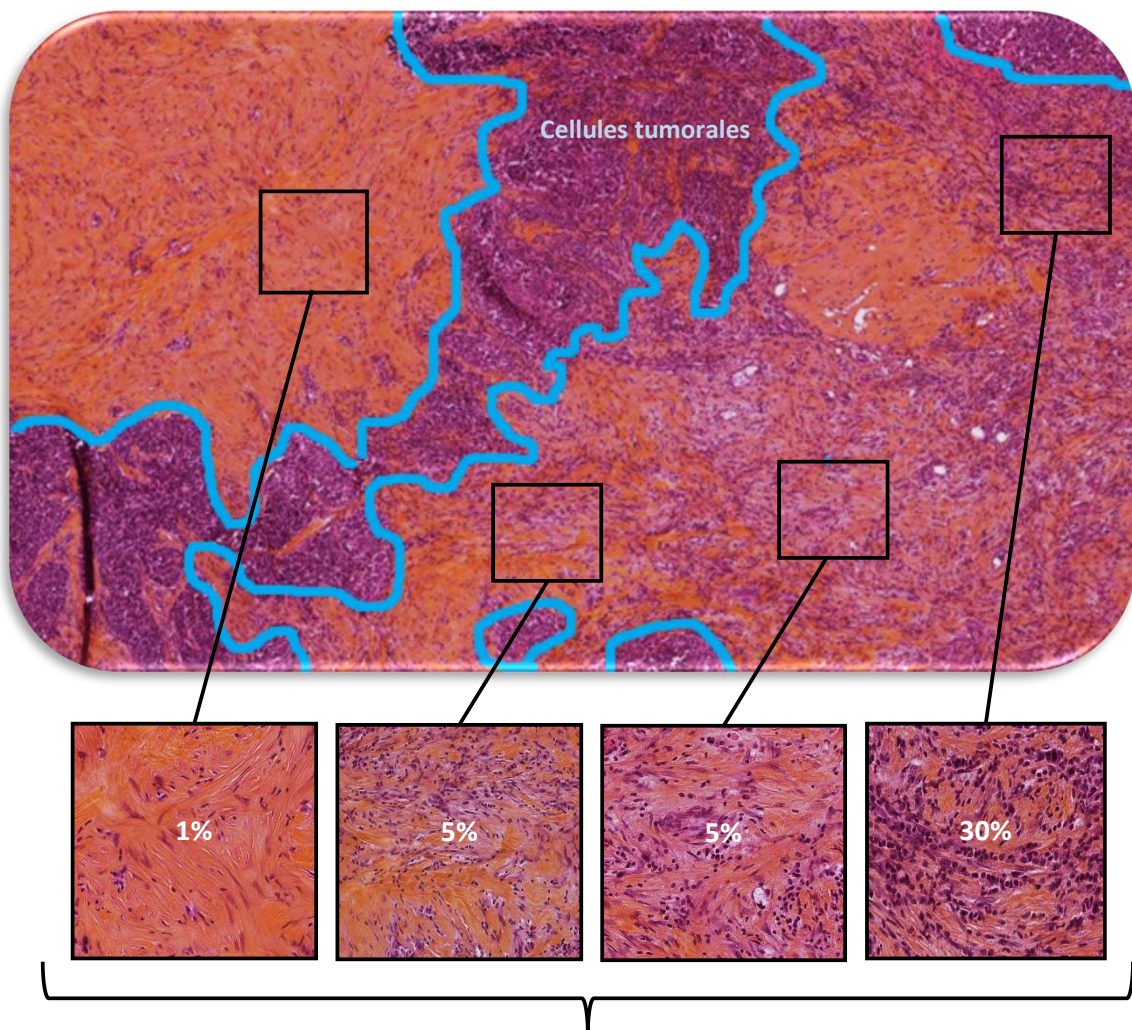
Légende : TILs, lymphocytes infiltrant la tumeur, SLT, structures lymphoïdes tertiaires.



**Etape 3 : Evaluer le taux de TILs à fort grossissement.** Estimer le pourcentage de surface de stroma occupée par les TILs, sur la surface totale de stroma. Prendre en compte uniquement les lymphocytes et plasmocytes.

Si la répartition des TILs est hétérogène dans l'ensemble, faire la moyenne des différentes zones observées en prenant en compte la taille de chacune pour pondérer le calcul. Ne pas se focaliser sur les zones à concentrations les plus élevées.

Exemple de résidu tumoral après CTNA dont la moyenne des TILs est < 5 % :



Echantillons de stroma montrant une répartition hétérogène des TILs

Ici, il est important de noter que la zone de TILs à 1% est plus grande et prédominante par rapport aux zones à 5% et à la zone de 30%, qui est minoritaire.

Légende : TILs, lymphocytes infiltrant la tumeur.

## **(Conseil national de l'ordre des médecins)**

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) 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 de 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

## Valeur pronostique du Residual Cancer Burden, des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) et de leur combinaison dans une cohorte de cancers du sein triples négatifs traités par chimiothérapie néoadjuvante standard.

### Résumé :

**Introduction :** La chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) est recommandée pour les cancers du sein triples négatifs (CSTN) précoces de stade  $\geq$  T1b. L'analyse histologique de la pièce opératoire fournit des informations cruciales pour le traitement adjuvant. Outre la réponse complète histologique (RCH), le score RCB (*Residual Cancer Burden*) et le taux de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) sont des marqueurs pronostiques importants. Nous avons évalué rétrospectivement RCB et TILs dans une cohorte monocentrique de CSTN traités par CTNA, et leur association avec la survie sans récurrence (SSR).

**Méthodes :** Les données cliniques provenaient de la base de données des CSTN du Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand. Le RCB était déterminé selon Symmans et al, J Clin Oncol 2007 et les TILs évalués sur résidus tumoraux selon Dieci et al, Semin Cancer Biol 2018. L'analyse statistique était réalisée par logiciel R (version 4.1.0).

**Résultats :** La cohorte comptait 172 patientes traitées par CTNA, majoritairement anthracycline/taxane (76%), sans chimiothérapie adjuvante, avec suivi médian de 49 mois. Le RCB médian était de 1,40 [IC 95% 0 – 2,02], distribué comme suit : RCB-0 (n=56, 32,6%), RCB-1 (n=25, 14,5%), RCB-2 (n=71, 41,3%), RCB-3 (n=20, 11,6%). La médiane des TILs était de 15,0 % (EI 5 – 30) [IC95% 10 – 20], de répartition : <5% (n=24), 5-9% (n=14), 10-29% (n=31), 30-49% (n=16),  $\geq$ 50% (n=19). Les RCB 0, 1 et 2 avaient une meilleure SSR à 2 ans et 5 ans que RCB-3 ( $p < 0,001$ ), cependant aucune différence statistiquement significative n'existait entre RCB 0, 1 et 2 ( $p = 0,15$ ). Aucune valeur de TILs n'était associée à la SSR.

**Conclusion :** Nous avons confirmé la très faible SSR du RCB-3. L'étude a probablement manqué de puissance et d'homogénéité pour associer RCB<3, TILs et SSR. Cependant, le RCB et les TILs sont des paramètres histologiques incontournables lors d'études clinico-biologiques du CS.

### Mots-clés :

- Cancer du sein triple négatif
- Chimiothérapie néoadjuvante
- Biomarqueur pronostique
- Lymphocytes infiltrant la tumeur *TILs*
- *Residual Cancer Burden*