

NOVEMBRE 2024

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/Thésaurus

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

Ce thésaurus porte sur 2 questions cliniques :

1. Cancers de stade II/III : indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante et situations à risque à prendre en compte
2. 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 pharmacie oncologique (SFPO), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) et les DSRC, la Ligue contre le cancer, 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 à la commission des expertises de l'Institut national du cancer le 09/10/2024.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2024-62 en date du 14/10/2024, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

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

Ce document doit être cité comme suit : © Traitements systémiques des cancers du sein localisés de sous-type histologique triple négatif, 2 questions cliniques : 1. Cancers de stade II/III : indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante et situations à risque à prendre en compte / 2. Traitements systémiques adjuvants en cas de réponse histologique complète ou non (*i.e.* post-CTNA) / Thésaurus, 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

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES TABLEAUX | 5 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 6 |
| INTRODUCTION | 7 |
| OBJECTIFS ET CIBLES | 7 |
| MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION | 8 |
| STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 8 |
| CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE..... | 8 |
| CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL..... | 9 |
| RELECTURE NATIONALE..... | 10 |
| ORGANISATION DE L'EXPERTISE..... | 11 |
| DÉFINITIONS GÉNÉRALES ET RAPPELS | 12 |
| | |
| 1. QUESTION 2 : « CANCERS DE STADE II/III : INDICATIONS DU PEMBROLIZUMAB EN SITUATION NÉOADJUVANTE ET SITUATIONS À RISQUE À PRENDRE EN COMPTE » | 15 |
| 1.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE..... | 15 |
| 1.1.1. Équation de recherche bibliographique..... | 15 |
| 1.1.2. Critères de sélection des études..... | 16 |
| 1.1.3. Résultats de la sélection bibliographique..... | 16 |
| 1.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES..... | 18 |
| 1.2.1. Indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante..... | 18 |
| 1.2.1.1. Description du schéma de l'étude KEYNOTE-522 et des caractéristiques des patientes..... | 18 |
| 1.2.1.2. Les objectifs de l'étude KEYNOTE-522..... | 19 |
| 1.2.1.3. Premiers résultats publiés..... | 20 |
| 1.2.1.3.1. Résultats en termes de réponse histologique (pCR vs non-pCR)..... | 20 |
| 1.2.1.3.2. Résultats en termes de SSE..... | 21 |
| 1.2.1.3.3. Résultats en termes de SG..... | 22 |
| 1.2.1.4. Effets indésirables..... | 22 |
| 1.2.1.5. Données actualisées de la KEYNOTE-522..... | 23 |
| 1.2.2. Situations à risque à prendre en compte du pembrolizumab en situation néoadjuvante..... | 25 |
| 1.2.2.1. En fonction du stade clinique..... | 25 |
| 1.2.2.2. En fonction de l'âge..... | 25 |
| 1.2.2.3. Chez les patients présentant une hépatite virale chronique active..... | 25 |
| 1.2.2.4. Chez les patients présentant une maladie auto-immune..... | 26 |
| 1.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE..... | 27 |
| 1.3.1. Indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante..... | 27 |
| 1.3.2. Situations à risque à prendre en compte du pembrolizumab en situation néoadjuvante..... | 27 |
| 1.3.2.1. En fonction de l'âge..... | 27 |
| 1.3.2.2. Chez les patients présentant une hépatite virale chronique active..... | 27 |
| 1.3.2.3. Chez les patients présentant une maladie auto-immune..... | 27 |
| 1.4. RECOMMANDATIONS..... | 28 |
| | |
| 2. QUESTION 3 : « TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES ADJUVANTS EN CAS DE RÉPONSE HISTOLOGIQUE COMPLÈTE OU NON (I.E. POST-CTNA) » | 29 |
| 2.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE..... | 29 |
| 2.1.1. Équation de recherche bibliographique..... | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.2. Critères de sélection des études | 29 |
| 2.1.3. Résultats de la sélection bibliographique | 30 |
| 2.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES | 31 |
| 2.2.1. Traitements systémiques adjuvants en cas de pCR (post-CTNA plus pembrolizumab) | 31 |
| 2.2.1.1. Sans poursuite du pembrolizumab en adjuvant | 31 |
| 2.2.1.2. Avec poursuite du pembrolizumab en adjuvant | 33 |
| 2.2.2. Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA plus pembrolizumab) | 38 |
| 2.2.3. Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA sans pembrolizumab) | 40 |
| 2.2.3.1. Avec mutation germinale BRCA | 40 |
| 2.2.3.2. Statut germinale BRCA inconnu | 45 |
| 2.2.3.2.1. Essais de phase II | 45 |
| 2.2.3.2.1.1. Éribuline en adjuvant | 45 |
| 2.2.3.2.1.2. Traitement personnalisé | 49 |
| 2.2.3.2.2. Essais de phase III | 53 |
| 2.2.3.2.2.1. Capécitabine versus placebo | 53 |
| 2.2.3.2.2.2. Capécitabine <i>versus</i> surveillance | 56 |
| 2.2.3.2.2.3. Capécitabine <i>versus</i> sel de platine | 67 |
| 2.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE | 71 |
| 2.3.1. Traitements systémiques adjuvants en cas de pCR (post-CTNA plus pembrolizumab) | 71 |
| 2.3.1.1. Sans poursuite du pembrolizumab en adjuvant | 71 |
| 2.3.1.2. Avec poursuite du pembrolizumab en adjuvant | 71 |
| 2.3.2. Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA plus pembrolizumab) | 72 |
| 2.3.3. Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA sans pembrolizumab) | 72 |
| 2.3.3.1. Avec mutation germinale BRCA | 72 |
| 2.3.3.2. Statut germinale BRCA inconnu | 72 |
| 2.3.3.2.1. Essais de phase 2 | 72 |
| 2.3.3.2.1.1. Éribuline en adjuvant | 72 |
| 2.3.3.2.2. Essais de phase 3 | 72 |
| 2.3.3.2.2.1. Capécitabine <i>versus</i> placebo | 72 |
| 2.3.3.2.2.2. Capécitabine <i>versus</i> surveillance | 73 |
| 2.3.3.2.2.3. Capécitabine <i>versus</i> sel de platine | 73 |
| 2.4. RECOMMANDATIONS | 74 |
| REMERCIEMENTS | 75 |
| GROUPE DE TRAVAIL | 75 |
| COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER | 75 |
| RELECTURE NATIONALE (N=98) | 76 |
| PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE | 79 |
| ANNEXE 1. CLASSIFICATION TNM POUR LES TUMEURS DU SEIN – 8^E ÉDITION DE L'AJCC | 81 |
| ANNEXE 2. LISTE DES MÉDICAMENTS TRAITÉS | 88 |
| BIBLIOGRAPHIE | 89 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS) | 9 |
| Tableau 2. Échelle <i>residual cancer burden</i> (RCB) recommandée au niveau international [SYMMANS2007] | 14 |
| Tableau 3. Références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse | 17 |
| Tableau 4. Caractéristiques cliniques des 1 174 patientes réparties dans les groupes pembrolizumab chimiothérapie et placebo-chimiothérapie [SCHMID2020] | 20 |
| Tableau 5. Taux de PCR selon les différentes définitions de PCR [SCHMID2020] | 21 |
| Tableau 6. Scores RCB après CTNA pour l'ensemble de la cohorte [PUSTZAI2024]..... | 24 |
| Tableau 7. Références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse | 30 |
| Tableau 8. Caractéristiques cliniques des 115 patientes de l'étude [SHARMA2024] | 31 |
| Tableau 9. Caractéristiques cliniques des 1 174 patientes réparties dans les groupes pembrolizumab-chimiothérapie et placebo-chimiothérapie [SCHMID2020] | 35 |
| Tableau 10. Taux de PCR selon les différentes définitions de PCR [SCHMID2020] | 36 |
| Tableau 11. Scores RCB-0 après CTNA pour l'ensemble de la cohorte [PUSZTAI2024] | 38 |
| Tableau 12. Scores RCB-1, -2 et -3 après CTNA pour l'ensemble de la cohorte [PUSTZAI2024]..... | 39 |
| Tableau 13. Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude [GEYER2022]..... | 41 |
| Tableau 14. Analyse en sous-groupes de la SSMI [GEYER2022]..... | 43 |
| Tableau 15. Analyse en sous-groupes de la SSMD [GEYER2022] | 44 |
| Tableau 16. Analyse en sous-groupes de la SG [GEYER2022] | 44 |
| Tableau 17. Caractéristiques cliniques des 126 patientes de l'étude [YARDLEY2020]..... | 46 |
| Tableau 18. Type de chirurgie et réponse histologique des patientes de l'étude [YARDLEY2020]..... | 47 |
| Tableau 19. Résumé du traitement par éribuline des patientes de l'étude [YARDLEY2020] | 48 |
| Tableau 20. Résumé de la radiothérapie reçue par les patientes de l'étude [YARDLEY2020] | 48 |
| Tableau 21. Caractéristiques cliniques des patientes de l'étude [SCHNEIDER2021] | 50 |
| Tableau 22. Résumé des CTA reçues par les patientes [SCHNEIDER2021] | 51 |
| Tableau 23. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MASUDA2017] | 54 |
| Tableau 24. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [LLUCH2020] | 56 |
| Tableau 25. Résumé des évènements de SSM dans la population totale (ITT) et la sous-population considérée comme ayant une tumeur non basale [LLUCH2020]..... | 59 |
| Tableau 26. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [ASLEH2023] | 61 |
| Tableau 27. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [WANG2020]..... | 65 |
| Tableau 28. Résumé des évènements de ssm [WANG2020] | 67 |
| Tableau 29. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MAYER2021]..... | 68 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AID : maladie auto-immune

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AUC : aire sous la courbe

CI : intervalle de confiance

CTA : chimiothérapie adjuvante

CTNA : chimiothérapie néoadjuvante

EI : effets indésirables

EIG : évènements indésirables graves

HER2 : human epidermal growth factor receptor 2

HR : hazard ratio

ICI : inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

IQR : intervalle interquartile

INCa : Institut national du cancer

ITT : intention de traiter

IV : intraveineuse

NGS : *next generation sequencing*

NP : niveau de preuve

OR : odds ratio

PD-1 : programmed death 1

PD-L1 : programmed death ligand 1

pCR : réponse histologique complète

pN : classification N pathologique

RBP : recommandations de bonnes pratiques

RCB : *residual cancer burden*

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RH : récepteurs hormonaux

SFSPM : Société française de sénologie et de pathologie mammaire

SG : survie globale

SSE : survie sans évènement

SSM : survie sans maladie

SSMD : survie sans maladie à distance

SSMI : survie sans maladie invasive

SSMID : survie sans maladie invasive à distance

SSR : survie sans rechute

SSRD : survie sans rechute à distance

sTILs : lymphocytes infiltrant le stroma tumoral

TILs : lymphocytes infiltrant la tumeur

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 sur les cancers du sein localisés de sous-types triple négatif.²

Les questions cliniques traitées dans l'expertise ont été identifiées par la SFSPM.

Le présent document concerne les deux dernières questions cliniques intégrées dans l'expertise.

OBJECTIFS ET CIBLES

L'objectif de ces recommandations est d'actualiser les stratégies thérapeutiques en lien avec les nouveaux traitements systémiques disponibles et sur la base des nouvelles données publiées afin de disposer au niveau national de conduites cliniques consensuelles à tenir et à jour.

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 aux gynécologues 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, alimentées 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.

² Un projet sur les traitements systémiques des cancers du sein localisés de sous-type RH+/HER2- est actuellement en cours de réalisation.

MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

Stratégie de recherche bibliographique

Des équations de recherche ont été élaborées pour répondre aux questions cliniques. Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre janvier 2013 et février 2024 (dates précisées pour chaque question-équations dans la partie décrivant la sélection bibliographique de chaque question). Quelques références majeures plus récentes ont pu être ajoutées. Les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives. En cas d'identification de publications itératives d'une série croissante de patientes dans des revues différentes ou d'inclusion d'une série croissante d'études dans des méta-analyses sur données publiées (avec pour conséquence une redondance des données évaluées sur les mêmes patientes), seule la dernière publication portant sur le plus grand nombre de patientes a été retenue. La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, cas rapportés, études *in vitro*, études publiées sous forme de résumés (abstracts) exclusivement et études menées chez l'animal ont été éliminés de la stratégie de recherche. La bibliographie a également été complétée par des références fournies par les experts du groupe de travail. 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.

Construction de l'argumentaire

Ces recommandations ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique proposée par la Haute Autorité de santé (HAS) et disponible sur son site³. Il s'agit d'une méthode mixte s'appuyant à la fois sur les données de la littérature et sur l'avis argumenté de cliniciens.

La rédaction de l'argumentation scientifique des recommandations 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 ;
- l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique et un niveau de preuve scientifique, coté de 1 à 4, lui a été attribué selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1). Les conclusions de la littérature ont été libellées de façon synthétique à la fin de chaque question et un niveau de preuve leur a été affecté selon cette même échelle. Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

³ Haute Autorité de santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique / Méthode « Recommandations pour la pratique clinique », décembre 2010, mis à jour en janvier 2020.

Les recommandations ont été proposées par le groupe de travail sur la base de cette analyse de la littérature, et chaque fois que possible. Un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS, a été attribué à chaque recommandation en fonction du niveau de preuve des conclusions de la littérature sur lesquelles elles sont fondées (Tableau 1). En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature était jugé trop faible, le groupe de travail a pu choisir de formuler des avis d'experts (AE).

Tableau 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS)

| NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE (ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES) | GRADE DES RECOMMANDATIONS |
|---|---|
| <p>Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. Analyse de décision basée sur des études bien menées.</p> | <p>A Preuve scientifique établie</p> |
| <p>Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Études comparatives non randomisées bien menées. Études de cohorte</p> | <p>B Présomption scientifique</p> |
| <p>Niveau 3 Études cas-témoins.</p> | <p>C Faible niveau de preuve</p> |
| <p>Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants. Études rétrospectives. Séries de cas.</p> | |
| <p>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.</p> | <p>AE Avis d'experts</p> |

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 systémiques des cancers du sein localisés de sous-type triple négatif. Le groupe de travail intègre également un représentant des réseaux de cancérologie (DSRC) ainsi que des représentantes de patientes atteintes de cancers du sein issues de l'association Collectif Triplettes Roses.

Les experts de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer (INCa), après appel à experts relayé par les sociétés savantes ci-après : SFSPM, SFC, SFMPP, SFP, SFPO, Cours francophone supérieur sur les cancers du sein et cancers gynécologiques de Saint-Paul.

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 - Santé⁴.

Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec une ou plusieurs des 9 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC⁵.

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-SANTÉ⁶.

La liste des experts du groupe de travail est présentée en fin de document.

Relecture nationale

Le document présentant une première version des recommandations a été soumis pour relecture et avis à des professionnels indépendants du groupe de travail et représentatifs des spécialités médicales impliquées dans ce projet et des modes d'exercice (privé/public) sur l'ensemble du territoire national. Cette étape de relecture nationale a permis de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents ;
- anticiper les éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Ces professionnels ont été identifiés avec l'appui des Dispositifs spécifiques régionaux du cancer et des sociétés savantes suivantes :

- Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC) ;
- Société française du cancer (SFC) ;
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;
- Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM) ;
- Société de pharmacologie oncologique (SFPO).

Par ailleurs, les associations suivantes ont proposé des noms de patientes relectrices : Ligue contre le cancer, Collectif Triplettes Roses, EUROPA DONNA.

Le thésaurus a été adressé aux relecteurs le 7 juin 2024, pour une relecture jusqu'au 7 juillet 2024 par l'outil en ligne d'enquête et d'analyse de données Sphinx. Une grille de relecture a été utilisée, permettant à chaque relecteur une appréciation générale du document, de chaque question traitée

⁴ 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/>

⁵ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

⁶ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/consultation/accueil>

et de chaque recommandation, au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). La liste des relecteurs est présentée à la fin de ce document.

Conformément à l'avis du Comité de déontologie et d'éthique de l'Institut, il n'a pas été demandé de déclaration d'intérêts aux relecteurs dans le cadre de la relecture nationale du document produit par le groupe de travail.

Organisation de l'expertise

La coordination du projet a été assurée par le département Bonnes Pratiques de la direction des Recommandations et du Médicament. L'intégralité de la recherche bibliographique, analyse méthodologique et synthèse des données scientifiques a été réalisée au sein de l'INCa. L'expertise scientifique a été apportée par le groupe de travail pluridisciplinaire, qui a proposé une première version des recommandations.

Une relecture nationale des recommandations proposées par le groupe de travail a été assurée par un panel de relecteurs représentatifs des disciplines concernées et répartis sur l'ensemble du territoire national. Ces relecteurs ont également apprécié la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

DÉFINITIONS GÉNÉRALES ET RAPPELS

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). (Annexe 1)

Stades II-III

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. (Annexe 1)

Survie sans évènement (SSE)

Correspond à l'absence de rechute à distance, locorégionale ou locale, de survenue d'un second cancer ou de décès, quelle que soit la cause.

RCP d'AMM (autorisation de mise sur le marché) du pembrolizumab (KEYTRUDA)⁷

Les indications du pembrolizumab dans le cancer du sein triple négatif sont :

- KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence (voir section 5.1.) ;
- KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique (voir section 5.1.).

Le répertoire des spécialités de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) contient les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et y recense les interactions médicamenteuses, l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM ainsi que les règles de bon usage des médicaments. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur un médicament donné. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments⁸ ou sur le site de l'European Medicines Agency (EMA)⁹.

⁷ Indications au 12/02/2024.

⁸ La base de données publique des médicaments est consultable sur le site du ministère en charge de la santé :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

La liste exhaustive des interactions médicamenteuses des classes thérapeutiques citées dans le référentiel peut être consultée dans le [thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM](#)¹⁰.

En cas d'effet indésirable (EI), 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>)¹¹.

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 histologique complète (pCR) est classée ypT0/is ypN0/O(i-). Les tumeurs pN0(i+) sont exclues d'une réponse histologique ganglionnaire complète [AJCC2017].

Parallèlement, il est important de quantifier la taille résiduelle histologique de la tumeur. Parmi les différents systèmes existants, c'est l'échelle *residual cancer burden* (RCB) qui est recommandée au niveau international et qui se base sur une série de cancers du sein tous phénotypes confondus [SYMMANS2007].

Le groupe de travail rappelle qu'un calculateur en ligne du RCB est disponible à cette adresse : <https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

¹⁰ Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable via le lien suivant :

<https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

¹¹ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>

Tableau 2. Échelle *residual cancer burden* (RCB) recommandée au niveau international [SYMMANS2007]

| Score RCB après traitement NA | Importance de la maladie résiduelle | Réponse pathologique à la CTNA | Seuil RCB | Pronostic à 5 ans |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------|-------------------------|
| RCB-0 | Pas de trace de maladie résiduelle | Complète | = 0 | Bon pronostic |
| RCB-I | Maladie résiduelle minime | Bonne | ≤ 1,36 | |
| RCB-II | Maladie résiduelle modérée | Partielle | > 1,36 | Pronostic intermédiaire |
| RCB-III | Maladie résiduelle étendue | Chimiorésistance | > 3,28 | Mauvais pronostic |

Abréviations : RCB, *residual cancer burden* ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; ND, non déterminé

1. QUESTION 2 : « CANCERS DE STADE II/III : INDICATIONS DU PEMBROLIZUMAB EN SITUATION NÉOADJUVANTE ET SITUATIONS À RISQUE À PRENDRE EN COMPTE »

1.1. Sélection bibliographique

1.1.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 janvier 2024 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur les deux équations de recherche suivantes :

R1: (cancer [tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumeur[tiab] OR tumeurs[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR mammary[tiab]) OR "breast neoplasms"[MeSH]) AND ("triple negative"[tiab] OR "triple-negative"[tiab]) OR TNBC[tiab]) AND ("stage II"[tiab] OR "stage 2"[tiab] OR "stage III"[tiab] OR "stage 3"[tiab] OR "stage II-III"[tiab] OR "stage II/III"[tiab] OR "stage 2-3"[tiab] OR "stage 2/3"[tiab] OR "early stage"[tiab]) AND ((block*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR anti[tiab]) AND PD-1[tiab] OR pembrolizumab[tiab]) AND (neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR preoperati*[tiab] OR pre-operati*[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[mh]) AND (English[la] OR French[la]) AND 2013/01/01:2023/07/10[dp]

R2 : TNBC[tiab] AND ("stage II"[tiab] OR "stage 2"[tiab] OR "stage III"[tiab] OR "stage 3"[tiab] OR "stage II-III"[tiab] OR "stage II/III"[tiab] OR "stage 2-3"[tiab] OR "stage 2/3"[tiab] OR "early stage"[tiab]) AND ((block*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR anti[tiab]) AND PD-1[tiab] OR pembrolizumab[tiab]) AND (neoadjuvant[tiab] OR neo-adjuvant[tiab] OR preoperati*[tiab] OR pre-operati*[tiab] OR "Neoadjuvant Therapy"[mh]) AND (English[la] OR French[la]) AND 2013/01/01:2023/07/10[dp]

Ces deux équations ont identifié l'étude pivot (KEYNOTE-522) qui a permis l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour le pembrolizumab en néoadjuvant dans les cancers du sein de ce sous-type et uniquement des publications antérieures à cette étude. Les informations disponibles pour répondre à la question clinique (indications et contre-indications) étant limitées, nous avons complété la première équation de recherche classique :

- par une recherche approfondie dans la KEYNOTE-522 d'informations complémentaires aux critères retenus dans l'AMM en néoadjuvant afin d'identifier notamment des caractéristiques des patients et des effets indésirables qui permettraient d'apporter des éléments complémentaires pour répondre à la question clinique ;
- par une recherche de données dans des publications utilisées dans un autre projet en cours sur les cancers bronchiques et qui abordent le sujet du recours à une immunothérapie en fonction de certaines comorbidités et comédications ;

- et par une équation dédiée aux comorbidités (VIH, maladies auto-immunes, hépatites, immunodéficience, maladies cardiovasculaires, co-médications) dans le cancer du sein chez les patients traités par pembrolizumab et plus largement par immunothérapie (*équation R3*).

Une recherche spécifique a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 novembre 2023 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur l'équation de recherche suivante :

R3 : ("adenocarcinoma*" [Tiab] OR "carcinoma*" [Tiab] OR "cancer*" [Tiab] OR "oncolog*" [Tiab] OR "malign*" [Tiab] OR "neoplas*" [Tiab] OR "tumor" [Tiab] OR "tumors" [Tiab] OR "tumour" [Tiab] OR "tumours" [Tiab] AND ("breast" [tiab] OR "mammary" [tiab] OR "breast neoplasms" [mh]) AND ("triple negative" [tiab] OR "triple-negative" [tiab])) AND ("pembrolizumab" [tiab] OR "immunotherapy" [tiab]) AND ("HIV" [tiab] OR "autoimmune" [tiab] OR "hepatitis" [tiab] OR "pneumonitis" [tiab] OR "immunodeficiency" [tiab] OR "bowel disease" [tiab] OR "transplant" [tiab] OR "heart disease" [tiab] OR "heart failure" [tiab] OR "myocardial infarction" [tiab] OR "hypertension" [tiab] OR "neuropathy" [tiab] OR "comorbidity" [tiab] OR "comorbidities" [tiab]) AND ("english" [la] OR "french" [la]) AND 2013/01/01:2023/11/30 [dp]

1.1.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localisé de stade II/III et ayant été traitées avec du pembrolizumab en situation néoadjuvante en association ou non à une CTNA (pas de limite d'effectif, car les études disponibles sont peu nombreuses et sur des effectifs limités pour certaines)
- Interventions : CTNA
- Types d'études retenues : revues systématiques et méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives
- Critères de jugement retenus : taux de réponse à la CTNA, facteurs prédictifs de la réponse complète à la CTNA, survie globale, survie sans récurrence, survie sans événement, événements indésirables, efficacité, sécurité, facteurs pronostiques

1.1.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 48 références issues des deux premières équations de recherche bibliographique, 29 références ont été retenues, car elles répondaient aux critères de sélection. Sur ces 29 références, 2 ont été conservées après lecture intégrale, car les autres publications étaient des revues générales et similaires sur les essais cliniques utilisant le pembrolizumab ou autres ICI (inhibiteurs de points de contrôle immunitaires), qui ne correspondaient pas au champ du sujet ou reprenaient l'étude principale ayant permis l'obtention de l'AMM ou n'apportaient pas d'informations supplémentaires au cadre réglementaire d'AMM ou concernant la survenue d'effets indésirables notamment en fonction des caractéristiques des patients. Trois publications ont été ajoutées par le groupe de travail.

Pour la troisième équation de recherche, aucune des 21 publications n'a été retenue, car elles ne répondaient pas aux critères de recherche (description des mécanismes d'effets indésirables, comorbidités non décrites, revues généralistes, case-report, recherche fondamentale, études sur modèle murin).

Une publication a été ajoutée, issue d'une autre expertise traitant de l'utilisation d'immunothérapies dans le cancer du poumon en présence de comorbidités et co-médications, car elle contenait un cas de cancer du sein.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 6 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

Tableau 3. Références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse

| Critères/sous-types évalués | Nombre d'études | Identifiant des études (1 ^{er} auteur année) |
|--|-----------------|---|
| Définitions générales | | |
| Indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante | 4 | [SCHMID2020] [SCHMID2022] [PUSZTAI2022] [SCHMID2024] |
| Contre-indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante | | |
| En fonction de l'âge | 3 | [SCHMID2020] [SCHMID2022] [SCHMID2024] |
| Chez les patients présentant une hépatite virale chronique active | 1 | [ZHANG2019] |
| Chez les patients présentant une maladie auto-immune | 1 | [HAN2022] |

Au total, très peu d'informations venant apporter un éclairage complémentaire au champ large de l'AMM en situation néoadjuvante ont été retrouvées.

Par ailleurs, une expertise en cours par l'INCa porte sur la prévention et la gestion des effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (voir Annexe 2, page 88). Les effets indésirables abordés sont d'ordre :

- dermatologiques ;
- endocriniens ;
- pulmonaires ;
- hépatiques ;
- digestifs ;
- rénaux ;
- rhumatologiques ;
- cardiovasculaire ;
- neurologiques ;
- oculaires ;
- hématologiques.

Cette expertise traitera en plus des principaux effets indésirables :

- des principes généraux de gestion des effets indésirables immunomédiés ;
- du bilan à effectuer avec l'initiation d'un traitement par ICI notamment en fonction des comorbidités incluant des maladies auto-immunes préexistantes et comédications ;
- quand cela sera possible, des consignes d'arrêt/reprise/adaptation de dose de l'ICI en fonction de l'effet indésirable.

1.2. Synthèse des données

1.2.1. Indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante

L'essai d'enregistrement du pembrolizumab pour le traitement des cancers du sein triple négatif non métastatique est l'étude KEYNOTE-522, de Schmid *et al.*, qui a fait l'objet d'une première publication en 2020. Il s'agit d'un essai de phase III, randomisé (2:1), en double aveugle, conduit chez des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif de stade II et III, nouvellement diagnostiqué, non traité et non métastatique. C'est celui qui a permis l'octroi de l'AMM dans le cancer du sein triple négatif dans l'indication suivante :

- « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence (voir section 5.1.) ».

1.2.1.1. Description du schéma de l'étude KEYNOTE-522 et des caractéristiques des patientes

Dans la phase néoadjuvante, les patientes ont reçu au total huit cycles de pembrolizumab iv (dose de 200 mg) ou de placebo une fois toutes les 3 semaines associés à une chimiothérapie séquentielle qui était la suivante :

- une première séquence de quatre cycles du paclitaxel (80 mg/m² 1 fois par semaine) et du carboplatine (à une dose basée sur une AUC de concentration en fonction du temps de 5 mg/mL/min, administrée une fois toutes les 3 semaines, ou une AUC de 1,5 mg/mL/min, administrée une fois par semaine pendant les 12 premières semaines) ;
- suivie d'une deuxième séquence de quatre cycles de doxorubicine (60 mg/m²) ou d'épirubicine (90 mg/m²), selon le choix de l'investigateur, plus du cyclophosphamide (600 mg/m²), administrés une fois toutes les 3 semaines pendant les 12 semaines suivantes.

L'utilisation de glucocorticoïdes était autorisée afin d'éviter les réactions allergiques à la première séquence ou à visée antiémétique et pour la gestion des effets indésirables (EI) à médiation immunitaire. Les patientes ayant terminé ou interrompu la première partie du traitement néoadjuvant pouvaient commencer la seconde ou être traitées par chirurgie, et celles ayant terminé ou interrompu la deuxième partie du traitement néoadjuvant pouvaient avoir une intervention chirurgicale. Les patientes ont eu une intervention chirurgicale de la glande mammaire (conservatrice ou mastectomie) et du creux axillaire (ganglion sentinelle ou curage axillaire) 3 à 6 semaines après le dernier cycle de traitement de la phase néoadjuvante.

Après la chirurgie, les patientes ont reçu une radiothérapie (choix des champs selon l'investigateur) ainsi qu'un traitement systémique : pembrolizumab ou placebo, administré une fois toutes les 3 semaines pendant un maximum de neuf cycles.

Le traitement systémique adjuvant par pembrolizumab ou placebo pouvait être commencé soit en même temps que la radiothérapie, soit au plus tard 2 semaines après la fin de la radiothérapie.

Le traitement a été interrompu chez les patientes dont la progression de la maladie excluait une intervention chirurgicale, en cas de récurrence de la maladie ou en cas de toxicités inacceptables. Cette étude était composée de 1174 patientes, réparties en deux groupes pembrolizumab-chimiothérapie (N=784) ou placebo-chimiothérapie (N=390), et dont les caractéristiques cliniques sont recensées dans le tableau 4.

1.2.1.2. Les objectifs de l'étude KEYNOTE-522

Les deux principaux critères d'évaluation étaient la réponse histologique complète (pCR), définie comme le stade histologique ypT0/Tis ypN0 (indiquant l'absence de cancer invasif résiduel dans la pièce d'exérèse complète du sein et dans tous les ganglions lymphatiques régionaux prélevés) au moment de l'intervention chirurgicale et la survie sans événement (SSE). Les événements pris en compte dans la définition de la SSE sont : la rechute locale ou à distance, la survenue d'un second cancer primitif ou d'un décès quel que soit la cause.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- la survie globale (SG) chez toutes les patientes et chez celles présentant des tumeurs PD-L1 positives ;
- la SSE chez les patientes présentant des tumeurs PD-L1 positives ;
- la pCR définie par les stades histologiques ypT0 ypN0 (indiquant l'absence de cancer résiduel invasif et *in situ* dans le sein et dans tous les ganglions lymphatiques régionaux prélevés) et ypT0/Tis (indiquant l'absence de cancer invasif dans le sein, indépendamment d'un carcinome canalaire *in situ* ou d'une atteinte ganglionnaire) chez toutes les patientes ;
- la pCR selon toutes les définitions de stade histologique susmentionnées chez les patientes atteintes de tumeurs PD-L1-positives ;
- un critère d'évaluation exploratoire était la survie sans progression à distance ou sans récurrence à distance ;
- la toxicité a été évaluée chez toutes les patientes ayant reçu au moins un médicament de l'essai ou ayant eu une intervention chirurgicale.

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des 1 174 patientes réparties dans les groupes pembrolizumab chimiothérapie et placebo-chimiothérapie [SCHMID2020]

| Caractéristiques | Pembrolizumab (N=784) | Placebo (N=390) |
|--|-----------------------|-----------------|
| Âge | | |
| Médiane (range), années | 49 (22-80) | 48 (24-79) |
| <65 ans, N (%) | 701 (89,4) | 342 (87,7) |
| Statut ménopausique, N (%) | | |
| Préménopause | 438 (55,9) | 221 (56,7) |
| Postménopause | 345 (44) | 169 (43,3) |
| Statut PD-L1, N (%) | | |
| Positif | 656 (83,7) | 317 (81,3) |
| Négatif | 127 (16,2) | 69 (17,7) |
| Administration de carboplatine, N (%) | | |
| Toutes les 3 semaines | 335 (42,7) | 167 (42,8) |
| Hebdomadaire | 449 (57,3) | 223 (57,2) |
| Taille tumorale, N (%) | | |
| T1/T2 | 580 (74) | 290 (74,4) |
| T3/T4 | 204 (26) | 100 (25,6) |
| Envahissement ganglionnaire, N (%) | | |
| Positif | 405 (51,7) | 200 (51,3) |
| Négatif | 379 (48,3) | 190 (48,7) |
| Stade clinique, N (%) | | |
| II | 590 (75,3) | 291 (74,6) |
| III | 194 (24,7) | 98 (25,1) |

Abréviation : PD-L1, programmed death ligand 1

1.2.1.3. Premiers résultats publiés

1.2.1.3.1. Résultats en termes de réponse histologique (pCR vs non-pCR)

Concernant l'évaluation de la pCR, les résultats initialement publiés concernaient uniquement les 602 premières patientes randomisées et rapportaient que 64,8 % (CI 95 % 59,9 %-69,5 %) (260/401 patientes) dans le groupe pembrolizumab et 51,2 % (CI 95 % 44,1 %-58,3 %) (103/201 patientes) dans le groupe placebo des patientes ont obtenu une pCR ypT0/Tis ypN0 (soit une différence estimée de 13,6 % ; CI 95 % 5,4-21,8 ; p<0,001). [SCHMID2020]

Le pourcentage de patientes ayant obtenu une pCR était également plus élevé dans le groupe pembrolizumab comparé au groupe placebo selon les autres définitions de pCR : pCR ypT0 ypN0 (59,9 % vs 45,3 %) et ypT0/Tis (68,6 % vs 53,7 %) (Tableau 5).

Tableau 5. Taux de pCR selon les différentes définitions de pCR [SCHMID2020]

| Type de pCR | Pembrolizumab (N=401) | Placebo (N=201) | Différence de traitement estimée points de % (CI 95 %) | p |
|----------------------|--------------------------|--------------------|--|--------|
| ypT0/Tis ypN0 | | | | |
| N | 260 | 103 | | |
| % (CI 95 %) | 64,8 (59,9-69,5) | 51,2 (44,1-58,3) | 13,6 (5,4-21,8) | <0,001 |
| ypT0 ypN0 | | | | |
| N | 240 | 91 | | |
| % (CI 95 %) | 59,9 (54,9-64,7) | 45,3 (38,3-52,4) | 14,5 (6,2-27,7) | |
| ypT0/Tis | | | | |
| N | 275 | 108 | | |
| % (CI 95 %) | 68,6 (63,8-73,1) | 53,7 (46,6-60,8) | 14,8 (6,8-23) | |

Abréviations : p, p-value, pCR ; réponse histologique complète ; CI, intervalle de confiance

Quels que soient les sous-groupes étudiés (statut ganglionnaire, taille tumorale, schéma d'administration du carboplatine, statut PD-L1, score ECOG), les taux de pCR étaient plus élevés chez les patientes traitées par chimiothérapie + pembrolizumab comparé aux patientes traitées par chimiothérapie + placebo.

Pour rappel, dans cette cohorte 82,9 % des patientes présentaient une tumeur exprimant PD-L1 et 16,7 % des tumeurs n'exprimant pas PD-L1. Il est important de souligner que, quelle que soit l'expression de PD-L1, le bénéfice de l'ajout du pembrolizumab est le même. Parmi les patientes dont la tumeur exprimait PD-L1, les pourcentages de patientes ayant obtenu une pCR étaient de 68,9 % (230/334 patientes) dans le groupe pembrolizumab et de 54,9 % (90/164 patientes) dans le groupe placebo alors que parmi les patientes dont la tumeur n'exprimait pas PD-L1, 45,3 % (29/64) ont obtenu une pCR dans le groupe pembrolizumab contre 30,3 % (10/33) dans le groupe placebo.

1.2.1.3.2. Résultats en termes de SSE

Données à 36 mois

La SSE estimée à 36 mois était de 84,5 % (CI 95 % 81,7-86,9) dans le groupe pembrolizumab et de 76,8 % (CI 95 % 72,2-80,7) dans le groupe placebo (p = 0,01034). [SCHMID2022]

Au total, 123 patientes (15,7 %) du groupe pembrolizumab et 93 patientes (23,8 %) du groupe placebo ont présenté un évènement ou sont décédées (HR 0,63 ; CI 95 % 0,48-0,82 ; p<0,001).

L'évènement le plus fréquent dans l'analyse de la SSE était la récurrence à distance, qui s'est produite chez 7,7 % des patientes (N=60/123) dans le groupe pembrolizumab et chez 13,1 % des patientes (N=51/93) dans le groupe placebo. L'analyse de la survie sans progression à distance ou sans récurrence à distance était en faveur du groupe pembrolizumab avec un HR de 0,61 (CI 95 % 0,46-0,82).

L'analyse de la SSE en fonction de l'obtention ou non de la pCR (ypT0/Tis ypN0) a montré que parmi les patientes ayant obtenu une pCR, 27/494 (5,5 %) dans le groupe pembrolizumab et 16/217 (7,4 %) dans le groupe placebo ont présenté un évènement ou sont décédées (HR 0,73 ; CI 95 % 0,39-1,36). Parmi les

patientes n'ayant pas obtenu de pCR, 96/290 (33,1 %) du groupe pembrolizumab et 77/173 (44,5 %) du groupe placebo ont présenté un évènement ou sont décédées (HR 0,70 ; CI 95 % 0,52-0,95).

Données à 75 mois

La SSE estimée à 75 mois était de 81,2 % (CI 95 % 78,3-83,8) dans le groupe pembrolizumab et de 72,2 % (CI 95 % 67,4-76,4) dans le groupe placebo. [SCHMID2024]

Au total, 159 patientes (20,3 %) du groupe pembrolizumab et 114 patientes (29,2 %) du groupe placebo ont présenté un évènement ou sont décédées (HR 0,65 ; CI 95 % 0,51-0,83).

L'évènement le plus fréquent dans l'analyse de la SSE était la récurrence à distance, qui s'est produite chez 9,8 % des patientes (N=77/159) dans le groupe pembrolizumab et chez 14,4 % des patientes (N=56/114) dans le groupe placebo.

L'analyse de la SSE en fonction de l'obtention ou non de la pCR (ypT0/Tis ypN0) a montré que parmi les patientes ayant obtenu une pCR, 27/495 (5,5 %) dans le groupe pembrolizumab et 17/217 (7,8 %) dans le groupe placebo sont décédées (CI 95 % -2,9-4,3). Parmi les patientes n'ayant pas obtenu de pCR, 88/289 (30,4 %) du groupe pembrolizumab et 68/173 (39,3 %) du groupe placebo sont décédées (CI 95 % -2,7-14,9).

1.2.1.3.3. Résultats en termes de SG

Données à 36 mois

Au total, 80 patientes (10,2 %) du groupe pembrolizumab et 55 patientes (14,1 %) du groupe placebo sont décédées (HR 0,72 ; CI 95 % 0,51-1,02). Les données en SG estimée à 36 mois n'étaient pas matures ; les chiffres publiés étaient les suivants : 89,7 % (CI 95 % 87,3-91,7) dans le groupe pembrolizumab et de 86,9 % (CI 95 % 83,0-89,9) dans le groupe placebo.

Données à 75 mois

À la date de clôture des données, le suivi médian était de 75,1 mois (65,9-84) et 200 patientes étaient décédées (67,3 %), dont 115 patientes (14,7 %) dans le groupe pembrolizumab et 85 patientes (21,8 %) dans le groupe placebo (p=0,002).

La survie globale estimée à 5 ans était de 86,6 % (CI 95 % 84-88,8) dans le groupe pembrolizumab et de 81,7 % (CI 95 % 77,5-85,2) dans le groupe placebo. [SCHMID2024]

1.2.1.4. Effets indésirables

Dans les phases néoadjuvante et adjuvante combinées, des EI de grade 3 ou plus, liés au traitement, sont survenus chez 77,1 % des 783 patientes du groupe pembrolizumab et chez 73,3 % des 389 patientes du groupe placebo. Nausées, alopecie et anémie ont été les EI liés au traitement les plus fréquents, tous grades confondus que ce soit dans le groupe pembrolizumab ou placebo. L'abandon du schéma thérapeutique en raison d'EI liés au traitement est survenu chez 27,7 % des patientes du groupe pembrolizumab et chez 14,1 % des patientes du groupe placebo. Des EI graves liés au traitement sont survenus chez 34,1 % des patientes du groupe pembrolizumab et chez 20,1 % des patientes du groupe placebo. Les EI liés au traitement ont entraîné le décès de 4 patientes (0,5 %)

dans le groupe pembrolizumab et de 1 patiente (0,3 %) dans le groupe placebo. La plupart des EI liés au traitement sont survenus pendant la phase néoadjuvante plutôt que pendant la phase adjuvante.

Les EI de grade 2 dont l'incidence était supérieure d'au moins 5 points de pourcentage dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo étaient les suivants : pyrexie (28,2 % contre 18,5 % des patientes), hypothyroïdie (15,1 % contre 5,7 %), diarrhée (40,6 % contre 34,2 %), éruption cutanée (29,9 % contre 23,7 %), diminution de l'appétit (22,7 % contre 16,7 %) et hypokaliémie (11,2 % contre 6,2 %). Aucun EI de grade 3 à 5 n'a eu une incidence supérieure d'au moins 5 points de pourcentage dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo. Des EI immunomédiés (tous grades) sont survenus chez 33,5 % des patientes du groupe pembrolizumab et chez 11,3 % des patientes du groupe placebo.

Des EI immunomédiés de grade 3 ou plus sont survenus chez 12,9 % et 1 % des patientes, respectivement. Une incidence plus élevée de troubles endocriniens a été observée dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (2,6 % (N=20) tous grades confondus et 1 % (N = 8) de grade \geq 3 d'insuffisance surrénalienne dans le groupe pembrolizumab contre 0 % dans le groupe placebo). Les EI immunomédiés ont entraîné le décès de 2 patientes (0,3 %) dans le groupe pembrolizumab et d'aucune dans le groupe placebo. La plupart des EI immunomédiés sont également survenus pendant la phase néoadjuvante plutôt que pendant la phase adjuvante.

1.2.1.5. Données actualisées de la KEYNOTE-522

Des données actualisées concernant la qualité de la réponse histologique, l'un des objectifs primaires de l'étude KEYNOTE-522 et la SSE selon les scores RCB (analyses exploratoires) ont été publiées par Puztai *et al.*, en 2024, à partir de la cohorte complète composée de 1 174 patientes.

Le suivi médian était alors de 39,1 mois à la date de clôture des données.

L'ajout du pembrolizumab est associé à un taux de pCR RCB-0 (=ypT0/Tis ypN0) qui reste supérieur par rapport au recours à un placebo, mais avec toutefois un différentiel moins important (63,4 % vs 56,2 %, différentiel de 7,2 %). Logiquement et inversement, dans le groupe pembrolizumab, plus de patientes présentaient un RCB-0 (pCR) et moins de patientes une maladie résiduelle (Tableau 6).

Un bénéfice numérique du pembrolizumab sur la SSE a été observé chez les patientes des catégories RCB-0, RCB-1 et RCB-2, avec toutefois une différence entre les deux bras, plus marquée pour les patientes RCB-2.

Dans la catégorie RCB-0, 26 des 497 patientes (5,2 %) du groupe pembrolizumab et 16 des 219 patientes (7,3 %) du groupe placebo ont connu un évènement lié à la SSE (HR 0,70 ; CI 95 % 0,38-1,31) et les taux de SSE à 36 mois étaient de 94,7 % dans le groupe pembrolizumab contre 92,6 % dans le groupe placebo.

Dans la catégorie RCB-1, 12 des 69 patientes (17,4 %) du groupe pembrolizumab et 9 des 45 patientes (20 %) du groupe placebo ont présenté un évènement (HR 0,92 ; CI 95 % 0,93-2,20) et les taux de SSE à 36 mois étaient respectivement de 84,4 % et 83,8 %.

Dans la catégorie RCB-2, 37 des 145 patientes (25,5 %) du groupe pembrolizumab et 35 des 79 patients (44,3 %) du groupe placebo ont présenté un évènement (HR 0,52 ; CI 95 % 0,32-0,82) et les taux de SSE à 36 mois étaient respectivement de 75,7 % et 55,9 %.

Dans la catégorie RCB-3, 29 des 40 patientes (72,5 %) du groupe pembrolizumab et 18 des 26 patientes (69,2 %) du groupe placebo ont présenté un évènement (HR 1,24 ; CI 95 % 0,69-2,23) et les taux de SSE à 36 mois étaient de 26,2 % dans le groupe pembrolizumab contre 34,6 % dans le groupe placebo (Tableau 6).

Dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement, les récurrences à distance ont été rares chez les patientes de la catégorie RCB-0 (3,2 % et 5,5 %) et de la catégorie RCB-1 (8,7 % et 8,9 %) et plus de la moitié des évènements (55,3 %) sont survenus au niveau du système nerveux central, avec 13/22 (59,1 %) dans le groupe pembrolizumab et 8/16 (50 %) dans le groupe placebo. En revanche, la plupart des premières récurrences à distance chez les patientes avec un RCB-2 et un RCB-3 ne concernaient pas le système nerveux central. Chez les patientes traitées par pembrolizumab et présentant un RCB-3, il existe une absence de bénéfice en termes de SSE à l'administration du pembrolizumab en adjuvant et des taux plus élevés de récurrence locale comme premier évènement (25 %) par rapport au groupe placebo (7,7 %) (Tableau 6).

Dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement, 75,2 % et 78,9 % des patientes ont bénéficié d'une exposition complète à la chimiothérapie. Le taux de pCR (RCB-0) était plus faible chez les patientes qui n'avaient pas pu terminer la chimiothérapie dans les deux groupes de traitement. Cependant, le pembrolizumab a réduit le score RCB et amélioré le taux de RCB-0, même chez les patientes n'ayant pas bénéficié d'une chimiothérapie complète. Dans le sous-groupe des patientes ayant reçu une chimiothérapie complète, 85 des 585 patientes (14,5 %) du groupe pembrolizumab et 67 des 307 patientes (21,8 %) du groupe placebo ont connu un évènement lié à la SSE (HR 0,64 ; CI 95 % 0,47-0,89). Dans le sous-groupe des patientes n'ayant pas été complètement exposées à la chimiothérapie, 36 des 193 patientes (18,7 %) du groupe pembrolizumab et 26 des 82 patientes (31,7 %) du groupe placebo ont connu un évènement lié à la SSE (HR 0,54 ; CI 95 % 0,32-0,89).

Tableau 6. Scores RCB après CTNA pour l'ensemble de la cohorte [PUSTZAI2024]

| | RCB-0 Pembro | RCB-0 Placebo | RCB-1 Pembro | RCB-1 Placebo | RCB-2 Pembro | RCB-2 Placebo | RCB-3 Pembro | RCB-3 Placebo |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| Fréquence, n/N (%) | 497/784 (63,4) | 219/390 (56,2) | 69/784 (8,8) | 45/390 (11,5) | 145/784 (18,5) | 79/390 (20,3) | 40/784 (5,1) | 26/390 (6,7) |
| Évènements, n/N (%) | 26/497 (5,2) | 16/219 (7,3) | 12/69 (17,4) | 9/45 (20) | 37/145 (25,5) | 35/79 (44,3) | 29/40 (72,5) | 18/26 (69,2) |
| Rechute à distance, n (%) | 16 (3,2) | 12 (5,5) | 6 (8,7) | 4 (8,9) | 22 (15,2) | 18 (22,8) | 14 (35) | 14 (53,8) |
| SSE à 36 mois, % (CI 95 %) | 94,7 (92,2- 96,4) | 92,6 (88,2- 95,4) | 83,8 (72,6- 90,7) | 84,4 (70,1- 92,3) | 75,7 (67,8- 81,9) | 55,9 (44,1- 66,2) | 26,2 (13,5-41) | 34,6 (17,5- 52,5) |

Abréviations : RCB, *residual cancer burden* ; pembro, pembrolizumab ; SSE, survie sans évènement

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade II/III, les taux de pCR étaient significativement plus élevés chez celles ayant reçu le pembrolizumab associé à une CTNA que chez celles ayant reçu le placebo associé à une CTNA (63,4 % contre 56,2 % si l'on considère l'ensemble de la population) ainsi que dans tous les sous-groupes d'études (statut ganglionnaire, taille tumorale, schéma d'administration du carboplatine, statut PD-L1, score ECOG). L'association du pembrolizumab à la CTNA a aussi permis d'obtenir une SSE à 5 ans (81,2 %

contre 72,2 %) et une SG à 5 ans (86,6 % contre 81,7 %) significativement plus élevées que celles observées dans le bras CTNA seule. De plus, les données actualisées montrent que le bénéfice du pembrolizumab en termes de SSE est observé, quelle que soit l'exposition à la chimiothérapie (complète vs incomplète) [SCHMID2020] [SCHMID2022] [PUSZTAI2024] [SCHMID2024] (NP1)

1.2.2. Situations à risque à prendre en compte du pembrolizumab en situation néoadjuvante

1.2.2.1. En fonction du stade clinique

Le groupe de travail rappelle que les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I ont été exclues des essais de phase II ou III évaluant l'efficacité de régimes de CTNA + anti-PD-L1.

1.2.2.2. En fonction de l'âge

Le groupe de travail rappelle que dans la KEYNOTE-522 (citée ci-dessus) de Schmid *et al.*, très peu de femmes sont âgées de plus de 65 ans : N=84 (10,7 %) dans le groupe pembrolizumab et N=48 (12,3 %) dans le groupe placebo. Chez les femmes d'âge < 65 ans, le taux de pCR ypT0/Tis ypN0 était de 66,2 % (235/355) et 54 % (95/176) dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement. Chez les femmes d'âge ≥ 65 ans, le taux de pCR ypT0/Tis ypN0 était de 54,3 % (25/46) et 32 % (8/25) dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement. Les données à 5 ans montrent que chez les femmes d'âge < 65 ans, 18,6 % (130/700) et 28,7 % (98/342) ont présenté un évènement dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement. Chez les femmes d'âge ≥ 65 ans, 34,5 % (29/84) et 33,3 % (16/48) ont présenté un évènement dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement. Chez les femmes d'âge < 65 ans, 13,3 % (93/700) et 21,1 % (72/342) sont décédées dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement. Chez les femmes d'âge ≥ 65 ans, 26,2 % (22/84) et 27,1 % (13/48) sont décédées dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement. [SCHMID2020] [SCHMID2022] [SCHMID2024] (NP1)

Dans le RCP¹² (résumés des caractéristiques du produit) d'AMM, il est stipulé que le pembrolizumab en association à une chimiothérapie doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de ≥ 75 ans, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel.

En conclusion, peu de femmes de plus de 65 ans ont été incluses dans la KEYNOYTE-522. Dans le bras associant le pembrolizumab à une chimiothérapie, le taux de pCR était plus élevé (66,2 % vs 54,3 %), la SG à 5 ans (13,3 % vs 26,2 % sont décédées) et la SSE à 5 ans plus élevées (18,6 % vs 34,5 % ont présenté un évènement) chez les patientes âgées de moins de 65 ans comparé aux patientes âgées de 65 ans ou plus. Aucune donnée de toxicité n'était disponible dans cette population. [SCHMID2020] [SCHMID2022] [SCHMID2024] (NP1)

1.2.2.3. Chez les patients présentant une hépatite virale chronique active

Le traitement par chimiothérapie est associé à un risque de réactivation de l'hépatite B ou de l'hépatite C chez les patients atteints de cancer. Si cette corrélation est connue depuis de nombreuses années, peu d'études récemment publiées sont disponibles spécifiquement concernant les cancers du sein. Une seule étude a été retrouvée pour l'hépatite B et aucune étude éligible n'a été identifiée dans le cadre de l'hépatite C et des autres hépatites chroniques.

¹²Résumé des caractéristiques du produit KEYTRUDA.

L'étude rétrospective chinoise de Zhang *et al.*, s'est intéressée à la réactivation de l'hépatite B chez 114 patients atteints de cancer et traités par anti-PD-1/anti-PD-L1. Les localisations tumorales les plus représentées dans l'effectif de l'étude étaient les carcinomes nasopharyngés (N=35), les carcinomes hépatocellulaires (N=28), les mélanomes (N=14), les CBNPC (N=13). Un seul cas de cancer du sein (sans autre précision) était inclus dans l'étude. Les stades au diagnostic n'étaient pas précisés. Une majorité de patients avait été traitée par une monothérapie (72,8 %). Le pourcentage de patients traités en 1^{re} ligne n'était pas indiqué, mais 61,4 % avaient reçu moins de deux lignes de traitement avant l'initiation de l'immunothérapie. Avant l'initiation du traitement par immunothérapie, 30,7 % des patients présentaient un taux d'ADN de l'hépatite B détectable (taux médian $4,82 \times 10^2$ UI/mL) et une prophylaxie antivirale avait été réalisée avant l'initiation du traitement par immunothérapie chez 74,6 % des patients (le traitement utilisé était l'entécavir dans 59,6 % des cas). Au total, 6 patients (5,3 %) ont présenté une réactivation de l'hépatite B (dont 1 traité par pembrolizumab et atteint d'un mélanome), survenue après une durée médiane de 18 semaines de traitement par immunothérapie. Aucun décès lié à l'hépatite B n'a été rapporté. L'absence de prophylaxie antivirale constituait le seul facteur de risque significatif de survenue de la réactivation (OR 17,50 ; CI 95 % 1,95-157,07 ; p=0,004). [ZHANG2019] (NP4)

1.2.2.4. Chez les patients présentant une maladie auto-immune

L'étude de cohorte de Young Han *et al.*, avait pour objectif d'analyser la sécurité et l'efficacité des ICI chez des patients atteints de cancer avec ou sans maladies auto-immunes (AID) préexistantes. Sur 1822 patients atteints de 18 types de cancers (dont des cancers du sein sans précision du nombre) et traités par des ICI, 147 patients (8,1 %) présentaient une AID. Les diagnostics les plus fréquents étaient le psoriasis (N = 38) et la polyarthrite rhumatoïde (N = 18) ; 25 (16,9 %) patients atteints d'une AID avaient une maladie active nécessitant une immunosuppression systémique au début du traitement par ICI. Les taux de réponse tumorale (28,6 % vs 25,7 % ; p=0,43) et de SG (HR 0,95 ; CI 95 % 0,76-1,17 ; p=0,61) étaient similaires dans les cohortes AID et non AID.

Sur les 147 patients atteints d'AID, 87 (59,1 %) ont présenté une toxicité liée à l'ICI : 20 (13,6 %) une poussée de la maladie, 45 (30,6 %) un EI immunomédié et 22 (14,9 %) les deux. La plupart des poussées de la maladie étaient légères, avec 81 % (34/42) de grade 1 à 2 et 19 % (8/42) de grade 3 ; 33 % (14/42) des patients avec poussée de la maladie ont nécessité un traitement avec des agents immunosuppresseurs. La plupart des patients ont présenté des EI immunomédiés de grade 1 à 2 (76 % ; 51/67), 19 % (13/67) de grade 3, et 3 % (2/67) de grade 4 ; dans l'ensemble, 37,7 % (40/106) de tous les EI immunomédiés ont été traités par immunosuppression. Les patients atteints d'une AID active ont plus souvent présenté une poussée de la maladie que ceux atteints d'une maladie latente (60,0 % vs 22,1 %, p<0,001).

Les patients avec une AID (active ou latente) ayant eu des EI immunomédiés avaient des taux de réponse aux ICI plus élevés (42,5 % vs 8,3 % ; p<0,001). Les patients avec une AID (active ou latente) qui ont présenté des EI ont eu une SG significativement améliorée par rapport à ceux sans EI (HR 0,55 ; CI 95 % 0,32-0,95 ; p=0,03). Bien que les patients atteints d'une AID active aient obtenu des taux de réponse similaires par rapport aux patients atteints d'une AID latente (24,0 % vs 29,5 %, p=0,64), leur SG était moins bonne (HR 2,81 ; CI 95 % 1,41-5,58 ; p=0,003). [HAN2022] (NP4)

1.3. Conclusions de la littérature

1.3.1. Indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée (KEYNOTE-522, étude pivot ayant permis l'obtention de l'AMM) et a montré que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade II/III, les taux de pCR étaient significativement plus élevés chez celles ayant reçu le pembrolizumab associé à une CTNA que chez celles ayant reçu le placebo associé à une CTNA (63,4 % contre 56,2 % si l'on considère l'ensemble de la population) ainsi que dans tous les sous-groupes d'études (statut ganglionnaire, taille tumorale, schéma d'administration du carboplatine, statut PD-L1, score ECOG). **L'association du pembrolizumab à la CTNA a aussi permis d'obtenir une SSE à 5 ans (81,2 % contre 72,2 %) et une SG à 5 ans (86,6 % contre 81,7 %) significativement plus élevées que celles observées dans le bras CTNA seule. De plus, les données actualisées montrent que le bénéfice du pembrolizumab en termes de SSE est observé, quelle que soit l'exposition à la chimiothérapie (complète vs incomplète)** [SCHMID2020] [SCHMID2022] [PUSZTAI2024] [SCHMID2024] (NP1)

1.3.2. Situations à risque à prendre en compte du pembrolizumab en situation néoadjuvante

1.3.2.1. En fonction de l'âge

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée et a montré que peu de femmes de plus de 65 ans ont été incluses dans la KEYNOTE-522 (N=84 (10,6 %) dans le groupe pembrolizumab et N=48 (12,3 %) dans le groupe placebo). **Dans le bras associant le pembrolizumab à une chimiothérapie, le taux de pCR était plus élevé (66,2 % vs 54,3 %), la SG à 5 ans (13,3 % vs 26,2 % sont décédées) et la SSE à 5 ans plus élevées (18,6 % vs 34,5 % ont présenté un événement) chez les patientes âgées de moins de 65 ans comparé aux patientes âgées de 65 ans ou plus. Aucune donnée de toxicité n'était disponible dans cette population.** [SCHMID2020] [SCHMID2022] [SCHMID2024] (NP1)

1.3.2.2. Chez les patients présentant une hépatite virale chronique active

Attention, cette étude de faible effectif est non spécifique aux cancers du sein et 1 seul cas de cancer du sein est inclus sans précision du sous-type.

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée et montre que le risque de réactivation de l'hépatite B est existant dans le cadre d'un traitement par immunothérapie. L'absence de prophylaxie antivirale constituait le seul facteur de risque significatif de survenue de la réactivation (OR 17,50 ; CI 95 % 1,95-157,07 ; p=0,004). [ZHANG2019] (NP4)

1.3.2.3. Chez les patients présentant une maladie auto-immune

Attention, cette étude est non spécifique aux cancers du sein et sans précision du nombre de cas et du sous-type des cancers du sein inclus.

Sur ce sujet, une seule étude de cohorte a été retrouvée dont les résultats suggèrent que la sécurité et l'efficacité des ICI sont similaires chez les patients atteints de cancer avec ou sans diagnostic concomitant d'AID. [HAN2022] (NP4)

1.4. Recommandations

LÉGENDE

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

- Il n'y a pas de contre-indications en termes de perte de chance à la prescription de corticoïdes avec le pembrolizumab. Toutefois, une limitation du recours aux corticoïdes à visée antiémétique, anti-allergique 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)¹³
- 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)

¹³ 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.

2. QUESTION 3 : « TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES ADJUVANTS EN CAS DE RÉPONSE HISTOLOGIQUE COMPLÈTE OU NON (I.E. POST-CTNA) »

2.1. Sélection bibliographique

2.1.1. Équation de recherche bibliographique

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2013 et le 1^{er} février 2024 en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. Elle a été basée sur les deux équations de recherche suivantes :

R1: (cancer [tiab] OR cancers[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR carcinoma*[tiab]) AND (breast[tiab] OR mammary[tiab]) OR "breast neoplasms"[mh]) AND ("triple negative"[tiab] OR "triple-negative"[tiab]) OR TNBC[tiab]) AND adjuvant[tiab] AND (systemic[tiab] OR medic*[tiab] OR anticancer*[tiab] OR antineoplastic*[tiab] OR drug*[tiab] OR pharmac*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR cure[tiab] OR "Drug Therapy"[mh]) AND ("pathological complete response*" [tiab] OR "pathologic complete response*" [tiab] OR "pathological complete remission*" [tiab] OR "pathologic complete remission*" [tiab] OR "near-complete response" [tiab] OR "non-pathologic complete response" [tiab] OR "non-pathological complete response" [tiab] OR "pCR rate*" [tiab]) AND (English[la] OR French[la]) AND 2013/01/01:2024/02/01[dp])

R2: TNBC[tiab] AND adjuvant[tiab] AND (systemic[tiab] OR medic*[tiab] OR anticancer*[tiab] OR antineoplastic*[tiab] OR drug*[tiab] OR pharmac*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR cure[tiab] OR "Drug Therapy"[mh]) AND ("pathological complete response*" [tiab] OR "pathologic complete response*" [tiab] OR "pathological complete remission*" [tiab] OR "pathologic complete remission*" [tiab] OR "near-complete response" [tiab] OR "non-pathologic complete response" [tiab] OR "non-pathological complete response" [tiab] OR "pCR rate*" [tiab]) AND (English[la] OR French[la]) AND 2013/01/01:2024/02/01[dp])

2.1.2. Critères de sélection des études

- Population : patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localisé de stade I/III et ayant été traitées ou non avec une CTA (chimiothérapie adjuvante) selon la réponse à la CTNA (chimiothérapie néoadjuvante) (pas de limite d'effectif, car les études disponibles sont peu nombreuses et sur des effectifs limités pour certaines)
- Interventions : CTA, CTNA
- Types d'études retenues : revues systématiques et méta-analyses, essais randomisés contrôlés, études prospectives

- Critères de jugement retenus : taux de réponse à la CTNA, maladie résiduelle, survie globale, survie sans récurrence, survie sans événement, événements indésirables, efficacité, sécurité

2.1.3. Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 235 références issues des deux équations de recherche bibliographique, 34 références ont été retenues, car elles répondaient aux critères de sélection. Sur ces 34 références, 3 ont été conservées après lecture intégrale, car les autres publications étaient des revues générales et similaires reprenant les essais pivots ou ne répondaient pas à la question. Par ailleurs, 8 références bibliographiques supplémentaires issues de la bibliographie des études identifiées ont été ajoutées. Trois références ont été apportées par le groupe de travail.

Aucunes études concernant l'association du pembrolizumab à l'olaparib ou l'association du pembrolizumab à la capécitabine n'ont été retrouvées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 14 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

Tableau 7. Références bibliographiques sélectionnées et citées dans la synthèse

| Critères/sous-types évalués | Nombre d'études | Identifiant des études (1 ^{er} auteur année) |
|---|-----------------|---|
| Définitions générales | | |
| Traitements systémiques adjuvants en cas de pCR (post-CTNA+pembrolizumab) | 5 | [SCHMID2020] [SCHMID2022] [PUSZTAI2024] [SHARMA2024] [SCHMID2024] |
| Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA+pembrolizumab) | 3 | [SCHMID2020] [SCHMID2022] [PUSZTAI2024] |
| Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA sans pembrolizumab) | | |
| Avec mutation germinale BRCA | 2 | [TUTT2021] [GEYER2022] |
| Statut germinal BRCA inconnu | 7 | [SCHNEIDER2022] [YARDLEY2020] [MASUDA2017] [MAYER2021] [LLUCH2020] [ASLEH2023] [WANG2022] |

2.2. Synthèse des données

2.2.1. Traitements systémiques adjuvants en cas de pCR (post-CTNA plus pembrolizumab)

2.2.1.1. Sans poursuite du pembrolizumab en adjuvant

L'étude de phase II NeoPACT (Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab and Carboplatin plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer) de Sharma *et al.*, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du traitement néoadjuvant sans anthracycline à base de carboplatine et de docétaxel plus pembrolizumab dans le traitement du cancer du sein triple négatif. Les patientes éligibles étaient des femmes âgées de 18 à 70 ans présentant un cancer du sein de stade I (taille tumorale >1 cm), II ou III, n'ayant pas reçu de chimiothérapie systémique ou d'immunothérapie et n'ayant pas eu de chirurgie mammaire.

Les patientes ont reçu du carboplatine AUC 6 (aire sous la courbe) et du docétaxel (75 mg/m²) plus du pembrolizumab (200 mg) tous les 21 jours pendant 6 cycles puis ont eu une chirurgie mammaire après la CTNA. Un prélèvement des ganglions lymphatiques axillaires au moment de l'intervention chirurgicale a été réalisé chez toutes les patientes. Certaines patientes ont reçu un traitement adjuvant : le choix de la chimiothérapie et de l'immunothérapie adjuvante a été laissé à l'appréciation du médecin traitant, et la radiothérapie a été effectuée selon les standards de soins. La pCR a été déterminée localement, sans examen pathologique central et a été définie comme l'absence de maladie invasive résiduelle dans le sein et l'aisselle, avec ou sans carcinome canalaire *in situ* (ypT0/isN0). Le score RCB (*residual cancer burden*) a été évalué en utilisant la méthode de classification de Symmans *et al.*

Cette cohorte était composée de 115 patientes dont les caractéristiques cliniques sont recensées dans le tableau 8.

Tableau 8. Caractéristiques cliniques des 115 patientes de l'étude [SHARMA2024]

| Caractéristiques cliniques | N (%) |
|--|------------|
| Âge au diagnostic, médiane (range), années | 50 (27-70) |
| Statut ménopausique | |
| Préménopause | 58 (50) |
| Postménopause | 57 (50) |
| Mutation germinale BRCA1/2 | |
| Oui | 9 (8) |
| Non | 97 (84) |
| Inconnu | 9 (8) |
| Taille tumorale | |
| T1 | 21 (18) |
| T2 | 73 (63) |
| T3 | 21 (18) |
| Statut ganglionnaire | |
| Négatif | 70 (61) |
| Positif ^a | 45 (39) |
| Stade clinique | |
| I | 14 (12) |

| | |
|---|-----------|
| II | 86 (75) |
| III | 15 (13) |
| Niveau de sTILs, médiane (range)^b | 20 (1-95) |
| Niveau de sTILs, %^b | |
| <30 | 59 (52) |
| ≥30 | 54 (48) |
| Statut PD-L1 (CPS≥10)^c | |
| Positif | 52 (46) |
| Négatif | 60 (54) |
| Type de chirurgie^d | |
| Chirurgie conservatrice | 55 (48) |
| Mastectomie | 59 (52) |
| Radiothérapie adjuvante | 87 (76) |
| Immunothérapie adjuvante | 10 (9) |
| Chimiothérapie adjuvante | |
| Anthracycline seule | 16 (41) |
| Capécitabine | 14 (36) |
| Anthracycline + capécitabine | 8 (21) |
| Platine | 1 (3) |

Abréviations : sTILs, lymphocytes infiltrant le stroma tumoral ; PD-L1, programmed death ligand 1; CPS, combined positive score

^a Les patientes présentant des ganglions lymphatiques axillaires cliniquement/radiologiquement anormaux devaient avoir une confirmation pathologique de la maladie ganglionnaire par biopsie radioguidée/aspiration à l'aiguille fine.

^b Les niveaux de sTILs étaient disponibles pour 113 patientes.

^c Les statuts PD-L1 étaient disponibles pour 112 patientes.

^d Les données de chirurgie étaient disponibles pour 114 patientes.

Aucune des patientes n'a connu de progression de la maladie au cours du traitement néoadjuvant. Les taux globaux de pCR et de RCBO + 1 pour les 111 patientes évaluable pour la réponse étaient respectivement de 58 % (CI 95 %, 48 %-67 %) et de 69 % (CI 95 % 60 %-78 %). Les patientes avec un stade clinique I, II et III ont obtenu des taux de pCR respectivement de 69 %, 58 % et 43 %.

Sur les 111 patientes évaluable pour la réponse, seules 10 patientes (9 avec une maladie résiduelle et 1 ayant obtenu une pCR) ont reçu du pembrolizumab en adjuvant. Trente-huit des 47 patientes (81 %) ayant une maladie résiduelle et 1 des 64 (2 %) ayant obtenu une pCR ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Parmi celles qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante, 16 (41 %) ont reçu un traitement à base d'anthracycline seule, 14 (36 %) de la capécitabine seule, 8 (21 %) une anthracycline suivie de capécitabine, et 1 (3 %) un traitement à base de platine.

Après un suivi médian de 27,4 mois, la survie sans évènement (SSE) estimée à 3 ans était de 86 % (CI 95 % 77 %-95 %) chez toutes les patientes, de 98 % (CI 95 % 95 %-100 %) et de 68 % (CI 95 % 48 %-88 %), respectivement chez celles ayant obtenu une pCR ou non.

La survie globale (SG) estimée à 3 ans était de 89 % (CI 95 % 83 %-95 %) chez toutes les patientes, 100 % (le CI 95 % n'a pas été calculé en raison de l'absence d'évènement) et 79 % (CI 95 % 66 %-92 %), respectivement chez celles ayant obtenu une pCR ou non.

En analyse univariée, seuls une taille tumorale plus élevée (T3-4 vs T1-2) (HR 5,22 ; CI 95 % 1,74-15,67 ; p=0,001) et un statut ganglionnaire positif (HR 6,33 ; CI 95 % 1,74-23,05 ; p=0,001) étaient significativement associés à une SSE plus faible.

Parmi les 115 patientes, 31 (26,9 %) ont présenté des EI liés au traitement néoadjuvant de grade 3 ou plus. Les EI de grade 3 ou plus les plus fréquents étaient la diarrhée (grade 3 : 5 patientes [4,3 %] ; grade 4 : 0 %), l'anémie (grade 3 : 4 patientes [3,5 %] ; grade 4 : 0 %) et la neuropathie sensorielle périphérique (grade 3 : 3 patientes [2,6 %] ; grade 4 : 0 %). Il y a eu un décès lié à l'étude (infarctus du myocarde survenu dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement de l'étude).

Des EI à médiation immunitaire ont été observés chez 30 patientes (26,1 %). Des EI de grade 3 ou plus ont été observés chez 4 patientes (3,5 %). L'EI de grade 3 ou plus le plus fréquent était la colite (2 patientes [1,7 %]). Aucun cas d'hypophysite ou d'insuffisance surrénalienne n'a été noté.

En conclusion, chez les patientes ayant obtenu une pCR après avoir reçu une CTNA à base de carboplatine/docétaxel + pembrolizumab, et qui n'ont pas reçu de pembrolizumab en adjuvant la SSE était de 98 % et la SG de 100 %. Ces résultats sont à mettre en perspective de ceux issus des analyses exploratoires de l'étude KEYNOTE-522 décrite ci-dessous, chez des femmes qui ont reçu du pembrolizumab en CTNA et en adjuvant. Toutefois, aucune conclusion définitive ne peut être formulée, car il s'agit d'une étude de phase 2 non randomisée avec un petit nombre de patientes. [SHARMA2024] (NP3)

2.2.1.2. Avec poursuite du pembrolizumab en adjuvant

L'essai d'enregistrement du pembrolizumab pour le traitement des cancers du sein triple négatifs non métastatiques est l'étude **KEYNOTE-522**, communiquée par Schmid *et al.*, qui a fait l'objet d'une première publication parue en 2020. Il s'agit d'un essai de phase III, randomisé (2:1), en double aveugle, conduit chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade II ou III, nouvellement diagnostiqué, non traité et non métastatique. C'est celui qui a permis l'octroi de l'AMM dans le cancer du sein triple négatif dans l'indication suivante :

- « KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence (voir rubrique 5.1.) ».

Dans la phase néoadjuvante, les patientes ont reçu au total huit cycles de pembrolizumab iv (dose de 200 mg) ou de placebo une fois toutes les 3 semaines associé à une chimiothérapie séquentielle qui était la suivante :

- une première séquence de quatre cycles du paclitaxel (80 mg/m² 1 fois par semaine) et du carboplatine (à une dose basée sur une AUC de concentration en fonction du temps de 5 mg/mL/min, administrée une fois toutes les 3 semaines, ou une AUC de 1,5 mg/mL/min, administrée une fois par semaine pendant les 12 premières semaines) ;
- suivie d'une deuxième séquence de quatre cycles de doxorubicine (60 mg/m²) ou d'épirubicine (90 mg/m²), selon le choix de l'investigateur, plus du cyclophosphamide (600 mg/m²), administrés une fois toutes les 3 semaines pendant les 12 semaines suivantes.

L'utilisation de glucocorticoïdes était autorisée afin d'éviter les réactions allergiques à la première séquence ou à visée antiémétique et pour la gestion des effets indésirables (EI) à médiation immunitaire. Les patientes ayant terminé ou interrompu la première partie du traitement néoadjuvant pouvaient commencer la seconde ou être traitées par chirurgie, et celles ayant terminé ou interrompu la deuxième partie du traitement néoadjuvant pouvaient avoir une intervention chirurgicale. Les patientes ont eu une intervention chirurgicale de la glande mammaire (conservatrice ou mastectomie) et du creux axillaire (ganglion sentinelle ou curage axillaire) 3 à 6 semaines après le dernier cycle de traitement de la phase néoadjuvante.

Après la chirurgie, les patientes ont reçu une radiothérapie (choix des champs selon l'investigateur) ainsi qu'un traitement systémique : pembrolizumab ou placebo, administré une fois toutes les 3 semaines pendant un maximum de neuf cycles.

Le traitement systémique adjuvant par pembrolizumab ou placebo pouvait être commencé soit en même temps que la radiothérapie, soit au plus tard 2 semaines après la fin de la radiothérapie.

Le traitement a été interrompu chez les patientes dont la progression de la maladie excluait une intervention chirurgicale, en cas de récurrence de la maladie ou en cas de toxicités inacceptables.

Les deux principaux critères d'évaluation étaient la réponse histologique complète (pCR), définie comme le stade histologique ypT0/Tis ypN0 (indiquant l'absence de cancer invasif résiduel dans la pièce d'exérèse complète du sein et dans tous les ganglions lymphatiques régionaux prélevés) au moment de l'intervention chirurgicale et la SSE. Les événements pris en compte dans la définition de la SSE sont : la rechute locale ou à distance, la survenue d'un second cancer primitif ou d'un décès quel que soit la cause.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- la SG chez toutes les patientes et chez celles présentant des tumeurs PD-L1 positives (score CPS PD-L1 ≥ 1 %) ;
- la SSE chez les patientes présentant des tumeurs PD-L1 positives ;
- la pCR définie par les stades histologiques ypT0 ypN0 (indiquant l'absence de cancer résiduel invasif et *in situ* dans le sein et dans tous les ganglions lymphatiques régionaux prélevés) et ypT0/Tis (indiquant l'absence de cancer invasif dans le sein, indépendamment d'un carcinome canalaire *in situ* ou d'une atteinte ganglionnaire) chez toutes les patientes ;
- la pCR selon toutes les définitions de stade histologique susmentionnées chez les patientes atteintes de tumeurs PD-L1-positives ;
- un critère d'évaluation exploratoire était la survie sans progression à distance ou sans récurrence à distance ;
- la toxicité a été évaluée chez toutes les patientes ayant reçu au moins un médicament de l'essai ou ayant eu une intervention chirurgicale.

Cette étude était composée de 1 174 patientes, réparties en deux groupes pembrolizumab-chimiothérapie (N=784) ou placebo-chimiothérapie (N=390), et dont les caractéristiques cliniques sont recensées dans le tableau 9.

Tableau 9. Caractéristiques cliniques des 1 174 patientes réparties dans les groupes pembrolizumab-chimiothérapie et placebo-chimiothérapie [SCHMID2020]

| Caractéristiques | Pembrolizumab (N=784) | Placebo (N=390) |
|--|-----------------------|-----------------|
| Âge | | |
| Médiane (range), années | 49 (22-80) | 48 (24-79) |
| <65 ans, N (%) | 701 (89,4) | 342 (87,7) |
| Statut ménopausique, N (%) | | |
| Préménopause | 438 (55,9) | 221 (56,7) |
| Postménopause | 345 (44) | 169 (43,3) |
| Statut PD-L1, N (%) | | |
| Positif | 656 (83,7) | 317 (81,3) |
| Négatif | 127 (16,2) | 69 (17,7) |
| Administration de carboplatine, N (%) | | |
| Toutes les 3 semaines | 335 (42,7) | 167 (42,8) |
| Hebdomadaire | 449 (57,3) | 223 (57,2) |
| Taille tumorale, N (%) | | |
| T1/T2 | 580 (74) | 290 (74,4) |
| T3/T4 | 204 (26) | 100 (25,6) |
| Envahissement ganglionnaire, N (%) | | |
| Positif | 405 (51,7) | 200 (51,3) |
| Négatif | 379 (48,3) | 190 (48,7) |
| Stade clinique, N (%) | | |
| II | 590 (75,3) | 291 (74,6) |
| III | 194 (24,7) | 98 (25,1) |

Abréviation : PD-L1, programmed death ligand 1

Concernant l'évaluation de la pCR, les résultats initialement publiés concernaient uniquement les 602 premières patientes randomisées et rapportaient que 64,8 % (CI 95 % 59,9 %-69,5 %) (260/401 patientes) dans le groupe pembrolizumab et 51,2 % (CI 95 % 44,1 %-58,3 %) (103/201 patientes) dans le groupe placebo des patientes ont obtenu une pCR ypT0/Tis ypN0 (soit une différence estimée de 13,6 % ; CI 95 % 5,4-21,8 ; p<0,001). [SCHMID2020]

Le pourcentage de patientes obtenant une pCR était également plus élevé dans le groupe pembrolizumab comparé au groupe placebo selon les autres définitions de pCR : pCR ypT0 ypN0 (59,9 % vs 45,3 %) et ypT0/Tis (68,6 % vs 53,7 %) (Tableau 10).

Tableau 10. Taux de pCR selon les différentes définitions de pCR [SCHMID2020]

| Type de pCR | Pembrolizumab (N=401) | Placebo (N=201) | Différence de traitement estimée points de % (CI 95 %) | p |
|----------------------|--------------------------|--------------------|---|--------|
| ypT0/Tis ypN0 | | | | |
| N | 260 | 103 | | |
| % (CI 95 %) | 64,8 (59,9-69,5) | 51,2 (44,1-58,3) | 13,6 (5,4-21,8) | <0,001 |
| ypT0 ypN0 | | | | |
| N | 240 | 91 | | |
| % (CI 95 %) | 59,9 (54,9-64,7) | 45,3 (38,3-52,4) | 14,5 (6,2-27,7) | |
| ypT0/Tis | | | | |
| N | 275 | 108 | | |
| % (CI 95 %) | 68,6 (63,8-73,1) | 53,7 (46,6-60,8) | 14,8 (6,8-23) | |

Abréviations : p, p-value ; pCR, réponse histologique complète ; CI, intervalle de confiance

Quels que soient les sous-groupes étudiés (statut ganglionnaire, taille tumorale, schéma d'administration du carboplatine, statut PD-L1, score ECOG), les taux de pCR étaient plus élevés chez les patientes traitées par chimiothérapie + pembrolizumab comparé aux patientes traitées par chimiothérapie + placebo.

Pour rappel, dans cette cohorte 82,9 % des patientes présentaient une tumeur exprimant PD-L1 et 16,7 % des tumeurs n'exprimant pas PD-L1. Il est important de souligner que, quelle que soit l'expression de PD-L1, le bénéfice de l'ajout du pembrolizumab est le même. Parmi les patientes dont la tumeur exprimait PD-L1, les pourcentages de patientes ayant obtenu une pCR étaient de 68,9 % (230/334 patientes) dans le groupe pembrolizumab et de 54,9 % (90/164 patientes) dans le groupe placebo alors que parmi les patientes dont la tumeur n'exprimait pas PD-L1, 45,3 % (29/64) ont obtenu une pCR dans le groupe pembrolizumab contre 30,3 % (10/33) dans le groupe placebo.

Les données ont été mises à jour et de nouvelles données de survie à 75 mois ont été publiées en 2024¹⁴.

À 75 mois, la SSE estimée était de 81,2 % (CI 95 % 78,3-83,8) dans le groupe pembrolizumab et de 72,2 % (CI 95 % 67,4-76,4) dans le groupe placebo. [SCHMID2024]

Au total, 159 patientes (20,3 %) du groupe pembrolizumab et 114 patientes (29,2 %) du groupe placebo ont présenté un évènement ou sont décédées (HR 0,65 ; CI 95 % 0,51-0,83).

L'évènement le plus fréquent dans l'analyse de la SSE était la récurrence à distance, qui s'est produite chez 9,8 % des patientes (N=77/159) dans le groupe pembrolizumab et chez 14,4 % des patientes (N=56/114) dans le groupe placebo.

L'analyse de la SSE en fonction de l'obtention ou non de la pCR (ypT0/Tis ypN0) a montré que parmi les patientes ayant obtenu une pCR, 27/495 (5,5 %) dans le groupe pembrolizumab et 17/217 (7,8 %)

¹⁴ Les données de survie à 36 mois sont reprises aux pages 21 et 22 de ce document.

dans le groupe placebo sont décédées (CI 95 % -2,9-4,3). Parmi les patientes n'ayant pas obtenu de pCR, 88/289 (30,4 %) du groupe pembrolizumab et 68/173 (39,3 %) du groupe placebo sont décédées (CI 95 % -2,7-14,9).

À la date de clôture des données, le suivi médian était de 75,1 mois (65,9-84) et 200 patientes étaient décédées (67,3 %), dont 115 patientes (14,7 %) dans le groupe pembrolizumab et 85 patientes (21,8 %) dans le groupe placebo (p=0,002).

La survie globale estimée à 5 ans était de 86,6 % (CI 95 % 84-88,8) dans le groupe pembrolizumab et de 81,7 % (CI 95 % 77,5-85,2) dans le groupe placebo. [SCHMID2024]

Dans les phases néoadjuvante et adjuvante combinées, des EI de grade 3 ou plus, liés au traitement, sont survenus chez 77,1 % des 783 patientes du groupe pembrolizumab et chez 73,3 % des 389 patientes du groupe placebo. Nausées, alopecie et anémie ont été les EI liés au traitement les plus fréquents, tous grades confondus que ce soit dans le groupe pembrolizumab ou placebo. L'abandon du schéma thérapeutique en raison d'EI liés au traitement est survenu chez 27,7 % des patientes du groupe pembrolizumab et chez 14,1 % des patientes du groupe placebo. Des EI graves liés au traitement sont survenus chez 34,1 % des patientes du groupe pembrolizumab et chez 20,1 % des patientes du groupe placebo. Les EI liés au traitement ont entraîné le décès de 4 patientes (0,5 %) dans le groupe pembrolizumab et de 1 patiente (0,3 %) dans le groupe placebo. La plupart des EI liés au traitement sont survenus pendant la phase néoadjuvante plutôt que pendant la phase adjuvante.

Les EI de grade 2 dont l'incidence était supérieure d'au moins 5 points de pourcentage dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo étaient les suivants : pyrexie (28,2 % contre 18,5 % des patientes), hypothyroïdie (15,1 % contre 5,7 %), diarrhée (40,6 % contre 34,2 %), éruption cutanée (29,9 % contre 23,7 %), diminution de l'appétit (22,7 % contre 16,7 %) et hypokaliémie (11,2 % contre 6,2 %). Aucun EI de grade 3 à 5 n'a eu une incidence supérieure d'au moins 5 points de pourcentage dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo. Des EI immunomédiés (tous grades) sont survenus chez 33,5 % des patientes du groupe pembrolizumab et chez 11,3 % des patientes du groupe placebo.

Des EI immunomédiés de grade 3 ou plus sont survenus chez 12,9 % et 1 % des patientes, respectivement. Une incidence plus élevée de troubles endocriniens a été observée dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (2,6 % (N=20) tous grades confondus et 1 % (N=8) de grade ≥ 3 d'insuffisance surrénalienne dans le groupe pembrolizumab contre 0 % dans le groupe placebo). Les EI immunomédiés ont entraîné le décès de 2 patientes (0,3 %) dans le groupe pembrolizumab et d'aucune dans le groupe placebo. La plupart des EI immunomédiés sont également survenus pendant la phase néoadjuvante plutôt que pendant la phase adjuvante.

Des données actualisées concernant la qualité de la réponse histologique, l'un des objectifs primaires de l'étude KEYNOTE-522 et la SSE selon les scores RCB (analyses exploratoires) ont été publiées par Puztai *et al.*, en 2024, à partir de la cohorte complète composée de 1174 patientes.

Le suivi médian était alors de 39,1 mois à la date de clôture des données.

L'ajout du pembrolizumab est associé à un taux de pCR RCB-0 (=ypT0/Tis ypN0) qui reste supérieur par rapport au recours à un placebo, mais avec toutefois un différentiel moins important (63,4 % vs

56,2 %, différentiel de 7,2 %). Logiquement et inversement, dans le groupe pembrolizumab, plus de patientes présentaient un RCB-0 (pCR) et moins de patientes une maladie résiduelle (Tableau 11).

Un bénéfice numérique du pembrolizumab sur la SSE a été observé chez les patientes des catégories RCB-0 : 26 des 497 patientes (5,2 %) du groupe pembrolizumab et 16 des 219 patientes (7,3 %) du groupe placebo ont connu un évènement (HR 0,70 ; CI 95 % 0,38-1,31) et les taux de SSE à 36 mois étaient de 94,7 % dans le groupe pembrolizumab contre 92,6 % dans le groupe placebo (Tableau 11).

Dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement, les récurrences à distance ont été un évènement rare chez les patientes de la catégorie RCB-0 (3,2 % et 5,5 %).

Tableau 11. Scores RCB-0 après CTNA pour l'ensemble de la cohorte [PUSZTAI2024]

| | RCB-0 Pembro | RCB-0 Placebo |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Fréquence, n/N (%) | 497/784 (63,4) | 219/390 (56,2) |
| Évènements, n/N (%) | 26/497 (5,2) | 16/219 (7,3) |
| Rechute à distance, n (%) | 16 (3,2) | 12 (5,5) |
| SSE à 36 mois, % (95 % CI) | 94,7 (92,2-96,4) | 92,6 (88,2-95,4) |

Abréviations : RCB, *residual cancer burden* ; pembro, pembrolizumab ; SSE, survie sans évènement

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade II/III, l'ajout du pembrolizumab entraîne une SSE à 36 mois plus longue (94,7 % vs 92,6 %) qu'avec le placebo chez les patientes ayant obtenu une pCR (RCB-0). De plus, les données actualisées montrent que le bénéfice du pembrolizumab en termes de SSE est observé, quelle que soit l'exposition à la chimiothérapie (complète vs incomplète). Néanmoins, ces données sont issues d'analyses exploratoires et ne faisaient pas partie des objectifs de la KEYNOTE-522, qui n'avait pas pour but de démontrer l'utilité du pembrolizumab en adjuvant selon l'obtention ou non d'une pCR. [SCHMID2020] [SCHMID2022] [PUSZTAI2024] (NP1)

2.2.2. Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA plus pembrolizumab)

Des données actualisées concernant la qualité de la réponse histologique, l'un des objectifs primaires de l'étude KEYNOTE-522 et la SSE selon les scores RCB (analyses exploratoires) ont été publiées par Puzsai *et al.*, en 2024, à partir de la cohorte complète composée de 1174 patientes.

Un bénéfice numérique du pembrolizumab sur la SSE a également été observé chez les patientes des catégories RCB-1 et RCB-2, avec toutefois, une différence entre les deux bras, nettement plus marquée pour les patientes RCB-2.

Dans la catégorie RCB-1, 12 des 69 patientes (17,4 %) du groupe pembrolizumab et 9 des 45 patientes (20 %) du groupe placebo ont présenté un évènement (HR 0,92 ; CI 95 % 0,93-2,20) et les taux de SSE à 36 mois étaient respectivement de 84,4 % et 83,8 %.

Dans la catégorie RCB-2, 37 des 145 patientes (25,5 %) du groupe pembrolizumab et 35 des 79 patients (44,3 %) du groupe placebo ont présenté un évènement (HR 0,52 ; CI 95 % 0,32-0,82) et les taux de SSE à 36 mois étaient respectivement de 75,7 % et 55,9 %.

Dans la catégorie RCB-3, 29 des 40 patientes (72,5 %) du groupe pembrolizumab et 18 des 26 patientes (69,2 %) du groupe placebo ont présenté un évènement (HR 1,24 ; CI 95 % 0,69-2,23) et les taux de SSE à 36 mois étaient de 26,2 % dans le groupe pembrolizumab contre 34,6 % dans le groupe placebo (Tableau 12).

Dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement, les récurrences à distance ont été un évènement rare chez les patientes de la catégorie RCB-1 (8,7 % et 8,9 %) et plus de la moitié des évènements (55,3 %) sont survenus au niveau du système nerveux central : 13/22 (59,1 %) dans le groupe pembrolizumab et 8/16 (50 %) dans le groupe placebo. En revanche, la plupart des premières récurrences à distance chez les patientes RCB-2 et RCB-3 ne concernaient pas le système nerveux central. Chez les patientes traitées par pembrolizumab et RCB-3, il existe une absence de bénéfice en termes de SSE à l'administration du pembrolizumab en adjuvant et des taux plus élevés de récurrence locale comme premier évènement (25 %) par rapport au groupe placebo (7,7 %) (Tableau 12).

Dans les groupes pembrolizumab et placebo, respectivement, 75,2 % et 78,9 % des patientes ont pu avoir une exposition complète à la chimiothérapie. Le taux de pCR (RCB-0) était plus faible chez les patientes qui n'avaient pas reçu la chimiothérapie prévue dans les deux groupes de traitement. Cependant, le pembrolizumab a réduit le score RCB et amélioré le taux de RCB-0, même chez les patientes n'ayant pas eu une chimiothérapie complète. Dans le sous-groupe des patientes ayant reçu une chimiothérapie complète, 85 des 585 patientes (14,5 %) du groupe pembrolizumab et 67 des 307 patientes (21,8 %) du groupe placebo ont connu un évènement lié à la SSE (HR 0,64 ; CI 95 % 0,47-0,89). Dans le sous-groupe des patientes n'ayant pas été complètement exposées à la chimiothérapie, 36 des 193 patientes (18,7 %) du groupe pembrolizumab et 26 des 82 patientes (31,7 %) du groupe placebo ont connu un évènement lié à la SSE (HR 0,54 ; CI 95 % 0,32-0,89).

Tableau 12. Scores RCB-1, -2 et -3 après CTNA pour l'ensemble de la cohorte [PUSTZAI2024]

| | RCB-1 Pembro | RCB-1 Placebo | RCB-2 Pembro | RCB-2 Placebo | RCB-3 Pembro | RCB-3 Placebo |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| Fréquence, n/N (%) | 69/784 (8,8) | 45/390 (11,5) | 145/784 (18,5) | 79/390 (20,3) | 40/784 (5,1) | 26/390 (6,7) |
| Évènements, n/N (%) | 12/69 (17,4) | 9/45 (20) | 37/145 (25,5) | 35/79 (44,3) | 29/40 (72,5) | 18/26 (69,2) |
| Rechute à distance, n (%) | 6 (8,7) | 4 (8,9) | 22 (15,2) | 18 (22,8) | 14 (35) | 14 (53,8) |
| SSE à 36 mois, % (95 % CI) | 83,8 (72,6- 90,7) | 84,4 (70,1- 92,3) | 75,7 (67,8- 81,9) | 55,9 (44,1- 66,2) | 26,2 (13,5- 41) | 34,6 (17,5- 52,5) |

Abréviations : RCB, *residual cancer burden* ; pembro, pembrolizumab ; SSE, survie sans évènement

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade II/III, l'ajout du pembrolizumab entraîne une SSE à 36 mois plus longue chez les patientes avec un RCB-1 (84,4 % vs 83,8 %) et RCB-2 (75,7 % vs 55,9 %) et moins longue chez les patientes avec un RCB-3 (26,2 % vs 34,6 %), comparativement au placebo. De plus, les données actualisées montrent que le bénéfice du pembrolizumab en termes de SSE est observé, quelle que soit l'exposition à la chimiothérapie

(complète vs incomplète). Néanmoins, ces données sont issues d'analyses exploratoires et ne faisaient pas partie des objectifs de la KEYNOTE-522, qui n'avait pas pour but de démontrer l'utilité du pembrolizumab en adjuvant selon l'obtention ou non d'une pCR. [SCHMID2020] [SCHMID2022] [PUSZTAI2024] (NP1)

2.2.3. Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA sans pembrolizumab) 2.2.3.1. Avec mutation germinale BRCA

Rappel des indications à date des inhibiteurs de PARP dans le traitement des cancers du sein

L'olaparib (LYNPARZA)¹⁵ :

- en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 4.2. et 5.1.) ;
- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1.). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH) positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie.

Le talazoparib (TALZENNA)¹⁶ :

- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités par une anthracycline et/ou un taxane au stade (néo)adjuvant, localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement (voir rubrique 5.1.). Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non éligibles à une hormonothérapie.

L'étude **OlympiA** de Tutt *et al.*, est un essai randomisé de phase III, en double aveugle, conduit chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2- (RH+/HER2- et triple négatif) à haut risque, présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, qui avaient reçu préalablement un traitement local et une CTNA ou une CTA. Les patients ont été assignés au hasard pour recevoir de l'olaparib oral ou un placebo en adjuvant pour une durée d'un an. Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie invasive (SSMI) et les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans maladie à distance (SSMD), la SG et la sécurité.

¹⁵ Résumé des caractéristiques du produit LYNPARZA au 29/03/2024.

¹⁶ Résumé des caractéristiques du produit TALZENNA au 29/03/2024.

Pour être inclus dans l'essai, les patients devaient avoir terminé tout traitement local - y compris la radiothérapie, qui interagit avec l'inhibiteur de PARP - au moins 2 semaines et pas plus de 12 semaines avant le début de l'essai. Les patients avaient suivi au moins six cycles de CTNA ou CTA contenant une anthracycline, un taxane ou les deux. Une chimiothérapie à base de platine était autorisée. Les bisphosphonates adjuvants et le traitement endocrinien adjuvant chez les patients présentant un cancer du sein RH+ ont été administrés conformément aux directives de l'établissement. Aucune chimiothérapie après la chirurgie n'a été autorisée chez les patients ayant reçu une CTNA. Les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif :

- traités par CTA après chirurgie première devaient présenter un ganglion axillaire positif ou une tumeur primitive invasive mesurant au moins 2 cm à l'analyse pathologique ($\geq T2$ quel que soit le statut pN) ;
- traités par CTNA devaient présenter un cancer du sein invasif résiduel dans le sein ou dans les ganglions lymphatiques réséqués (pas de pCR).

Les 1 836 patients de l'étude ont été randomisés de manière aléatoire (ratio 1:1) pour recevoir 300 mg d'olaparib (N=921) ou un placebo (N=915) par voie orale deux fois par jour pendant un an. Les patients ont été stratifiés en fonction du statut RH (positif ou négatif), du moment de la chimiothérapie précédente (néoadjuvante ou adjuvante) et de l'utilisation d'une chimiothérapie à base de platine pour le cancer du sein actuel (oui ou non). Après randomisation, 10 patients du groupe olaparib et 11 du groupe placebo n'ont pas reçu le traitement qui leur avait été assigné.

Le suivi médian était de 3,5 ans (intervalle interquartile (IQR) 2,5-4,5 ans) dans la population en intention de traiter (ITT), de 3,6 ans (IQR 2,5-4,7 ans) dans la cohorte triple négatif et de 3,4 ans (IQR 2,5-4,1 ans) dans la cohorte RH+. Les caractéristiques cliniques des patients sont recensées dans le tableau 13.

Tableau 13. Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude [GEYER2022]

| Caractéristiques cliniques | Olaparib (N=921) | Placebo (N=915) |
|---------------------------------------|------------------|-----------------|
| Âge, médiane (IQR), années | 42 (36-49) | 43 (36-50) |
| Statut mutationnel BRCA, N (%) | | |
| Mutation BRCA1 | 656 (71,2) | 669 (73,1) |
| Mutation BRCA2 | 260 (28,2) | 238 (26) |
| Mutations BRCA1 et BRCA2 | 2 (0,2) | 5 (0,5) |
| Absence de mutations | 2 (0,2) | 3 (0,3) |
| Manquant | 1 (0,1) | 0 (0) |
| Précédente CTA/CTNA, N (%) | | |
| CTA | 461 (50,1) | 455 (49,7) |
| CTNA | 460 (49,9) | 460 (50,3) |
| Régime anthracycline et taxane | 871 (94,6) | 849 (92,8) |
| Régime anthracycline seul | 7 (0,8) | 13 (1,4) |
| Régime taxane seul | 43 (4,7) | 52 (5,7) |
| Régime non rapporté | 0 (0) | 1 (0,1) |
| <6 cycles de CTA/CTNA | 7 (0,8) | 13 (1,4) |
| CTA/CTNA à base de platine | | |

| | | |
|--|----------------|----------------|
| Non | 674 (73,2) | 677 (74) |
| Oui | 247 (26,8) | 238 (26) |
| Hormonothérapie concomitante (RH+ seulement), N (%) | 146/168 (86,9) | 146/157 (17,2) |
| Statut RH, N (%) | | |
| RH+/HER2- | 168 (18,2) | 157 (17,2) |
| Triple négatif | 751 (81,5) | 758 (82,8) |
| Statut ménopausique (femmes seulement), N (%) | | |
| Préménopause | 572/919 (62,2) | 553/911 (60,7) |
| Postménopause | 347/919 (37,8) | 358/911 (39,3) |
| Type de chirurgie du cancer du sein primitif, N (%) | | |
| Mastectomie | 699 (75,9) | 674 (73,7) |
| Chirurgie conservatrice | 222 (24,1) | 239 (26,1) |
| Manquant | 0 (0) | 2 (0,2) |

Abréviations : CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor 2

Données de survie à 3 ans

Le pourcentage de patients en vie et sans maladie invasive à 3 ans était de 85,9 % dans le groupe olaparib et de 77,1 % dans le groupe placebo (différence de 8,8 % ; CI 95 % 4,5-13). La SSMI était significativement plus longue chez les patients recevant l'olaparib que chez ceux recevant le placebo (HR 0,58 ; CI 99,5 % 0,41-0,82 ; p<0,001). Des événements de maladie invasive ou de décès ont été rapportés chez 106 patients dans le groupe olaparib et 178 patients dans le groupe placebo. La fréquence de chaque type d'évènement était plus faible avec l'olaparib qu'avec le placebo.

La SSMD à 3 ans était de 87,5 % dans le groupe olaparib et de 80,4 % dans le groupe placebo (différence de 7,1 % ; CI 95 % 3-11,1). La SSMD était significativement plus longue chez les patients recevant l'olaparib que chez ceux recevant le placebo (HR 0,57 ; CI 99,5 % 0,39-0,83 ; p<0,001).

Les décès ont été moins nombreux dans le groupe olaparib (N=59) que dans le groupe placebo (N=86) (HR 0,68 ; CI 99 % 0,44-1,05 ; p=0,02). Cependant, la différence entre les groupes n'a pas atteint le seuil de significativité (p<0,01) préspecifié pour les tests multiples. La cause principale du décès était le cancer du sein chez 55 des 59 patients (93 %) du groupe olaparib et chez 82 des 86 patients (95 %) du groupe placebo. Deux patients sont décédés sans qu'il y ait eu d'évènement antérieur de maladie invasive, tous deux dans le groupe olaparib (la cause était un arrêt cardiaque pour un patient et était inconnue pour le second).

Données de survie à 4 ans

Avec 1 an de suivi médian supplémentaire, l'amélioration du critère d'évaluation principal de la SSMI observée lors de l'analyse initiale s'est maintenue (HR 0,63 ; CI 95 % 0,50-0,78). La fréquence de toutes les catégories d'évènements liés à la SSMI est restée inférieure avec l'olaparib. Les récives à distance représentaient 88/134 (65,7 %) des événements dans le groupe olaparib et 136/207 (65,7 %) dans le groupe placebo. La SSMI à 4 ans était de 82,7 % dans le groupe olaparib et de 75,4 % dans le groupe placebo (différence de 7,3 % ; CI 95 % 3-11,5).

La SSMD a été améliorée chez les patients ayant reçu l'olaparib (HR 0,61 ; CI 95 % 0,48-0,77). La SSMD à 4 ans était de 86,5 % dans le groupe olaparib et de 79,1 % dans le groupe placebo (différence de 7,4 % ; CI 95 % 3,6-11,3).

La SG a été significativement améliorée dans le groupe olaparib par rapport au groupe placebo (HR 0,68 ; CI 98,5 % 0,47-0,97 ; p ¼ 0,009). Des décès ont été signalés chez 75 patients (8,1 %) dans le groupe olaparib et 109 (11,9 %) dans le groupe placebo, soit 16 et 23 de plus, respectivement, que lors de l'analyse à 3 ans. La cause du décès était le cancer du sein chez 93,3 % des patients du groupe olaparib et 94,5 % des patients du groupe placebo. Le pourcentage de patients en vie à 4 ans était de 89,8 % dans le groupe olaparib et de 86,4 % dans le groupe placebo (différence de 3,4 % ; CI 95 % -0,1-6,8).

L'analyse en sous-groupe de la SSMI (Tableau 14), de la SSMD (Tableau 15) et de la SG (Tableau 16) en fonction de la stratification a montré un bénéfice en faveur de l'olaparib par rapport au placebo conforme à celui de l'ensemble de la population analysée. Le bénéfice de l'olaparib adjuvant par rapport au placebo a été observé indépendamment du statut mutationnel *BRCA1/2*, du statut RH, de l'utilisation antérieure de platine et de l'utilisation d'une CTA vs CTNA.

Tableau 14. Analyse en sous-groupes de la SSMI [GEYER2022]

| Sous-groupe | Olaparib | Placebo | HR (CI 95 %) | SSMI à 4 ans (%) | | p |
|--------------------------------|---|---------|---------------------|------------------|---------|-------|
| | | | | Olaparib | Placebo | |
| | Nb de patients avec un évènement/nb total de patients | | | | | |
| Total | 134/921 | 207/915 | 0,628 (0,504-0,779) | 82,7 | 75,4 | |
| CT antérieure | | | | | | 0,977 |
| CTA | 46/461 | 75/455 | 0,618 (0,425-0,888) | 88,3 | 83 | |
| CTNA | 88/460 | 132/460 | 0,622 (0,473-0,813) | 77 | 67,6 | |
| Platine antérieur | | | | | | 0,197 |
| Oui | 42/247 | 51/238 | 0,791 (0,523-1,187) | 77,8 | 76,2 | |
| Non | 92/674 | 156/677 | 0,575 (0,443-0,742) | 84,4 | 75,2 | |
| Statut RH | | | | | | 0,754 |
| RH+/HER2- | 25/168 | 34/157 | 0,680 (0,402-1,134) | 80,1 | 76,6 | |
| Triple négatif | 109/751 | 173/758 | 0,620 (0,487-0,787) | 83,1 | 75,2 | |
| Statut mutationnel BRCA | | | | | | 0,615 |
| BRCA1 | 83/579 | 149/588 | 0,533 (0,406-0,695) | 83,6 | 72,4 | |
| BRCA2 | 34/235 | 44/216 | 0,693 (0,440-1,082) | 80,6 | 78,1 | |
| BRCA1 et BRCA2 | 0/2 | 0/3 | NC | NC | NC | |

Abréviations : HR, hazard ratio ; CI, intervalle de confiance ; SSMI, survie sans maladie invasive ; nb, nombre ; CT, chimiothérapie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor 2 ; NC, non calculé

Tableau 15. Analyse en sous-groupes de la SSMD [GEYER2022]

| Sous-groupe | Olaparib | Placebo | HR (CI 95 %) | SSMD à 4 ans (%) | | p |
|--------------------------------|---|---------|---------------------|------------------|---------|-------|
| | | | | Olaparib | Placebo | |
| | Nb de patients avec un évènement/nb total de patients | | | | | |
| Total | 107/921 | 172/915 | 0,607 (0,476-0,771) | 86,5 | 79,1 | |
| CT antérieure | | | | | | 0,698 |
| CTA | 33/461 | 59/455 | 0,562 (0,363-0,855) | 91,9 | 86,3 | |
| CTNA | 74/460 | 113/460 | 0,623 (0,463-0,832) | 81 | 71,7 | |
| Platine antérieur | | | | | | 0,132 |
| Oui | 36/247 | 43/238 | 0,812 (0,519-1,263) | 82,4 | 80,4 | |
| Non | 71/674 | 129/677 | 0,540 (0,403-0,719) | 88 | 78,8 | |
| Statut RH | | | | | | 0,608 |
| RH+/HER2- | 23/168 | 31/157 | 0,692 (0,399-1,182) | 82,1 | 77,7 | |
| Triple négatif | 84/751 | 141/758 | 0,591 (0,450-0,772) | 87,3 | 79,4 | |
| Statut mutationnel BRCA | | | | | | 0,927 |
| BRCA1 | 66/579 | 118/588 | 0,544 (0,400-0,732) | 87,6 | 77,3 | |
| BRCA2 | 28/235 | 41/216 | 0,609 (0,373-0,979) | 84,5 | 79,6 | |
| BRCA1 et BRCA2 | 0/2 | 0/3 | NC | NC | NC | |

Abréviations : HR, hazard ratio ; CI, intervalle de confiance ; SSMD, survie sans maladie à distance ; nb, nombre ; CT, chimiothérapie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor 2 ; NC, non calculé

Tableau 16. Analyse en sous-groupes de la SG [GEYER2022]

| Sous-groupe | Olaparib | Placebo | HR (CI 95 %) | SG à 4 ans (%) | | p |
|--------------------------------|---|---------|---------------------|----------------|---------|-------|
| | | | | Olaparib | Placebo | |
| | Nb de patients avec un évènement/nb total de patients | | | | | |
| Total | 75/921 | 109/915 | 0,678 (0,503-0,907) | 89,8 | 86,4 | |
| CT antérieure | | | | | | 0,543 |
| CTA | 22/461 | 28/455 | 0,783 (0,444-1,385) | 93,4 | 93,9 | |
| CTNA | 53/460 | 81/460 | 0,638 (0,449-0,900) | 86 | 78,5 | |
| Platine antérieur | | | | | | 0,236 |
| Oui | 27/247 | 29/238 | 0,882 (0,520-1,491) | 85,7 | 83,9 | |
| Non | 48/674 | 80/677 | 0,601 (0,417-0,855) | 91,2 | 87,2 | |
| Statut RH | | | | | | 0,381 |
| RH+/HER2- | 16/168 | 17/157 | 0,897 (0,449-1,784) | 88,1 | 86,3 | |
| Triple négatif | 59/751 | 92/758 | 0,640 (0,459-0,884) | 90,1 | 86,3 | |
| Statut mutationnel BRCA | | | | | | 0,845 |
| BRCA1 | 49/579 | 75/588 | 0,643 (0,446-0,918) | 89,5 | 84,9 | |
| BRCA2 | 16/235 | 28/126 | 0,521 (0,276-0,951) | 92,1 | 85,3 | |
| BRCA1 et BRCA2 | 0/2 | 0/3 | NC | NC | NC | |

Abréviations : HR, hazard ratio ; CI, intervalle de confiance ; SG, survie globale ; nb, nombre ; CT, chimiothérapie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor 2 ; NC, non calculé

Sécurité

Tous les patients avaient terminé le traitement par olaparib ou par placebo spécifié dans le protocole, soit 1815 patients (911 dans le groupe olaparib et 904 dans le groupe placebo). La durée médiane d'exposition a été de 364 jours pour l'olaparib et de 365 jours pour le placebo, le pourcentage médian de la dose prévue étant de 94,5 % dans le groupe olaparib et de 98,9 % dans le groupe placebo. Plus de 11 mois de traitement sur les 12 mois prévus ont été effectués par 76,1 % des patients recevant l'olaparib, contre 81,7 % pour le placebo.

Dans le groupe olaparib, 228 patients (25 %) ont eu besoin d'une réduction de dose, contre 47 (5,2 %) dans le groupe placebo. Des interruptions de dose d'au moins 3 jours ont été observées chez 405 (44,5 %) patients du groupe olaparib et 279 (30,9 %) du groupe placebo. Des EI nécessitant l'arrêt définitif du médicament à l'étude sont survenus chez 98 patients (10,8 %) dans le groupe olaparib et 42 (4,6 %) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt de l'olaparib étaient les nausées (2,2 %), l'anémie (1,8 %), la fatigue (1,6 %) et la diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles (1 %).

Les EI de grade 3 ou plus survenus chez plus de 1 % des patients étaient l'anémie (8,7 %), la neutropénie (4,9 %), la leucopénie (3,0 %), la fatigue (1,8 %) et la lymphopénie (1,3 %), tous dans le groupe olaparib. Des EI graves sont survenus chez 79 patients (8,7 %) ayant reçu l'olaparib et chez 78 patients (8,6 %) ayant reçu le placebo. Les EI ayant entraîné le décès ont été un arrêt cardiaque chez un patient recevant l'olaparib et une leucémie myéloïde aiguë et un cancer de l'ovaire chacun chez une patiente recevant le placebo. Les transfusions sanguines ont été peu fréquentes, 53 patients (5,8 %) dans le groupe olaparib et 8 patients (0,9 %) dans le groupe placebo ayant reçu au moins une transfusion ; 37 patients dans le groupe olaparib (4,1 %) n'ont reçu qu'une seule transfusion.

En conclusion, chez des patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- et triple négatif avec une mutation germinale des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, l'administration en adjuvant d'olaparib pendant 1 an, montre une amélioration significative à 4 ans de la SSMI (82,7 % vs 75,4 %), de la SSMD (86,5 % vs 79,1 %) et de la SG (89,8 % vs 86,4 %). [TUTT2021] [GEYER2022] (NP1)

2.2.3.2. Statut germinale BRCA inconnu

2.2.3.2.1. Essais de phase II

2.2.3.2.1.1. Éribuline en adjuvant

L'étude de Yardley *et al.*, est un essai de phase II, ouvert, non randomisé conçu pour évaluer l'efficacité et la sécurité de 6 cycles d'éribuline administrés en postopératoire chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (triple négatif, RH+/HER2- et HER2+) n'ayant pas obtenu de pCR après une CTNA standard. Les patientes éligibles étaient des femmes atteintes d'un cancer du sein confirmé histologiquement, potentiellement résecable au moment du diagnostic (stades cliniques : T1-T3, T4a, T4b ; N0-N2, N3a ; M0 selon les critères de l'AJCC) et qui avaient reçu un traitement antérieur avec un minimum de 4 cycles de CTNA contenant une anthracycline et/ou un taxane (+ trastuzumab chez les patientes ayant un cancer du sein HER2+), suivi d'un traitement chirurgical (mastectomie ou chirurgie conservatrice avec curage axillaire). Les patientes devaient avoir un cancer du sein invasif résiduel (> 5 mm) dans le sein ou les ganglions lymphatiques axillaires.

Les patientes ont commencé le traitement de l'étude 3 à 12 semaines après la première chirurgie (en cas de reprise). Toutes les patientes ont reçu 1,4 mg/m² d'éribuline par voie intraveineuse (iv), aux 1^{er} et 8^e jours de chaque cycle de 21 jours, pendant 6 cycles. Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ ont également reçu du trastuzumab (6 mg/kg par voie iv tous les 21 jours), administré pendant un an au total (à partir du début du traitement néoadjuvant). Les patientes ont également reçu une radiothérapie locorégionale pendant ou après le traitement à l'éribuline, conformément aux directives de l'établissement. Cependant, la radiothérapie adjuvante avant le traitement par éribuline n'était pas autorisée.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de SSMD à 2 ans. Les critères secondaires étaient la faisabilité du traitement et la toxicité.

Cette cohorte était composée de 126 patientes : 53 avaient un cancer du sein triple négatif, 42 un cancer du sein RH+/HER2- et 31 un cancer du sein HER2+. Les caractéristiques cliniques des patientes sont recensées dans le tableau 17.

Tableau 17. Caractéristiques cliniques des 126 patientes de l'étude [YARDLEY2020]

| Caractéristiques cliniques | Total (N=126) | Triple négatif (N=53) | RH+/HER2- (N=42) | HER2+ (N=31) |
|--|---------------|-----------------------|------------------|--------------|
| Âge, médiane, années | 52 (27-78) | 49 (28-74) | 55 (27-71) | 52 (38-78) |
| Taille tumorale clinique au diagnostic, N (%) | | | | |
| T0 ^a | 1 (1) | 0 (0) | 1 (2) | 0 (0) |
| Tis | 1 (1) | 1 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| T1 | 15 (12) | 9 (17) | 4 (10) | 2 (6) |
| T2 | 51 (40) | 23 (43) | 14 (33) | 14 (45) |
| T3 | 45 (36) | 12 (23) | 21 (50) | 12 (39) |
| T4 | 10 (8) | 5 (9) | 2 (5) | 3 (10) |
| Inconnue | 3 (2) | 3 (6) | 0 (0) | 0 (0) |
| Envahissement ganglionnaire clinique au diagnostic, N (%) | | | | |
| Négatif | 29 (23) | 15 (28) | 6 (14) | 8 (26) |
| Positif | 94 (75) | 35 (66) | 36 (86) | 23 (74) |
| Inconnu | 3 (2) | 3 (6) | 0 (0) | 0 (0) |
| Récepteur aux œstrogènes, N (%) | | | | |
| Positif | 64 (51) | 0 (0) | 42 (100) | 22 (71) |
| Négatif | 62 (49) | 53 (100) | 0 (0) | 9 (29) |
| Récepteur à la progestérone, N (%) | | | | |
| Positif | 47 (37) | 0 (0) | 29 (69) | 18 (42) |
| Négatif | 78 (62) | 53 (100) | 12 (29) | 13 (58) |
| Inconnu | 1 (1) | 0 (0) | 1 (2) | 0 (0) |
| Récepteur HER2, N (%) | | | | |
| Positif | 31 (25) | 0 (0) | 0 (0) | 31 (100) |
| Négatif | 95 (75) | 53 (100) | 42 (100) | 0 (0) |
| CTNA antérieure (minimum 1 cycle), N (%) | | | | |
| Anthracyclines | 90 (71) | 44 (83) | 41 (98) | 5 (16) |
| Taxanes | 124 (98) | 53 (100) | 40 (95) | 31 (100) |

| | | | | |
|---|----------|---------|---------|----------|
| Anthracyclines + taxanes | 88 (70) | 44 (83) | 39 (95) | 5 (16) |
| Patientes recevant ≥ 4 cycles, N (%) | | | | |
| Anthracyclines | 81 (64) | 38 (72) | 38 (90) | 5 (16) |
| Taxanes | 115 (91) | 47 (89) | 37 (88) | 31 (100) |

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante

^a Une patiente a été admise dans l'étude avec des ganglions axillaires atteints, mais sans cancer primitif du sein identifié.

Cent vingt-trois patientes sur 126 avaient un cancer résiduel invasif : 33 patientes (26 %) uniquement dans le sein, 3 patientes (2 %) uniquement dans les ganglions lymphatiques et 86 patientes (70 %) à la fois dans le sein et dans les ganglions lymphatiques. Les résultats anatomopathologiques sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18. Type de chirurgie et réponse histologique des patientes de l'étude [YARDLEY2020]

| | Total (N=126) | Triple négatif (N=53) | RH+/HER2- (N=42) | HER2+ (N=31) |
|---|------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------|
| Taille médiane de la tumeur primitive résiduelle, mm (range) | 20 (0-100) | 20 (0-100) | 20 (0-95) | 19 (0-90) |
| Taille tumorale primitive à la chirurgie, N (%) | | | | |
| pTX | 3 (2) | 1 (2) | 0 (0) | 2 (6) |
| pT0 | 3 (2) | 0 (0) | 1 (2) | 2 (6) |
| pTis | 4 (3) | 2 (4) | 2 (5) | 0 (0) |
| pT1 | 60 (48) | 26 (49) | 19 (45) | 15 (48) |
| pT2 | 39 (31) | 20 (38) | 12 (29) | 7 (23) |
| pT3 | 16 (13) | 4 (8) | 8 (19) | 4 (13) |
| pT4 | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3) |
| Patientes avec ≥ 1 ganglion positif, N (%) | 92 (73) | 30 (57) | 37 (88) | 25 (81) |
| Nombres de ganglions positifs, N (%) | | | | |
| 0 | 33 (26) | 22 (42) | 5 (12) | 6 (19) |
| 1-4 | 56 (44) | 20 (38) | 22 (52) | 14 (45) |
| 5-10 | 29 (23) | 9 (17) | 12 (29) | 8 (26) |
| >10 | 7 (6) | 1 (2) | 3 (7) | 3 (10) |
| Inconnu | 1 (1) | 1 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Nombre médian de ganglions positifs (range) | 2 (0-26) | 1 (0-16) | 3 (0-26) | 3 (0-16) |
| Type de chirurgie, N (%) | | | | |
| Mastectomie + curage axillaire | 94 (75) | 33 (62) | 36 (86) | 25 (81) |
| Chirurgie conservatrice + curage axillaire | 32 (25) | 20 (38) | 6 (14) | 6 (19) |

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor

Cent six patientes (84 %) ont reçu les 6 cycles d'éribuline prévus. Vingt patientes (16 %) ont interrompu prématurément le traitement par éribuline pour les raisons suivantes : progression de la maladie (N=5), toxicité liée au traitement (N=7), demande du patient (N=5), maladie intercurrente (N=2), non-observance (N=1) (Tableau 19).

Tableau 19. Résumé du traitement par éribuline des patientes de l'étude [YARDLEY2020]

| | Total (N=126) | Triple négatif (N=53) | RH+/HER2- (N=42) | HER2+ (N=31) |
|--|------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------|
| Suivi médian , mois (range) | 28 (1-59) | 26 (1-50) | 30 (1-53) | 27 (8-59) |
| 6 cycles complets , N (%) | 106 (84) | 46 (87) | 34 (81) | 26 (84) |
| Raisons de recevoir < 6 cycles , N (%) | | | | |
| Progression de la maladie | 5 (4) | 2 (4) | 2 (5) | 1 (3) |
| Toxicité | 7 (5) | 3 (6) | 2 (5) | 2 (6) |
| Demande de la patiente | 5 (4) | 1 (2) | 2 (5) | 2 (6) |
| Maladie intercurrente | 2 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 0 (0) |
| Non observance/perte de suivi | 1 (1) | 0 (0) | 1 (2) | 0 (0) |
| Modifications de doses , N (%) | | | | |
| Réductions de doses ^a | 37 (29) | 14 (26) | 11 (26) | 12 (39) |
| Retard de dose ^b | 35 (28) | 13 (25) | 10 (23) | 12 (39) |

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor

^a Cinq patientes de la cohorte A, 3 patientes de la cohorte B et 3 patientes de la cohorte C ont eu deux réductions de dose. La neutropénie a été la cause la plus fréquente de réduction de dose dans les cohortes B et C ; la neuropathie a été la plus fréquente dans la cohorte A.

^b La neutropénie était la cause la plus fréquente de retard de dose dans toutes les cohortes.

Quatre-vingt-dix-sept patientes (77 %) ont reçu une radiothérapie adjuvante. La radiothérapie et l'éribuline ont été administrées simultanément chez 52 patientes (41 %). Les réductions de dose d'éribuline et les interruptions ont été plus fréquentes chez les patientes recevant une radiothérapie concomitante que chez celles recevant l'éribuline seule (Tableau 20).

Tableau 20. Résumé de la radiothérapie reçue par les patientes de l'étude [YARDLEY2020]

| | Total (N=126) | Triple négatif (N=53) | RH+/HER2- (N=42) | HER2+ (N=31) |
|--|------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------|
| Radiothérapie adjuvante^a , N (%) | 97 (77) | 37 (70) | 35 (83) | 25 (81) |
| Simultanément avec l'éribuline, N (%) | 52 (41) | 18 (34) | 19 (45) | 15 (48) |
| En suivant l'éribuline, N (%) | 45 (36) | 19 (36) | 16 (38) | 10 (32) |

Abréviations : RH, récepteurs hormonaux ; HER2, human epidermal growth factor receptor

^a Cinq autres patientes ont reçu une radiothérapie après avoir quitté l'étude.

Après un suivi médian de 28 mois, la SSMD médiane n'a été atteinte pour aucune des 3 cohortes. À 2 ans, les taux de survie sans maladie (SSM) étaient de 56 % (CI 95 % 42-69), 83 % (CI 95 % 67-91) et 73 % (CI 95 % 53-86) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, RH+/HER2- et HER2+, respectivement.

Les EI liés à l'éribuline les plus fréquents étaient la fatigue (75 patientes, 60 %), la neutropénie (63 patientes, 50 %), la neuropathie périphérique (59 patientes, 47 %) et la leucopénie (50 patientes, 40 %). La neutropénie et la leucopénie étaient les EI de grade 3/4 les plus fréquents et sont survenus chez 32 % (40 patientes) et 11 % (14 patientes), respectivement. Trois patientes (1 dans la cohorte triple négatif et 2 dans la cohorte RH+/HER2-) ont présenté une neutropénie fébrile de grade 3/4. La neuropathie périphérique a été la raison la plus fréquente de réduction de dose dans la cohorte triple négatif et la neutropénie a été la cause la plus fréquente de réduction de dose dans les cohortes RH+/HER2- et HER2+. La neutropénie a été la raison la plus fréquente de retard de traitement. Sept patientes ont présenté une toxicité qui a entraîné l'arrêt de l'éribuline avant la fin des 6 cycles : neuropathie (4 patientes) ; neuropathie et neutropénie (1 patiente) ; neutropénie (1 patiente) ; nausées/fatigue (1 patiente). Il y a eu 3 EIG liés au traitement, tous dans la cohorte RH+/HER2- (neutropénie fébrile de grade 4, insuffisance cardiaque congestive de grade 3 et trachéobronchite de grade 3) survenus chez 1 patiente chacun. Aucun décès lié au traitement n'est survenu au cours de cette étude.

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ayant une maladie résiduelle après une CTNA standard, l'utilisation de l'éribuline en adjuvant permet un taux de SSM à 2 ans de 56 % (CI 95 % 42-69) et est bien tolérée. [YARDLEY2020] (NP4)

2.2.3.2.1.2. Traitement personnalisé

L'étude BRE12-158 de Schneider *et al.*, est un essai multicentrique de phase II et randomisé conduit chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, présentant une maladie résiduelle après CTNA et qui avait pour objectif de comparer, en adjuvant, un traitement choisi par l'investigateur à un traitement guidé par la génomique. Les patientes éligibles devaient avoir reçu une CTNA standard (comprenant anthracycline ou taxane, ou les deux) et présenter une maladie résiduelle, définie comme une maladie résiduelle ≥ 2 cm, une atteinte ganglionnaire résiduelle ou un score RCB-2 ou RCB-3. La cellularité de la tumeur devait être > 20 % pour permettre le recours au NGS (Next Generation Sequencing).

Après l'inclusion, la maladie résiduelle de l'échantillon chirurgical a été séquencée. Les résultats du séquençage ainsi que les antécédents médicaux et thérapeutiques de la patiente ont été examinés. Les patientes dont les tumeurs étaient considérées comme présentant des altérations pouvant donner lieu à une thérapie personnalisée ont été randomisées pour recevoir soit un traitement adjuvant guidé par la génomique (bras A), soit un traitement adjuvant choisi par l'investigateur (bras B) (détails en tableau 22). Lorsque la tumeur d'une patiente était considérée comme n'ayant pas de cible actionnable, elle était assignée au bras B.

Pour le bras A, la sélection des médicaments a été décidée lors d'une RCP moléculaire sur la base des résultats du NGS et en tenant compte des thérapies et toxicités antérieures ainsi que des comorbidités. Tous les médicaments devaient avoir une durée de cycle de 3 à 4 semaines et être administrés pendant 4 cycles. Pour le bras B, le choix du médicament, la dose et les modifications ont été effectués par l'investigateur et pouvaient inclure une absence de traitement.

L'objectif principal était de comparer la SSM à 2 ans des patientes randomisées en bras A et bras B. Les autres objectifs secondaires comprenaient des évaluations de la SSMD, de la SG et de la toxicité pour le bras A.

Dans cette cohorte, respectivement 71 et 73 patientes ont été randomisées dans les bras A et B, et 49 ont été assignées au bras B (car pas d'anomalies actionnable sur NGS). Les caractéristiques cliniques des patientes du bras A (N=71) et du bras B (N=122) sont recensées dans le tableau 21.

Tableau 21. Caractéristiques cliniques des patientes de l'étude [SCHNEIDER2021]

| Caractéristiques cliniques | Total (N=197) N (%) | Bras A (N=71) N (%) | Bras B (N=122) N (%) |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|
| Âge, années | | | |
| ≤ 45 | 71 (36) | 29 (41) | 40 (33) |
| 46-60 | 87 (44) | 32 (45) | 54 (44) |
| 61-75 | 37 (19) | 10 (14) | 27 (22) |
| ≥ 76 | 2 (1) | 0 (0) | 1 (1) |
| Taille tumorale à la chirurgie, cm | | | |
| ≤ 2 | 89 (45) | 28 (39) | 59 (48) |
| 2-5 | 80 (41) | 27 (38) | 52 (43) |
| > 5 | 27 (14) | 16 (23) | 11 (9) |
| Inconnue | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| Taille tumorale histologique à la chirurgie | | | |
| T1 | 75 (38) | 22 (31) | 51 (42) |
| T2 | 79 (40) | 27 (38) | 51 (42) |
| T3 | 22 (11) | 12 (17) | 10 (8) |
| T4 | 10 (5) | 6 (8) | 4 (3) |
| Inconnue | 11 (6) | 4 (6) | 6 (5) |
| Atteinte ganglionnaire histologique à la chirurgie | | | |
| N0 | 105 (53) | 40 (56) | 65 (53) |
| N1 | 50 (25) | 15 (21) | 34 (28) |
| N2 | 21 (11) | 9 (13) | 10 (8) |
| N3 | 18 (9) | 7 (10) | 11 (9) |
| Inconnue | 3 (2) | 0 (0) | 2 (2) |
| Statut métastatique | | | |
| M0 | 132 (67) | 44 (62) | 86 (70) |
| Inconnu | 65 (33) | 27 (38) | 36 (30) |
| Grade histologique | | | |
| 1 | 1 (1) | 0 (0) | 1 (1) |
| 2 | 22 (11) | 6 (8) | 16 (13) |
| 3 | 169 (86) | 64 (90) | 102 (84) |
| Inconnu | 5 (3) | 1 (1) | 3 (2) |
| Envahissement ganglionnaire | | | |
| Oui | 91 (46) | 30 (42) | 58 (48) |
| Non | 104 (53) | 41 (58) | 63 (52) |
| Inconnu | 2 (1) | 0 (0) | 1 (1) |
| Score RCB | | | |
| II | 87 (44) | 33 (46) | 54 (44) |

| | | | |
|---------|---------|---------|---------|
| III | 37 (19) | 14 (20) | 22 (18) |
| Inconnu | 73 (37) | 24 (34) | 46 (38) |

Abréviations : RCB, *residual cancer burden*

Dans le bras A, 11 traitements adjuvants différents ont été administrés aux patientes tandis que dans le bras B, les patientes ont reçu 6 régimes différents ou aucune thérapie, la capécitabine a été le traitement le plus souvent administré (Tableau 22).

Tableau 22. Résumé des CTA reçues par les patientes [SCHNEIDER2021]

| CTA | Bras A (N) | Résultats génomiques bras A (N) | Bras B (N) |
|-------------------------------|------------|---|------------|
| Pembrolizumab | 18 | PD-L1 TILs positif en IHC (18) | 0 |
| Olaparib | 12 | Mutation BRCA1/2 (5) ARNm de PARP1 élevé (7) | 0 |
| Gemcitabine | 10 | ARNm de DCK élevé (8) ARNm de DCK + hENT1 élevés (1) ARNm de DCK élevé + hENT1 positif en IHC (1) | 0 |
| Crizotinib | 6 | ARNm de MET élevé (2) MET positif en IHC (4) | 0 |
| Copanlisib | 5 | Mutation PIK3CA (4) Mutation PTEN (1) | 0 |
| Palbociclib | 4 | Gain CNV CCND1 (1) Gain CNV CCND2 (1) Gain CNV CCND3 (1) Gains CNV CCND3 + CDK6 (1) | 0 |
| Bevacizumab | 3 | ARNm de VEGFA élevé (3) | 0 |
| Cetuximab | 1 | ARNm de AREG élevé (1) | 0 |
| Everolimus | 1 | Mutation PIK3CA (1) | 0 |
| Sunitinib | 1 | ARNm de KIT élevé (1) | 0 |
| Capécitabine | 4 | ARNm de TYMP élevé (4) | 70 |
| Cisplatine | 0 | | 3 |
| Gemcitabine et carboplatine | 0 | | 2 |
| Pembrolizumab et capécitabine | 0 | | 2 |
| CMF | 0 | | 1 |
| Paclitaxel | 0 | | 1 |
| Aucune | 0 | | 38 |
| Total | 65 | | 117 |

Abréviations : CTA, chimiothérapie adjuvante ; PD-L1, programmed death-ligand 1; TILs, lymphocytes infiltrant la tumeur ; IHC, immunohistochimie ; PARP1, poly (ADP-ribose) polymerase 1 ; DCK, deoxycytidine kinase; MET, mesenchymal-epithelial transition ; CNV, variation du nombre de copies ; VEGFA, vascular endothelial growth factor A; AREG, amphiregulin ; KIT, KIT proto-oncogene ; TYMP, thymidine phosphorylase ; cmf, cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile

Après un suivi médian de 34,2 mois, la SSM estimée à 2 ans des patientes était de 56,6 % (CI 95 % 0,45-0,70) contre 62,4 % (CI 95 % 0,52-0,75) respectivement dans les bras A et B.

Il n'y avait pas de différence en termes de SSM (HR 0,69 ; CI 95 % 0,40-1,19 ; p=0,18), de SSMD (HR 0,73 ; CI 95 % 0,41-1,29 ; p=0,28) ou de SG (HR 0,72 ; CI 95 % 0,38-1,38 ; p=0,32) entre les patientes randomisées dans le bras A (N=71) et dans le bras B (N=73). Aucune différence n'a également été mise en évidence entre les patientes du bras A (N=71) et toutes les patientes du bras B (N=122).

Une analyse exploratoire a été réalisée pour évaluer les résultats spécifiques à chaque médicament. En comparant les résultats des patientes ayant reçu de la capécitabine (bras A et bras B) à ceux des patientes n'ayant reçu aucun traitement, la capécitabine a entraîné une amélioration de la SSM (HR 0,48, CI 95 % 0,26-0,89 ; p=0,02), de la SSMD (HR 0,51 ; CI 95 % 0,26-0,98 ; p=0,04) et de la SG (HR 0,59 ; CI 95 % 0,29-1,23 ; p=0,16).

Les patientes qui ont reçu un traitement (tous traitements confondus) ont eu une meilleure SSM (HR 0,51 ; CI 95 % 0,30-0,87 ; p=0,01), SSMD (HR 0,52 ; CI 95 % 0,29-0,92 ; p=0,02) et SG (HR 0,65 ; CI 95 % 0,35-1,20 ; p=0,17) que celles qui n'en ont pas reçu.

Dans le bras A, seuls le pembrolizumab (N=18), l'olaparib (N=12) et la gemcitabine (N=10) ont été utilisés chez 10 patientes ou plus.

En comparant les résultats entre les patientes ayant reçu du pembrolizumab et celles ayant reçu de la capécitabine dans le bras B, il n'y avait pas de différence en termes de SSM (HR 0,92 ; CI 95 % 0,37-2,29 ; p=0,86), de SSMD (HR 0,91 ; CI 95 % 0,34-2,47 ; p=0,86) et de SG (HR 0,96 ; CI 95 % 0,33-2,79 ; p=0,94).

En comparant les résultats entre celles qui ont reçu de la gemcitabine et celles qui ont reçu de la capécitabine dans le bras B, il n'y a pas eu de différence en termes de SSM (HR 0,72 ; CI 95 % 0,16-3,28 ; p=0,67), de SSMD (HR 0,89 ; CI 95 % 0,19-4,14 ; p=0,88) et de SG (HR 0,65 ; CI 95 % 0,08-5,33 ; p=0,69).

Cependant, les patientes ayant reçu de l'olaparib montrent une SSM (HR 3,29 ; CI 95 % 1,23-8,83 ; p=0,019), une SSMD (HR 2,68 ; CI 95 % 1,01-7,12 ; p=0,049) et une SG (HR 2,90 ; CI 95 % 0,97-8,66 ; p=0,056) inférieure à celles ayant reçu de la capécitabine dans le bras B.

Les toxicités rencontrées par les patientes du bras B n'ont pas été recensées. Pour le bras A, le traitement a été globalement bien toléré et aucun décès lié au traitement n'est à déplorer. De plus, 23 % des patientes ont présenté un EI de grade 3/4 qui a été jugé par l'investigateur comme étant certainement, probablement ou peut-être lié au traitement et 28 % des patientes ont présenté un EI lié au traitement qui a conduit à l'interruption ou à la réduction de la dose de traitement et 3 % ont arrêté le traitement.

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ayant une maladie résiduelle après CTNA, l'utilisation d'une thérapie adjuvante dont le choix est dirigé par la génomique n'entraînait pas de meilleurs résultats de survie à 2 ans que ceux observés après une CTA choisie par l'investigateur. De plus, la capécitabine reste la CTA entraînant les meilleurs taux de SSM, SSMD et SG à 2 ans chez ces patientes. [SCHNEIDER2021] (NP3)

2.2.3.2.2. Essais de phase III

2.2.3.2.2.1. Capécitabine versus placebo

L'étude CREATE-X (Capecitabine for Residual Cancer as Adjuvant Therapy) de Masuda *et al.*, est un essai de phase III, multicentrique ouvert et randomisé conçu pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la capécitabine en monothérapie adjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2- (RH+/HER2- et triple négatif) de stade I-III B et présentant une maladie invasive résiduelle après avoir reçu une CTNA standard contenant une anthracycline, un taxane, ou les deux.

Les 887 patientes incluses ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir soit de la capécitabine plus le traitement standard (N=443), soit le traitement standard seul (groupe contrôle ; N=444).

Après la chirurgie, les patientes du groupe capécitabine ont reçu de la capécitabine par voie orale (à une dose de 1250 mg/m², deux fois par jour, des jours 1 à 14) toutes les 3 semaines pendant 6 ou 8 cycles.

Les traitements standards étaient des traitements adjuvants qui comprenaient une hormonothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer RH+ et une radiothérapie (si indiquée), avec ou sans capécitabine. L'hormonothérapie a été administrée comme suit : 5 ans de tamoxifène ou de torémifène associé à un analogue de la GnRH si indiqué, chez les patientes non ménopausées ou 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase, de tamoxifène ou de torémifène chez les patientes ménopausées. La radiothérapie adjuvante pouvait être administrée avant ou après la randomisation et pouvait être concomitante à une hormonothérapie adjuvante. D'autres médicaments anticancéreux n'étaient pas autorisés jusqu'à la récurrence.

Le critère principal d'évaluation de l'essai était la SSM, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la récurrence, le développement d'un second cancer ou le décès, quelle qu'en soit la cause. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la SG, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et le décès, quelles qu'en soient la cause et l'évaluation de la sécurité.

Dans cette cohorte, environ 40 % des patientes avaient un cancer du sein de stade IIIA ou IIIB, et 32,2 % (N=286) avaient un cancer du sein triple négatif. Au total, 95,3 % des patientes avaient reçu une anthracycline et un taxane en néoadjuvant (82,2 % et 13,1 % avaient respectivement reçu un traitement séquentiel et concomitant). Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude sont recensées dans le tableau 23.

Tableau 23. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MASUDA2017]

| Caractéristiques cliniques | Capécitabine (N=443) | Contrôle (N=444) |
|--|----------------------|------------------|
| Âge à l'inclusion, années | | |
| Médiane | 48 | 48 |
| Range | 25-74 | 25-74 |
| Statut ménopausique, N (%) | | |
| Préménopause | 262 (59,1) | 248 (55,9) |
| Postménopause | 181 (40,9) | 196 (44,1) |
| Taille tumorale au diagnostic, cm, N/total (%) | | |
| ≤ 2 | 68/442 (15,4) | 61/444 (13,7) |
| < 2 à ≤ 5 | 244/442 (55,2) | 275/444 (61,9) |
| > 5 | 65/442 (14,7) | 69/444 (15,5) |
| Infiltration de la peau ou de la paroi thoracique (toutes tailles), N/total (%) | | |
| | 65/442 (14,7) | 39/444 (8,8) |
| Statut RH, N (%) | | |
| RE+ ou RP+ | 304 (68,6) | 297 (66,9) |
| RE- et RP- | 139 (31,4) | 147 (33,1) |
| CTNA, N (%) | | |
| Anthracycline et taxane séquentiel | 357 (80,6) | 372 (83,8) |
| Anthracycline et taxane concomitant | 63 (14,2) | 53 (11,9) |
| Régimes à base d'anthracycline seul ou docétaxel+cyclophosphamide seul | 23 (5,2) | 19 (4,3) |
| 5-fluorouracile+anthracycline ^a | 262 (59,1) | 271 (61) |
| Grade de l'effet pathologique de la CTNA^b, N/total (%) | | |
| 0 | 19/434 (4,4) | 13/435 (3) |
| 1a ou 1b | 232/434 (53,5) | 220/435 (50,6) |
| 2 ou 3 | 183/434 (42,2) | 202/435 (46,4) |
| Nombre de ganglions positifs, N (%) | | |
| 0 | 176 (39,7) | 171 (38,5) |
| 1-3 | 165 (37,2) | 174 (39,2) |
| ≥ 4 | 102 (23) | 99 (22,3) |
| Hormonothérapie adjuvante, N (%) | | |
| Oui | 298 (67,3) | 304 (68,5) |
| Non | 145 (32,7) | 140 (31,5) |
| Radiothérapie^c, N (%) | | |
| Oui | 321 (72,5) | 326 (73,4) |
| Non | 122 (27,5) | 118 (26,6) |

Abréviations : RE, récepteurs aux œstrogènes ; RP, récepteurs à la progestérone ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante

^a Le fluorouracile a été administré par voie iv en bolus.

^b La qualité de la réponse histologique à la CTNA a été évalué de 0 à 3 selon les critères de réponse de la Société japonaise du cancer du sein. Le grade 0 indique une absence de réponse (presque aucune modification du contingent de cellules tumorales après le traitement), le grade 1 une réponse minimale, le grade 1a une réponse légère (modifications légères du contingent de cellules tumorales quelle que soit la zone, ou modifications marquées du contingent de cellules

tumorales observées dans moins d'un tiers du contingent de cellules tumorales), le grade 1b une réponse modérée (modifications marquées dans un tiers ou plus, mais moins de deux tiers du contingent de cellules tumorales), grade 2 une réponse marquée (changements marqués dans deux tiers ou plus du contingent de cellules tumorales), et grade 3 une réponse complète (nécrose ou disparition de toutes les cellules tumorales, remplacement de toutes les cellules tumorales par un tissu fibreux ou de type granulome, et, dans le cas d'une disparition complète des cellules tumorales, preuve pathologique de la présence d'un cancer avant le traitement).

° La radiothérapie concernait les régions suivantes : conservation du sein uniquement, conservation du sein et des ganglions lymphatiques régionaux, paroi thoracique ou ganglions lymphatiques régionaux, et région inconnue.

Sur la base de l'analyse intermédiaire de sécurité portant sur les 50 premières patientes traitées par 6 cycles de capécitabine, le comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité a recommandé que le traitement par capécitabine soit étendu à 8 cycles (24 semaines). Par conséquent, 159 patientes ont été traitées avec 6 cycles de capécitabine et 283 avec 8 cycles, parmi lesquelles 57,9 % et 37,8 %, respectivement, ont terminé le traitement par capécitabine avec la dose prévue, 23,9 % et 36,7 % ont terminé le traitement par capécitabine avec une réduction de la dose, et 18,2 % et 25,4 % ont interrompu le traitement par capécitabine. L'intensité moyenne de la dose relative de capécitabine était de 87,9 % chez les patientes ayant reçu 6 cycles et de 78,7 % chez celles ayant reçu 8 cycles.

Considérant la population globale, le taux de SSM était plus important dans le groupe capécitabine que dans le groupe contrôle (82,8 % vs 73,9 % à 3 ans et 74,1 % vs 67,6 % à 5 ans ; HR 0,70 ; CI 95 % 0,53-0,92 ; p=0,01). Le taux de SG était plus élevé dans le groupe capécitabine que dans le groupe contrôle (94,0 % vs 88,9 % à 3 ans et 89,2 % vs 83,6 % à 5 ans ; HR 0,59 ; CI 95 % 0,39-0,90 ; p=0,01).

Considérant uniquement le sous-groupe des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, le taux de SSM était de 69,8 % dans le groupe capécitabine, contre 56,1 % dans le groupe contrôle (HR 0,58 ; CI 95 % 0,39-0,87), et le taux de SG était de 78,8 % contre 70,3 % (HR 0,52 ; CI 95 % 0,30-0,90).

Toutes les patientes qui ont commencé le traitement de l'essai ont été incluses dans l'analyse de sécurité (443 patientes dans le groupe capécitabine et 459 dans le groupe contrôle). Dans le groupe capécitabine, le syndrome main-pied était l'EI le plus fréquent, survenant chez 325 patientes (73,4 %), dont 49 patientes (11,1 %) avec un événement de grade 3. Les EI hématologiques les plus fréquents (survenant chez > 40 % des patientes) dans le groupe capécitabine étaient la leucopénie, la thrombocytopénie, la neutropénie et l'anémie. Les EI non hématologiques les plus fréquents (survenant chez plus de 20 % des patientes) dans le groupe capécitabine étaient la fatigue, les nausées, la diarrhée, la stomatite et l'augmentation des taux d'alanine aminotransférase, de bilirubine, de lactate déshydrogénase, d'aspartate aminotransférase et de phosphatase alcaline. La plupart des EI étaient de grade 1 ou 2. Dans le groupe capécitabine, une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 6,3 % des patientes, une diarrhée de grade 3 ou 4 chez 2,9 % et une leucopénie de grade 3 ou 4 chez 1,6 %. Des EIG considérés par les investigateurs comme liés à la capécitabine sont survenus chez 4 patientes, dont une neutropénie et une diarrhée chez 1 patiente et une douleur épigastrique, une douleur abdominale et une diarrhée chez 1 patiente chacune. Tous les EIG se sont résolus et n'ont pas été fatals.

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif présentant une maladie invasive résiduelle après une CTNA standard, l'utilisation de la capécitabine en adjuvant, prolonge la SSM (69,8 % vs 56,1 %) et la SG (78,8 % vs 70,3 %) par rapport aux patientes n'en ayant pas reçu. [MASUDA2017] (NP1)

2.2.3.2.2.2. Capécitabine versus surveillance

L'étude GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 de Lluch *et al.*, est un essai de phase III ouvert et randomisé conduit chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif au stade précoce et opérable dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la capécitabine adjuvante prolongée après la fin de la chimiothérapie standard.

Les patientes étaient éligibles si elles avaient reçu 6 à 8 cycles d'anthracycline et/ou de taxane en néoadjuvant ou adjuvant, suivi d'une radiothérapie. En cas de maladie sans envahissement ganglionnaire, 4 cycles de doxorubicine et de cyclophosphamide étaient autorisés. Les patients devaient présenter une atteinte ganglionnaire axillaire ipsilatérale classée pN1a, pN2a ou pN3a - à l'exclusion des ganglions lymphatiques sous-claviculaires métastatiques - selon la classification AJCC 2002. Les patientes sans atteinte des ganglions axillaires (N0) étaient également éligibles à condition que la tumeur primitive mesure 1 cm de diamètre ou plus.

Les patientes ont été randomisées pour recevoir 8 cycles de capécitabine à une dose de 2000 mg/m² (1000 mg/m² administrés par voie orale deux fois par jour) les jours 1 à 14 toutes les 3 semaines, ou pour la surveillance (groupe contrôle). Deux réductions de dose ont été autorisées (75 % et 50 % de la dose initiale) sur la base des EI hématologiques ou non hématologiques observés.

Le critère d'évaluation principal était la SSM, mesurée à partir de la date de l'assignation aléatoire dans la population en ITT jusqu'à la récurrence locorégionale ou à distance, la seconde tumeur maligne primitive ou la date du décès, selon ce qui survenait en premier. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la SSM à 5 ans, la SG, la sécurité et les analyses par sous-groupes et par biomarqueurs.

Les 876 patientes ont été assignées au groupe capécitabine (N=448) ou au groupe contrôle (N=428) et leurs caractéristiques cliniques sont recensées dans le tableau 24.

Tableau 24. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [LLUCH2020]

| Caractéristiques cliniques | Capécitabine (N=448) N (%) | Surveillance (N=428) N (%) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Âge médian, années (range) | 50 (20-79) | 49 (23-82) |
| Statut ménopausique au diagnostic | | |
| Préménopause | 136 (30,4) | 140 (32,7) |
| Postménopause | 312 (69,6) | 288 (67,3) |
| Sous-type histologique | | |
| Carcinome canalaire invasif | 395 (88,2) | 369 (86,2) |
| Carcinome lobulaire invasif | 9 (2) | 10 (2,3) |
| Autre | 44 (9,8) | 49 (11,4) |
| Grade histologique | | |
| G1 | 15 (3,3) | 12 (2,8) |
| G2 | 82 (18,3) | 81 (18,9) |

| | | |
|---|------------|------------|
| G3 | 323 (72,1) | 299 (69,9) |
| GX | 28 (6,3) | 36 (8,4) |
| Phénotype en IHC | | |
| Basal ^a | 329 (73,3) | 318 (74,7) |
| Non basal | 119 (26,7) | 110 (25,3) |
| Stade clinique au diagnostic (AJCC 2002) | | |
| I | 62 (13,8) | 74 (17,3) |
| II | 270 (60,3) | 271 (63,3) |
| III | 106 (23,7) | 80 (18,7) |
| Non disponible | 10 (2,2) | 3 (0,7) |
| Statut ganglionnaire | | |
| Négatif | 244 (54,5) | 242 (56,5) |
| 1-3 ganglions positifs | 121 (27) | 124 (29) |
| ≥ 4 ganglions positifs | 77 (17,2) | 61 (14,3) |
| Manquant | 6 (1,3) | 1 (0,2) |
| Type de chimiothérapie antérieure | | |
| CTA seulement | 353 (78,8) | 352 (82,2) |
| CTNA (± CTA) | 89 (19,9) | 75 (17,5) |
| Manquant | 6 (1,3) | 1 (0,2) |
| pCR chez les patientes avec CTNA^b | 22 (24,7) | 19 (25,3) |
| Type de chimiothérapie | | |
| À base d'antracycline | 147 (32,8) | 138 (32,2) |
| À base d'antracycline et taxane | 301 (67,2) | 290 (67,8) |
| Chirurgie mammaire | | |
| Conservatrice | 237 (52,9) | 242 (56,5) |
| Mastectomie | 205 (45,8) | 185 (43,2) |
| Manquant | 6 (1,3) | 1 (0,2) |
| Chirurgie axillaire | | |
| Curage axillaire + ganglion sentinelle | 349 (78) | 306 (71,5) |
| Ganglion sentinelle | 99 (22,1) | 122 (28,5) |
| Radiothérapie | | |
| Oui | 352 (78,6) | 346 (80,8) |
| Non | 91 (20,3) | 81 (18,9) |
| Inconnu | 5 (1,1) | 1 (0,2) |

Abréviations : IHC, immunohistochimie ; AJCC, American Joint Committee on Cancer ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; pCR, réponse histologique complète

^a Phénotype basal : cytokératines 5/6 positives et/ou EGFR positif

^b pCR dans le sein et l'aisselle ipsilatérale

Parmi les patientes assignées au groupe capécitabine, 75,2 % (N=337) ont terminé 8 cycles de traitement. Le nombre médian de cycles était de 8 (de 1 à 8 cycles). Quelques patientes (N=12 ; 2,7 %) n'ont pas terminé au moins 1 cycle de traitement et ont été exclues de l'analyse de sécurité conformément aux exigences du protocole. Dix-huit patientes (4 %) ont terminé 1 cycle de capécitabine, 46 patientes (10,3 %) ont terminé 2 à 4 cycles et 35 patientes (7,8 %) ont terminé 5 à 7 cycles.

L'intensité médiane de la dose était de 86,3 % (0,86 %-136,2 %). Le taux d'intensité de la dose était compris entre 110 % et 80 % chez 55,8 % (N=250) des patientes et inférieur à 75 % chez 33,5 % (N=150) des patientes. Cinq patientes ont eu un taux d'intensité de la dose compris entre 110 % et 136,2 %. Pour quatre de ces patientes, il s'agissait d'une erreur ou d'un arrondissement de la dose de capécitabine et pour la cinquième patiente, la raison est inconnue. Des réductions de dose de capécitabine ont été signalées chez 161 patientes (36,9 %).

Les principales raisons de l'arrêt de la capécitabine (N=97) étaient le refus de la patiente, une toxicité inacceptable, une récurrence de la maladie ou l'interruption de la capécitabine pendant plus de 3 semaines en raison d'EI.

Les résultats ont été communiqués après un suivi médian de 7,4 ans et de 7,2 ans dans les groupes capécitabine et surveillance, respectivement. Au total, 225 événements ont été observés, 105 (23,4 %) dans le groupe capécitabine et 120 (28 %) dans le groupe surveillance.

Les taux de SSM à 5 ans étaient de 79,6 % (CI 95 % 75,8-83,4) dans le groupe capécitabine et de 76,8 % (CI 95 % 72,7-80,9) dans le groupe surveillance. Dans l'analyse en ITT (N=876), les résultats n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de SSM à 5 ans entre les 2 groupes de l'étude (HR non ajusté : 0,82 ; CI 95 % 0,63-1,06 ; p=0,136 ; HR ajusté en fonction des facteurs de stratification : 0,79 ; CI 95 % 0,61-1,03 ; p=0,082 ; HR entièrement ajusté : 0,77 ; CI 95 % 0,59-1,00 ; p=0,051).

Les taux de SG à cinq ans étaient de 86,2 % (CI 95 % 82,9-89,4) dans le groupe capécitabine et de 85,9 % (CI 95 % 82,4-89,3) dans le groupe surveillance. Dans l'analyse en ITT (N=876), les résultats n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de SG à 5 ans entre les 2 groupes de l'étude (HR non ajusté : 0,92 ; CI 95 % 0,66-1,28 ; p=0,623 ; HR ajusté en fonction des facteurs de stratification : 0,88 ; CI 95 % 0,64-1,23 ; p=0,4562 ; HR entièrement ajusté : 0,86 ; CI 95 % 0,6262-1,20 ; p=0,371).

Les patientes présentant un phénotype considéré comme non basal (CK5-6 et EGFR- négatif) ont montré une augmentation statistiquement significative de la SSM à 5 ans dans le groupe capécitabine avec un taux de 82,6 % (CI 95 % 75,7-89,5) par rapport au groupe surveillance avec un taux de 72,9 % (CI 95 % 64,4-81,3) (HR 0,53 ; CI 95 % 0,31-0,91 ; p=0,022).

C'est également chez ces patientes que la SG a été statistiquement majorée : taux de SG à 5 ans avec un taux de 89,5 % (CI 95 % 83,9-95,1) dans le groupe capécitabine comparativement à un taux de 79,6 % (CI 95 % 71,7-87,4) (HR 0,42 ; CI 95 % 0,21-0,81 ; p=0,0095) dans le groupe surveillance.

Le nombre et le type d'événements de SSM dans la population en ITT et la population de patientes ayant un cancer du sein triple négatif considéré comme non basal sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25. Résumé des événements de SSM dans la population totale (ITT) et la sous-population considérée comme ayant une tumeur non basale [LLUCH2020]

| Variables | Population totale, N (%) | | Population non basale, N (%) | |
|--|--------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| | Capécitabine (N=448) | Surveillance (N=428) | Capécitabine (N=119) | Surveillance (N=110) |
| Évènements | | | | |
| Pas d'évènements | 343 (76,6) | 308 (72) | 98 (82,4) | 76 (69,1) |
| Rechute | 78 (17,4) | 94 (22) | 18 (15,1) | 24 (21,8) |
| Décès | 14 (3,1) | 10 (2,3) | 2 (1,7) | 3 (2,7) |
| Second cancer primitif | 13 (2,9) | 16 (3,7) | 1 (0,8) | 7 (6,4) |
| Type d'évènements | | | | |
| Tout évènement SSM | 105 (23,4) | 120 (28) | 21 (17,6) | 34 (30,9) |
| Rechute à distance | 64 (14,3) | 66 (15,4) | 13 (10,9) | 18 (16,4) |
| Cancer du sein invasif controlatéral | 12 (2,7) | 14 (3,3) | 3 (2,5) | 2 (1,8) |
| Rechute ipsilatérale du cancer du sein | 5 (1,1) | 12 (2,8) | 2 (1,7) | 3 (2,7) |
| Rechute locorégionale invasive (après mastectomie) | 0 (0) | 4 (0,9) | 0 (0) | 2 (1,8) |
| Rechute régionale invasive (après chirurgie conservatrice) | 3 (0,7) | 1 (0,2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Rechute (localisation inconnue) | 1 (0,2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Second cancer primitif (hors sein) | 6 (1,3) | 13 (3) | 1 (0,8) | 6 (5,5) |
| Décès | 14 (3,1) | 10 (2,3) | 2 (1,7) | 3 (2,7) |
| Localisation rechute à distance | | | | |
| Poumon | 31 (6,9) | 29 (6,8) | 7 (5,9) | 6 (5,5) |
| Os | 19 (4,2) | 19 (4,4) | 4 (3,4) | 5 (4,5) |
| Ganglions lymphatiques | 16 (3,6) | 18 (4,2) | 1 (0,8) | 4 (3,6) |
| Foie | 13 (2,9) | 20 (4,7) | 2 (1,7) | 6 (5,5) |
| Système nerveux central | 13 (2,9) | 15 (3,5) | 3 (2,5) | 6 (5,5) |
| Peau | 2 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Cerveau | 2 (0,4) | 1 (0,2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Autre | 9 (2) | 12 (2,8) | 2 (1,7) | 3 (2,7) |

Abréviations : SSM, survie sans maladie

La sécurité a été évaluée chez 861 patientes de la population étudiée : 436 patientes (97,3 %) dans le groupe capécitabine et 425 patientes (99,3 %) dans le groupe surveillance. Des EI ont été signalés chez 95,4 % (N=416) des patientes du groupe capécitabine et chez 63,8 % (N=271) des patientes du groupe surveillance. De plus, 40,6 % (N=177) et 15,5 % (N=66) des patientes ont présenté des EI de grade 3 ou plus dans les groupes capécitabine et surveillance, respectivement. Avec la capécitabine, 92,4 % (N=403) des patientes ont présenté des EI liés au traitement de l'étude, et chez 30 % (N=131)

des patientes, ces EI étaient de grade 3 ou plus. Les patientes ayant eu au moins un EIG étaient de 5,3 % (N=23) dans le groupe capécitabine et 1,4 % (N=6) dans le groupe surveillance. De plus, quelques patientes ont présenté des EIG ayant entraîné la mort : 1,1 % (N=5) dans le groupe capécitabine et 0,5 % (N=2) dans le groupe surveillance. Deux décès dans le groupe capécitabine étaient probablement liés au traitement de l'étude selon les critères de l'investigateur. Ces EIG comprenaient un cas de choc septique en l'absence de neutropénie et un cas d'hyperbilirubinémie de grade 4 et de défaillance d'un organe systémique.

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I-III opérable et ayant une maladie résiduelle après chimiothérapie (néo)adjuvante standard, l'administration de capécitabine en adjuvant n'a pas entraîné une amélioration significative de la SSM à 5 ans (76,9 % vs 76,8 %) ni de la SG à 5 ans (86,2 % vs 85,9 %) si l'on considère l'ensemble de la population. Cependant, chez les patientes présentant un cancer du sein triple négatif considéré comme de phénotype non basal, la capécitabine en adjuvant a montré une augmentation significative de la SSM à 5 ans (82,6 % vs 72,9 %) comme de la SG à 5 ans (89,5 % vs 79,6 %). Toutefois, seulement 89/448 (19,9 %) patientes dans le bras capécitabine et 75/428 (17,5 %) patientes dans le bras contrôle ont reçu une CTNA au préalable, ce qui limite les conclusions. [LLUCH2020] (NP1)

L'étude de Asleh *et al.*, est une analyse prospective-rétrospective qui avait pour objectif de valider le bénéfice de l'utilisation de la capécitabine en adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif avec un phénotype non basal de stade I-III opérable et ayant une maladie résiduelle après chimiothérapie (néo)adjuvante standard à partir de données de l'étude GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01 de Lluch *et al.*, (précédemment citée).

Des échantillons archivés de tissus tumoraux ont été rassemblés à partir de patientes incluses dans l'essai GEICAM/CIBOMA, qui ont toutes reçu les traitements qui leur étaient attribués. Les lames de ces échantillons fixés ont été examinées et les zones présentant des cellules tumorales invasives viables ont été marquées afin d'obtenir des tissus pour l'extraction de l'ARN. Les échantillons ont été analysés sur le système nCounter NanoString à l'aide d'un ensemble de codes personnalisés de 164 gènes, comprenant 18 gènes de ménage et 146 gènes cibles qui permettent de calculer les scores des signatures métagènes pour les sous-types intrinsèques PAM50, les mastocytes, les cellules endothéliales, les cellules cytotoxiques, les cellules lymphocytes T CD8, les cellules CD8 épuisées, PDL2 et 38 gènes spécifiques définis comme étant associés à la sensibilité à la capécitabine.

Parmi les 876 patientes de l'essai GEICAM/CIBOMA, 698 (80 %) disposaient d'échantillons de tissus tumoraux, dont 658 (75 %) étaient évaluable pour l'analyse de l'ARN et qui ont défini la cohorte de cette étude. Parmi les 658 cas évaluable, 337 patientes ont été traitées par capécitabine tandis que 321 ont été assignées au bras surveillance. La majorité des données provenaient de patientes ayant reçu un traitement adjuvant par rapport aux patientes ayant reçu un traitement néoadjuvant. Les caractéristiques cliniques des patientes de cette cohorte sont recensées dans le tableau 26.

Tableau 26. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [ASLEH2023]

| Caractéristiques cliniques | Capécitabine (N=321) N (%) | Surveillance (N=337) N (%) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Âge, années | | |
| ≤ 50 | 169 (53) | 170 (50) |
| > 50 | 152 (47) | 167 (50) |
| Statut ménopausique au diagnostic | | |
| Postménopause | 108 (34) | 102 (30) |
| Préménopause | 213 (66) | 235 (70) |
| Sous-type histologique | | |
| Carcinome canalaire invasif | 277 (86) | 292 (86) |
| Carcinome lobulaire invasif | 7 (2) | 9 (3) |
| Autre | 37 (12) | 36 (11) |
| Grade histologique | | |
| G1 | 9 (3) | 7 (2) |
| G2 | 51 (16) | 57 (17) |
| G3 | 238 (74) | 255 (76) |
| GX | 23 (7) | 18 (5) |
| Phénotype en IHC | | |
| Basal | 245 (76) | 251 (74) |
| Non basal | 76 (24) | 86 (26) |
| Stade clinique au diagnostic | | |
| I | 56 (17) | 51 (15) |
| II | 199 (62) | 208 (62) |
| III | 65 (20) | 72 (21) |
| Inconnu | 1 (1) | 6 (2) |
| Statut ganglionnaire | | |
| Négatif | 169 (52) | 183 (54) |
| 1-3 ganglions positifs | 99 (31) | 96 (29) |
| ≥ 4 ganglions positifs | 52 (16) | 54 (16) |
| Manquant | 1 (1) | 4 (1) |
| Type de chimiothérapie antérieure | | |
| CTA | 286 (89) | 278 (83) |
| CTNA | 34 (10) | 55 (16) |
| Inconnu | 1 (1) | 4 (1) |
| pCR chez les patientes avec CTNA | | |
| Non | 28 (9) | 44 (13) |
| Oui | 6 (2) | 11 (3) |
| Inconnu | 287 (89) | 282 (84) |
| Régime de chimiothérapie | | |
| À base d'antracycline | 217 (68) | 225 (67) |
| À base d'antracycline et taxane | 104 (32) | 112 (33) |
| Chirurgie mammaire | | |

| | | |
|--|----------|----------|
| Conservatrice | 183 (57) | 189 (56) |
| Mastectomie | 137 (42) | 143 (42) |
| Inconnu | 1 (1) | 5 (2) |
| Chirurgie axillaire | | |
| Curage axillaire + ganglion sentinelle | 229 (71) | 257 (76) |
| Ganglion sentinelle | 92 (29) | 80 (24) |
| Radiothérapie | | |
| Non | 256 (79) | 262 (78) |
| Oui | 64 (20) | 71 (21) |
| Inconnu | 1 (1) | 4 (1) |
| Rechute à distance | | |
| Non | 239 (74) | 268 (80) |
| Oui | 82 (26) | 69 (20) |
| Rechute | | |
| Non | 203 (72) | 261 (77) |
| Oui | 91 (28) | 76 (23) |
| Décès | | |
| Non | 267 (83) | 288 (85) |
| Oui | 54 (17) | 49 (15) |

Abréviations : IHC, immunohistochimie ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; pCR, réponse histologique complète

Cinq cent cinquante-trois cas (84 %) étaient de phénotype basal en PAM50, tandis que 105 (16 %) étaient de type non basal. La plupart des cas étaient caractérisés par une faible expression des gènes liés aux œstrogènes (*ESR1*, *PGR*, *FOXA1*, *NAT1*, *MAPT*, par exemple) et une forte expression des gènes associés au sous-type basal (*KRT5*, *KRT17*, *MKI67*, *FOXC1* et *PHGDH*, par exemple).

L'expression des cellules CD8 épuisées et de PDL2, était significativement plus élevée parmi les tumeurs classées de type basal. En revanche, les métagènes des cellules mastocytaires et endothéliales étaient significativement plus élevés dans les tumeurs classées non basales.

En analyse univariée, les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de type non basal en PAM50 et traitées par capécitabine présentaient une amélioration significative de la survie sans rechute à distance (SSRD) par rapport au groupe surveillance (HR 0,44 ; CI 95 % 0,2-0,96 ; p=0,04), contrairement aux patientes ayant un cancer du sein triple négatif de sous-type basal (HR 0,88 ; CI 95 % 0,62-1,25 ; p=0,48). Ces résultats sont conformes à ceux rapportés dans l'étude GEICAM/CIBOMA, mais avec une définition en immunohistochimie de la classification basale/non basale.

En analyse multivariée, le sous-type non basal était le facteur prédictif le plus significatif du bénéfice de la capécitabine (HR 0,19 ; CI 95 % 0,07-0,54 ; p<0,001) en termes de SSRD par rapport au sous-type basal (HR 0,9 ; CI 95 % 0,63-1,28 ; p=0,55), résultat qui reste significatif après ajustement ($p_{\text{interaction}} < 0,001$; $p_{\text{ajustée}} = 0,01$).

En analyse multivariée, le sous-type non basal était prédictif d'une amélioration significative de la SG (HR 0,28 ; CI 95 % 0,08-0,95 ; p=0,03) par la capécitabine par rapport au sous-type basal (HR 0,94 ; CI 95 % 0,61-1,46 ; p=0,79), bien que ce résultat ne soit pas significatif après ajustement ($p_{\text{interaction}} = 0,56$; $p_{\text{ajustée}} = 0,95$).

Afin de déterminer les caractéristiques biologiques des tumeurs non basales en PAM50, une analyse d'expression différentielle a été effectuée pour identifier les gènes qui différencient le plus significativement le sous-type non basal du sous-type basal (valeur $p_{\text{ajustée}} < 0,05$). Cette analyse a révélé l'enrichissement des tumeurs PAM50 non basales pour le gène d'activation de la capécitabine *CES1*, et pour les gènes exprimés par les mastocytes (*TPSAB1* et *CPA3*), la matrice extracellulaire et l'angiogenèse, tout en montrant une plus faible expression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire.

Dans une analyse multivariée préspecifiée des quatre signatures représentant des métagènes pour les cellules cytotoxiques, mastocytaires et endothéliales, et le gène *PDL2* en tant que variables continues, le métagène mastocytaire a été associé à une SSRD significativement plus faible dans le bras surveillance ($HR_{\text{surveillance}} 1,35$; CI 95 % 1,12-1,62 ; $p=0,002$, $p_{\text{ajustée}}= 0,006$). Toutefois, ces résultats n'étaient pas significatifs lors du test d'interaction ($p_{\text{interaction}}= 0,35$). Une tendance vers une association prédictive a été observée parmi les tumeurs non basales ($HR_{\text{surveillance}} 2,70$; CI 95 % 0,99-7,35 ; $p=0,01$, $P_{\text{interaction}}= 0,08$).

Une analyse de la SG a révélé que, dans les tumeurs non basales, une augmentation continue de l'expression des mastocytes était associée à une faible survie dans le groupe surveillance par rapport à la capécitabine ($HR_{\text{surveillance}} 2,79$; CI 95 % 1,27-6,12 ; $p=0,004$). Cependant, les résultats n'étaient pas significatifs au test d'interaction ($P_{\text{interaction}}= 0,22$). Les résultats étaient similaires pour l'évaluation de la SSM.

Lors de l'évaluation de la capacité prédictive de l'expression continue des 38 gènes individuels liés au bénéfice de la réponse à la capécitabine dans le cancer du sein triple négatif, après ajustement, aucun de ces gènes n'a été significativement associé au bénéfice de la capécitabine pour la SSRD, la SG et la SSM.

L'analyse de la capacité prédictive de certains gènes et métagènes a été réalisée en utilisant des classifications catégorielles "élevé" ou "faible" basées sur le seuil médian. Les tumeurs situées au-dessus de la médiane pour les gènes impliqués dans l'angiogenèse (*STC1*), le métabolisme de la capécitabine (*CES1*), la signalisation *JAK1/STAT3* (*JAK1*, *SOCS3*) et la réponse immunitaire (*CCR5*) se sont révélées être significativement associées à des taux de SSRD favorables dans le bras capécitabine ($HR_{\text{capécitabine}}$ compris entre 0,51 et 0,60 ; $p < 0,05$). Parmi eux, seul un taux élevé de *STC1* a montré un test d'interaction significatif pour la SSRD sous capécitabine ($HR_{\text{capécitabine}} 0,51$; CI 95 % 0,33-0,8 ; $P_{\text{interaction}}= 0,01$). Ces résultats ont également été observés lors de l'évaluation de la SSM et étaient significatifs spécifiquement au sein des tumeurs non basales en PAM50. Une forte expression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire (*CCR5*, *PDL2*) a été associée à une meilleure SG dans le bras capécitabine, en particulier dans le sous-type non basal.

Les augmentations de l'expression du métagène des mastocytes et du biomarqueur de l'angiogenèse *ANGPT1* se sont révélées être significativement associées à une SSRD, une SSM et une SG plus courte. En revanche, les augmentations de l'expression des biomarqueurs immunitaires *GZMH*, *NKG7* et *KLRK1* ont été associées à une SSRD, une SSM et une SG plus longue. L'augmentation des scores continus pour *PD-L1* et *IDO1* était associée à une SG et une SSM plus longue, tandis que le métagène endothélial était associé à une SG plus courte.

Lors de l'exploration de la capacité pronostique de l'expression continue de ces biomarqueurs dans les tumeurs non basales, les augmentations des scores continus pour les métagènes mastocytaires et endothéliales ont été associées à une SSRD et à une SG plus courte. L'augmentation de l'expression

du biomarqueur de l'angiogenèse ANGPT1 était associée à une SSRD plus courte, tandis que l'expression du biomarqueur immunitaire KLRK1 était associée à une SSRD plus longue.

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I-III opérable et ayant une maladie résiduelle après chimiothérapie (néo)adjuvante standard, le bénéfice de l'utilisation de la capécitabine en adjuvant en termes de SSRD est supérieur chez les patientes ayant une tumeur de sous-type non basal (HR 0,19 ; CI 95 % 0,07-0,54 ; $p < 0,001$; $p_{\text{interaction}} < 0,001$; $p_{\text{ajustée}} = 0,01$) par rapport au sous-type basal (HR 0,9 ; CI 95 % 0,63-1,28 ; $p = 0,55$). De plus, l'analyse de l'ARN des patientes ayant une tumeur de sous-type non basal permet d'identifier les plus susceptibles de montrer un bénéfice du traitement par la capécitabine en adjuvant. Cependant, seulement 34/321 (10 %) patientes dans le bras capécitabine et 55/337 (16 %) patientes dans le bras contrôle ont reçu une CTNA au préalable, ce qui limite les conclusions. [ASLEH2023] (NP4)

L'étude **SYSUCC-001** de Wang *et al.*, est un essai de phase III ouvert, multicentrique et randomisé conduit chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif au stade. Les patientes ayant reçu une CTNA pouvaient présenter une maladie résiduelle. L'objectif était de comparer l'efficacité et les EI d'une faible dose de capécitabine d'entretien à la surveillance après un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant.

Les patientes éligibles étaient des femmes atteintes d'un carcinome canalaire mammaire invasif histologiquement confirmé et devaient avoir des tumeurs au stade précoce T1b-3N0-3cM0, sans atteinte des ganglions lymphatiques sus-claviculaires ou mammaires internes selon les critères de l'AJCC 2010. Elles avaient reçu des traitements standards, y compris une mastectomie radicale modifiée ou une chirurgie conservatrice du sein, une chimiothérapie néo-/adjuvante et une radiothérapie.

Les 434 patientes éligibles ont été randomisées (ratio 1:1) à une faible dose d'entretien de capécitabine de 650 mg/m² par voie orale, deux fois par jour, de façon continue pendant 1 an (N=221) versus une surveillance (N=213) dans les 4 semaines suivant la fin de la chimiothérapie standard.

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la SSM à 5 ans, définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la première occurrence des événements suivants : rechute locale, métastase à distance, cancer du sein controlatéral ou décès, quelle qu'en soit la cause. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la SSMD (le temps écoulé entre la randomisation et la récurrence à distance, le cancer du sein invasif controlatéral ou le décès, quelle qu'en soit la cause), la SG (le temps écoulé entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause), la survie sans récurrence locorégionale (le temps écoulé entre la randomisation et la récurrence invasive locorégionale ou le décès), et les EI.

Les caractéristiques cliniques des patientes incluses dans cette étude sont recensées dans le tableau 27.

Tableau 27. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [WANG2020]

| Caractéristiques cliniques | Groupe capécitabine (N=221) N (%) | Groupe surveillance (N=213) N (%) |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Âge, années | | |
| ≤ 40 | 62 (28,1) | 49 (23) |
| 41-50 | 85 (38,5) | 72 (33,8) |
| ≥ 51 | 74 (33,5) | 92 (43,2) |
| Médiane (IQR) | 45 (39-53) | 48 (40-57) |
| Préménopause | 157 (71) | 133 (62,4) |
| Taille tumorale, cm^a | | |
| ≤ 2 | 79 (35,7) | 79 (37,1) |
| > 2 à ≤ 5 | 122 (55,2) | 124 (58,2) |
| > 5 | 20 (9,1) | 10 (4,7) |
| Statut ganglionnaire | | |
| Négatif | 135 (61,1) | 133 (62,4) |
| 1-3 ganglions positifs | 46 (20,8) | 41 (19,2) |
| 4-9 ganglions positifs | 14 (6,3) | 25 (11,7) |
| ≥ 10 ganglions positifs | 26 (11,8) | 14 (6,6) |
| Stade clinique au diagnostic (AJCC 2010)^b | | |
| I | 56 (25,3) | 59 (27,7) |
| II | 120 (54,3) | 116 (54,5) |
| III | 45 (20,4) | 38 (17,8) |
| Grade histologique^c | | |
| 1 | 5 (2,3) | 3 (1,4) |
| 2 | 52 (23,5) | 58 (27,2) |
| 3 | 164 (74,2) | 152 (71,4) |
| Ki-67 < 30 % au diagnostic^d | 44 (19,9) | 57 (26,8) |
| Invasion lymphovasculaire | 42 (19) | 23 (10,8) |
| Type de chirurgie | | |
| Mastectomie | 186 (84,2) | 189 (88,7) |
| Chirurgie conservatrice | 35 (15,8) | 24 (11,3) |
| Geste axillaire | | |
| Curage axillaire | 176 (79,6) | 169 (79,3) |
| Ganglion sentinelle | 45 (20,4) | 44 (20,7) |
| Chimiothérapie reçue | | |
| CTA | 209 (94,5) | 195 (91,5) |
| CTNA | 7 (3,2) | 11 (5,2) |
| CTNA + CTA | 5 (2,3) | 7 (3,3) |
| Régimes de chimiothérapie | | |
| Anthracyclines et taxane | 198 (89,6) | 189 (88,7) |
| Taxane seul | 20 (9) | 21 (9,9) |
| Anthracyclines seuls | 3 (1,4) | 3 (1,4) |
| Radiothérapie reçue | 111 (50,2) | 86 (40,6) |

Abréviations : IQR, intervalle interquartile ; AJCC, American Joint Committee on Cancer ; CTA, chimiothérapie adjuvante ; CTNA, chimiothérapie néoadjuvante

^a La taille tumorale au moment du diagnostic était basée sur l'évaluation pathologique.

^b Le stade clinique au moment du diagnostic était basé sur l'AJCC 2010, septième édition.

^c Le grade histologique au moment du diagnostic était basé sur le degré de différenciation histologique de la tumeur.

^d Le niveau de Ki-67 au moment du diagnostic indique l'activité de synthèse de l'ADN mesurée par immunocytochimie.

Après un suivi médian de 61 mois (IQR 44-82), 94 évènements ont été observés, dont 38 évènements (37 récurrences et 32 décès) dans le groupe capécitabine et 56 évènements (56 récurrences et 40 décès) dans le groupe surveillance.

La SSM estimée à 5 ans était de 82,8 % dans le groupe capécitabine et de 73 % dans le groupe surveillance (HR 0,64 ; CI 95 % 0,42-0,95 ; p=0,03).

La SSMD estimée à 5 ans était de 85,8 % dans le groupe capécitabine et de 75,8 % dans le groupe surveillance (HR 0,60 ; CI 95 % 0,38-0,92 ; p=0,02).

La SG estimée à 5 ans était de 85,5 % dans le groupe capécitabine et de 81,3 % dans le groupe surveillance (HR 0,75 ; CI 95 % 0,47-1,19 ; p=0,22).

La survie sans récurrence locorégionale estimée à 5 ans était de 85 % dans le groupe capécitabine et de 80,8 % dans le groupe surveillance (HR 0,72 ; CI 95 % 0,46-1,13 ; p=0,15).

Sur les 221 patientes qui ont été assignées au groupe capécitabine, 183 patientes (82,8 %) ont terminé un an de traitement conformément au protocole. Parmi elles, 44 patientes ont connu 1 épisode d'interruption de traitement, 6 ont eu 2 épisodes d'interruption de traitement et 10 ont eu besoin d'une réduction de dose. Trente-sept patientes (16,7 %) ont arrêté la capécitabine avant d'avoir terminé 1 an de traitement : 20 (9,0 %) en raison du choix de la patiente de se retirer de l'étude, 9 (4,1 %) en raison de la toxicité inacceptable du syndrome main-pied et 8 (3,6 %) en raison d'une récurrence de la maladie. L'intensité médiane de la dose relative de capécitabine était de 84,7 % et la dose cumulative médiane de capécitabine était de 480 000 mg/m² (minimum-maximum, 33 000-480 000 mg/m²).

Le délai médian entre la randomisation et la première récurrence était de 18,5 mois (4-68). Les récurrences à distance, en particulier les métastases pulmonaires et osseuses, étaient plus fréquentes dans le groupe surveillance que dans le groupe capécitabine (poumon : 12 dans le groupe capécitabine et 25 dans le groupe surveillance, p=0,02 ; os : 7 dans le groupe capécitabine et 19 dans le groupe surveillance ; p=0,01). Le nombre et le type d'évènements de SSM sont résumés dans le tableau 28.

Tableau 28. Résumé des évènements de SSM [WANG2020]

| Variabes | Groupe Capécitabine (N=221) N (%) | Groupe Surveillance (N=213) N (%) |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Évènements SSM | 38 (17,2) | 56 (26,3) |
| Rechute locorégionale invasive | 6 (2,7) | 6 (2,8) |
| Rechute à distance | 26 (11,8) | 34 (16) |
| Rechutes locorégionales et à distance | 5 (2,3) | 15 (7) |
| Décès | 1 (0,5) | 1 (0,5) |
| Localisation des rechutes à distance^a | | |
| Os | 7 (3,2) | 19 (8,9) |
| Poumon | 12 (5,4) | 25 (11,7) |
| Foie | 6 (2,7) | 12 (5,6) |
| Cerveau | 12 (5,4) | 11 (5,2) |
| Autre ^b | 3 (1,4) | 2 (0,9) |

Abréviations : SSM, survie sans maladie

^a La localisation de la récurrence à distance n'est pas exclusive.

^b Les autres sites comprennent le cancer du sein invasif controlatéral, l'ovaire, la plèvre et le péritoine.

Dans le groupe capécitabine, le syndrome main-pied a été l'EI le plus fréquent, survenant chez 100 patientes (45,2 %), dont 17 patientes (7,7 %) avec un effet de grade 3. Les autres EI fréquents dans le groupe capécitabine étaient la leucopénie (23,5 %), l'élévation de la bilirubine (12,7 %), les douleurs abdominales/diarrhées (6,8 %) et l'élévation des taux d'alanine aminotransférase/aspartate transaminase (5,0 %). Tous ces EI étaient de grade 1 ou 2.

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant standard, l'administration adjuvante de capécitabine entraîne une augmentation significative de la SSM à 5 ans (82,8 % vs 73 %) et de la SSMD à 5 ans (85,8 % vs 75,8 %) par rapport aux patientes n'en ayant pas reçu. Cependant, seulement 5/221 (2,3 %) patientes dans le bras capécitabine et 7/213 (3,3 %) patientes dans le bras contrôle ont reçu une CTNA au préalable, ce qui limite les conclusions. [WANG2020] (NP1)

2.2.3.2.2.3. Capécitabine *versus* sel de platine

L'étude ECOG-ACRIN EA1131 de Mayer *et al.*, est un essai randomisé de phase III conduit chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de sous-type considéré comme basal de stade II-III avec une maladie résiduelle ≥ 1 cm dans le sein après CTNA et dont l'objectif était de comparer les données de survie à la suite de l'utilisation de la capécitabine ou un sel de platine en adjuvant.

Les patientes étaient éligibles si au moins un cycle complet de CTNA à base de taxane avec ou sans anthracycline avait été terminé ; un régime de CTNA expérimental était autorisé si le traitement était terminé au moins 30 jours avant l'assignation aléatoire. Les patientes devaient avoir eu une résection définitive de la tumeur primitive du sein dans les 24 semaines précédant l'assignation aléatoire. La radiothérapie, lorsqu'elle était recommandée, pouvait avoir été administrée avant ou après le

traitement de l'étude. Pour être incluses, les patientes devaient présenter un foyer contigu de cancer invasif résiduel dans le sein mesurant ≥ 1 cm de diamètre, avec > 20 % de cellules nucléées malignes, indépendamment de la maladie ganglionnaire. Aucune chimiothérapie ou agent expérimental n'a été autorisé après la chirurgie et aucune chimiothérapie à base de capécitabine ou de platine n'a été autorisée avant la chirurgie.

Les patientes ont été randomisées (ratio 1:1) à la capécitabine à une dose de 1 000 mg/m² deux fois par jour, des jours 1 à 14, toutes les 3 semaines, pour un total de 6 cycles, versus un sel de platine (au choix de l'investigateur, cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine AUC6 au jour 1), une fois toutes les 3 semaines, pour un total de 4 cycles.

La radiothérapie avant ou après la fin du traitement de l'étude était requise pour toutes les patientes ayant eu une chirurgie conservatrice. La radiothérapie post-mastectomie était obligatoire pour les patientes présentant des tumeurs primitives > 5 cm ou avec ≥ 4 ganglions lymphatiques axillaires positifs, et autorisée à la discrétion du médecin traitant pour toutes les autres patientes.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie invasive à distance (SSMID) définie comme le temps écoulé entre l'assignation aléatoire et la première récurrence de la maladie (locorégionale ou à distance, le cancer controlatéral invasif, le second cancer primitif ou le décès) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de sous-type basal.

Quatre cent dix patientes ont été recrutées dont 308 (78 %) présentaient un cancer du sein considéré comme basal (population d'analyse primaire). Ces 308 patientes ont été réparties dans le bras capécitabine (N=160) ou dans le bras sel de platine (N=148).

Au moment du diagnostic, la plupart des tumeurs étaient de haut grade, cT2 et cN0/N1 ; au moment de la chirurgie, la plupart des tumeurs résiduelles étaient ypT1-2N0 (diamètre médian de la tumeur mammaire résiduelle de 2,5 cm, IQR : 1,6-4,1 cm). L'intervalle médian entre la chirurgie et le début du traitement était de 126 jours (IQR : 103-149 jours, intervalle 35-201 jours). Parmi les patientes randomisées pour recevoir un sel de platine, 88 % ont reçu du carboplatine et 12 % du cisplatine (Tableau 29).

Tableau 29. Caractéristiques cliniques des patientes incluses dans l'étude [MAYER2021]

| Caractéristiques cliniques | Capécitabine (N=160) N (%) | Sel de platine (N=148) N (%) |
|---|-------------------------------|---------------------------------|
| Âge à la randomisation, années, médiane (range) | 52 (26-76) | 52 (27-72) |
| Thérapie antérieure | | |
| Radiothérapie | | |
| Non | 38 (23,8) | 39 (26,4) |
| Oui | 122 (76,3) | 109 (73,6) |
| CTNA à base de taxane | | |
| Oui | 160 (100) | 150 (100) |
| CTNA à base d'anthracycline | | |
| Non | 24 (15) | 20 (13,5) |
| Oui | 136 (85) | 128 (86,5) |

| | | |
|--|----------------------|----------------------|
| Autres CTNA | | |
| Non | 98 (61,3) | 84 (56,8) |
| Oui | 62 (38,8) | 64 (43,2) |
| Type de chirurgie la plus lourde | | |
| Chirurgie conservatrice | 42 (26,3) | 40 (27) |
| Mastectomie partielle | 20 (12,5) | 15 (10,1) |
| Mastectomie non spécifiée | 98 (61,3) | 93 (62,8) |
| Temps entre la chirurgie et la randomisation, jours | | |
| Médiane (range) | 115 (28-171) | 118 (26-189) |
| IQR | 91-134 | 97-144 |
| Temps entre la randomisation et le début du traitement, jours | | |
| Médiane (range) | 8 (0-28) | 7 (0-23) |
| IQR | 6-14 | 4-11 |
| Diagnostic primaire | | |
| Sous-type histologique | | |
| Carcinome canalaire invasif | 145 (90,6) | 134 (90,5) |
| Autres | 16 (9,4) | 14 (9,5) |
| Grade histologique | | |
| Faible | 2 (1,2) | 1 (0,7) |
| Intermédiaire | 23 (14,4) | 20 (13,6) |
| Élevé | 125 (78,1) | 114 (77,6) |
| Inconnu | 10 (6,3) | 12 (8,1) |
| Diamètre tumoral, médiane (IQR), cm | 3,3 (2,5-5) | 3,1 (2,4-5,3) |
| Taille tumorale clinique | | |
| cT1 | 15 (9,4) | 21 (14,3) |
| cT2 | 101 (63,1) | 83 (56,5) |
| cT3 | 35 (21,9) | 37 (25,2) |
| cT4 | 9 (5,6) | 6 (4,1) |
| Envahissement ganglionnaire clinique | | |
| cNX | 4 (2,5) | 2 (1,4) |
| cN0 | 67 (41,9) | 77 (52) |
| cN1 | 74 (46,2) | 53 (35,8) |
| cN2 | 10 (6,2) | 11 (7,4) |
| cN3 | 5 (3,1) | 5 (3,4) |
| Maladie résiduelle | | |
| Diamètre tumoral ypT, médiane (IQR), cm | 2,4 (1,5-4,2) | 2,5 (1,6-4) |
| Stade histologique yp à l'entrée dans l'étude | | |
| I | 35 (21,9) | 28 (18,9) |
| II | 76 (47,5) | 79 (53,4) |
| III | 49 (30,6) | 41 (27,7) |
| Taille tumorale histologique à l'entrée dans l'étude | | |
| ypT1 | 61 (38,1) | 55 (37,2) |
| ypT2 | 69 (43,1) | 65 (43,9) |

| | | |
|------------------------------------|-----------|------------|
| ypT3 | 27 (16,9) | 26 (17,6) |
| ypT4 | 3 (1,9) | 2 (1,4) |
| Envahissement ganglionnaire | | |
| Non | 74 (46,2) | 75 (50,7) |
| Oui | 86 (53,8) | 73 (49,3) |
| Ganglion sentinelle | | |
| Non | 48 (30) | 42 (28,4) |
| Oui | 112 (70) | 106 (71,6) |
| Curage axillaire | | |
| Non | 74 (46,3) | 76 (51,4) |
| Oui | 86 (53,8) | 72 (48,6) |

Abréviations : CTNA, chimiothérapie néoadjuvante ; IQR, intervalle interquartile ; cT, diamètre tumoral par des paramètres cliniques ; cN, statut ganglionnaire par des paramètres cliniques ; ypT, diamètre tumoral par analyse pathologique

Après un suivi médian de 20 mois, parmi les 308 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif considéré comme basal, il y a eu 120 évènements de SSMID (93 rechutes à distance, 15 récidives locorégionales, 5 seconds cancers primitifs invasifs sans récidive et 7 décès sans récidive ou second cancer primitif).

La SSMID à 3 ans chez les patientes traitées par un sel de platine était de 42 % (CI 95 % 30-53) contre 49,4 % (CI 95 % 39-59) avec la capécitabine (HR 1,06 ; CI 95 % 0,62-1,81).

La survie sans rechute (SSR) à 3 ans était de 46,2 % (CI 95 % 35-57) dans le groupe sel de platine et de 49,3 % (CI 95 % 39-59) dans le groupe capécitabine (HR 0,99 ; CI 95 % 0,67-1,45).

La SG à 3 ans était de 57,8 % (CI 95 % 45-68) dans le groupe sel de platine et de 66,2 % (CI 95 % 56-74) dans le groupe capécitabine (HR 1,13 ; CI 95 % 0,71-1,79).

Parmi les 88 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif considéré comme non basal (22 % des patientes), il y a eu 24 évènements de SSMID (19 rechutes à distance, 2 seconds cancers primitifs invasifs sans récidive et 3 décès sans récidive ou second cancer primitif).

La SSMID à 3 ans chez les patientes traitées par sel de platine était de 46 % (CI 95 % 25-65) contre 69 % (CI 95 % 45-83) avec la capécitabine (HR 1,94 ; CI 95 % 0,69-5,45). Les patientes avec un sous-type considéré comme basal avaient une plus mauvaise SSMID que les patientes avec un sous-type considéré comme non basal (HR 1,71 ; CI 95 % 1,10-2,67).

La survie sans rechute (SSR) à 3 ans était de 50,2 % (CI 95 % 28-68,8) dans le groupe sel de platine et de 68,5 % (CI 95 % 45,3-83,5) dans le groupe capécitabine (HR 1,80 ; CI 95 % 0,63-5,16).

La SG à 3 ans était de 63,2 % (CI 95 % 41,1-79) dans le groupe sel de platine et de 82,6 % (CI 95 % 62,2-92,6) dans le groupe capécitabine (HR 3,15 ; CI 95 % 0,84-11,83).

Le profil des EI dans les deux groupes de traitement était cohérent avec les toxicités connues de ces agents. Les toxicités les plus fréquentes observées avec la capécitabine étaient la myélosuppression, les nausées, la diarrhée et le syndrome main-pied ; la myélosuppression et les nausées étaient les toxicités les plus fréquentes avec les platines. Les taux de neuropathie sensorielle périphérique

étaient similaires entre les deux groupes. Bien que l'incidence globale de la toxicité ait été similaire entre les bras, les toxicités de grade 3 et 4 (principalement l'anémie et la leucopénie) ont été plus fréquentes avec les platines (26 % ; CI 95 % 20-33) qu'avec la capécitabine (15 % ; CI 95 % 10-21). Aucune toxicité de grade 5 n'a été observée ; la progression du cancer métastatique a été la cause du décès de la plupart des patientes. Huit patientes ont développé un second cancer primitif (non lié au traitement) au cours de la période d'étude.

Parmi les 368 patientes qui ont arrêté le traitement à l'étude, 82 % ont terminé 4 cycles de sel de platine et 79 % ont terminé 6 cycles de capécitabine. Les réductions de dose ont été plus fréquentes dans le groupe sel de platine. Les principales raisons de l'arrêt précoce du traitement étaient la progression de la maladie dans le cas de la capécitabine et les EI dans le cas de sel de platine.

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif considéré comme basal ayant une maladie résiduelle après CTNA, l'utilisation de sel de platine en adjuvant n'améliore pas la SSMID à 3 ans (42 % vs 49,4 %), la SSR à 3 ans (46,2 % vs 49,3 %) et la SG à 3 ans (57,8 % vs 66,2 %) par rapport à l'utilisation de capécitabine et engendre une toxicité plus sévère. [MAYER2021] (NP1)

2.3. Conclusions de la littérature

2.3.1. Traitements systémiques adjuvants en cas de pCR (post-CTNA plus pembrolizumab)

2.3.1.1. Sans poursuite du pembrolizumab en adjuvant

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée et a montré que chez les patientes ayant obtenu une pCR après avoir reçu une CTNA à base de carboplatine/docétaxel + pembrolizumab, et qui n'ont pas reçu de pembrolizumab en adjuvant, la SSE était de 98 % et la SG de 100 %. Ces résultats sont à mettre en perspective de ceux issus des analyses exploratoires de l'étude KEYNOTE-522, chez des femmes qui ont reçu du pembrolizumab en CTNA et en adjuvant. Toutefois, aucune conclusion définitive ne peut être formulée, car il s'agit d'une étude de phase 2 non randomisée avec un petit nombre de patientes. [SHARMA2024] (NP3)

2.3.1.2. Avec poursuite du pembrolizumab en adjuvant

Sur ce sujet, trois publications à partir de l'étude KEYNOTE-522 ont été retrouvées et ont montré que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade II/III, l'ajout du pembrolizumab entraîne une SSE à 36 mois plus longue (94,7 % vs 92,6 %) qu'avec le placebo chez les patientes ayant obtenu une pCR (RCB-0). De plus, les données actualisées montrent que le bénéfice du pembrolizumab en termes de SSE est observé quelle que soit l'exposition à la chimiothérapie (complète vs incomplète). Néanmoins, ces données sont issues d'analyses exploratoires et ne faisaient pas partie des objectifs de la KEYNOTE-522, qui n'avait pas pour but de démontrer l'utilité du pembrolizumab en adjuvant selon l'obtention ou non d'une pCR. [SCHMID2020] [SCHMID2022] [PUSZTAI2024] (NP1)

2.3.2. Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA plus pembrolizumab)

Sur ce sujet, trois publications à partir de l'étude KEYNOTE-522 ont été retrouvées et ont montré que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade II/III, l'ajout du pembrolizumab entraîne une SSE à 36 mois plus longue chez les patientes avec un RCB-1 (84,4 % vs 83,8 %) et RCB-2 (75,7 % vs 55,9 %) et moins longue chez les patientes avec un RCB-3 (26,2 % vs 34,6 %), comparativement au placebo. De plus, les données actualisées montrent que le bénéfice du pembrolizumab en termes de SSE est observé quelle que soit l'exposition à la chimiothérapie (complète vs incomplète). Néanmoins, ces données sont issues d'analyses exploratoires et ne faisaient pas partie des objectifs de la KEYNOTE-522, qui n'avait pas pour but de démontrer l'utilité du pembrolizumab en adjuvant selon l'obtention ou non d'une pCR. [SCHMID2020] [SCHMID2022] [PUSZTAI2024] (NP1)

2.3.3. Traitements systémiques adjuvants en cas de non-pCR (post-CTNA sans pembrolizumab)

2.3.3.1. Avec mutation germinale BRCA

Sur ce sujet, deux publications à partir de l'étude OlympiA ont été retrouvées et ont montré que chez des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- et triple négatif avec une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, l'administration en adjuvant d'olaparib pendant 1 an, entraîne une amélioration significative à 4 ans de la SSMI (82,7 % vs 75,4 %), de la SSMD (86,5 % vs 79,1 %) et de la SG (89,8 % vs 86,4 %). [TUTT2021] [GEYER2022] (NP1)

2.3.3.2. Statut germinale BRCA inconnu

2.3.3.2.1. Essais de phase 2

2.3.3.2.1.1. Éribuline en adjuvant

Sur ce sujet, une étude a été retrouvée et a montré que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ayant une maladie résiduelle après une CTNA standard, l'utilisation de l'éribuline en adjuvant permet un taux de SSM à 2 ans de 56 % (CI 95 % 42-69) et est bien tolérée. [YARDLEY2020] (NP4)

2.3.3.2.2. Essais de phase 3

2.3.3.2.2.1. Capécitabine *versus* placebo

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée et a montré que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif présentant une maladie invasive résiduelle après une CTNA standard, l'utilisation de la capécitabine en adjuvant, prolonge la SSM (69,8 % vs 56,1 %) et la SG (78,8 % vs 70,3 %) par rapport aux patientes n'en ayant pas reçu. [MASUDA2017] (NP1)

2.3.3.2.2. Capécitabine versus surveillance

Attention, dans ces études, seulement entre 2,3 % et 19,9 % des patientes ont reçu une CTNA.

Sur ce sujet, trois études ont été retrouvées et ont montré que :

- chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I-III opérable et ayant une maladie résiduelle après chimiothérapie (néo) adjuvante standard, l'administration de capécitabine en adjuvant n'a pas entraîné une amélioration significative de la SSM à 5 ans (76,9 % vs 76,8 %) ni de la SG à 5 ans (86,2 % vs 85,9 %) si l'on considère l'ensemble de la population. Cependant, chez les patientes présentant un cancer du sein triple négatif considéré comme de phénotype non basal, l'utilisation de la capécitabine en adjuvant a montré une augmentation significative de la SSM à 5 ans (82,6 % vs 72,9 %) et de la SG à 5 ans (89,5 % vs 79,6 %). Toutefois, seulement 89/448 (19,9 %) patientes dans le bras capécitabine et 75/428 (17,5 %) patientes dans le bras contrôle ont reçu une CTNA au préalable, ce qui limite les conclusions [LLUCH2020] (NP1) ;
- chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade I-III opérable et ayant une maladie résiduelle après chimiothérapie (néo)adjuvante standard, le bénéfice de l'utilisation de la capécitabine en adjuvant en termes de SSRD est supérieur chez les patientes ayant une tumeur de sous-type non basal (HR 0,19 ; CI 95 % 0,07-0,54 ; $p < 0,001$; $p_{interaction} < 0,001$; $p_{ajustée} = 0,01$) par rapport au sous-type basal (HR 0,9 ; CI 95 % 0,63-1,28 ; $p = 0,55$). De plus, l'analyse de l'ARN des patientes ayant une tumeur de sous-type non basal permet d'identifier les plus susceptibles de montrer un bénéfice du traitement par la capécitabine en adjuvant. Toutefois, seulement 34/321 (10 %) patientes dans le bras capécitabine et 55/337 (16 %) patientes dans le bras contrôle ont reçu une CTNA au préalable, ce qui limite les conclusions [ASLEH2023] (NP4) ;
- chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant standard, l'administration adjuvante de capécitabine entraîne une augmentation significative de la SSM à 5 ans (82,8 % vs 73 %) et de la SSMD à 5 ans (85,8 % vs 75,8 %) par rapport aux patientes n'en ayant pas reçu. Toutefois, seulement 5/221 (2,3 %) patientes dans le bras capécitabine et 7/213 (3,3 %) patientes dans le bras contrôle ont reçu une CTNA au préalable, ce qui limite les conclusions [WANG2020] (NP1).

2.3.3.2.2.3. Capécitabine versus sel de platine

Sur ce sujet, une seule étude a été retrouvée et a montré que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif considéré comme basal ayant une maladie résiduelle après CTNA, l'utilisation de sel de platine en adjuvant n'améliore pas la SSMID à 3 ans (42 % vs 49,4 %), la SSR à 3 ans (46,2 % vs 49,3 %) et la SG à 3 ans (57,8 % vs 66,2 %) par rapport à l'utilisation de capécitabine et engendre une toxicité plus sévère. [MAYER2021] (NP1)

2.4. Recommandations

LÉGENDE

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

Pour la prévention et la gestion des effets indésirables du pembrolizumab, 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 disponible fin 2024.

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 néoadjuvante¹⁷. (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 clinique.¹⁸ (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).

¹⁷ 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).

¹⁸ Le groupe de travail précise qu'un essai est à venir : essai CAPPA (NCT05973864).

REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie la coordonnatrice scientifique, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentants de patientes et proches pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

GROUPE DE TRAVAIL

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

Mme COUTIER Claude, représentante patientes et proches, Association Collectif Triplettes Roses

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

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

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

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, APHP - Hôpital Saint-Louis, Paris

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

Mme VERGER Karine, représentante patientes et proches, 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 (N=98)

Sur 98 relecteurs, 7 ont souhaité ne pas être cités.

Dr ALEXANDRE Marie, oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier (ICM)

Dr ALRAN Séverine, gynécologue obstétricien, Hôpital Paris Saint-Joseph, Paris

Mme AMBROISE Nelly, patiente ou proche, La Haye

Dr ANGELI Eurydice, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr AZOUZA Wakil, pharmacien hospitalier, Hôpital privé Arnault Tzanck, Mougins

Dr BACHELOT Thomas, oncologue médical, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr BEGUINOT Marie, gynécologue obstétricien, Médipôle Hôpital Mutualiste, Villeurbanne

Pr BELKACEMI Yazid, oncologue radiothérapeute, GHU Henri Mondor et UPEC, Créteil

Dr BERGHIAN Anca, anatomocytologiste, Centre Henri Becquerel, Rouen

Mme BERNAD Véronique, patiente ou proche, Agen-d'Aveyron

Dr BERTRAND Benjamin, pharmacien hospitalier, Hôpital de Grasse

Dr BONNET Elise, oncologue médical, GHM Grenoble/Institut Daniel Hollard, Grenoble

Dr BOULANGER Loïc, gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr BOURNETON Nathalie, gynécologue obstétricien, CHU de Poitiers

Dr BRILLAUD-MEFLAH Victoire, gynécologue obstétricien, ICO Institut cancérologique de l'Ouest, Saint-Herblain

Dr BRUNET Maxime, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr CAQUANT Frédéric, gynécologue obstétricien, Hôpitaux privés Le Bois et de Villeneuve-d'Ascq, Lille et Villeneuve-d'Ascq

Dr CARRABIN Nicolas, gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon

Dr CASSOU-MOUNAT Thibaut, médecin nucléaire, IUCT Oncopole, Toulouse

Dr CHEVRIER Régine, pharmacien hospitalier, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Dr CHEYMOL Claire, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr CONVERSANO Angelica, chirurgien plasticien, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Dr CORNEA Claudiu, oncologue médical, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Lille

Dr COSTAN Cristina, oncologue médical, CHU Grenoble, La Tronche

Dr COURTECUISSÉ Anne Catherine, oncologue radiothérapeute, Centre Joliot Curie, Saint-Martin-Boulogne

Dr DA SILVA Angélique, oncologue médical, CHU de Caen

Dr DE NONNEVILLE Alexandre, oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr DELEUZE Antoine, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes

Dr DELMAS Bernard, pharmacien hospitalier, CH Vallées de l'Ariège, Foix

Mme DIARRA Marie-Christine, patiente ou proche, Villiers-le-Sec

Mme DRAI-ALBERTINI Marie-Laure, IDE, CH de Bastia

Mr FANELLI Aldo, cadre de santé, CHU d'Amiens

Mme FAURE Nadine, cadre de santé, Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône

Dr FRANK Sophie, gynécologue médical, Institut Curie, Paris

Dr FURTOS FANGET Charlotte, gynécologue obstétricien, Hôpital Privé de la Loire, Saint-Étienne

Dr GUILLIBERT François, gynécologue obstétricien, Provence Gynécologie, Aix-en-Provence

Dr GUIU Séverine, oncologue médical, Institut du Cancer de Montpellier (ICM)

Dr HADJARAB Yacine, oncologue médical, CH de Nevers

Dr HAJJAJI Nawale, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr HEINEMANN Mellie, gynécologue obstétricien, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr HERAUDET Luc, oncologue médical, CHU Bordeaux Saint-André, Bordeaux

Dr HERPIN Chloé, pharmacien hospitalier, CH de Bigorre, Tarbes

Dr ILENKO Anna, chirurgien plasticien, Institut Gustave Roussy, Villejuif/Clinique Geoffroy Saint-Hilaire, Paris

Dr ILIE Silvia Mihaela, oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon

Dr JANKOWSKI Clémentine, gynécologue obstétricien, Centre Georges François Leclerc, Dijon

Dr JAVED Sahir, oncologue médical, CH de Valenciennes

Mme JOURNET Pascale, patient ou proche, Lorient-du-Comtat

Dr KOUAL Meriem, gynécologue obstétricien, AP-HP - Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Dr LAE Marick, anatomocytologiste, CLCC Henri Becquerel, Rouen

Dr LARGILLIER Rémy, oncologue médical, Centre azuréen de cancérologie, Mougins

Dr LEDOUX Florence, gynécologue médical, AP-HP - Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr LEHEURTEUR Marianne, oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen

Dr LEUFFLEN Léa, gynécologue obstétricien, Clinique du Val d'Ouest, Ecully

Dr LIMA Suzanne, gynécologue obstétricien, CHU de Saint-Étienne

Dr LIN Stéphanie, gynécologue obstétricien, Clinique Belledonne/Cabinet gynécologie, Saint-Martin-d'Hères

Dr MAILLIEZ Audrey, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr MALHAIRE Caroline, radiologue, Institut Curie, Paris

Dr MEDIONI Jacques, oncologue médical, AP-HP - Hôpital Européen Georges Pompidou-APHP, Paris

Dr MELLITI EP KHALIL Rihab, oncologue médical, CH des Pays d'Aix, Aix-en-Provence

Pr MERAD-BOUDIA Zoher, oncologue médical, ONCORA, Lyon

Dr MULLER Sylvie, gynécologue obstétricien, Hôpitaux Drome Nord, Romans-sur-Isère

Dr NERON Mathias, gynécologue obstétricien, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr PARENT Damien, pharmacien hospitalier, Institut Godinot, Reims

Dr PETRAU Camille, oncologue médical, CLCC Henri Becquerel, Rouen

Dr PISTILLI Barbara, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Dr POETSCH Laura, oncologue médical, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux

Mr PRECOURT Valentin, IDE, Centre François Baclesse, Caen

Dr PRULHIÈRE Karinne, oncologue médical, ICONE, Bezannes

Dr RANCHON Florence, pharmacien hospitalier, Hospices Civils de Lyon

Dr RAVAUD Rosine, gynécologue obstétricien, Hôpital de la Conception, Marseille

Dr RENAUDEAU Céline, gynécologue obstétricien, ICO Institut Cancérologique de l'Ouest, Saint-Herblain

Dr RENOVEL Frederique, gynécologue obstétricien, CH de Montauban

Dr RIBEIRO Joana, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Mme RUBECK Céline, IDE, Montluel

Dr SALMON Rémy, chirurgien viscéral et digestif, Clinique Saint-Jean de Dieu, Paris

Pr SERGENT Fabrice, gynécologue obstétricien, CHU Amiens-Picardie, Amiens

Dr SICARD Guillaume, pharmacien hospitalier, CHU Timone, Marseille

Dr SPAETH Dominique, oncologue médical, Centre d'oncologie de Gentilly, Nancy

Mr STEPHAN Gurvan, IDE, CH Morlaix, Morlaix

Dr TALLET Agnès, oncologue radiothérapeute, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr THERET Pierrick, gynécologue obstétricien, CHU Amiens-Picardie/CH Saint-Quentin, Amiens/Saint-Quentin

Dr THERY Van, pharmacien hospitalier, Polyclinique Courlancy, Reims

Dr THOMAS Nadia, gynécologue obstétricien, CH Andrée Rosemon, Cayenne

Dr TISSOT Hélène, gynécologue obstétricien, CH Sud Gironde, Langon

Dr TOROSSIAN Nouritza, oncologue médical, CHU d'Orléans, Orléans

Dr TRUFFLANDIER Nathalie, oncologue médical, GHT La Rochelle Hôpital Saint-Louis, La Rochelle

Dr VERRET Benjamin, oncologue médical, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Dr VEXIAU Dominique, gynécologue médical, AP-HP - Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr VINCENT Laura, gynécologue obstétricien, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Mme YASSINE Laïla, IDE, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Dr YAYE Ahmed Taleb, oncologue médical, CH Intercommunal Nord-Ardenne, Charleville-Mézières

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Sur 295 professionnels de santé et représentants de patientes ou proches sollicités, 98 ont répondu, soit un taux de réponse de 32 %.

Voici la répartition des relecteurs par spécialité (88 professionnels de santé au total) :

| | Effectifs | % Obs. |
|---------------------------------|-----------|--------------|
| Oncologue médical | 33 | 37,50 % |
| Gynécologue obstétricien | 25 | 28,40 % |
| Pharmacien hospitalier | 9 | 10,20 % |
| IDE | 7 | 8 % |
| Oncologue radiothérapeute | 3 | 3,40 % |
| Anatomocytologiste | 2 | 2,30% |
| Cadre de santé | 2 | 2,30 % |
| Chirurgien plasticien | 2 | 2,30 % |
| Gynécologue médical | 2 | 2,30 % |
| Chirurgien viscéral et digestif | 1 | 1,10 % |
| Médecin nucléaire | 1 | 1,10 % |
| Radiologue | 1 | 1,10 % |
| Total | 88 | 100 % |

À la question « Le document apporte-t-il des **informations utiles aux professionnels** ? », il y a eu 98,67 % d'accord fort (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,56 sur une échelle de 1 à 9 (sur 75 réponses).

À la question « La **présentation et rédaction de ce document sont claires et sans ambiguïté** ? », il y a eu 98,67 % d'accord fort – réponse moyenne de 8,49 sur une échelle de 1 à 9 (sur 75 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du thésaurus, transmis pour évaluation. Pour chaque chapitre, les questions ont été les suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)
- L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N + commentaires libres)
- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (cotation de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord) et commentaires libres)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (O/N)

Les réponses des relecteurs pour chaque question, sur l'accord aux conclusions, leurs recommandations et leur applicabilité sont synthétisées dans le tableau ci-dessous.

| | | | Accord sur argumentaire et conclusions (% Oui) | Accord avec les recommandations (moyenne (% des notes > 6)) | Applicabilité des recommandations (% Oui) |
|-------------------|--|---|---|---|--|
| QUESTION 2 | « Cancers de stade II/III : indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante et situations à risque à prendre en compte » | / | 93,6 % | 8,57 (89,4 %) | 90,4 % |
| QUESTION 3 | « Traitements systémiques adjuvants en cas de réponse histologique complète ou non (<i>i.e.</i> post-CTNA) » | / | 90,9 % | 8,4 (89,8 %) | 86,4 % |

ANNEXE 1. CLASSIFICATION TNM POUR LES TUMEURS DU SEIN – 8^e ÉDITION DE L’AJCC

Cette annexe est un extrait de TNM Classification des tumeurs malignes, huitième édition, sous la direction de James D. Briedley, Mary K. Gospodarowicz et Christian Wittekind, publié en 2017.

1. Notes préliminaires

Les indications relatives à cette localisation sont données sous les rubriques suivantes :

- règles de classification précisant les procédures d’évaluation minimales requises pour déterminer les catégories T, N et M ; des méthodes complémentaires peuvent être utilisées lorsqu’elles contribuent à affiner l’appréciation préthérapeutique des lésions ;
- sous-localisations anatomiques ;
- description des ganglions lymphatiques régionaux ;
- classification clinique TNM ;
- classification histopathologique pTNM ;
- grade de différenciation histopathologique G ;
- groupement par stades.

2. Règles de classification

La classification ne s’applique qu’aux carcinomes et concerne aussi bien les cancers du sein de l’homme que de la femme. Une confirmation histologique de la maladie est indispensable. La sous-localisation du point de départ de la tumeur doit être enregistrée, mais n’est pas prise en compte pour la classification. En cas de tumeurs multiples simultanées dans le même sein, c’est la lésion répondant à la catégorie T la plus élevée qui sera retenue pour la classification. La classification des cancers du sein simultanés bilatéraux doit être établie de manière indépendante pour permettre une distinction des cas en fonction du type histologique.

Les procédures d’évaluation des catégories T, N et M sont les suivantes :

- Catégories T : examen clinique et imagerie (par exemple mammographie) ;
- Catégories N : examen clinique et imagerie ;
- Catégories M : examen clinique et imagerie.

3. Sous-localisations anatomiques

1. Mamelon (C50.0)
2. Région centrale (C50.1)
3. Quadrant supéro-interne (C50.2)
4. Quadrant inféro-interne (C50.3)

5. Quadrant supéro-externe (C50.4)
6. Quadrant inféro-externe (C50.5)
7. Prolongement axillaire (C50.6)

4. Adénopathies régionales

Les adénopathies régionales sont :

1. Axillaires (homolatérales) : interpectorales (ganglions de Rotter) et ganglions situés le long de la veine axillaire et de ses collatérales ; les ganglions peuvent être divisés en trois niveaux :
 - a. Niveau I (étage axillaire inférieur) : ganglions latéraux au bord externe du muscle petit pectoral,
 - b. Niveau II (étage axillaire moyen) : ganglions situés entre les bords interne et externe du muscle petit pectoral, et ganglions interpectoraux (de Rotter),
 - c. Niveau III (étage axillaire supérieur ou apical) : ganglions apicaux et ceux situés en dedans de la limite interne du muscle petit pectoral. Les ganglions désignés comme sous-claviculaires ou infraclaviculaires sont exclus ;
2. Sous-claviculaires (homolatérales) ;
3. Mammaires internes (homolatérales) : ganglions situés dans les espaces intercostaux, le long du bord du sternum, dans le fascia endothoracique ;
4. Sus-claviculaires (homolatérales).

Note

Les ganglions intramammaires sont codés comme ganglions axillaires niveau I. Toute autre extension ganglionnaire lymphatique est codée comme métastase à distance (M1), y compris celles qui concernent les ganglions cervicaux ou mammaires internes contralatéraux.

5. Classification TNM

5.1. T – Tumeur primaire

| | |
|------------|--|
| TX | Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primaire |
| T0 | Pas de signe de tumeur primaire |
| Tis | Carcinome <i>in situ</i> |
| Tis (DCIS) | Carcinome intracanalair <i>in situ</i> |
| Tis (LCIS) | Carcinome lobulaire <i>in situ</i> ^a |
| Tis | (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif et/ou à carcinome <i>in situ</i> (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, cependant la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée. |
| T1 | Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension |
| T1mi | Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension ^b |

| | |
|-----|--|
| T1a | Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension |
| T1b | Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension |
| T1c | Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension |
| T2 | Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension |
| T3 | Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension |
| T4 | Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés) ^c |
| T4a | Extension à la paroi thoracique (invasion isolée du muscle pectoral exclue) |
| T4b | Œdème cutané (y compris la « peau d'orange »), ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein |
| T4c | À la fois 4a et 4b |
| T4d | Carcinome inflammatoire ^d |

Notes

^a L'AJCC exclut Tis (LCIS).

^b La micro-invasion est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer > 0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il existe de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que de la taille du plus grand pour la classification (ne pas additionner la taille de tous les foyers). La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas pour les tumeurs invasives multiples.

^c L'invasion du derme seul ne classe pas en T4. La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le muscle grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

^d Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de tumeur primaire mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour les catégories T4b et T4d, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

5.2. N – Adénopathies régionales

| | |
|----|--|
| NX | Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure) |
| N0 | Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional |
| N1 | Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles |
| N2 | Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux cliniquement fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables* en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente |

N2a Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures

N2b Métastases cliniquement détectables* uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable

N3 Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase(s) ganglionnaire(s) mammaire(s) interne(s) homolatérale(s) cliniquement détectable(s)* en présence de métastase(s) ganglionnaire(s) axillaire(s) (niveau I, II) cliniquement évidente(s) ; ou métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne

N3a Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)

N3b Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires

N3c Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

Notes

* Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le suffixe (f), par exemple cN3a(f).

En l'absence d'attribution du pT, l'exérèse biopsie d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple : cN1. Lors de l'exérèse biopsie d'un ganglion ou du prélèvement d'un ganglion sentinelle, la classification histopathologique (pN) n'est utilisée que si le statut pT a pu être attribué.

5.3. M - Métastases à distance

M0 Absence de métastases à distance

M1 Présence de métastase(s) à distance

6. Classification histopathologique pTNM

6.1. pT - Tumeur primaire

La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. La classification pT n'est possible que si l'invasion sur une marge de la pièce opératoire n'est que microscopique.

Les catégories pT correspondent aux catégories T.

Note

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il existe un important contingent d'*in situ* (de 4 cm par exemple), et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

6.2. pN – Adénopathies régionales

La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I). Une telle exérèse comporte normalement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs, mais que le nombre de ganglions examinés normalement n'est pas atteint, classer pN0.

pNX Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)

pN0 Pas d'envahissement des ganglions régionaux*

Note

* Les ITC sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0,2 mm dans leur plus grande dimension qui peuvent être détectés par les colorations H & E ou par immunohistochimie. Un critère supplémentaire a été proposé pour inclure des amas cellulaires de moins de 200 cellules dans une seule coupe histologique. Les ganglions contenant uniquement des ITC sont exclus du compte des ganglions positifs dans le cadre de la détermination du N mais doivent être comptabilisés dans le nombre total de ganglions examinés.

pN1 Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases détectées par exérèse du ganglion sentinelle, mais non cliniquement apparentes**

pN1mi Micrométastases (de plus de 0,2 mm et/ou plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2,0 mm dans sa plus grande dimension)

pN1a Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension

pN1b Métastases mammaires internes

pN1c Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes

pN2 Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents** en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire

pN2a Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm

pN2b Métastases dans des ganglions mammaires internes cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires

pN3

pN3a Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires homolatéraux ou plus (au moins un > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires

pN3b Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents* en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle, mais non cliniquement apparentes
pN3c Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

Note

** Cliniquement détectable signifie : détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction.

Non cliniquement apparent signifie : non détecté par imagerie (lymphoscintigraphie exclue) ou par un examen clinique

6.3. ypN post-thérapeutique

Le statut ypN post-thérapeutique doit être établi selon les mêmes méthodes que pour la classification clinique (préthérapeutique) N (voir section N – Adénopathies régionales). Le signe « sn » ne peut être utilisé que si l'examen du ganglion sentinelle a été réalisé après le traitement. S'il n'existe aucun symbole associé, cela signifie que l'évaluation du statut des ganglions axillaires a été réalisée par évidement axillaire.

Dans le cas où en post-thérapeutique, il n'y a eu ni examen du ganglion sentinelle ni évidement axillaire, la classification X (ypNX) doit être utilisée.

Les catégories N sont les mêmes que celles du pN.

6.4. pM – Métastases à distance*

pM1 Présence de métastases à distance confirmée par l'examen histologique

Note

* Les catégories pM0 et pMX n'existent pas.

7. Grade Histopathologique G

Le score de Nottingham est recommandé pour les grades histopathologiques des carcinomes invasifs (voir 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*1991; 19: 403–410).

8. Groupement par stades^a

| | | | |
|------------|-----------------|------------|----|
| Stade 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stade IA | T1 ^b | N0 | M0 |
| Stade IB | T0, T1 | N1mi | M0 |
| Stade IIA | T0, T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Stade IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stade IIIA | T0, T1, T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1, N2 | M0 |
| Stade IIIB | T4 | N0, N1, N2 | M0 |
| Stade IIIC | tous T | N3 | M0 |
| Stade IV | tous T | tous N | M1 |

Notes

^a L'AJCC a aussi publié un groupement pronostique pour les cancers du sein.

^b T1 inclut T1mi

ANNEXE 2.

LISTE DES MÉDICAMENTS TRAITÉS

- Les anti-PD-1 : cemiplimab, nivolumab, **pembrolizumab**
- Les anti PD-L1 : avelumab, atezolizumab, durvalumab
- Les anti-CTLA-4 : ipilimumab, tremelimumab

BIBLIOGRAPHIE

[ASLEH2023] Asleh K, Lluch A, Goytain A, Barrios C, Wang XQ, Torrecillas L, Gao D, Ruiz-Borrego M, Leung S, Bines J, Guerrero-Zotano Á, García-Sáenz JÁ, Cejalvo JM, Herranz J, Torres R, Haba-Rodriguez J, Ayala F, Gómez H, Rojo F, Nielsen TO, Martin M. Triple-Negative PAM50 Non-Basal Breast Cancer Subtype Predicts Benefit from Extended Adjuvant Capecitabine. *Clin Cancer Res.* 2023 Jan 17;29(2):389-400. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2191. PMID: 36346687; PMCID: PMC9873250.

[GEYER2022] Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, Rastogi P, Cui K, Arahmani A, Aktan G, Armstrong AC, Arnedos M, Balmaña J, Bergh J, Bliss J, Delaloge S, Domchek SM, Eisen A, Elsayf F, Fein LE, Fielding A, Ford JM, Friedman S, Gelmon KA, Gianni L, Gnant M, Hollingsworth SJ, Im SA, Jager A, Jóhannsson ÓP, Lakhani SR, Janni W, Linderholm B, Liu TW, Loman N, Korde L, Loibl S, Lucas PC, Marmé F, Martínez de Dueñas E, McConnell R, Phillips KA, Piccart M, Rossi G, Schmutzler R, Senkus E, Shao Z, Sharma P, Singer CF, Španić T, Stickeler E, Toi M, Traina TA, Viale G, Zoppoli G, Park YH, Yerushalmi R, Yang H, Pang D, Jung KH, Mailliez A, Fan Z, Tennevet I, Zhang J, Nagy T, Sonke GS, Sun Q, Parton M, Colleoni MA, Schmidt M, Brufsky AM, Razaq W, Kaufman B, Cameron D, Campbell C, Tutt ANJ; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc. 2022.09.159. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36228963; PMCID: PMC10207856.

[HAN2022] Han CY, Fitzgerald C, Lee M, Valero C, Gönen M, Shoushtari A, Morris LGT. Association

Between Toxic Effects and Survival in Patients With Cancer and Autoimmune Disease Treated With Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *JAMA Oncol.* 2022 Sep 1;8(9):1352-1354. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2081. PMID: 35797031; PMCID: PMC9264212.

[LLUCH2020] Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, Guerrero-Zotano Á, García-Sáenz JA, Torres R, de la Haba J, García-Martínez E, Gómez HL, Llombart A, Bofill JS, Baena-Cañada JM, Barnadas A, Calvo L, Pérez-Michel L, Ramos M, Fernández I, Rodríguez-Lescure Á, Cárdenas J, Vinholes J, Martínez de Dueñas E, Godes MJ, Seguí MA, Antón A, López-Álvarez P, Moncayo J, Amorim G, Villar E, Reyes S, Sampaio C, Cardemil B, Escudero MJ, Bezares S, Carrasco E, Martín M; GEICAM Spanish Breast Cancer Group; CIBOMA (Iberoamerican Coalition for Research in Breast Oncology); LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group). Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol.* 2020 Jan 20;38(3):203-213. doi: 10.1200/JCO.19.00904. Epub 2019 Dec 5. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2020 Mar 10;38(8):847. PMID: 31804894; PMCID: PMC6968797.

[MASUDA2017] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645. PMID: 28564564.

[MAYER2021] Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, Symmans WF, Park BH, Burnette BL, Tevaarwerk AJ, Garcia SF, Smith KL, Makower DF, Block M, Morley KA, Jani CR, Mescher C, Dewani SJ, Tawfik B, Flaum LE, Mayer EL, Sikov WM, Rodler ET, Wagner LI, DeMichele AM, Sparano JA, Wolff AC, Miller KD. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *J Clin Oncol.* 2021 Aug 10;39(23):2539-2551. doi: 10.1200/JCO.21.00976. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34092112; PMCID: PMC8577688.

[PUSZTAI2024] Puztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Zhu Y, Pan W, Tryfonidis K, Schmid P. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol.* 2024 Feb 16:S0923-7534(24)00046-2. doi: 10.1016/j.annonc.2024.02.002. Epub ahead of print. PMID: 38369015.

[SCHMID2020] Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.

[SCHMID2022] Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier MA, Im SA, Ahn JH, Gion M, Baron-Hay S, Boileau JF, Ding Y, Tryfonidis

K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651. PMID: 35139274.

[SCHMID2024] Schmid P, Cortes J, Dent R, Peter Schmid, McArthur H, Puztai L, Kümmel S, Denkert C, Hee Park Y, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Im SA, Untch M, Fasching PA, Mouret-Reynier MA, Foukakis T, Ferreira M, Cardoso F, Zhou X, Karantza V, Tryfonidis K, Aktan G, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2409932

[SCHNEIDER2021] Schneider BP, Jiang G, Ballinger TJ, Shen F, Chitambar C, Nanda R, Falkson C, Lynce FC, Gallagher C, Isaacs C, Blaya M, Paplomata E, Walling R, Daily K, Mahtani R, Thompson MA, Graham R, Cooper ME, Pavlick DC, Albacker LA, Gregg J, Solzak JP, Chen YH, Bales CL, Cantor E, Hancock BA, Kassem N, Helft P, O'Neil B, Storniolo AMV, Badve S, Miller KD, Radovich M. BRE12-158: A Postneoadjuvant, Randomized Phase II Trial of Personalized Therapy Versus Treatment of Physician's Choice for Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 1;40(4):345-355. doi: 10.1200/JCO.21.01657. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34910554.

[SHARMA2024] Sharma P, Stecklein SR, Yoder R, Staley JM, Schwensen K, O'Dea A, Nye L, Satelli D, Crane G, Madan R, O'Neil MF, Wagner J, Larson KE, Balanoff C, Kilgore L, Phadnis MA, Godwin AK, Salgado R, Khan QJ, O'Shaughnessy J. Clinical and Biomarker Findings of Neoadjuvant Pembrolizumab and Carboplatin Plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: NeOPACT

Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2024 Feb 1;10(2):227-235. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.5033. PMID: 37991778; PMCID: PMC10666040.

[TUTT2021] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848; PMCID: PMC9126186.

[WANG2020] Wang X, Wang SS, Huang H, Cai L, Zhao L, Peng RJ, Lin Y, Tang J, Zeng J, Zhang LH, Ke YL, Wang XM, Liu XM, Chen QJ, Zhang AQ, Xu F, Bi XW, Huang JJ, Li JB, Pang DM, Xue C, Shi YX, He ZY, Lin HX, An X, Xia W, Cao Y, Guo Y, Su YH, Hua X, Wang XY, Hong RX, Jiang KK, Song CG, Huang ZZ, Shi W, Zhong YY, Yuan ZY; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and

Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jan 5;325(1):50-58. doi: 10.1001/jama.2020.23370. Erratum in: *JAMA.* 2022 May 17;327(19):1929. PMID: 33300950; PMCID: PMC7729589.

[YARDLEY2020] Yardley DA, Peacock N, Daniel B, Anz B, Molthrop DC Jr, Shroff SK, Young R, Jankov A, Vander Woude A, Shastry M, Pasek J, DeBusk LM, Hainsworth JD. Phase II trial of eribulin in patients who do not achieve pathologic complete response (pCR) following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Apr;180(3):647-655. doi: 10.1007/s10549-020-05563-z. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060783.

[ZHANG2019] Zhang X, Zhou Y, Chen C, Fang W, Cai X, Zhang X, Zhao M, Zhang B, Jiang W, Lin Z, Ma Y, Yang Y, Huang Y, Zhao H, Xu R, Hong S, Zhang L. Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer.* 2019 Nov 21;7(1):322. doi: 10.1186/s40425-019-0808-5. PMID: 31753012; PMCID: PMC6873745.

**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: 978-2-38559-102-1
ISBN net: 978-2-38559-103-8

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