

NOVEMBRE 2024

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Synthèse

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS DE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE TRIPLE NÉGATIF

Cette synthèse porte sur 3 questions cliniques :

1. Cancers de stade I : chirurgie vs chimiothérapie néoadjuvante ?
2. Cancers de stade II/III : indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante et situations à risque à prendre en compte
3. Traitements systémiques adjuvants en cas de réponse histologique complète ou non (*i.e.* post-CTNA)

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS DE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE TRIPLE NÉGATIF

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

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

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

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

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis aux commissions des expertises de l'Institut national du cancer du 05/02/2024 et du 09/10/2024.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décisions du Président de l'Institut N°2024-06 en date du 18/03/2024 et N° 2024-62 en date du 14/10/2024, publiées au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

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

Ce document doit être cité comme suit : © Traitements systémiques des cancers du sein localisés de sous-type histologique triple négatif, 3 questions cliniques : 1. Cancers de stade I : chirurgie vs chimiothérapie néoadjuvante ? / 2. Cancers de stade II/III : indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante et situations à risque à prendre en compte / 3. Traitements systémiques adjuvants en cas de réponse histologique complète ou non (i.e. post-CTNA) / Synthèse, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, novembre 2024.

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

Ce document est téléchargeable sur [e-cancer.fr](https://www.e-cancer.fr)

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 4 |
| OBJECTIFS ET CIBLES | 5 |
| DÉFINITIONS IMPORTANTES | 6 |
| RECOMMANDATIONS | 7 |
| CANCERS DE STADE I : CHIRURGIE VS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ?..... | 7 |
| CANCERS DE STADE II/III : INDICATIONS DU PEMBROLIZUMAB EN SITUATION NÉOADJUVANTE ET SITUATIONS À RISQUE | 8 |
| TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES ADJUVANTS EN CAS DE RÉPONSE HISTOLOGIQUE COMPLÈTE OU NON (I.E. POST-CTNA) | 9 |
| RAPPEL DES RBP SFSPM-INCA 2022 « TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES » / EN CAS DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE | 10 |
| MÉTHODE | 12 |
| ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS | 12 |
| NIVEAUX DE PREUVE (TABLEAU 1) | 12 |
| GRADATION DES RECOMMANDATIONS (TABLEAU 1)..... | 12 |
| CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL..... | 13 |
| GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET EXPERTS RELECTEURS..... | 14 |
| GROUPE DE TRAVAIL..... | 14 |
| COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER | 14 |
| RELECTURE NATIONALE | 14 |

INTRODUCTION

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

La SFSPM a sollicité l'Institut national du cancer en 2022 pour produire des recommandations de bonnes pratiques dans le champ spécifique des traitements systémiques, en lien avec ces avancées.

Cette synthèse rassemble en un seul document toutes les conduites à tenir publiées avec la SFSPM sur la situation néoadjuvante, et reprend également les recommandations SFSPM-INCa 2022 sur les traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques, dans le chapitre « En cas de chimiothérapie néoadjuvante à but de réduction tumorale », page 10.

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

ABRÉVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer

CTA : chimiothérapie adjuvante

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante

HER2 : human epidermal growth factor 2 (ou ErbB2)

INCa : Institut national du cancer

OMS : Organisation mondiale de la santé

pCR : réponse pathologique (ou histologique) complète

RCB : *residual cancer burden*

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SFSPM : Société française de sénologie et de pathologie mammaire

TILs : lymphocytes infiltrant la tumeur

OBJECTIFS ET CIBLES

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

Les patientes concernées par ces recommandations sont celles chez qui est diagnostiqué un cancer du sein localisé de sous-type histologique triple négatif.

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

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

Le répertoire des spécialités de l'ANSM contient les résumés des caractéristiques des produits et y recense les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM ainsi que les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments² ou sur le site de l'EMA³.

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

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

L'Institut national du cancer publie également des référentiels de prévention et de gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux dont plusieurs pouvant intervenir dans les traitements systémiques des cancers du sein (chimiothérapies orales conventionnelles, hormonothérapies dans le traitement adjuvant des cancers du sein, inhibiteurs de CDK4 et 6, inhibiteurs de PARP). Ces référentiels à destination des professionnels de santé sont disponibles sur le site e-cancer.fr (rubrique « Médicaments » : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments>)⁵.

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

² La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère en charge de la santé : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

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

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

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

DÉFINITIONS IMPORTANTES

Cancer du sein localisé ou « localement avancé »

Stade pronostique I à III selon la 8^e édition de la classification TNM de l'Union for International Cancer Control (UICC) [BRIERLEY2017] pouvant inclure les situations d'envahissement locorégional, mais excluant les carcinomes *in situ* (Tis) et les situations récurrentes ou métastatiques (stade IV).

Stade clinique

La 8^e édition de la classification TNM a été utilisée et est présentée en annexe de ce document dans sa traduction en français. La classification N clinique (cN) de la classification TNM est basée sur l'examen clinique et/ou l'imagerie, par opposition à la classification pathologique (pN), basée sur l'évaluation histologique. Après traitement néoadjuvant, la classification est nommée ypT_{yp}N.

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

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

RECOMMANDATIONS

LÉGENDE

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

CANCERS DE STADE I :

CHIRURGIE VS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ?

RAPPELS

Le groupe de travail rappelle :

- que la CTNA peut être indiquée dans le but de permettre une conservation mammaire ;
- qu'en cas de non-obtention d'une réponse histologique complète après CTNA, un traitement adjuvant par capécitabine ou olaparib (si présence d'une mutation constitutionnelle BRCA) est possible ;
- que les données disponibles ne permettent pas de positionner le carboplatine dans le schéma de CTNA pour les patientes ayant des tumeurs T1N0.

- S'il existe un doute sur l'indication d'une chimiothérapie et si celle-ci peut être évitée au vu de tous les paramètres clinico-pathologiques postopératoires (pTN, Ki-67, sous type histologique, etc.), la chirurgie première doit être préférée (Avis d'experts).
- Pour les sous-types histologiques spéciaux de bon pronostic sous réserve qu'ils soient de bas grade : carcinome adénoïde kystique (CAK) de forme classique, carcinome sécrétoire, carcinome métaplasique de bas grade (carcinome adénosquameux de bas grade et carcinome métaplasique fibromatose-like), carcinome à cellules hautes et à polarité inversée, carcinome muco-épidermoïde de bas grade, cystadénocarcinome mucineux de bas grade, une chirurgie première est recommandée (Avis d'experts). Le recours à une CTA doit être discuté au cas par cas lors de la RCP (Avis d'experts). Pour tous ces sous-types, il est préconisé de réaliser une double lecture idéalement dans un centre expert (Avis d'experts).
- Pour les tumeurs triple négatives ≤ 1 cm (T1a-bN0), une chirurgie première est recommandée (Avis d'experts).
- Pour les tumeurs triple négatives > 1 cm et < 2 cm (T1cN0), le recours à une CTNA doit être discuté en RCP au cas par cas en tenant compte :
 - de l'accessibilité à un traitement conservateur ;
 - des caractéristiques tumorales (TILs¹ et Ki-67) ;
 - de l'âge et des comorbidités.En cas d'indication d'une CTNA, un régime dose-dense est recommandé (Avis d'experts). Par exemple, selon le schéma doxorubicine/cyclophosphamide ou épirubicine/cyclophosphamide suivi de paclitaxel +/- carboplatine² (Avis d'experts).
- La balance bénéfico-risque d'une CTNA doit être évaluée et discutée en RCP chez les femmes âgées de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein localisé triple négatif opérable (Avis d'experts).

¹ Le carcinome de type non spécifique (CI-TNS) avec pattern médullaire (OMS 2019) est une nouvelle terminologie retenue par la classification OMS 2019 remplaçant celle de « carcinome médullaire » ou de « carcinome avec aspects médullaires » (OMS 2012) en raison de la mauvaise reproductibilité des critères diagnostiques et de la reconnaissance de l'implication des TILs dans le bon pronostic de ce type de tumeur. Ces tumeurs sont intégrées au groupe des carcinomes infiltrants de type non spécifique riches en lymphocytes.

² Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet. 2019 Apr 6;393(10179):1440-1452. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. Epub 2019 Feb 8. PMID : 30739743; PMCID : PMC6451189 ; ONCO Aura 2021 ; ONCO Normandie 2020 ; ONCO Occitanie 2022 ; Sénorif 2021-2022.

CANCERS DE STADE II/III : INDICATIONS DU PEMBROLIZUMAB EN SITUATION NÉOADJUVANTE ET SITUATIONS À RISQUE À PRENDRE EN COMPTE

RENOI

Pour la prévention et la gestion des effets indésirables du pembrolizumab en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes, de comorbidités telles qu'une maladie auto-immune, d'une situation à risque tels que l'âge ou la grossesse, veuillez-vous référer au référentiel sur la prévention et la gestion des effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, produit par l'INCa et qui sera finalisé et publié fin 2024.

- Il n'y a pas de contre-indication en termes de perte de chance à la prescription de corticoïdes avec le pembrolizumab. Toutefois, une limitation du recours aux corticoïdes à visée antiémétique, antiallergique et aux situations indispensables est recommandée. La posologie et la durée du traitement par corticoïdes doivent être abaissées à la dose la plus faible efficace. Les corticoïdes doivent être supprimés autant que possible (Avis d'experts).
- Pour les patientes présentant une maladie auto-immune, il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation du pembrolizumab. Toutefois, une discussion au cas par cas en RCP est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque en tenant compte de la taille tumorale et de l'atteinte ganglionnaire et en accord avec le spécialiste qui suit la maladie auto-immune (Avis d'experts).
- Chez les patientes âgées, le traitement par pembrolizumab n'est pas contre-indiqué. Cependant, ces patientes pouvant présenter des comorbidités, la tolérance des effets indésirables sévères peut être moindre (Avis d'experts)⁶.
- À ce jour, en l'absence de données de sécurité, le recours au pembrolizumab au cours de la grossesse n'est pas recommandé (Avis d'experts).

⁶ Le schéma de chimiothérapie associée au pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-522 ne comporte pas de données de tolérance chez les femmes de plus de 65 ans.

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES ADJUVANTS EN CAS DE RÉPONSE HISTOLOGIQUE COMPLÈTE OU NON (I.E. POST-CTNA)

REVOI

Pour la prévention et la gestion des effets indésirables du pembrolizumab en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes, de comorbidités telles qu'une maladie auto-immune, d'une situation à risque tels que l'âge ou la grossesse, veuillez-vous référer au référentiel sur la prévention et la gestion des effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, produit par l'INCa et qui sera finalisé et publié fin 2024.

RAPPEL

Le groupe de travail rappelle que le stade clinique initial restant un paramètre pronostique, il doit être un argument à prendre en compte dans le maintien de l'immunothérapie après la chirurgie et en fonction des effets indésirables survenus pendant la phase initiale.

- En cas de réponse histologique complète, il est recommandé de poursuivre le pembrolizumab (selon le schéma décrit dans la KEYNOTE-522) sous réserve de la tolérance lors de la phase néoadjuvante⁷ (Avis d'experts).
- En cas de réponse histologique incomplète et en présence d'une mutation germinale BRCA, le recours à l'olaparib est recommandé pendant un an (Grade A).
L'association de l'olaparib au pembrolizumab, de façon concomitante ou séquentielle, peut être proposée dans le cadre d'un essai clinique. (Avis d'experts)
- En cas de réponse histologique incomplète et en l'absence de mutation BRCA, il est recommandé de poursuivre le pembrolizumab (Grade C).
L'association du pembrolizumab à la capécitabine, de façon concomitante ou séquentielle, peut être proposée dans le cadre d'un essai clinique⁸ (Avis d'experts).
- En cas de réponse histologique incomplète après chimiothérapie seule, pour les patientes non éligibles ou ayant une contre-indication à l'immunothérapie, la capécitabine (en l'absence de mutation germinale BRCA) ou l'olaparib (en présence d'une mutation germinale BRCA) sont recommandées (Grade A).

Le groupe de travail rappelle qu'en cas de réponse histologique incomplète, des essais cliniques sont en cours ou clos aux inclusions pour notamment évaluer l'efficacité des anticorps drogue conjuguée associés ou non à une immunothérapie (essai ASCENT-05 : NCT05633654 ; essai TROPION BREAST 03 : NCT05629585/essai SASCIA : NCT04595565).

⁷ Le groupe de travail précise que des essais sont en cours afin d'évaluer la possibilité de non-recours au pembrolizumab, en cas de réponse histologique complète, dans une démarche de désescalade thérapeutique (essai OPT-PEMBRO).

⁸ Le groupe de travail précise qu'un essai est à venir : essai CAPP (NCT05973864).

RAPPEL DES RBP SFSPM-INCA 2022

« TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX DES CANCERS DU SEIN INFILTRANTS NON MÉTASTATIQUES » / EN CAS DE CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

BILAN INITIAL

Bilan d'extension locale

- L'indication de chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) n'est pas en elle-même une indication d'IRM/angiomammographie systématique (Avis d'experts).
- Il est rappelé que le bilan d'extension locale repose :
 - sur la mammographie bilatérale⁹ et l'échographie mammaire bilatérale et axillaire ;
 - en dehors des situations à haut risque^{10,11}, l'IRM est recommandée en cas de discordance du triplet clinique/mammographie/échographie, ou de difficulté d'évaluation de la taille tumorale ou du nombre de lésions si un traitement conservateur est envisagé, ou d'atteinte axillaire isolée. L'angiomammographie, qui présente des performances quasi similaires à l'IRM, est une alternative dans ces mêmes indications (voir le chapitre bilan initial – Grade C).
- En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandations sur l'utilisation de critères prédictifs de réponse à la chimiothérapie (diffusion, perfusion, aspect en imagerie, signatures radiomiques).

Bilan d'extension à distance

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

⁹ Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique. Haute Autorité de santé, mars 2010.

¹⁰ Thésaurus - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, avril 2017.

¹¹ Synthèse – Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Autorité de santé, mars 2014.

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE À LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

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

Évaluation de la réponse mammaire

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

Évaluation de la réponse axillaire

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

Évaluation histologique

- Il est recommandé d'évaluer la réponse histologique aux niveaux mammaires et ganglionnaires par le RCB (*residual cancer burden*) (Grade B).

MÉTHODE

ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS

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

Elle a reposé :

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

Pour la première question clinique, une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période 01/01/2013-09/05/2023. Une recherche complémentaire a été réalisée à la suite de demandes de complément du groupe de travail, à partir de trois équations dédiées, sur la période 01/01/2018-20/09/2023. Quelques références majeures plus récentes ont pu être ajoutées.

Pour la deuxième question clinique, une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période 01/01/2013-30/01/2014, associée à une équation ciblée sur les comorbidités, sur la période 01/01/2013-30/11/2023, ainsi une recherche de données dans des publications utilisées dans un autre projet en cours sur les cancers bronchiques.

Pour la troisième question clinique, une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période 01/01/2013-01/02/2024.

La recherche bibliographique, l'analyse de la littérature et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'Institut national du cancer, avec l'appui du groupe de travail. Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail pluridisciplinaire sous la coordination de l'INCa. Les recommandations ont ensuite été évaluées par un panel de relecteurs indépendants du groupe de travail, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont enfin revu les commentaires colligés afin de finaliser le document lors d'une dernière réunion.

NIVEAUX DE PREUVE (Tableau 1)

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

GRADATION DES RECOMMANDATIONS (Tableau 1)

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

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

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (grille HAS) | | Grade des recommandations |
|--|--|---|
| Niveau 1 | Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées. | A Preuve scientifique établie |
| Niveau 2 | Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | B Présomption scientifique |
| Niveau 3 | Études cas-témoins. | C Faible niveau de preuve |
| Niveau 4 | Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale). | |
| Avis d'experts | En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires. | AE Avis d'experts |

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Ces recommandations nationales ont été produites avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des spécialités et modes d'exercice concernés par les traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques.

Les experts de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer (INCa), après sollicitation de sociétés savantes (SFCO, SFP, SFSPM, SIFEM, SFPO, SFR, SFC, SFMPP), des réseaux régionaux de cancérologie (DSRC) et d'associations de patientes (LNC, Patients en réseau, Vivre comme avant, Collectif Triplettes Roses).

GRUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET EXPERTS RELECTEURS

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

L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs *curriculum vitae*, de leurs productions scientifiques, de leurs déclarations d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence - Santé¹².

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC¹³.

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

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site unique DPI-SANTE¹⁴.

GRUPE DE TRAVAIL

Pr DALENC Florence, oncologue médical, Oncopole Claudius Regaud, Institut universitaire du cancer Toulouse, Toulouse (coordonnatrice SFSPM)

Mme COUTIER Claude, représentante de patients, Association Collectif Triplettes Roses

Dr JOUVE Eva, chirurgien sénologue, Oncopole Claudius Regaud, Institut universitaire du cancer Toulouse, Toulouse

Dr LABROSSE-CANAT Hélène, pharmacien, DSRC ONCOAURA, Lyon

Dr MARAN-GONZALEZ Aurélie, anatomopathologiste, Institut du Cancer de Montpellier (ICM), Montpellier

Dr MIQUEL Catherine, anatomopathologiste, AP-HP - Hôpital Saint-Louis, Paris

Pr PIERGA Jean-Yves, oncologue médical, Institut Curie Paris & Saint-Cloud, Université Paris Cité, Paris

Dr POURROY Bertrand, pharmacien hospitalier, AP-HM - Hôpital de la Timone, Marseille

Dr REGIS Claudia, chirurgien sénologue, Centre Oscar Lambret, Lille

Pr TEIXEIRA Luis, oncologue médical, AP-HP - Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr TOLEDANO Daniel, oncogénéticien, Institut Rafael, Levallois-Perret

Mme VERGER Karine, représentante de patients, Association Collectif Triplettes Roses

COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

BONGERS Amaury, chef de projets, département Bonnes Pratiques, direction des Recommandations et du Médicament

DUPERRAY Marianne, directrice, direction des Recommandations et du Médicament

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

RELECTURE NATIONALE

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

Les listes des relecteurs pour les deux relectures nationales sont disponibles dans les thésaurus téléchargeables sur le site de l'Institut national du cancer (e-cancer.fr).

¹² La base de données publique Transparence - Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé : <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>

¹³ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

¹⁴ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>

**TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS
DE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE TRIPLE NÉGATIF**

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN: 978-2-38559-100-7
ISBN net: 978-2-38559-101-4

DÉPÔT LÉGAL NOVEMBRE 2024

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr