



**HAL**  
open science

# Prise en charge des cancers du sein : qualité de vie et caractérisations biomoléculaires de ces cancers

Alexia Giro Vocol

► **To cite this version:**

Alexia Giro Vocol. Prise en charge des cancers du sein : qualité de vie et caractérisations biomoléculaires de ces cancers. Cancer. Université Clermont Auvergne, 2024. Français. NNT : 2024UCFA0096 . tel-04847492

**HAL Id: tel-04847492**

**<https://theses.hal.science/tel-04847492v1>**

Submitted on 19 Dec 2024

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

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



**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ - AGRONOMIE –  
ENVIRONNEMENT**

## **THÈSE DE DOCTORAT**

Présentée à l'Université Clermont-Auvergne

Pour l'obtention du grade de Docteur d'Université

Mention : Biologie santé Spécialité : Physiologie, pathologie

Soutenue publiquement le 30/10/2024

**Alexia GIRO VOCEL**

---

# **PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN : QUALITE DE VIE ET CARACTERISATIONS BIOMOLECULAIRES DE CES CANCERS**

---

### **Rapporteurs et membres du jury :**

Pr Delphine ANTONI, Institut de Cancérologie, Strasbourg

Pr Jean-Luc BOSSON, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble

Pr Florence JOLY, Centre François BACLESSE, Caen

### **Président du jury :**

Pr Yannick BIDEF, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand

### **Directeurs de thèse :**

Dr Catherine ABRIAL, Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand

Pr Xavier DURANDO, Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand

### **Co-encadrant :**

Dr Judith PASSILDAS, Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à adresser mes sincères remerciements aux membres de mon jury de thèse qui m'ont fait l'honneur d'évaluer mon travail. Merci à la Professeure Delphine ANTONI de l'ICANS ainsi qu'au Professeur Jean-Luc BOSSON du CHU de Grenoble et à la Professeure Florence JOLY du centre François BACLESSE d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit. Merci également au Professeur Yannick BIDET d'avoir accepté d'être le président de mon jury.

Je remercie tout particulièrement mes encadrants de thèse de m'avoir accompagnée dans ce projet.

Catherine qui m'a soutenue et prise sous son aile pendant ces trois années. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et ta confiance qui m'ont été indispensables. Et n'oublie pas les articles 22 et 23 !

Xavier, merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser une thèse dans votre service ainsi que pour le temps et la confiance que vous m'avez accordés.

Judith, je suis reconnaissante pour l'aide précieuse que tu m'as apportée tout au long de ma thèse. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

Je tiens à remercier la Professeure Frédérique PENAULT-LLORCA, directrice du Centre Jean PERRIN, de m'avoir permis de réaliser une thèse au sein de cet établissement. Grâce à cela, j'ai pu bénéficier de l'expertise et des ressources disponibles dans ce centre.

Je remercie tous ceux avec qui j'ai fait un bout de chemin plus ou moins long au cours de ces 3 années.

Hugo, je n'ai pas eu la chance de te côtoyer longtemps mais tes blagues et tes râleries m'ont manqué après ton départ, c'est factuel. Mélanie C, merci pour ton soutien lors de mon arrivée dans l'équipe des doctorants, il m'a donné beaucoup de force pour continuer. Merci également pour ton aide précieuse pour mon manuscrit. Céleste, nos nombreux points communs nous ont rapprochées et soudées, merci pour ces moments de complicité. Mélanie G, merci de m'avoir supportée pendant cette dernière année, je suis très heureuse de t'avoir rencontrée. Bon courage à Céleste et Mélanie G pour la fin de vos thèses et à Soline pour cette aventure ! Un grand merci également à Manon, Claire-Isabelle, Rodolphe, Lucile, Atallah, Brian, Lisa, Soline, Rémy, Nadège, Léa, Aurore et Cyria pour ces moments de convivialité partagés, que ce

soit autour d'un verre, d'un bon plat ou au cours d'une balade. Je vous souhaite de continuer à travailler dans la bonne humeur et l'entraide car n'oubliez pas que seul on va plus vite mais ensemble on va plus loin !

Emilie T, je n'ai pas beaucoup eu la chance de travailler avec toi mais tu as toujours su me prêter une oreille attentive chaque fois que j'en ai eu besoin, merci pour tous tes conseils et le partage de tes connaissances.

Angeline, bien que j'aie moins eu l'occasion d'échanger avec toi, tu as toujours répondu présent quand cela s'avérait nécessaire, je t'en remercie.

Ioana, merci pour ta patience et tes explications chaque fois que j'en avais besoin. Merci également pour ton travail et ta rigueur.

Merci Nina de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur le projet PERCEPTION et la base de données TNLUMIN, j'ai beaucoup appris grâce à vous. Merci également pour la formation au comptage des TILs, ce fut une expérience très enrichissante.

Myriam, ton soutien tant sur le plan professionnel que personnel a été essentiel pour moi. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi et le temps précieux que tu m'as consacré. Tes étudiants ont beaucoup de chance de t'avoir à leurs côtés !

Merci Sabrina de m'avoir permis de travailler sur ton projet de réalité augmentée, ce fut très formateur pour moi. Ta pédagogie et ton envie de partager tes connaissances font de toi une personne avec qui il est agréable de travailler.

Merci Marie-Ange pour tes conseils précieux de clinicienne, notamment pour la gestion de l'étude MENOCOR.

Je tiens à remercier toutes les personnes du Centre Jean PERRIN avec qui j'ai été amenée à collaborer. Une pensée particulière à Tressie qui a toujours répondu présent et m'a apporté son expertise chaque fois que j'en avais besoin. C'est précieux de pouvoir compter sur des personnes comme toi, surtout ne change rien.

Merci à toute l'équipe de la Division de Recherche clinique de m'avoir supportée pendant toutes ces années et de m'avoir accordé de votre temps : Marie, Marlène, Adeline D, Adeline B, Delphine, Margaux, Emilie V, Kévin, Isa. J'ai beaucoup appris en travaillant avec vous.

Merci à toutes les personnes qui m'ont écoutée et soutenue, autour d'un café, d'une part de gâteau ou même au détour d'un couloir : Nadège, Samira, Manue, Catherine, Linda, Hosam, Charles, Hakim, et bien d'autres.

Je remercie également tous mes proches et amis qui m'ont soutenu dans ce projet un peu fou. Merci Léa et Margaux pour nos rendez-vous mensuels tous les 6 mois ! Merci à toute ma famille pour leur présence, notamment mes parents car je ne serais pas là aujourd'hui sans leur soutien. Promis, cette fois-ci je m'arrête là !

Enfin, Florent, merci d'être présent chaque jour, tu es un pilier pour moi. Emma, ma crapouille, merci d'être une petite fille si adorable et d'avoir laissé du temps à maman pour faire sa thèse. Tous les deux vous êtes ma plus grande force !

## RÉSUMÉ

Le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme en France, représentant 33% des cas, suivi par le cancer colorectal et celui du poumon. Il est également le plus meurtrier, étant responsable de 18% des décès féminin par cancer.

Mes travaux de thèse visent à améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. Pour cela, il est essentiel de prendre en compte leur qualité de vie ainsi que les caractéristiques biomoléculaires de leur tumeur. J'ai ainsi structuré mes travaux de thèse autour de ces deux axes.

Concernant la qualité de vie des patientes, je suis en charge de l'analyse finale et de la valorisation de l'étude MENOCOR qui étudie l'impact de la ménopause chimio-induite (MCI) chez les femmes jeunes en âge de procréer. Dans ce manuscrit, je vous présente les premiers résultats de l'étude (impact de la MCI sur le score fonctionnel du QLQ-C30 ainsi que sur les hormones). Les patientes sont réparties en 2 groupes à la fin de l'étude selon leur statut ménopausique : ménopausées et non ménopausées. Les résultats montrent une tendance indiquant que l'évolution du score dans le temps entre les 2 groupes est différente : les patientes ménopausées voient leur qualité de vie diminuer dans le temps contrairement aux patientes non ménopausées ( $p=0.058$ ). Les 2 groupes diffèrent selon l'âge ( $p<0,001$ ) et les récepteurs aux œstrogènes ( $p=0,03$ ). L'hormone anti-müllérienne (AMH), dont la différence entre les 2 groupes est significative à l'inclusion ( $p<0,001$ ), se révèle être un marqueur utile dans la définition du statut ménopausique des patientes. Les résultats finaux permettront d'avoir des données concernant la ménopause (incidence, facteurs de risque) ainsi que son impact sur la qualité de vie afin de permettre, dans l'avenir, d'adapter la prise en charge des patientes jeunes et ménopausées de manière précoce.

Je me suis également consacrée à la conception du projet AR-GBS visant à mettre au point une technique de réalité augmentée pour le repérage préopératoire des lésions infracliniques du cancer du sein. La technique de réalité augmentée qui sera développée à l'issue de cette étude permettra aux patientes de ne pas avoir recours aux techniques de repérages actuelles invasives et donc d'améliorer leur prise en charge chirurgicale et par conséquent leur qualité de vie.

La caractérisation biomoléculaire des tumeurs est investiguée dans l'étude PERCEPTION qui s'intéresse à la corrélation entre les éléments figurés du sang et l'infiltration lymphocytaire tumorale chez les femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif. Je me suis occupée de la gestion de l'étude, de l'analyse intermédiaire ainsi que de sa valorisation. Les résultats obtenus n'ont pas permis de mettre en évidence de corrélation entre le *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) et le pourcentage de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) ( $r_s = -0.19$ , IC 95% [-0.49 ; 0.16],  $p = 0.3$ ). Contrairement aux attentes basées sur la littérature existante, les résultats montrent une tendance à une corrélation positive entre le NLR et le ratio des TILs CD8/FoxP3 ( $r_s = 0.36$ , IC 95% [0.03 ; 0.64],  $p = 0.043$ ). En raison de la faible taille de l'échantillon et du manque de puissance statistique, l'absence de différence observée doit être interprétée avec prudence. Il est donc nécessaire d'attendre les résultats de l'analyse finale pour conclure. Cette analyse intermédiaire a également permis d'identifier certains éléments à optimiser pour l'analyse finale telle que la méthode utilisée pour déterminer le nombre de TILs de chaque sous-population qui n'est pas suffisamment représentative de l'infiltration réelle. Ces travaux offrent ainsi des perspectives prometteuses pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein. La poursuite de ces études permettra non seulement de confirmer les tendances observées mais aussi d'affiner les stratégies thérapeutiques adaptées aux besoins spécifiques des patientes.

## ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer among women in France, accounting for 33% of cases, followed by colorectal and lung cancers. It is also the deadliest, responsible for 18% of female cancer deaths.

My doctoral research aims to improve the management of patients with breast cancer. To achieve this, it is crucial to consider both their quality of life and the biomolecular characteristics of their tumors. I have structured my thesis work around these two themes.

Regarding the quality of life of patients, I am responsible for the final analysis and publication of the MENOCOR study, which examines the impact of chemotherapy-induced menopause (CIM) in young women of childbearing age. In this manuscript, I present the initial results of the study (the impact of CIM on the functional score of the QLQ-C30 and hormone levels). At the end of the study, the patients are divided into two groups based on their menopausal status: menopausal and non-menopausal. The results indicate a trend suggesting that the evolution of the score over time differs between the two groups: menopausal patients experience a decrease in quality of life over time, unlike non-menopausal patients ( $p = 0.058$ ). The two groups differ in terms of age ( $p < 0.001$ ) and estrogen receptors ( $p = 0.03$ ). The Anti-Müllerian Hormone (AMH), which shows a significant difference between the two groups at baseline ( $p < 0.001$ ), proves to be a useful marker in defining the menopausal status of patients. The final results will provide data on menopause (incidence, risk factors) and its impact on quality of life, enabling the adaptation of early management for young and menopausal patients in the future.

I also took part of the AR-GBS project conception, which aims to develop an augmented reality technique for the preoperative localization of subclinical breast cancer lesions. The augmented reality technique developed as a result of this study will allow patients to avoid current invasive localization techniques, thereby improving their surgical management and, consequently, their quality of life.

The biomolecular characterization of tumors is investigated in the PERCEPTION study, which explores the correlation between blood components and tumor infiltration lymphocytes in women with triple-negative breast cancer. I was responsible for managing the study,

conducting the interim analysis, and its publication. The results did not demonstrate a correlation between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and the percentage of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) ( $r_s = -0.19$ , 95% CI [-0.49; 0.16],  $p = 0.3$ ). Contrary to expectations based on existing literature, the results show a trend toward a positive correlation between the NLR and the CD8/FoxP3 TIL ratio ( $r_s = 0.36$ , 95% CI [0.03; 0.64],  $p = 0.043$ ). Due to the small sample size and lack of statistical power, the absence of an observed difference should be interpreted with caution. Therefore, it is necessary to await the final analysis results to draw conclusions. This interim analysis also identified areas for optimization in the final analysis, such as the method used to determine the number of TILs in each subpopulation, which is not sufficiently representative of the actual infiltration.

These works thus offer promising perspectives for improving the management and quality of life of breast cancer patients. Continuing these studies will not only confirm the observed trends but also refine therapeutic strategies tailored to the specific needs of patients.

## CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES

### Travaux de recherches

- **Giro A**, Passildas J, Thivat E, Molnar I, Pinard C, Bartoli A, Sharifian R, Bourdel N, Abrial C, Durando X, Madad-Zadeh S, *Study protocol regarding the feasibility of preoperative localization technique using augmented reality in breast-conserving surgery for non-palpable breast cancer lesion*, soumis dans *International journal of computer assisted radiology and surgery*
- **Giro A**, Passildas J, Kossai M, Bidet Y, Molnar I, Bernadach M, Penault-Llorca F, Abrial C, Durando X, Radosevic-Robin N, *Comparison of predictive and prognostic capacities of neutrophil, lymphocyte and platelet counts and tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: preliminary results of PERCEPTION study*, *Anticancer Research* Nov 2024, 44 (11) 4983-4994

### Travaux collaboratifs

- El-Ghazzi N, Durando X, **Giro A**, Herrmann T, *Targeted Treatment of Advanced Endometrial Cancer: Focus on Pembrolizumab*, *Onco Targets Ther.* 2023 Jun 2;16:359-369.doi: 10.2147/OTT.S368050. eCollection 2023
- Guérin J, Nahid A, Tassy L, Deloger M, Bocquet F, Thézenas S, Desandes E, Le Deley M, Durando X, Jaffré A, Es Saad I, Crochet H, Le Morvan M, Lion F, Raimbourg J, Khay O, Craynest F, **Giro A**, Laizet Y, Bertaut A, Joly F, Livartowski A, Heudel P-E, *Consore: A Powerful Federated Data Mining Tool Driving a French Research Network to Accelerate Cancer Research*. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2024, 21, 189.
- Godiveau M, Passildas J, Thivat E, Casile M, Pinard C, **Giro A**, Mouret-Reynier M-A, Molnar I, Abrial C, Bouvier C-E, Bignon Y-J, Durando X, *Post-therapeutic support and rehabilitation for breast cancer women in complete remission in a thermal resort: Study protocol for the PACThe real-life conditions observational trial*, soumis dans *BMC Cancer*
- Godiveau M, Passildas-Jahanmohan J, Casile M, Thivat E, **Giro A**, Pinard C, Molnar I, Jacquet C, Courty M-L, Decombe F, Laurent H, Bourg M-A, Abrial C, Durando X, Madelaine L, *The impact of implementing the modified A-DIVA scale on successful*

*access to a venous line at first attempt: study protocol for a prospective multicentre trial, soumis dans BMC cancer*

- Sharifian R, Madad-Zadeh S, Bourdel N, **Giro A**, Marraoui W, Pomel C, Bartoli A, *Guiding Breast Conservative Surgery by Augmented Reality from Preoperative MRI: Initial System Design and Retrospective Trials*, abstract soumis à MICCAI2024: Deep Breast Workshop on AI and Imaging for Diagnostic and Treatment Challenges in Breast Care
- **Giro A**, Herrmann T, Bauer A, Pinard C, Godiveau M, Passildas J, Abrial C, Durando X, *Predictive and prognostic factors in epithelial ovarian cancer: a review*, soumis dans Archives of Gynecology and Obstetrics
- Kossai M, Lacrampe N, **Giro A**, Passildas J, Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N: *Integrating Spatial Tissue Analysis and Classical Histopathological Features: Focus on Rapidly Relapsing Triple Negative Breast Cancer*. The United States and Canada Academy of Pathology 113<sup>th</sup> Annual Meeting, Baltimore, March 23-28, 2024. Laboratory Investigation, Vol 104, Issue 3 (Supplement), 2024, p S198, abstract 168

## Communications scientifiques

- Sous forme de poster :
  - MENOCOR : étude de l'impact de la ménopause chimio-induite (MCI) sur la qualité de vie chez les femmes jeunes en âge de procréer et atteintes d'un cancer du sein non métastatique. Journées Clermont en Rose organisées par la ville de Clermont Ferrand en octobre 2022.
  - MENOCOR : étude de l'impact de la ménopause chimio-induite (MCI) sur la qualité de vie chez les femmes jeunes en âge de procréer et atteintes d'un cancer du sein non métastatique. Journées Clermont en Rose organisées par la ville de Clermont Ferrand en octobre 2023.
- Sous forme de présentation orale :
  - Réunion recherche de l'équipe 2 de l'UMR INSERM 1240 « IMOST » le 08/03/2024 : Présentation de mes travaux de thèse
  - Journées de l'Ecole Doctorale les 6 et 7 Juin 2024: Comparison of predictive and prognostic capacities of neutrophil, lymphocyte and platelet counts and tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: preliminary results of the PERCEPTION study

## Enseignement

- Année scolaire 2021/2022 :
  - Décembre 2021 : Utilisation de la plateforme ConSoRe, Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament, parcours Diagnostic Biomédical
- Année scolaire 2022/2023 :
  - Septembre 2022 : Les métiers de la Recherche Clinique, Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament, parcours Diagnostic Biomédical
  - Décembre 2022 : Utilisation de la plateforme ConSoRe, Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament, parcours Diagnostic Biomédical
- Année scolaire 2023/2024 :
  - Septembre 2023 : Les métiers de la Recherche Clinique, Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament, parcours Diagnostic Biomédical
  - Novembre 2023 : La recherche clinique et les différentes phases et les acteurs de l'essai clinique, Master 1 Ingénierie pour la santé et le médicament, parcours Diagnostic Biomédical
  - Décembre 2023 : Utilisation de la plateforme ConSoRe, Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament, parcours Diagnostic Biomédical

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> – Anatomie du sein.....	19
<b>Figure 2</b> – Les ganglions lymphatiques.....	21
<b>Figure 3</b> – Schéma simplifié de l'action des hormones hypophysaires et sexuelles .....	23
<b>Figure 4</b> – Schéma simplifié de la cancérogénèse.....	25
<b>Figure 5</b> – Les grandes caractéristiques des cellules tumorales .....	29
<b>Figure 6</b> – Schéma simplifié de la différence entre un carcinome in situ et invasif.....	31
<b>Figure 7</b> – Mortalité et incidence des cancers les plus meurtriers dans le monde .....	33
<b>Figure 8</b> – Les facteurs de risque du cancer du sein .....	35
<b>Figure 9</b> – Les sous-types moléculaires du cancer du sein .....	48
<b>Figure 10</b> – Arbre décisionnel pour la prise en charge des cancers du sein primitifs.....	49
<b>Figure 11</b> – Mammographies de contrôle après pose du harpon sous échographie .....	53
<b>Figure 12</b> – Mammographies de contrôle après pose de puce RFID sous échographie .....	55
<b>Figure 13</b> – Schéma du déroulement de l'étude MENOCOR .....	92
<b>Figure 14</b> - Flow chart de la population per protocole des patientes de l'étude MENOCOR ..	94
<b>Figure 15</b> - Score fonctionnel du QLQ-C30 <i>moyen</i> par groupe aux visites inclusion et à 30 mois post traitement (V4), <i>distribution (A) et évolution (B)</i> .....	100
<b>Figure 16</b> - Corrélation entre le score fonctionnel du questionnaire QLQ-C30 et l'âge.....	100
<b>Figure 17</b> - Dosage de l'AMH par groupe aux visites inclusion et fin de traitement (V1), <i>distribution (A) et évolution (B)</i> .....	102
<b>Figure 18</b> - Courbe ROC de l'AMH à l'inclusion pour prédire la ménopause chimio-induite. 102	
<b>Figure 19</b> - Corrélation entre l'AMH et l'âge à l'inclusion .....	103
<b>Figure 20</b> - Dosage de la FSH par groupe aux visites inclusion et fin de traitement (V1), <i>distribution (A) et évolution (B)</i> .....	104
<b>Figure 21</b> - Dosage de l'œstradiol par groupe aux visites inclusion et fin de traitement (V1), <i>distribution (A) et évolution (B)</i> .....	105
<b>Figure 22</b> – Carte des Centres de Lutte contre le Cancer utilisant ConSoRe.....	174
<b>Figure 23</b> – Exemple de requête réalisée sur ConSoRe.....	175
<b>Figure 24</b> – Exemple de vue synthétique proposée par ConSoRe pour un patient .....	176

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> – Classification BI-RADS pour la densité mammaire .....	42
<b>Tableau 2</b> – Classification ACR/BI-RADS.....	43
<b>Tableau 3</b> – Classification clinique TNM (cTNM).....	45
<b>Tableau 4</b> – Classification de Scarff Bloom et Richardson.....	46
<b>Tableau 5</b> – Partie « N » de la classification pathologique TNM (pTNM) .....	52
<b>Tableau 6</b> – Effets secondaires de la radiothérapie thoracique .....	56
<b>Tableau 7</b> - Systèmes d'évaluation de la réponse pathologique du cancer du sein à la chimiothérapie néo-adjuvante .....	61
<b>Tableau 8</b> – Critères de sélection de l'étude MENOCOR .....	89
<b>Tableau 9</b> – Objectifs et critères d'évaluation secondaires du protocole MENOCOR.....	91
<b>Tableau 10</b> - Données concernant les traitements par chimiothérapie .....	96
<b>Tableau 11</b> - Caractéristiques des patientes .....	98
<b>Tableau 12</b> - Score fonctionnel moyen à l'inclusion et la visite à 30 mois post-traitement ....	99
<b>Tableau 13</b> - Valeurs de l'AMH à l'inclusion et V1.....	101
<b>Tableau 14</b> - Moyennes estimées de l'AMH à l'inclusion et V1 .....	101
<b>Tableau 15</b> - Valeurs de FSH et œstradiol à l'inclusion et V1 .....	103
<b>Tableau 16</b> – Principales données recueillies dans la base de données TN_LUMIN .....	141

## ABRÉVIATIONS

A-DIVA	<i>Adult - Difficulty In Venous Access</i>
ACR	<i>American College of Radiology</i>
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADNtc	ADN tumoral circulant
AMH	Hormone Anti Mullerienne
ARC	Attaché de Recherche Clinique
AUC	<i>Area Under Curve</i>
BCY	<i>Breast Cancer Young women</i>
Bi-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BIQ	<i>Body Image Questionnaire</i>
BRCA	<i>Breast Cancer gene BRest Cancer susceptibility gene 1 et 2</i>
CCIS	Carcinome Canalaire <i>In Situ</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Carcinome Invasif
CINS	Carcinome Invasif Non Spécifique
CLI	Carcinome Lobulaire Invasif
CJP	Centre Jean PERRIN
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CSTN	Cancer du Sein Triple Négatif
CT	Chimiothérapie
CTA	Chimiothérapie Adjuvante
CTC	Cellules Tumoraes Circulantes
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTNA	Chimiothérapie Néo Adjuvante
DIU FIEC	Diplôme Inter Universitaire de Formation des Investigateurs des Essais Cliniques
DN	Douleurs Neuropathiques
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
eCRF	<i>electronic Case Report Form</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>

EVA	Echelle Visuelle Analogique
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
GnRH	<i>Gonadotrophin-Releasing Hormone</i>
Gy	Gray
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain
IA	Inhibiteurs Aromatase
IC	Intervalle de Confiance
IHC	Immuno Histo Chimie
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMOST	Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques
IP	Index Probabilistique
IQI	Intervalle Inter Quartile
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISEL	<i>Interpersonal Support Evaluation List</i>
ITT	Intention de Traiter
JED	Journées de l'Ecole Doctorale
LH	Hormone Lutéinisante
MCI	Ménopause Chimio-Induite
MOS	<i>Medical Outcomes Survey</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NLR	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte-Ratio</i>
NST	<i>No Special Type</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PACThe	Programme d'Accompagnement et de réhabilitation post-thérapeutique pour les femmes en rémission complète de cancer du sein en stations Thermales
PARP	Poly(ADP-ribose) polymérase
pCR	Réponse Complète pathologique

PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PD-1	<i>Programmed-Death-1</i>
PLR	<i>Platelet-to-Lymphocyte-Ratio</i>
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PP	<i>Per Protocol</i>
QLQ	<i>Quality of Life Questionnaire</i>
QLQ-BR23	<i>Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23</i>
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
RCB	<i>Residual Cancer Burden</i>
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RFID	<i>Radio Frequency IDentification</i>
RH	Récepteur Hormonal
RIV	Radiothérapie Interne Vectorisée
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RP	Récepteur à la Progestérone
SBR	Scarff-Bloom-Richardson
SF-36	Short Form 36
SISH/CISH/FISH	Hybridation <i>In Situ</i> argentique/chromogénique/en fluorescence
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TILs	Lymphocytes Infiltrant la Tumeur
UCA	Université Clermont Auvergne
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## Table des matières

1. Introduction .....	18
2. Analyse bibliographique.....	19
2.1. Le cancer du sein .....	19
2.1.1. Anatomie et physiologie.....	19
2.1.2. Cancérogénèse .....	23
2.1.3. L'épidémiologie.....	33
2.1.4. Les facteurs de risque.....	35
2.1.5. Le diagnostic.....	39
2.1.6. Les classifications moléculaires .....	46
2.1.7. La prise en charge.....	49
2.2. L'impact du cancer du sein sur la qualité de vie.....	70
2.2.1. L'impact psychologique et social .....	70
2.2.2. L'impact sur la santé sexuelle et reproductive .....	72
2.2.3. L'évaluation de la qualité de vie .....	75
2.3. Les biomarqueurs du cancer du sein triple négatif .....	77
2.3.1. Généralités sur le cancer du sein triple négatif et les biomarqueurs .....	77
2.3.2. Les biomarqueurs tissulaires .....	78
2.3.3. Les biomarqueurs circulants.....	80
2.3.4. Le lien entre les biomarqueurs de l'immunité locale et systémique .....	84
3. Travaux de recherche .....	85
3.1. Objectifs de la thèse .....	85
3.2. Qualité de vie.....	87
3.2.1. L'étude MENOCOR.....	87
3.2.2. L'étude AR GBS .....	110
3.3. Caractérisation biomoléculaire.....	118

3.3.1.	L'étude PERCEPTION .....	118
4.	Discussion et perspectives .....	133
5.	Conclusion.....	138
6.	Annexes.....	139
6.1.	Annexe n° 1 : Travaux collaboratifs dans le cancer du sein .....	139
6.1.1.	La base de données TN_LUMIN .....	139
6.1.2.	L'étude TISSUEKNOW .....	142
6.2.	Annexe n° 2 : Travaux collaboratifs dans les cancers gynécologiques.....	144
6.2.1.	Revue de la littérature sur le cancer de l'ovaire .....	144
6.2.2.	Revue de la littérature sur le cancer de l'endomètre.....	162
6.3.	Annexe n° 3 : Activités annexes .....	174
6.3.1.	La plateforme ConSoRe .....	174
6.3.2.	L'essai clinique DIVAPERF .....	190
6.3.3.	L'enseignement.....	202
6.4.	Annexe n° 4 : Communication scientifique.....	203
7.	Références.....	204

# 1. Introduction

Ma thèse s'inscrit dans la poursuite de ma formation en recherche clinique débutée en 2013 en Master Ingénierie pour la Santé et le Médicament de l'Université Joseph Fourier Grenoble I. Après 6 années d'expérience en tant que technicienne d'études cliniques, coordinatrice d'études et attachée de recherche clinique (ARC), j'ai eu l'opportunité de mener cette thèse après avoir travaillé un peu plus de 2 ans comme ARC au sein de la Division de Recherche Clinique du Centre Jean PERRIN (CJP). J'ai ainsi intégré l'UMR Inserm/Université Clermont Auvergne (UCA) « Imagerie Moléculaire et Stratégie Théranostique » (IMoST), dirigée par la Pr Elisabeth MIOT-NOIRAUT et plus précisément l'équipe de « Recherche translationnelle en imagerie fonctionnelle, radiopharmaceutiques et biomarqueurs » du Pr Florent CACHIN. Initiée en octobre 2021, ma thèse m'a permis d'étoffer ma formation en recherche clinique, dans le but de prétendre, à l'issue de celle-ci, à un poste de cheffe de projets en recherche clinique.

Le cancer du sein est un enjeu majeur de Santé Publique en raison de sa fréquence et de sa mortalité. En 2023, plus de 61 000 femmes ont, en effet, eu un diagnostic de cette maladie. De plus, l'hétérogénéité de cette pathologie rend complexe la prise en charge des patientes qui en sont atteintes.

Partant de ce constat, j'ai travaillé, au cours de ma thèse, sur plusieurs projets visant à améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein en tenant compte de leur qualité de vie ainsi que de la caractérisation biomoléculaire de leur tumeur. Pour parvenir à cet objectif, mon travail s'est articulé autour de trois projets de recherche clinique :

- La gestion, et la valorisation de l'analyse finale du projet **MENOCOR** (NCT02102568) étudiant l'impact de la ménopause chimio-induite sur la qualité de vie des femmes jeunes en âge de procréer,
- La conception du projet **AR-GBS** (NCT06512558) qui vise à mettre au point une technique de réalité augmentée dans le repérage préopératoire des lésions mammaires infracliniques,
- La gestion, l'analyse et la valorisation de l'analyse intermédiaire de l'étude **PERCEPTION** (NCT04068623) qui étudie la corrélation entre les éléments figurés du sang et l'infiltration lymphocytaire tumorale.

Ainsi, j'ai pu contribuer au titre de première auteure à la conception de 3 articles : l'analyse finale de l'étude MENOCOR (en cours de rédaction), l'analyse intermédiaire de l'étude PERCEPTION et l'article du protocole de l'étude AR-GBS.

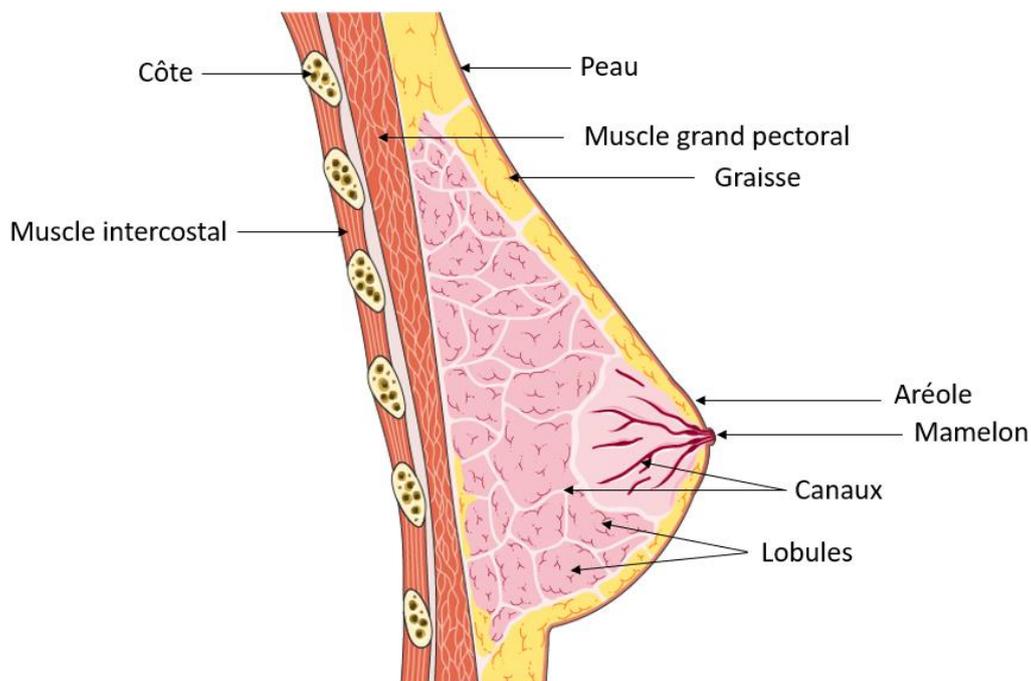
De plus, tout au long de mon parcours, j'ai eu l'opportunité de participer à plusieurs projets en collaboration avec des chercheurs et cliniciens. Ces travaux ainsi que les publications qui y sont liées sont disponibles en annexe n°1, 2 et 3.

## 2. Analyse bibliographique

### 2.1. Le cancer du sein

#### 2.1.1. Anatomie et physiologie

Le sein est un organe pair situé au niveau de la cage thoracique. Il repose sur le grand pectoral, un large muscle du thorax et s'étend verticalement jusqu'à la clavicule et horizontalement du bord du sternum jusqu'au creux axillaire (Alex 2020; Böcker, Hungermann, et Decker 2009; Pandya et Moore 2011).



**Figure 1** – Anatomie du sein

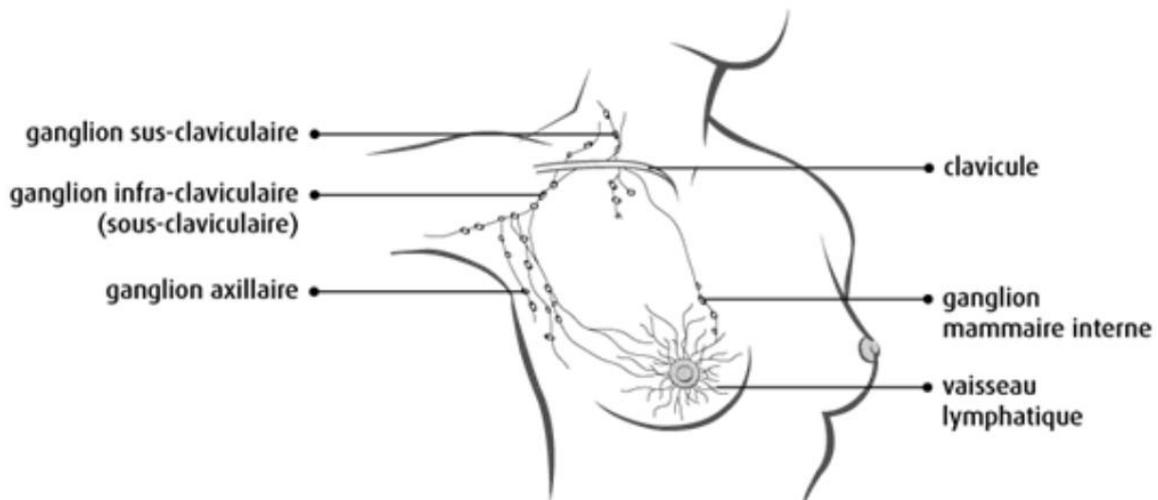
(Source personnelle, créée par Alexia GIRO d'après les images du site Smart Servier)

Bien que le sein joue un rôle important dans la féminité et l'image corporelle, sa fonction biologique primaire est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né (Akram et al. 2017; Chen et al. 2021; McGhee et Steele 2020). La structure du sein est complexe et chaque élément possède une fonction propre (Figure 1) :

- La **peau** du sein est fine et élastique et lui assure un soutien anatomique (Coltman 2017; McGhee et Steele 2020).
- Le **mamelon** est la partie saillante et pigmentée située au milieu de la face antérieure du sein. Il est composé d'un grand nombre de terminaisons nerveuses sensorielles, de glandes sébacées et apocrines ainsi que de tissus musculaires permettant de véhiculer le lait (Akram et al. 2017).
- L'**aréole** est la zone plus ou moins circulaire et pigmentée qui entoure le mamelon (Akram et al. 2017; McGhee et Steele 2020).
- Les **lobes** sont au nombre de 15 à 20 par sein et composés de lobules où le lait est produit par 10 à 100 alvéoles par lobule mature (Akram et al. 2017; McGhee et Steele 2020).
- Les **canaux galactophores** relient les parties structurelles et fonctionnelles du sein. Ils convergent vers le mamelon pour y acheminer le lait et s'élargissent pour former le sinus lactifère qui communique avec la surface du mamelon par le canal de collection (Akram et al. 2017).
- Le **tissu adipeux** entoure les lobes (McGhee et Steele 2020).
- Les **ligaments** sont constitués par de larges bandes de tissu conjonctif et permettent de soutenir les seins et ainsi de garder leur structure (McGhee et Steele 2020).
- Des **vaisseaux sanguins** assurent la vascularisation du sein. Le principal apport sanguin provient de l'artère mammaire interne, tandis qu'un tiers est fourni par les artères thoraciques latérales (Akram et al. 2017; Jesinger 2014).
- Des **vaisseaux lymphatiques** qui relient les ganglions lymphatiques entre eux, formant le système lymphatique. Leur rôle est de faire circuler la lymphe des tissus mammaires vers les ganglions afin qu'elle soit filtrée (Jesinger 2014).

Le système lymphatique est impliqué dans l'élimination de débris cellulaires et de déchets du métabolisme. Les ganglions impliqués dans le système lymphatique du sein sont illustrés sur la Figure 2. Ils se situent (Institut National du Cancer Anatomie du sein) :

- Dans le creux axillaire (ganglions axillaires) pour la plupart des régions du sein,
- De part et d'autre de la clavicule (ganglions sus-claviculaires et sous-claviculaires),
- Autour du sternum (ganglions mammaires internes).



**Figure 2** – Les ganglions lymphatiques

*Les ganglions lymphatiques du sein se situent au niveau des aisselles (axillaire), au niveau de la clavicule (sus et sous-claviculaires) et à l'intérieur du thorax.*

(Source : Société canadienne du cancer ([www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)))

Le sein subit de nombreux changements de taille, de forme et de fonction tout au long de la vie de la femme : pendant l'enfance, la puberté, la grossesse, l'allaitement, après l'allaitement et à la ménopause. Ces changements sont causés par le réseau complexe d'hormones sécrétées par le corps de la femme auxquelles le sein est sensible (Figure 3) (Akram et al. 2017; Chen et al. 2021; Hilton 2018; McGhee et Steele 2020; J. Russo et al. 2001).

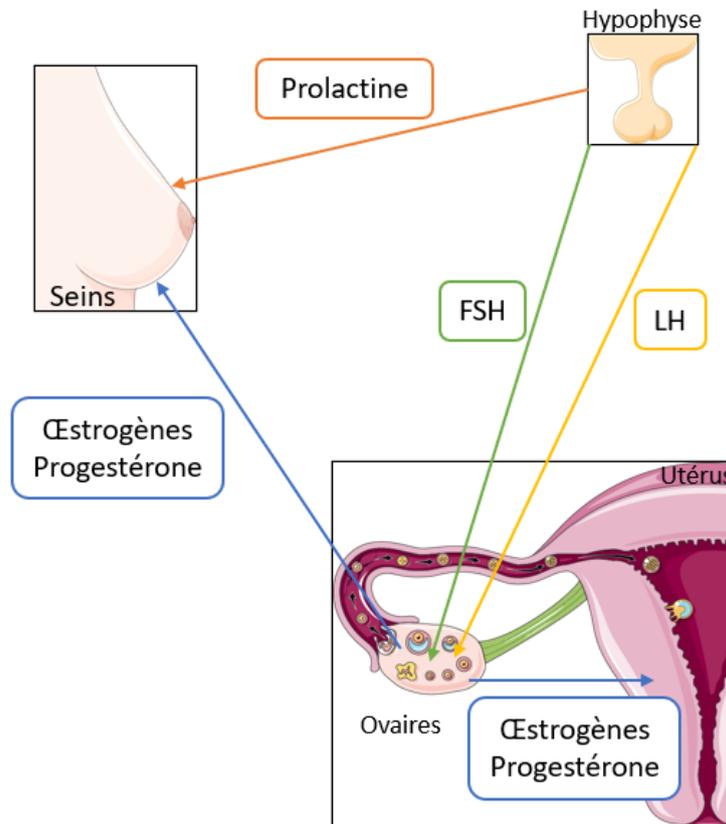
Les **hormones hypophysaires** sont produites par l'hypophyse, une glande de petite taille située à la base du cerveau :

- **L'hormone folliculostimulante (FSH)** est associée au cycle menstruel et à la maturation des follicules ovariens chez la femme, en effet, l'augmentation de son taux au milieu du cycle conduit à l'ovulation. De plus, elle stimule la production des hormones sexuelles par les ovaires (Gonadotropins 2012; Oduwole 2021; Recchia et al. 2021).

- **L'hormone lutéinisante (LH)** est associée à l'ovulation chez la femme : sa sécrétion est cyclique avec une augmentation au début de cycle menstruel puis un pic important au milieu du cycle, c'est-à-dire au moment de l'ovulation qui déclenche la production de progestérone. Une baisse en fin de cycle déclenche les menstruations. La LH participe également à la maturation des follicules ovariens et favorise leur production d'hormones (Gonadotropins 2012; Oduwole 2021).
- La **prolactine** est une hormone peptidique dont la production est stimulée par les œstrogènes. Elle permet la croissance des glandes mammaires et stimule la production de lait (Alex 2020; Freeman et al. 2000; Jesinger 2014).

Les **hormones sexuelles** fabriquées par les ovaires sont les hormones stéroïdiennes majeures qui interviennent dans la régulation des fonctions biologiques, incluant le développement des organes sexuels, la grossesse, la densité osseuse et le système cardiovasculaire :

- Les **œstrogènes** se fixent sur les récepteurs aux œstrogènes (RO) situés sur les cellules épithéliales du sein. Cette liaison régule l'expression des gènes spécifiques pour favoriser la prolifération et la différenciation du tissu épithélial (J. Russo et al. 2001). Les œstrogènes permettent notamment le développement des seins au moment de la puberté (Jesinger 2014) avec l'élongation et la ramification des canaux, formant ainsi un réseau élaboré de canaux (Chen et al. 2021; Z. Li et al. 2022). Elles sont également impliquées dans l'assouplissement des tissus et l'augmentation du volume sanguin lors de la grossesse (Alex 2020; Hilton 2018; Institut National du Cancer Anatomie du sein; Nussey et Whitehead 2001).
- La **progestérone** agit avec les œstrogènes pour réguler le développement des seins par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques sur les cellules épithéliales (J. Russo et al. 2001). Elle joue notamment un rôle dans la différenciation des cellules du sein et stimule la formation d'amas alvéolaires (Chen et al. 2021; Li et al. 2022). Elle est également impliquée dans le cycle menstruel avec un pic pendant la phase lutéale permettant de préparer l'utérus à une éventuelle grossesse (densification et développement de la vascularisation de la muqueuse) et d'augmenter la taille des lobules (Hilton 2018; Institut National du Cancer Anatomie du sein; Li et al. 2022; Nussey et Whitehead 2001).



**Figure 3** – Schéma simplifié de l'action des hormones hypophysaires et sexuelles (Source personnelle, créée par Alexia GIRO d'après les images du site Smart Servier)

### 2.1.2. Cancérogénèse

#### A. Définitions

La cancérogénèse est l'ensemble des processus par lesquels les cellules saines se transforment en cellules cancéreuses. Elle est influencée par de multiples facteurs comme l'exposition à des produits chimiques, des mutations sur les oncogènes et anti-oncogènes ainsi que la régulation ou l'activité discordante de plusieurs voies de signalisation essentielles à l'homéostasie cellulaire normale (Patterson et al. 2018). Le mécanisme principal de la cancérogénèse implique l'hyperméthylation (inactivation) des anti-oncogènes et l'hypométhylation (forte expression) des oncogènes (Lubecka et al. 2016; Wu et Chu 2021).

Les **anti-oncogènes** jouent un rôle important dans la croissance normale et la différenciation des cellules, inhibant le développement du cancer. La perte de leur expression normale peut conduire au développement d'une tumeur maligne. Pour que ces gènes soient complètement inactivés, les 2 allèles doivent être mutés ou inactivés (Kontomanolis et al. 2020).

Les **oncogènes** sont des formes activées des gènes normaux appelés proto-oncogènes (Kontomanolis et al. 2020; Patterson et al. 2018). Une seule copie du gène doit subir une mutation pour que celui-ci soit activé, on parle de mutation dominante. On distingue plusieurs catégories d'oncogènes (Patterson et al. 2018) :

- Les récepteurs tyrosine qui régulent la croissance et la différenciation ;
- Les tyrosines kinases cytoplasmiques qui régulent la prolifération, la différenciation, la migration et l'évolution des cellules ;
- Les sérine/thréonine kinases impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, la prolifération, la différenciation, l'apoptose et la survie ;
- Les enzymes de la guanosine triphosphate liées à la membrane qui régulent la prolifération cellulaire ;
- Des facteurs de transcription qui régulent indirectement la prolifération cellulaire.

L'accumulation excessive de cellules accompagnée de modifications de l'organisation tissulaire, conduit à la formation de tumeurs (Sonnenschein et Soto 2016).

Les tumeurs bénignes se caractérisent par des contours bien délimités et sont composées de cellules différenciées, semblables aux cellules normales du tissu. Elles ont une croissance lente et sont de bon pronostic (Institut National du Cancer Les maladies du sein; Sonnenschein et Soto 2016; Valet et Narbonne 2022).

En revanche, les tumeurs malignes sont composées de cellules peu différenciées avec des contours mal définis et une croissance rapide. Elles sont également capables d'envahir les tissus adjacents voire les organes proches ou distants tout en conservant les caractéristiques phénotypiques de la tumeur primaire (Sonnenschein et Soto 2016).

### B. Les mécanismes

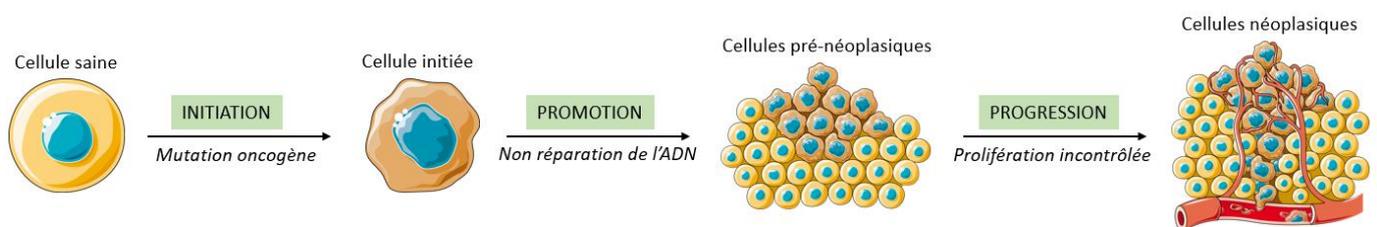
L'étude des oncogènes a permis de révéler plusieurs types d'activation pouvant correspondre à plusieurs étapes de la cancérogénèse. La survenue d'un ou de plusieurs de ces mécanismes peut déclencher un cancer (Basu 2018; Patterson et al. 2018).

La cancérogénèse se compose de trois étapes successives : l'**initiation**, la **promotion** et la **progression** (Figure 4) (Basu 2018; Patterson et al. 2018).

Au cours de l'**initiation**, un oncogène ou un anti-oncogène peut subir une altération ou une mutation, soit spontanément, soit induite par l'exposition à un agent cancérigène. Ces altérations génétiques peuvent notamment entraîner une dérégulation des voies de signalisation associées à la prolifération, à la survie ou à la différenciation cellulaire. Cette étape repose sur un échappement au système de réparation des dommages de l'Acide Desoxyribo Nucléique (ADN) qui assure normalement le maintien de la stabilité du génome (Basu 2018; Jeggo, Pearl, et Carr 2016; Patterson et al. 2018; Weston et Harris 2003).

Puis, lors de la **promotion**, en l'absence de réparation de l'ADN, ces modifications peuvent entraîner des changements dans les gènes codés, amorçant ainsi la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Cette étape se situe entre la lésion pré-maligne créée par l'accumulation de cellules pré-néoplasiques et le développement de cellules mutées, aboutissant à un cancer invasif (Basu 2018; Patterson et al. 2018).

Enfin, la **progression** est l'étape finale de la transformation des tumeurs bénignes en tumeurs malignes et invasives. Elle est provoquée par l'accumulation de changements dont la prolifération cellulaire accrue. Ceci implique l'augmentation rapide de la taille de la tumeur dont les cellules acquièrent un potentiel invasif et métastatique permettant la migration de cellules cancéreuses vers un site secondaire (Basu 2018). C'est ainsi que les tumeurs bénignes peuvent dégénérer en tumeurs cancéreuses.



**Figure 4** – Schéma simplifié de la cancérogénèse

*La cancérogénèse se divise en plusieurs étapes clés : 1) la phase d'initiation : des mutations d'oncogènes et/ou de gènes suppresseurs de tumeur sont favorisées par des agents mutagènes ou apparaissent spontanément, 2) la phase de promotion qui permet l'accumulation des mutations, et ainsi favorise la stimulation de la prolifération et l'inhibition de l'apoptose, et 3) la phase de progression qui amène au développement de métastases.*

(Source personnelle, créée par Alexia GIRO d'après les images du site Smart Servier)

La croissance tumorale induit des changements métaboliques. Par exemple, la tumeur peut utiliser de nombreux substrats afin d'acquérir suffisamment d'énergie, privant ainsi les cellules saines environnantes d'une partie de leur énergie vitale et de nutriments. De nouveaux vaisseaux sanguins sont formés par **angiogenèse** pour fournir plus d'oxygène et de nutriments à la tumeur. Ce mécanisme est régulé par des facteurs de croissance comme le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor). Pendant leur développement, les tumeurs poursuivent leur croissance et continuent de subir différentes mutations qui les rendent plus complexes, elles deviennent alors plus agressives et commencent à migrer et envahir les membranes cellulaires pour créer par la suite, des métastases dans d'autres organes en passant dans les vaisseaux sanguins (Basu 2018; Patterson et al. 2018).

### C. Les classifications des cancers

D'un point de vue **histologique**, les cancers sont classés en plusieurs catégories (Institut National du Cancer Types et stades des cancers; Sonnenschein et Soto 2016) :

- Les cancers d'origine épithéliale ou *carcinomes*, qui représentent environ 90% des tumeurs. Ce groupe comprend les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et autres types de cancers dérivant des cellules épithéliales.
- Les cancers d'origine conjonctive, comme les *sarcomes* qui se développent à partir des tissus conjonctifs (os, cartilages, tissus adipeux, etc.)
- Les *lymphomes et leucémies* qui se développent à partir des tissus hématopoïétiques et du sang.

Sur le plan **étiologique**, ils se répartissent en deux groupes principaux (ACOG Committee 2019; Al-Bakir et Gabra 2014; Sonnenschein et Soto 2016; Yoshida 2021) :

- Les cancers *sporadiques* qui ne sont pas d'origine génétique et sont les plus fréquents.
- Les cancers héréditaires et familiaux :
  - Les cancers héréditaires sont causés par des mutations génétiques spécifiques héritées. Ils affectent le plus souvent les jeunes patients porteurs de ces mutations.
  - Les cancers familiaux résultent de combinaisons complexes de facteurs génétiques partiellement partagés et de facteurs environnementaux communs au sein d'une famille.

#### D. Les caractéristiques des cellules tumorales

Hanahan et Weinberg décrivent les principales caractéristiques biologiques des cellules tumorales leur permettant de se multiplier et de donner naissance à une tumeur (Figure 5) (Hanahan et Weinberg 2000). Ils ont d'abord listé 6 capacités biologiques acquises durant le développement des tumeurs :

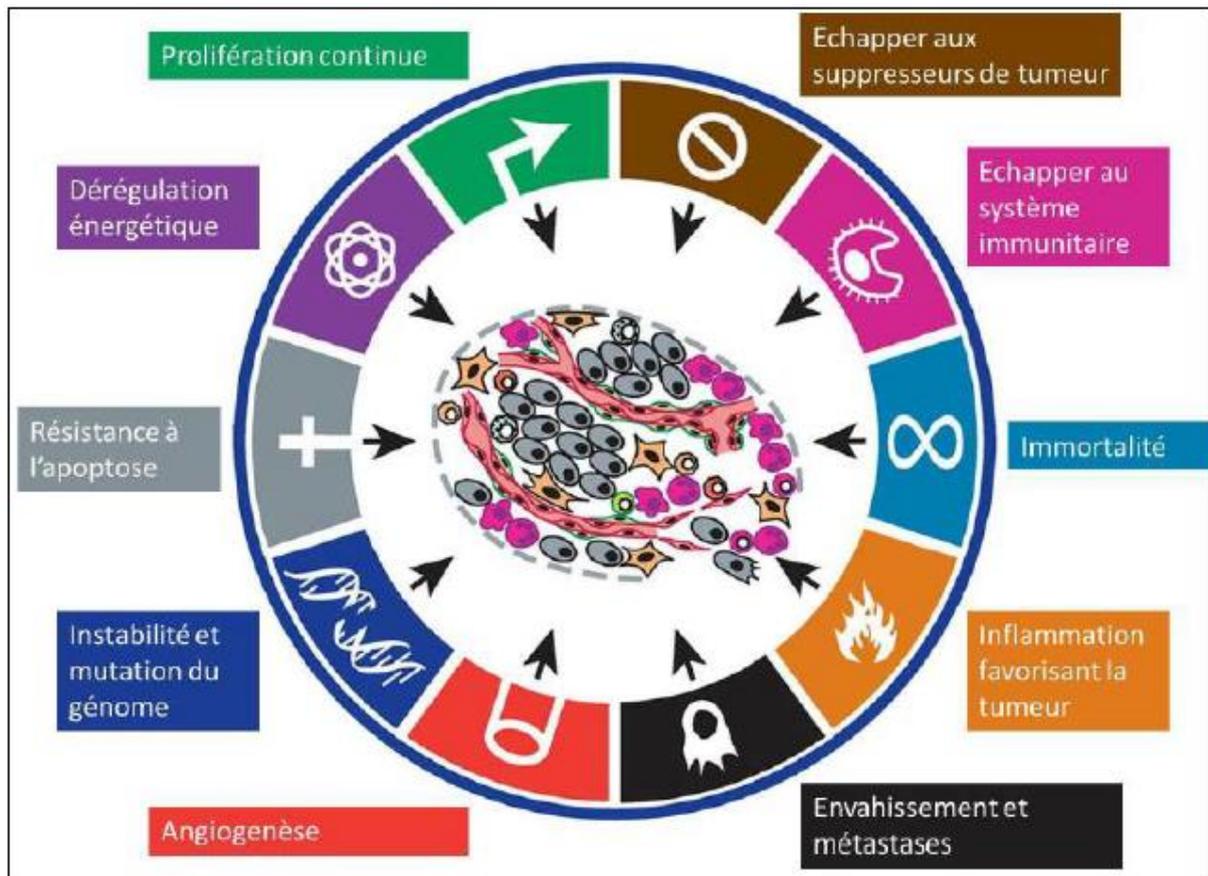
- **Maintien de la signalisation proliférative** : il s'agit de la principale caractéristique des cellules cancéreuses. Alors que le contrôle du cycle et de la division cellulaire régule la prolifération des cellules saines, les cellules cancéreuses dérèglent les signaux afin de maintenir une prolifération continue.
- **Echappement aux suppresseurs de tumeurs** : en plus de la capacité d'induire et maintenir la prolifération, les cellules cancéreuses doivent également contourner les mécanismes qui régulent négativement la prolifération cellulaire. Ces derniers dépendent de l'action des gènes suppresseurs de tumeur cités précédemment.
- **Résistance à l'apoptose** : la mort cellulaire programmée par apoptose consiste en la destruction d'une cellule en cas de stress et/ou de dommages importants subis. Ce mécanisme naturel et intrinsèque constitue une barrière naturelle au développement du cancer. L'expression de certaines protéines qui déclenchent l'apoptose est réduite voire inactivée dans les cellules cancéreuses pour augmenter leur capacité à survivre face aux stress et aux dommages qu'elles subissent en permanence et ainsi résister à l'apoptose.
- **Immortalité par réplication** : contrairement aux cellules normales qui sont limitées dans le nombre de cycles successifs de croissance et de division cellulaire, les cellules cancéreuses ont un potentiel de réplication illimité, leur permettant de générer des tumeurs macroscopiques.
- **Induction de l'angiogenèse** : comme les tissus normaux, les tumeurs ont besoin de nutriments et d'oxygène issus des vaisseaux sanguins pour survivre. L'angiogenèse est un processus qui permet la création de nouveaux vaisseaux depuis un réseau préexistant et permet donc à la tumeur d'être approvisionnée en nutriments. Les cellules cancéreuses sont capables de provoquer l'angiogenèse, notamment par la production et la sécrétion des facteurs de croissance de l'endothélium.
- **Envahissement et métastases** : en plus de l'apport en nutriment, les vaisseaux sanguins jouent un rôle important dans la migration des cellules tumorales vers

d'autres sites. Les cellules cancéreuses acquièrent en effet la capacité d'envahir les tissus environnants ainsi que les organes distants pour former des métastases.

Par la suite, 4 nouvelles caractéristiques ont été ajoutées en 2011 (Hanahan et Weinberg 2011) : la **reprogrammation du métabolisme énergétique** et **l'échappement au système immunitaire** ainsi que **l'instabilité et l'accumulation des mutations du génome** et **l'inflammation** favorisant la tumeur. En effet, les caractéristiques du cancer qui permettent aux cellules cancéreuses de survivre, de proliférer et de se disséminer reposent sur ces caractéristiques favorables.

La plus importante est le développement de l'instabilité génomique dans les cellules cancéreuses. En effet, celles-ci détournent les systèmes de surveillance et ainsi évitent les mécanismes de réparation de l'ADN. Cette instabilité génomique et l'accumulation de mutations aléatoires favorisent l'apparition de mutations au sein d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. Il en résulte un désordre cellulaire, une homéostasie perdue et une prolifération incontrôlée. La deuxième caractéristique primordiale concerne l'état inflammatoire des cellules cancéreuses. Elles détournent les mécanismes inflammatoires de cellules du système immunitaire pour promouvoir la progression de la tumeur.

Enfin, depuis les années 2000, de plus en plus d'études mettent en évidence un lien entre le cancer et l'inflammation. En effet, l'inflammation chronique peut favoriser la cancérogénèse en stimulant la prolifération, la survie et la migration des cellules. Les cellules impliquées dans l'inflammation fournissent aux cellules cancéreuses des molécules telles que des facteurs de croissance ou des enzymes favorisant l'ensemble des 6 caractéristiques précédemment décrites (Colotta et al. 2009; DeNardo, Andreu, et Coussens 2010; Grivennikov, Greten, et Karin 2010; Karnoub et Weinberg 2007; Qian et Pollard 2010).



**Figure 5** – Les grandes caractéristiques des cellules tumorales

*Hanahan et Weinberg ont organisé la complexité de la biologie du cancer en six caractéristiques principales (autosuffisance en signaux de croissance, insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance, capacité à échapper à l'apoptose, potentiel de réplication illimitée, angiogenèse soutenue, invasion des tissus et métastases) auxquelles ont été ajoutées en 2010 quatre nouvelles caractéristiques (la reprogrammation du métabolisme énergétique, l'échappement au système immunitaire, l'instabilité du génome, et l'inflammation favorisant les tumeurs).*

(Source : Hanahan et Weinberg 2011, Cell. Traduit en français)

#### E. La formation du cancer du sein

Le cancer du sein se caractérise par **une croissance et une prolifération anormales** des cellules mammaires. Ces modifications sont causées par de multiples changements dans le matériel génétique et l'expression des gènes, permettant à des cellules de se diviser rapidement et de manière anarchique pour former une tumeur maligne appelée carcinome (Gilead-Ebiegberi et al. 2017; Winters et al. 2017).

Dans le cas du cancer du sein, ce sont le plus souvent les cellules épithéliales qui constituent les canaux et les lobules de la glande mammaire qui forment une masse maligne appelée adénocarcinome. Il s'agit de la forme la plus courante des cancers du sein (Makki 2015; Sonnenschein et Soto 2016).

Le principal point de départ des tumeurs mammaires est l'hyperprolifération canalaire qui se développe en une tumeur bénigne ou en adénocarcinome. Ce développement intervient après stimulation par différents facteurs cancérogènes, notamment les facteurs hormonaux endogènes (nulliparité, puberté précoce, etc.) et exogènes (contraception, traitement hormonaux substitutifs, etc.) (Sun et al. 2017). En effet, un grand nombre de voies et processus qui sont dérégulés dans le cancer du sein sont liés à ceux qui contrôlent le développement et le remodelage normaux de la glande mammaire, ce qui rend le tissu mammaire particulièrement sensible au développement de cancers (Chen et al. 2021; Gilead-Ebiegberi et al. 2017; J. Russo et al. 2001). Par exemple, la division cellulaire, stimulée par les œstrogènes, est continue et peut augmenter le risque de dommages à l'ADN permanents dans les cellules du sein (Gilead-Ebiegberi et al. 2017; Hilton 2018).

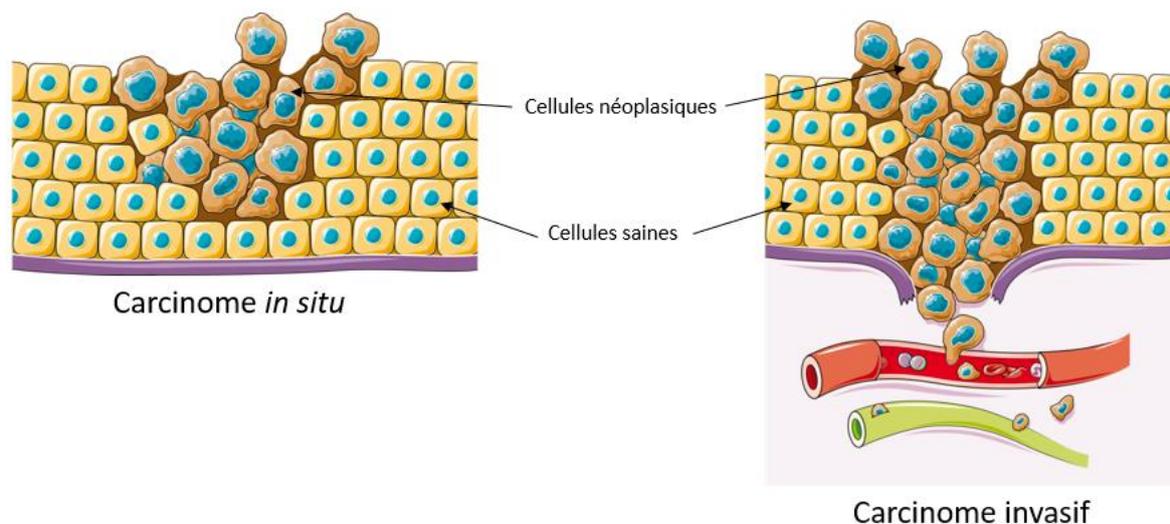
De plus, les cellules mammaires ne sont pas totalement matures chez les femmes tant qu'elles n'ont pas eu de grossesse menée à terme. Dans les glandes mammaires en développement, les carcinogènes environnementaux se lient plus fortement à l'ADN des cellules mammaires, et ces dernières sont moins efficaces pour réparer l'ADN par rapport aux cellules de glandes mammaires développées ou matures. En effet, pendant le développement mammaire, la prolifération cellulaire accrue augmente le risque de dommages à l'ADN. De plus, les cellules sont plus sensibles à l'influence de l'exposition hormonale (Gilead-Ebiegberi et al. 2017; Russo et al. 2001).

D'autre part, les lésions précancéreuses et les tumeurs mammaires présentent une augmentation de la proportion des cellules en prolifération exprimant des récepteurs aux hormones au cours de la cancérogénèse. Les hormones stéroïdiennes jouent donc un rôle important dans le développement du cancer du sein et sa progression. Certains cancers du sein sont effectivement provoqués par des cellules dont la multiplication est favorisée par les hormones sexuelles féminines : les œstrogènes et la progestérone. Ce sont les cancers du sein dits **hormonodépendants ou hormonosensibles** (Li et al. 2022).

On parle de **carcinome *in situ*** lorsque les cellules cancéreuses restent dans le tissu d'origine (Akram et al. 2017). Environ 80% des carcinomes *in situ* surviennent dans les canaux, ils sont appelés **carcinome canalaire *in situ*** (CCIS). Ces derniers représentent environ 25% de tous les

carcinomes mammaires (Burstein et al. 2004; Institut National du Cancer Les maladies du sein; Schnitt 2021).

Lorsque les cellules qui se trouvent à l'intérieur des canaux traversent la membrane basale pour envahir les tissus environnants, on parle alors de **carcinome infiltrant ou invasif**. Celui-ci peut atteindre les ganglions lymphatiques et la circulation sanguine pour donner des métastases (Akram et al. 2017; Institut National du Cancer Les maladies du sein), en particulier aux os, au foie, aux poumons et au cerveau (Figure 6) (Sun et al. 2017).



**Figure 6** – Schéma simplifié de la différence entre un carcinome *in situ* et invasif (Source personnelle, créée par Alexia GIRO d'après les images du site Smart Servier)

Environ 85 % des carcinomes invasifs se forment à partir des cellules canalaire. Lorsque ces cellules ne présentent pas de caractéristiques particulières de différenciation, on parle de **carcinome invasif non spécifique (CINS)** (Cserni 2020; Sinn et Kreipe 2013). Le CINS représente environ 75% de tous les carcinomes mammaires invasifs (Makki 2015). Les carcinomes lobulaires invasifs, quant à eux, représentent 5 à 15% des adénocarcinomes infiltrants (Limaiem, Khan, et Lotfollahzadeh 2023; Sokolova et Lakhani 2021).

#### F. Les formes rares du cancer du sein

Le cancer du sein inflammatoire est une forme rare et agressive qui représente 2 à 4% des cancers du sein (Chippa et Barazi 2023; van-Uden et al. 2015). D'autres formes rares de carcinomes mammaires, moins fréquentes, existent :

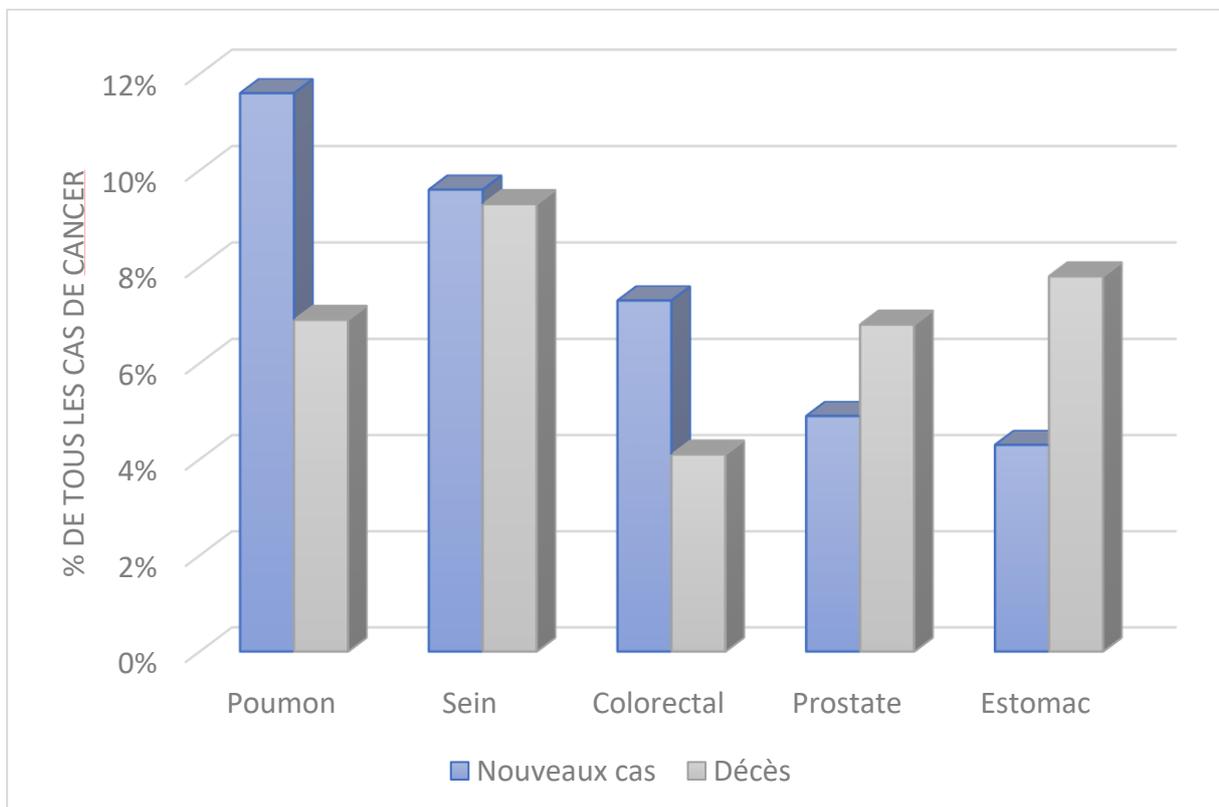
- Le carcinome **mucineux** ou colloïde représente 2% des cancers du sein infiltrants. Il se développe principalement chez les femmes de 60 à 70 ans et a un meilleur pronostic que les autres types de carcinomes infiltrants. Son nom vient de la présence de cellules cancéreuses qui produisent et sécrètent du mucus (Joneja et Palazzo 2022; Limaiem et Ahmad 2023; Marrazzo et al. 2019; Roux et al. 2019).
- Le carcinome **papillaire** représente 1 à 2% des cancers du sein. Il touche principalement des femmes âgées et est de bon pronostic (McKinnon et Xiao 2015).
- Le carcinome **médullaire** représente environ 1% des cancers du sein invasifs. Cette forme de cancer du sein est généralement diagnostiquée chez les femmes de moins de 50 ans et est de bon pronostic. La tumeur est caractérisée par des contours bien délimités et une infiltration lymphocytaire importante (Limaiem et Mlika 2023a).
- Le carcinome **tubuleux** représente 1% à 4% des cancers du sein infiltrants. Ce cancer du sein invasif au pronostic favorable, a tendance à être de petite taille et diagnostiqué chez les femmes de 55 ans et plus (Limaiem et Mlika 2023b; Roux et al. 2019).
- Le carcinome **neuroendocrine** représente 2% des cancers du sein. Il touche principalement les femmes ménopausées et présente un pronostic défavorable (Irelli et al. 2020; Rosen et Gattuso 2017).
- Le carcinome **métaplasique** est une forme rare, hétérogène et très agressive. Il se distingue par une croissance rapide et un mauvais pronostic (McKinnon et Xiao 2015; Thomas et al. 2023).

Bien que les carcinomes soient la forme la plus courante des cancers du sein, d'autres formes existent. Les sarcomes, par exemple, qui se développent à partir des tissus mésenchymateux, représentent moins d'1% des cancers du sein et 5% de tous les sarcomes (Al-Wiswasy et al. 2021; Lim et al. 2016).

La **maladie de Paget** touche principalement les femmes ménopausées et représente 1 à 4% des cancers du sein. Il s'agit le plus souvent d'un cancer non invasif qui se traduit par des lésions du mamelon ressemblant à de l'eczéma (rougeurs, plaies, suintements, croûtes, etc.) qui ne guérissent pas. Le traitement principal de la maladie de Paget est la chirurgie (Hudson-Phillips et al. 2023; Yasir, Khan, et Lotfollahzadeh 2023).

### 2.1.3. L'épidémiologie

En 2020, le cancer du sein avait surpassé le cancer du poumon en devenant le plus diagnostiqué dans le monde avec 2,3 millions de nouveaux cas, représentant 11,7% du nombre total de cancers diagnostiqués. Toutefois, selon les statistiques de 2022, il est redevenu le **2<sup>ème</sup> cancer le plus diagnostiqué** avec le même nombre de nouveaux cas, représentant cette fois-ci 11,6% du nombre total de nouveaux cas. Concernant la mortalité, il est passé de la 5<sup>ème</sup> à la 4<sup>ème</sup> place des causes de décès par cancer avec 666 000 recensés en 2022 (6,9%) de tous les décès liés au cancer contre 685 000 décès recensés en 2020. Il reste cependant **la première cause de décès par cancer chez les femmes** (Figure 7) (Freddie Bray et al. 2024; Sung et al. 2021).



**Figure 7 – Mortalité et incidence des cancers les plus meurtriers dans le monde** (Source personnelle, créée par Alexia GIRO, d'après les valeurs issues de Sung et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA Cancer J Clin 2021 May;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.)

Le taux d'incidence est plus élevé dans les pays développés que dans les pays en voie de développement avec 54,1 vs 30,8 pour 100 000 respectivement. Cette différence peut être

expliquée par le dépistage massif ainsi que par la prévalence plus élevée de certains facteurs de risque liés soit au mode de vie (la consommation d'alcool et de tabac, le surpoids, le manque d'activité physique) et des facteurs de risque hormonaux comme un âge de puberté précoce, peu d'enfants, moins d'allaitement (Akram et al. 2017; Freddie Bray et al. 2024; Sung et al. 2021). A l'inverse, le taux de décès est plus élevé dans les pays en voie de développement avec 15,3 décès pour 100 000 contre 11,3 dans les pays développés. Cette différence peut être attribuée au diagnostic précoce permis par le dépistage systématique ainsi que l'accès aux nouveaux traitements dans les pays développés (Akram et al. 2017; Freddie Bray et al. 2024; Sung et al. 2021).

En France, le cancer du sein est **le plus fréquent chez les femmes** devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. L'Institut National du Cancer a recensé 61 214 nouveaux cas en France métropolitaine en 2023. Le taux d'incidence a presque doublé entre 1990 et 2018 bien que cette progression soit moins importante depuis 2010 (Institut National du Cancer Le cancer du sein). Le taux de décès a quant à lui diminué entre 2010 et 2018 pour atteindre 12 146 décès en 2018. La survie à 5 ans est stable à 87%, de même que la survie à 10 ans qui est de 76% (Institut National du Cancer Le cancer du sein). Les hommes aussi peuvent souffrir d'un cancer du sein même s'ils représentent moins de 1% des cas diagnostiqués (Institut National du Cancer Cancer du sein chez l'homme).

Le cancer du sein est une maladie néoplasique fréquemment diagnostiquée chez les femmes au moment de la ménopause (Gilead-Ebiegberi et al. 2017). L'âge médian au diagnostic en France est en effet de 64 ans (Institut National du Cancer Le cancer du sein). Cependant, environ 10% des cancers du sein se manifestent chez les femmes âgées de moins de 35 ans et près de 20% avant 50 ans (Institut National du Cancer Facteurs de risque). Contrairement à l'incidence chez les femmes de plus de 50 ans qui est stable, elle a augmenté chez les femmes jeunes depuis les années 1990, faisant du cancer du sein la pathologie la plus fréquente dans cette population (Radecka et Litwiniuk 2016; Sopik 2021; Tesch et Partridge 2022; Zhu et al. 2023).

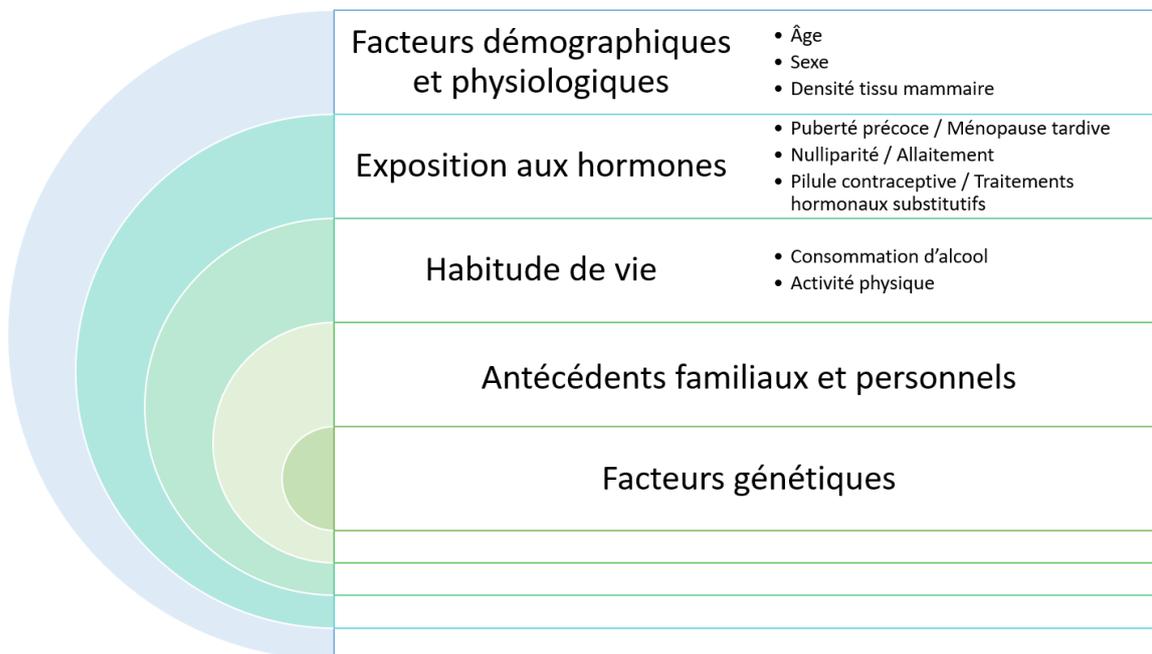
Les **femmes jeunes** constituent une sous-population de patientes atteintes d'un cancer du sein avec des caractéristiques histopathologiques de la tumeur distinctes, un pronostic et une survie différents. En effet, les femmes jeunes sont plus susceptibles de présenter une maladie

plus agressive, des tumeurs de plus grande taille, de plus haut grade et majoritairement triple négatif. Leur pronostic est donc habituellement moins bon que celui des femmes plus âgées (Radecka et Litwiniuk 2016; Razeti et al. 2023; Zhu et al. 2023).

Bien qu’il existe un nombre limité de données concernant spécifiquement les femmes jeunes, la recherche concernant cette population augmente, permettant l’élaboration de recommandations internationales dédiées à cette population (Paluch-Shimon et al. 2020; Tesch et Partridge 2022; Zhu et al. 2023).

#### 2.1.4. Les facteurs de risque

Il existe de nombreux facteurs de risque de survenue d’un cancer du sein comme les facteurs démographiques et cliniques, l’exposition aux hormones, les antécédents familiaux, les habitudes de vie et les mutations génétiques qui peuvent augmenter la possibilité de développer un cancer du sein (figure 8) (Sun et al. 2017).



**Figure 8** – Les facteurs de risque du cancer du sein  
(Source personnelle, crée par Alexia GIRO)

### A. Les facteurs démographiques et cliniques

La plupart des cancers du sein surviennent chez les **femmes** avec un taux d'incidence 100 fois plus élevé que chez les hommes. Parmi les femmes, ce sont les plus **âgées** qui ont le risque le plus élevé (Sun et al. 2017; Winters et al. 2017). En effet, près de 50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans et environ 28% sont diagnostiqués après 69 ans (Institut National du Cancer Facteurs de risque).

La **densité du tissu mammaire** est également un facteur de risque important. Elle reflète la quantité relative de tissu glandulaire et conjonctif par rapport au tissu adipeux. Les femmes avec des seins denses, ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein comparé aux femmes du même âge avec moins de tissu dense (Bell 2020; Bodewes et al. 2022; Nazari et Mukherjee 2018).

### B. Les facteurs hormonaux

Le **temps d'exposition aux hormones**, œstrogènes et progestérone, est un facteur de risque majeur du cancer du sein (Farkas et Nattinger 2023; Z. Li et al. 2022; Sun et al. 2017; Trabert et al. 2019). La durée de cette exposition est influencée par divers paramètres, notamment les facteurs liés à la reproduction.

La **puberté précoce** augmente le risque de cancer du sein. Chaque année de retard dans l'arrivée des premières règles diminue de 5% le risque de cancer du sein. De même, une **ménopause tardive**, c'est-à-dire après 50 ans, augmente le risque de cancer du sein en prolongeant l'exposition hormonale (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2012; Hilton 2018; Sun et al. 2017; Winters et al. 2017).

De plus, les femmes **nullipares** ont un risque plus élevé de développer un cancer par rapport aux femmes ayant eu au moins un enfant. Une première grossesse précoce, et l'**allaitement** prolongé diminuent le risque de développer un cancer du sein (Akram et al. 2017; Nelson et al. 2012; Poorolajal et al. 2021; Stordal 2022). L'effet de la multiparité est quant à lui controversé, bien que des études suggèrent une diminution du risque avec l'augmentation du nombre de grossesses (Sun et al. 2017; Winters et al. 2017).

L'utilisation des **traitements hormonaux substitutifs** (THS) pour traiter les signes climatériques est également considéré comme un facteur de risque (Narod 2011; Pizot et al. 2016). En effet,

leur utilisation induit une exposition aux hormones plus importante et donc un risque accru de développer un cancer du sein (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019; Narod 2011; Pizot et al. 2016).

Enfin, bien que les **pilules contraceptives** actuelles contiennent de faibles doses d'œstrogènes, un usage prolongé peut aussi augmenter le risque de cancer du sein (Kanadys et al. 2021; Sun et al. 2017).

### C. Les habitudes de vie

Les facteurs de risque liés aux habitudes de vie incluent l'Indice de Masse Corporelle (IMC), l'activité physique et la consommation d'alcool (Nelson et al. 2012).

Une faible **activité physique** et par conséquent l'**obésité** sont corrélées à un risque plus élevé de développer un cancer du sein (Peterson et Ligibel 2018; Winters et al. 2017). En effet, une activité physique régulière diminue le risque de nombreux cancers, y compris le cancer du sein. Elle permet en outre de réduire le taux d'insuline, renforcer le système immunitaire et produire un effet anti-inflammatoire (de-Boer et al. 2017; Kamińska et al. 2015; Nelson et al. 2012).

La **consommation d'alcool** est également un facteur de risque dans le cancer du sein (Akram et al. 2017; Freudenheim 2020; Starek-Świechowicz, Budziszewska, et Starek 2023). En effet, l'éthanol provoque du stress oxydatif, l'altération de la méthylation de l'ADN et de la destruction des cellules tumorales et l'ensemble de ces mécanismes induit la carcinogénèse (Freudenheim 2020; Starek-Świechowicz, Budziszewska, et Starek 2023).

### D. Les antécédents familiaux et personnels

Une **histoire personnelle**, que ce soit d'un cancer invasif ou *in situ*, augmente le risque de développer un cancer du sein invasif dans le sein controlatéral (Akram et al. 2017).

Presque un quart des cancers du sein sont liés à des **antécédents familiaux** (Sun et al. 2017). Ce risque associé est fortement augmenté chez les femmes dont la mère et/ou la sœur sont atteintes d'un cancer surtout si le diagnostic a été posé à un jeune âge (Akram et al. 2017; Nelson et al. 2012; Sun et al. 2017).

## E. Les facteurs génétiques

Environ 30 % des cancers du sein sont associés à des **modifications épigénétiques**, en particulier la méthylation de l'ADN (Wu et Chu 2021). Les recherches conduites jusqu'à présent ont permis d'identifier des gènes dont une fonction anormale est associée à un risque augmenté de cancer du sein (Gilead-Ebiegberi et al. 2017).

En particulier, les **anti-oncogènes** sont essentiels pour la physiologie normale : ils sont responsables de la régulation et l'inhibition de la croissance cellulaire ainsi que de la prolifération. Les protéines synthétisées par ces gènes sont impliquées dans la réparation de l'ADN en initiant l'apoptose, bloquant l'adhésion des cellules tumorales et empêchant les métastases. Des mutations sur ces gènes conduisent à des protéines dysfonctionnelles et donc inefficaces (Tan et al. 2021; Winters et al. 2017).

Par exemple, durant la puberté, l'épithélium du sein, sous l'influence des œstrogènes, subit une répllication et une prolifération cellulaires rapides. A ce moment-là, les mécanismes de réparation de l'ADN ne peuvent pas réparer tous les dommages causés à l'ADN, les cellules concernées sont alors éliminées par apoptose. Certaines cellules avec des dommages à l'ADN peuvent cependant échapper à la mort cellulaire et des protéines basées sur l'ADN muté sont alors produites. Une partie de ces protéines sont responsables de l'activation du point de contrôle du cycle cellulaire qui peut par conséquence, être dérégulé et permettre à la cellule de le contourner pour échapper à la mort cellulaire et subir une prolifération incontrôlée (Winters et al. 2017).

Parmi eux, **BRCA1 et BRCA2 (Breast Cancer susceptibility gene 1 et 2)** sont les plus fréquents. Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs dans une cellule normale, responsables de la réparation de l'ADN. Des mutations sur ces gènes sont associées à une perte de la fonction de réparation de l'ADN (Gilead-Ebiegberi et al. 2017; Sun et al. 2017; Winters et al. 2017). Ils peuvent être responsables du développement du cancer du sein et/ou de l'ovaire (Winters et al. 2017). En effet, les mutations des gènes *BRCA* sont associées à un risque accru de cancer du sein dans environ 60 à 72% des femmes porteuses de cette mutation (Gilead-Ebiegberi et al. 2017). De plus, les femmes porteuses de ces mutations sont plus sujettes à développer un cancer à l'âge de 70 ans comparé à la population générale : 57-65% avec *BRCA1* et 45-49% avec *BRCA2* (Sun et al. 2017; Winters et al. 2017).

Ces mutations peuvent survenir par un processus héréditaire ou sporadique conduisant à la malignité (Winters et al. 2017). Les cancers du sein associés à une mutation *BRCA2* sont plus souvent de haut grade, canaux infiltrants avec un phénotype luminal (Sun et al. 2017). *BRCA1* et *BRCA2* sont responsables de 45% des cancers du sein héréditaires (Malhotra et al. 2020).

Les risques potentiels de mutations *BRCA* néfastes incluent le diagnostic du cancer du sein avant 50 ans, une maladie bilatérale, la présence d'un cancer du sein et l'ovaire concomitants, la présence d'un cancer du sein chez au moins un homme dans la famille ou plusieurs cas de cancers du sein. Il est conseillé aux femmes qui ont au moins un membre de leur famille diagnostiqué et traité pour un cancer du sein ou de l'ovaire lié à *BRCA* de réaliser un test génétique (Winters et al. 2017).

#### 2.1.5. Le diagnostic

Le diagnostic du cancer du sein repose premièrement sur une évaluation clinique réalisée par un médecin puis par un examen d'imagerie et enfin une analyse anatomopathologique.

##### A. Les programmes de dépistage

Les programmes de **dépistage organisé** visent à réduire la mortalité en détectant précocement le cancer du sein facilitant et l'accès à un traitement efficace. La mammographie est largement recommandée pour cette détection précoce (Qaseem et al. 2019).

En accord avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les femmes âgées de **50 à 69 ans** doivent réaliser une **mammographie tous les 2 ans**, avec une recommandation également pour les femmes de 70 à 75 ans (World Health Organization 2014). En France, ce principe est mis en œuvre à travers un programme national de dépistage organisé, ciblant les femmes âgées de 50 à 74 ans. Celles-ci sont invitées à réaliser une mammographie et un examen clinique des seins tous les 2 ans. Une deuxième lecture de la mammographie est réalisée par un second radiologue pour renforcer la fiabilité des résultats.

Bien que l'objectif du dépistage organisé soit de détecter les anomalies à un stade précoce et donc augmenter les chances de guérison des patientes, il peut également être responsable de faux-négatifs, de faux-positifs et d'un surdiagnostic (Qaseem et al. 2019; Winters et al. 2017; World Health Organization 2014).

Les **faux négatifs** correspondent à la non-détection d'un cancer du sein. Ils sont estimés à 6 à 46% des femmes qui participent au dépistage et sont plus fréquents chez les jeunes femmes avec une densité mammaire élevée. Cela peut résulter en un diagnostic tardif de la maladie (Qaseem et al. 2019; Winters et al. 2017).

Les mammographies peuvent également donner un résultat **faux positif** qui peut nécessiter des imageries supplémentaires et souvent une biopsie, affectant environ la moitié des femmes dépistées chaque année sur une décennie (Qaseem et al. 2019; Winters et al. 2017; World Health Organization 2014).

Par ailleurs, le dépistage peut conduire à un **surdiagnostic** ainsi qu'un **surtraitement**. Il s'agit du diagnostic et du traitement de cancers qui n'auraient jamais causé de symptômes ni menacé la vie de la patiente. Ceci intervient principalement chez des femmes avec un faible risque et/ou un jeune âge (Qaseem et al. 2019; Winters et al. 2017; World Health Organization 2014). Ainsi le dépistage organisé cible spécifiquement les femmes âgées de plus de 50 ans pour réduire ces risques.

## B. La clinique

Aucun signe ou symptôme n'est associé au cancer du sein jusqu'à ce qu'il y ait une lésion palpable ou visible. Cependant, certains signes moins courants tels qu'un écoulement mammaire sanguinolent, une lourdeur, une rougeur, un gonflement, une déformation du sein ou la rétraction du mamelon peuvent signaler la présence d'une tumeur maligne. De plus, des ganglions lymphatiques plus volumineux peuvent être détectés dans la région axillaire aux stades précoces de métastases (Winters et al. 2017). Pour cette raison, un examen clinique impliquant la palpation des seins et des ganglions lymphatiques est essentiel.

Etant donné le manque de signes précurseurs évidents, il est recommandé aux femmes de réaliser régulièrement **l'autopalpation** ainsi que de participer au programme de dépistage pour détecter les anomalies du tissu mammaire aux stades précoces (Schwab et al. 2015; Winters et al. 2017). Une détection précoce est primordiale, car elle augmente les chances de succès des traitements, notamment la possibilité d'une ablation chirurgicale de la tumeur mammaire à un stade non métastatique ou précoce, ce qui accroît l'efficacité des traitements ultérieurs (Sun et al. 2017).

### C. Les examens d'imagerie

Les examens d'imagerie font partie des examens réalisés lors du diagnostic. Parmi ceux-ci, on retrouve la mammographie, l'échographie et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

La **mammographie** est largement utilisée pour le dépistage des cancers du sein en raison de sa capacité à fournir des images de haute résolution en utilisant des rayons X de faible énergie. Cet examen est rapide (maximum 20 minutes), et ne nécessite pas d'injection de produit de contraste (Sun et al. 2017). Les études montrent qu'en moyenne, la mammographie a une sensibilité de 77 à 95% et une spécificité de 94 à 97%. Cependant, en cas de tissu mammaire dense, sa sensibilité peut diminuer à 73% et sa spécificité à 90% (Harkness, Astley, et Evans 2020; Winters et al. 2017). Une étude randomisée a montré que le dépistage combiné par mammographie et IRM est plus efficace que la mammographie seule chez les patientes présentant une densité mammaire élevée (Bakker et al. 2019). La Société Européenne d'Imagerie du Sein recommande depuis 2022, l'utilisation de cette combinaison d'imagerie pour le dépistage chez les femmes présentant une densité mammaire élevée. A défaut de l'IRM, une échographie peut être proposée comme alternative (Mann et al. 2022).

Pour une meilleure caractérisation de la densité mammaire, l'American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) a développé une classification de la densité mammaire en 4 catégories, comme illustré dans le tableau 1 (Harkness, Astley, et Evans 2020; Winters et al. 2017).

Catégorie BI-RADS	Description
<b>A</b>	Seins presque entièrement graisseux.
<b>B</b>	Seins légèrement denses composés de zones de densité fibroglandulaires éparses.
<b>C</b>	Seins moyennement denses de façon hétérogène, pouvant masquer de petites masses.
<b>D</b>	Seins extrêmement denses, diminuant la sensibilité de la mammographie.

**Tableau 1** – Classification BI-RADS pour la densité mammaire  
(Source : HAS)

**L'échographie** constitue une modalité d'imagerie supplémentaire pour le dépistage du cancer du sein. Cette technique repose sur l'utilisation d'ultrasons émis par une sonde placée au contact de la peau permettant d'obtenir des images. Cependant, il est important de noter que l'efficacité de l'échographie manuelle peut varier en fonction de l'opérateur, ce qui entraîne une moindre reproductibilité par rapport à la mammographie et à l'IRM. L'échographie automatisée, a été développée pour pallier ces limites en automatisant l'acquisition des images, elle est de plus en plus utilisée (Chang, Huang, et Chang 2020; Kim, Kim, et Moon 2020; Philadelpho et al. 2021). L'échographie des seins est reconnue pour sa capacité à détecter un plus grand nombre de cancers que la mammographie seule, notamment chez les femmes avec un tissu mammaire dense. Toutefois, elle ne doit pas être utilisée seule pour dépister un cancer du sein. Elle est recommandée chez les femmes avec une mammographie non concluante, pour guider le geste de biopsie mammaire et pour distinguer une masse solide d'une masse non solide. Elle peut également être utilisée chez les femmes à haut risque qui ne peuvent pas avoir d'IRM (Monticciolo et al. 2018; Winters et al. 2017; Yuan et al. 2020).

Les résultats des examens d'imagerie permettent de classer les seins selon les catégories BI-RADS de l'ACR en fonction des anomalies détectées. Cette classification, présentée dans le tableau 2, permet d'établir une conduite à tenir standardisée (Haute Autorité de Santé Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique).

Catégorie ACR/BI-RADS	Description
<b>ACR 0 ou BI-RADS 0</b>	Investigation incomplète. Comparaison à un examen antérieur ou clichés complémentaires nécessaires
<b>ACR 1 ou BI-RADS 1</b>	Mammographie normale. Surveillance habituelle préconisée
<b>ACR 2 ou BI-RADS 2</b>	Anomalie bénigne présente (kyste, ...) pour laquelle une surveillance habituelle est préconisée.
<b>ACR 3 ou BI-RADS 3</b>	Anomalie très probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est préconisée.
<b>ACR 4 ou BI-RADS 4</b>	Anomalie indéterminée ou suspecte pour laquelle une biopsie est nécessaire.
<b>4A</b>	Faiblement suspecte.
<b>4B</b>	Modérément suspecte.
<b>4C</b>	Très suspecte.
<b>ACR 5 ou BI-RADS 5</b>	Anomalie évocatrice du cancer du sein pour laquelle la poursuite des investigations est indispensable.
<b>ACR 6 ou BI-RADS 6</b>	Cancer prouvé, le plus souvent sous traitement.

**Tableau 2** – Classification ACR/BI-RADS  
(Source : HAS)

**L’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)** est une autre technique de dépistage également utilisée et plus sensible que la mammographie. Elle est recommandée chez les femmes à haut risque, celles qui ont des antécédents de cancer du sein et/ou un tissu mammaire dense. Sa spécificité est quant à elle plus faible que la mammographie avec un taux de détection qui varie de 37 à 100% (Monticciolo et al. 2018; Sun et al. 2017).

L’IRM utilise des champs magnétiques à la place des rayons X pour produire des images du corps très détaillées, en 3 dimensions. Cet examen nécessite l’injection intraveineuse d’un produit de contraste spécifique: le gadolinium (Winters et al. 2017; Y.-N. Zhang et al. 2021).

Contrairement à la mammographie, l’IRM n’est pas affectée par la densité des seins. Elle est également capable de détecter les ganglions axillaires métastatiques, les tumeurs résiduelles après chimiothérapie néoadjuvante ou d’autres petites tumeurs (Sun et al. 2017). L’IRM

mammaire est donc une imagerie complémentaire à la mammographie pour les femmes à haut risque et/ou avec une mutation *BRCA1/2*. Dans cette population, l'IRM mammaire est plus sensible que la mammographie et combiné ensemble, ces examens ont une sensibilité élevée, à 92,7% (Harbeck et Gnant 2017; Winters et al. 2017).

En cas de découverte d'une lésion, celle-ci est caractérisée à l'aide de la **classification TNM** clinique (Tableau 3). Le « T » correspond à la taille de la tumeur, le « N » au nombre de ganglions atteints et le « M » à la présence de métastases.

Tumeur primitive T	
<b>Tx</b>	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
<b>T0</b>	La tumeur primitive n'est pas palpable
<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumeur $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension
T1a	1 mm < tumeur $\leq 5$ mm
T1b	5 mm < tumeur $\leq 1$ cm
T1c	1 cm < tumeur $\leq 2$ cm
<b>T2</b>	2 cm < tumeur $\leq 5$ cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
T4c	T4a + T4b
T4d	Cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux	
<b>Nx</b>	Aucune information sur les adénopathies
<b>N0</b>	Pas d'adénopathie régionale
<b>N1</b>	Adénopathie homolatérale mobile
<b>N2</b>	Adénopathie homolatérale fixée
N2a	Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure
N2b	Adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes en l'absence d'adénopathie axillaire clinique évidente
<b>N3</b>	Adénopathie mammaire interne homolatérale
N3a	Adénopathies sous-claviculaires associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3b	Adénopathies mammaires internes associées à des adénopathies axillaires homolatérales
N3c	Adénopathies sus-claviculaires homolatérales
Métastases à distance	
<b>Mx</b>	Aucune information sur les métastases
<b>M0</b>	Pas de métastase
<b>M1</b>	Métastase(s) à distance (y compris adénopathie rétropectorale)

**Tableau 3** – Classification clinique TNM (cTNM)  
(Source : HAS)

#### D. L'examen anatomopathologique

Lorsqu'une lésion est détectée, des échantillons de tissu tumoral sont prélevés à l'aide d'une aiguille lors d'une biopsie.

Ces échantillons sont ensuite soumis à un examen anatomopathologique afin de confirmer ou infirmer la présence de cellules cancéreuses. En cas de confirmation du caractère malin de la tumeur, cet examen permet également de déterminer le **type histologique**, la présence ou non des **récepteurs hormonaux** (œstrogènes et progestérone) ainsi que la **surexpression du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2)**. De plus, la classification de **Scarff Bloom et Richardson (SBR)** est utilisée pour évaluer le grade du cancer du sein. Cette classification classe les tumeurs en un bas grade (SBR 1), grade intermédiaire (SBR 2) ou haut grade (SBR 3) en fonction de la formation de structures tubulaires, du pléomorphisme

nucléaire et du nombre de mitoses pour établir le score (Tableau 4) (Bailleux et al. 2023; Loibl et al. 2023). Tous ces paramètres seront ensuite pris en compte par l'équipe médicale pour décider de la stratégie thérapeutique adaptée.

Caractéristique	Score
<b>Différenciation tubulo-glandulaire :</b>	
<b>Proportion des tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)</b>	
<b>&lt; 75% : tumeur bien différenciée</b>	1
<b>10 à 75% : tumeur moyennement différenciée</b>	2
<b>&lt; 10% : tumeur peu différenciée</b>	3
<b>Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie</b>	
<b>Apprécié sur la population tumorale prédominante</b>	
<b>Noyaux petits, réguliers, uniformes</b>	1
<b>Pléomorphisme modéré</b>	2
<b>Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents</b>	3
<b>Nombre de mitoses</b>	
<b>0 à 6</b>	1
<b>7 à 12</b>	2
<b>&gt; 12</b>	3
<b>AU TOTAL</b>	
<b>Grade I</b>	3 ou 4 ou 5
<b>Grade II</b>	6 ou 7
<b>Grade III</b>	8 ou 9

**Tableau 4** – Classification de Scarff Bloom et Richardson  
(Source : HAS)

### 2.1.6. Les classifications moléculaires

L'analyse de l'expression génétique a permis d'identifier plusieurs sous-types moléculaires de cancer du sein qui se caractérisent par une physiologie, un profil d'expression génétique, un pronostic et des résultats cliniques différents. Ces sous-types sont définis en fonction de la présence ou de l'absence de récepteurs hormonaux (RH) : œstrogènes (RO) ou progestérone (RP), d'amplification du gène HER2, ainsi que de l'index de prolifération Ki67 (Figure 9).

L'analyse immunohistochimique (IHC) permet de déterminer le statut des RH ainsi que la surexpression du gène HER2. La positivité des RH est définie par le seuil d'au moins 10% de cellules marquées (Foulkes, Smith, et Reis-Filho 2010; Harbeck et Gnant 2017).

Concernant le gène HER2, les scores IHC varient de 0 à 3+. Les scores 0 et 1+ reflètent un statut négatif alors qu'un score 3+ correspond à un statut positif. Le score 2+ quant à lui est considéré comme équivoque et nécessite une analyse complémentaire par hybridation *in situ* (FISH) pour déterminer le statut. L'augmentation du nombre de copies du gène HER2 entraîne une surexpression de la protéine transmembranaire, impliquée dans la prolifération et la survie cellulaire (Hamilton et al. 2021; Zhang et Peng 2022).

Le Ki67 est également un marqueur important à prendre en compte pour la stratégie thérapeutique. Cet antigène nucléaire, évalué par IHC, est un marqueur de la prolifération cellulaire (Penault-Llorca et Radošević-Robin 2017; Zhang et al. 2021). Le score obtenu représente le pourcentage de cellules tumorales marquées (Penault-Llorca et Radošević-Robin 2017). Dans les tissus mammaires sains, le taux de Ki67 est inférieur à 3% (A. Zhang et al. 2021). Le « international Ki67 in breast cancer working group » travaille depuis 2011 sur la standardisation des méthodes de détermination des niveaux de Ki67 ainsi que leur interprétation. Il a également montré une validité clinique pour la détermination du pronostic dans les cancers du sein à un stade précoce. Les récentes recommandations de ce groupe sont de catégoriser les cas avec un Ki67 inférieur ou égal à 5% comme faible et ceux avec un Ki67 supérieur ou égal à 30% comme élevés (Nielsen et al. 2020).

Environ 70% des cancers du sein sont dit **hormonosensibles**, c'est-à-dire qu'ils expriment les récepteurs aux hormones. Leurs cellules ont une expression positive de RO et/ou RP qui sont liés à la croissance des cellules tumorales et leur propagation (Z. Li et al. 2022).

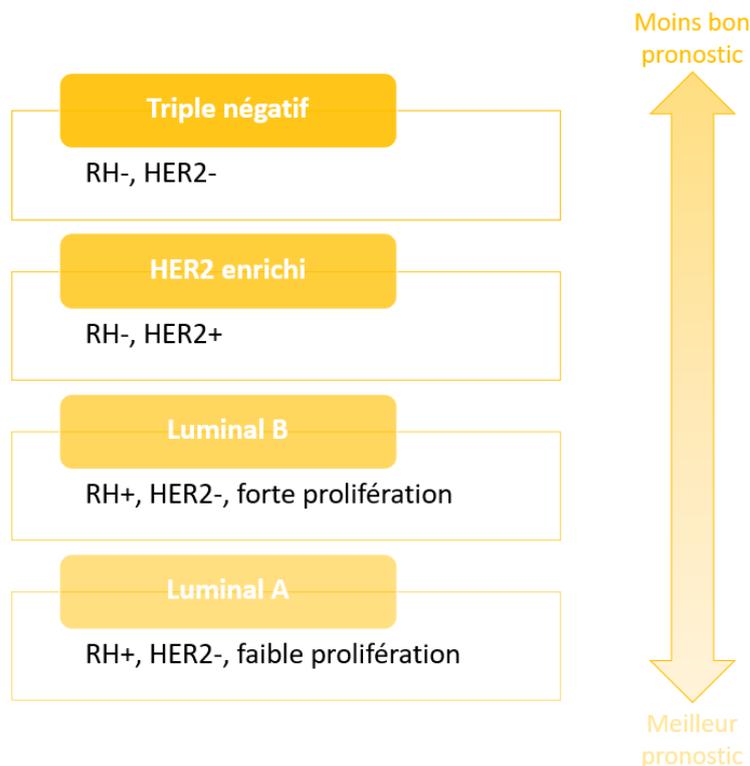
Parmi eux, le **luminal A** est caractérisé par la présence des récepteurs aux hormones (RH+) et l'absence d'amplification de HER2 (HER2-) ainsi qu'un Ki67 faible. Il représente un sous-type à croissance lente et peu agressif, tandis que le **luminal B** qui est RH+ également mais HER2-positif (HER2+) et avec un Ki67 plus élevé semble plus agressif (Harbeck et Gnant 2017; Hilton 2018; Winters et al. 2017).

Les cancers du sein qui expriment un excès de HER2 et n'expriment pas de RH (**RH-HER2+**), se développent de manière plus agressive que les autres cancers du sein et sont corrélés à un pronostic plus défavorable que les cancers du sein RH+ (Harbeck et Gnant 2017; Winters et al. 2017).

Le cancer du sein **triple négatif (CSTN)**, qui n'exprime ni RO ni RP (RO-, RP-) ni HER2 (HER2-), représente le sous-type au pronostic le plus sombre et l'indice de prolifération le plus élevé (Akram et al. 2017; van-den-Ende et al. 2023; Harbeck et Gnant 2017; Winters et al. 2017). Ce dernier est également divisé en 6 catégories : basal-like 1, basal-like 2, immunomodulateur, mésoenchymateux, de type cellules souches mésoenchymateuses, et luminal avec récepteur aux androgènes (Barzaman et al. 2020).

Les tumeurs « **basal like** » sont caractérisées par l'expression de certains marqueurs de type basal, tel que les cytokératines CK5, CK6 ou CK17 ainsi que le facteur de croissance épidermique EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Ces dernières tendent à avoir un pronostic particulièrement sombre parmi les tumeurs TN (Bando et al. 2021).

Ce dernier sous-type de cancer du sein représente 15 à 20% des cancers du sein. La survie à 5 ans des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négative est de seulement 65% pour les tumeurs localisées et 11% pour les tumeurs métastatiques alors qu'elle est de 88% pour le cancer du sein, tous sous-types confondus. Il est considéré comme le sous-type le plus agressif avec un taux de rechute métastatique élevé (Bonotto et al. 2014; Foulkes, Smith, et Reis-Filho 2010; Institut National du Cancer Le cancer du sein; Y. Li et al. 2022).



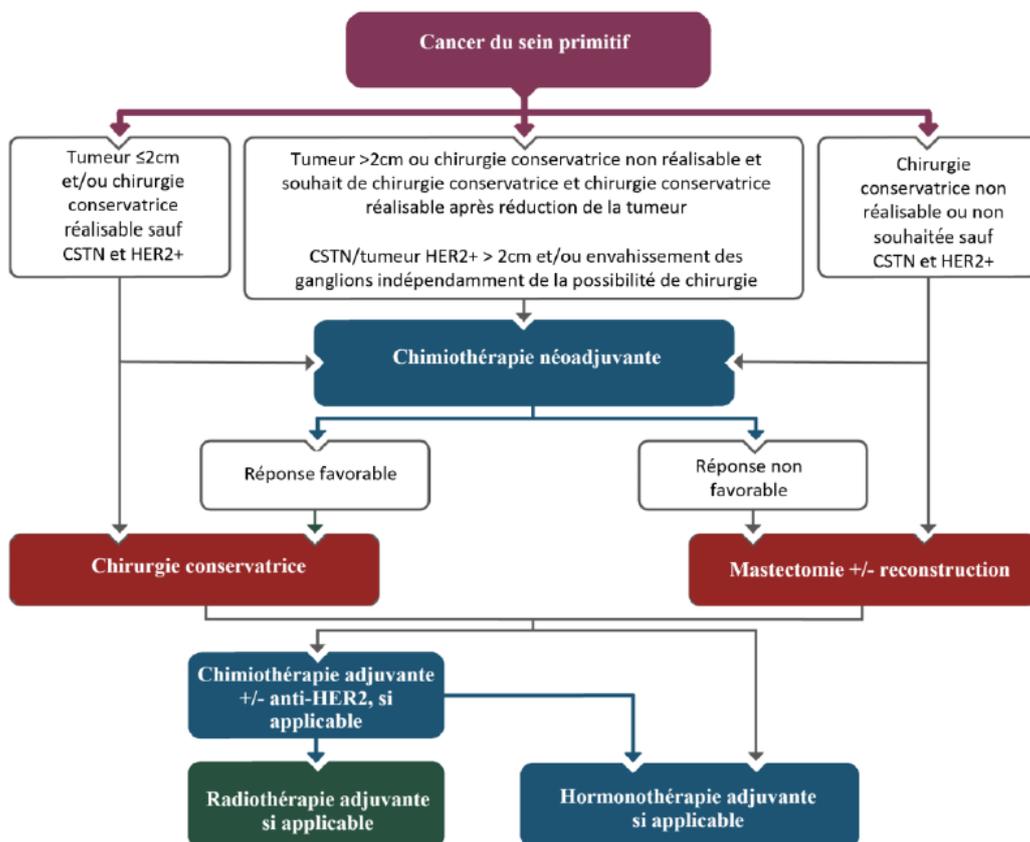
**Figure 9** – Les sous-types moléculaires du cancer du sein (Source personnelle, créée par Alexia GIRO)

### 2.1.7. La prise en charge

La prise en charge de chaque patiente est décidée lors des **Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP)**. Ces comités réunissent tous les acteurs de la prise en charge : les oncologues médicaux, les chirurgiens, les radiothérapeutes ainsi que les soins de support. Les options thérapeutiques pour le cancer du sein non métastatique incluent la chirurgie, la chimiothérapie (CT), la radiothérapie et l'hormonothérapie et dépendent du stade ainsi que du sous type histologique et moléculaire (Loibl et al. 2023; Winters et al. 2017).

Une fois le diagnostic de cancer du sein posé, la patiente réalise des examens complémentaires afin d'établir le bilan d'extension. Le but est de s'assurer que la maladie est localisée et qu'elle n'a pas métastasé dans les organes à distance.

La figure 10 montre l'arbre décisionnel de la prise en charge du cancer du sein non métastatique (Cardoso et al. 2019).



© 2019 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Early-Breast-Cancer](https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Early-Breast-Cancer)

**Figure 10** – Arbre décisionnel pour la prise en charge des cancers du sein primitifs  
(Source : Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (<https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer>))

CSTN : Cancer du sein triple négatif

## A. La chirurgie

### a) La chirurgie pré et post chimiothérapie

La chirurgie du cancer du sein est un traitement loco-régional. Elle consiste le plus souvent en l'ablation chirurgicale de la tumeur ainsi qu'une partie restreinte de tissu sain avoisinant, constituant les marges. Dans ce cas, il s'agit d'une **tumorectomie**. Quand la quantité de tissu sain avoisinant est plus conséquente, il s'agit d'une **zonectomie**. Ces deux techniques sont dites conservatrices (Institut National du Cancer Chirurgie). Bien que ce type de chirurgie soit privilégié, il est parfois nécessaire d'enlever tout le sein lors d'une **mastectomie**. Cette dernière technique est considérée comme radicale. Dans ce cas-là, une reconstruction mammaire doit être proposée aux patientes (Loibl et al. 2023). La chirurgie première est recommandée dans le traitement des cancers du sein au stade précoce, c'est-à-dire peu avancé. Il s'agit le plus souvent d'une chirurgie conservatrice (Loibl et al. 2023). La décision du type de chirurgie à réaliser est basée sur plusieurs paramètres comme la taille de la tumeur et le nombre de foyers tumoraux (Loibl et al. 2023). Plusieurs essais prospectifs randomisés ont montré que la chirurgie conservatrice n'altère pas le pronostic avec des taux de survie et de mortalité quasi identiques comparés à ceux de la mastectomie (Clarke et al. 2005; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1995; Morris et al. 1997). Puisqu'elle préserve l'intégrité du sein, la chirurgie conservatrice est privilégiée dans la majorité des cas où cela est envisageable (Lautner et al. 2015).

L'atteinte ganglionnaire étant également un élément pronostique, une exploration des ganglions lymphatiques est systématiquement réalisée, indépendamment du type de chirurgie sélectionné (Giammarile et al. 2022). Le **curage ganglionnaire axillaire**, c'est-à-dire le retrait chirurgical de l'ensemble de la chaîne ganglionnaire axillaire, a longtemps été la référence. Cependant cette procédure s'est avérée lourde en termes de conséquences fonctionnelles avec notamment le lymphœdème, l'engourdissement ou la diminution de l'amplitude des mouvements du membre supérieur (Giuliano et al. 2017; Loibl et al. 2023). Elle est actuellement recommandée pour les patientes avec au moins un ganglion axillaire cliniquement positif, des ganglions qui sont toujours positifs après une chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) ou une récurrence axillaire après un traitement antérieur pour un cancer du sein (Zaveri et al. 2023). L'accent a donc été mis sur la désescalade thérapeutique afin de minimiser la morbidité sans compromettre les résultats oncologiques. La stratégie aujourd'hui

recommandée pour les cancers du sein sans envahissement ganglionnaire clinique est de prélever, après repérage préalable, le premier ganglion en rapport avec la glande mammaire : c'est la technique du **ganglion sentinelle** (Giuliano et al. 2017; Zaveri et al. 2023). Les ganglions sentinelles sont ceux qui drainent directement la lymphe issue de la tumeur primaire, ils sont donc les premiers à recevoir les cellules métastatiques transportées par la lymphe (Giammarile et al. 2022).

L'utilisation d'un radiotracteur et/ou d'un colorant, ainsi que la palpation, sont recommandés pour identifier les ganglions sentinelles et les autres ganglions lymphatiques afin de diminuer le taux de faux négatifs de la procédure (Zaveri et al. 2023). Le repérage par radiotracteur s'effectue dans le service de médecine nucléaire par une technique isotopique qui consiste en l'injection d'un produit radioactif au niveau du sein, lequel sera ensuite drainé par les ganglions lymphatiques. Il permet ainsi de mettre en évidence les premiers ganglions de la chaîne axillaire par émission de rayonnements détectables par les caméras dédiées. Le médecin nucléaire peut alors dessiner des repères sur la peau de la patiente pour indiquer au chirurgien la position du ou des ganglions à enlever (Giammarile et al. 2022; Zaveri et al. 2023).

Durant l'intervention, le chirurgien repère le ou les ganglions sentinelle grâce à une sonde de détection. Ce ou ces ganglions vont être prélevés et envoyés en analyse histologique durant l'intervention. Si le résultat de l'analyse est négatif, c'est-à-dire que les ganglions sont sains, il n'y aura pas de curage. En revanche, si une atteinte ganglionnaire est prouvée, le curage ganglionnaire sera réalisé (Zaveri et al. 2023). L'essai ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z0011 a comparé la survie chez les patientes avec un cancer du sein invasif classé T1 ou T2 sans ganglion axillaire palpable mais 1 ou 2 ganglions envahis. Les patientes étaient randomisées soit dans le groupe avec procédure de ganglion sentinelle seule soit dans le groupe avec un curage ganglionnaire. Les résultats ont montré que la survie sans maladie et la survie globale ne sont pas inférieures chez les patientes ayant eu une procédure de ganglion sentinelle comparé à celles qui ont eu un curage axillaire (Giuliano et al. 2017). La technique de ganglion sentinelle permet donc de réduire la morbidité opératoire avec des résultats de survie et d'efficacité similaires.

La pièce opératoire, c'est-à-dire l'ensemble des tissus qui ont été enlevés au moment de la chirurgie subit une analyse anatomopathologique. Celle-ci permet d'une part d'explorer les caractéristiques anatomiques et biomoléculaires de la tumeur et d'autre part, de s'assurer que

les marges sont saines. Le résultat de cette analyse donne lieu à la classification TNM pathologique (pTNM) qui apporte des précisions par rapport à la classification clinique ainsi que d'orienter la prise en charge thérapeutique post-opératoire (Wang et Mao 2020). Les parties « T » et « M » concernant la tumeur est identique à la classification clinique, la partie « N » concernant les ganglions est décrite dans le tableau 5.

Ganglions lymphatiques régionaux	
<b>Nx</b>	Aucune information sur les adénopathies
<b>N0(i)</b>	Pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée, IHC négative
<b>N0(i+)</b>	Pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrées, IHC positive, absence de groupe IHC+ > 0,2 mm : cellules isolées
<b>N0(mol-)</b>	Pas d'adénopathie régionale métastatique histologiquement démontrée, technique moléculaire négative
<b>N0(mol+)</b>	Pas d'adénopathie régionales métastatique histologiquement démontrée, technique moléculaire positive
<b>N1</b>	Métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec atteinte microscopique mis en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement
<b>N1mi</b>	Micro-métastases 0,2 < mi < 2 mm
<b>N1a</b>	Métastases atteignant 1 à 3 ganglions axillaires
<b>N1b</b>	Métastases atteignant les ganglions mammaires internes avec atteinte microscopique mis en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement
<b>N1c</b>	Métastases atteignant les ganglions axillaires et mammaires internes avec atteinte microscopique mises en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non apparente cliniquement
<b>N2</b>	Métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires
<b>N2a</b>	Métastases atteignant 4 à 9 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2 mm).
<b>N2b</b>	Métastases atteignant les ganglions mammaires internes de façon cliniquement apparente sans atteinte métastatique des ganglions axillaires
<b>N3</b>	Métastases atteignant au moins 10 ganglions axillaires
<b>N3a</b>	Atteinte métastatique ≥ 10 ganglions axillaires (avec au moins un foyer tumoral > 2 mm) ou métastases ganglionnaires infra claviculaires
<b>N3b</b>	Métastases cliniquement apparentes dans les ganglions mammaires internes homolatéraux avec présence d'au moins 1 ganglion axillaire positif ou métastases atteignant plus de 3 ganglions axillaires et ganglions mammaires internes avec atteinte microscopique mis en évidence par biopsie du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparente.
<b>N3c</b>	Métastases atteignant les ganglions supra-claviculaires homolatéraux

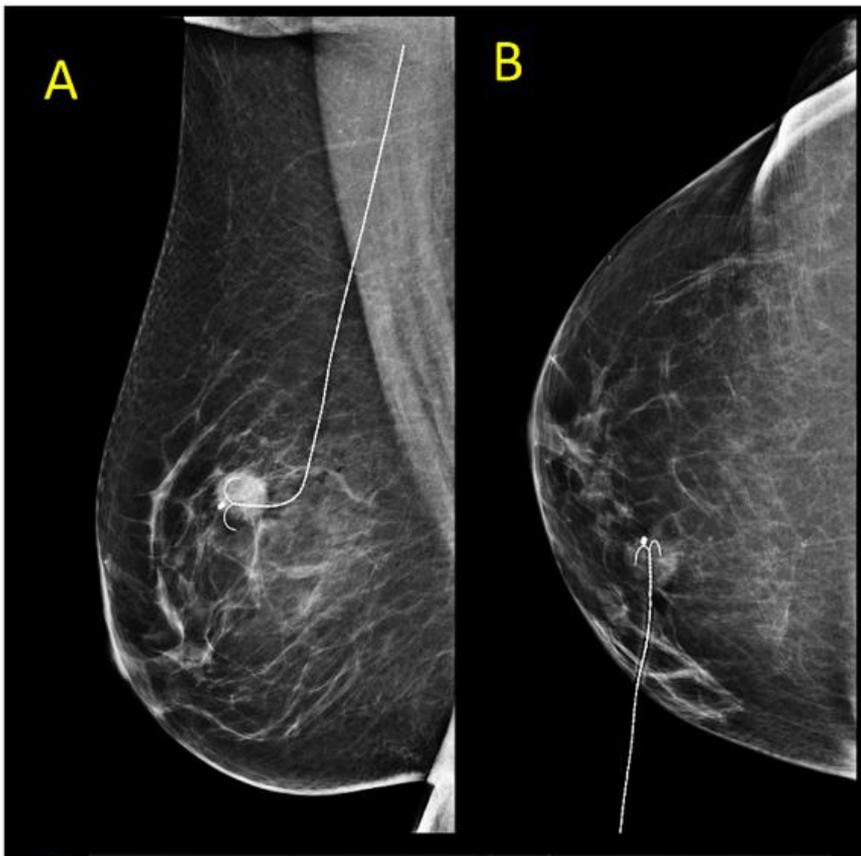
**Tableau 5** – Partie « N » de la classification pathologique TNM (pTNM)  
(Source : HAS)

b) Les lésions non palpables

Grâce notamment au dépistage organisé, plus de la moitié des cancers sont diagnostiqués à un stade **non palpable**. C'est-à-dire que les lésions ne peuvent pas être décelées à l'examen clinique et ne sont visibles que sur les imageries. Pour celles-ci, il est nécessaire de réaliser un **repérage** préalable de la lésion.

Plusieurs de ces techniques sont évaluées dans l'étude prospective internationale MELODY (NCT05559411), est en cours de recrutement (Banys-Paluchowski et al. 2023).

La technique de référence actuelle en matière de repérage est le « harpon ». Il s'agit d'un fil métallique dont une extrémité est ancrée dans la tumeur et l'autre est saillante au niveau de la peau de la patiente. Ce dispositif est placé sous anesthésie locale et sous guidage radiologique, repérant la lésion tumorale. Ce fil sert ensuite de guide au chirurgien pour retrouver la tumeur au moment de l'intervention (figure 11) .

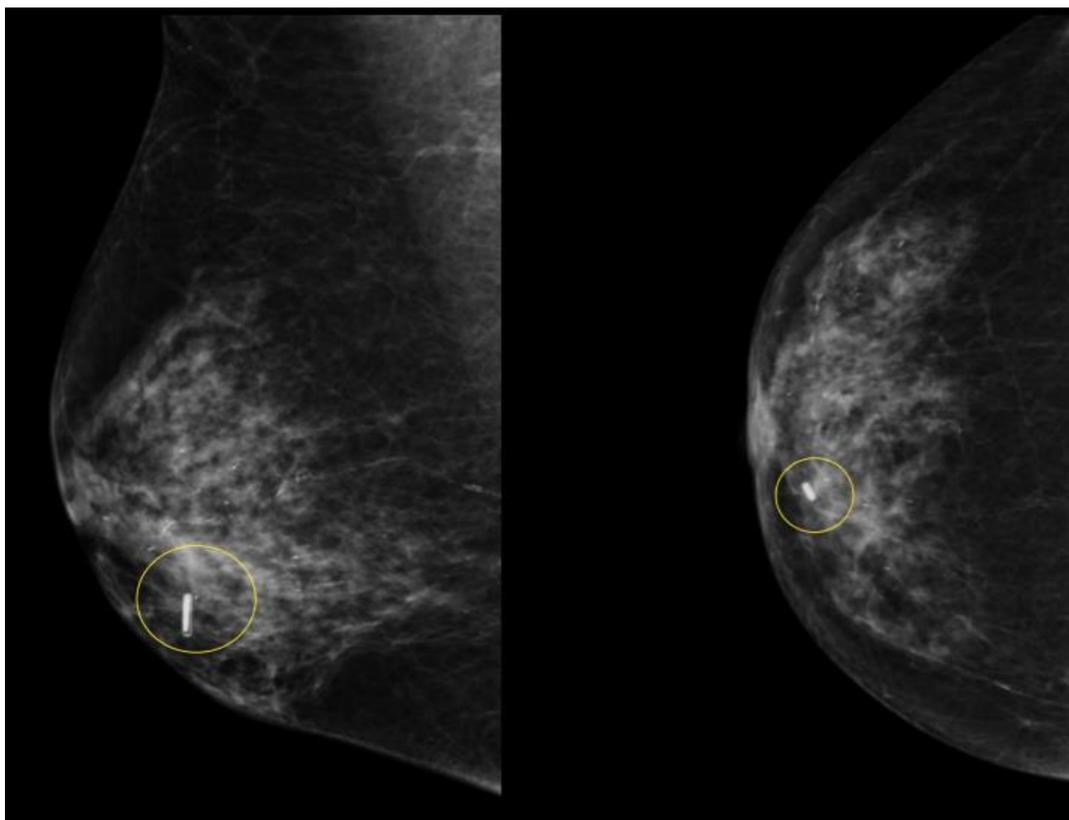


**Figure 11** – Mammographies de contrôle après pose du harpon sous échographie (Source : Banys-Paluchowski et al. Localization techniques for non-palpable breast lesions : current status, knowledge gaps, and rationale for the MELODY study, *Cancers* (Basel). 2023 Feb 12;15(4):1173. doi: 10.3390/cancers15041173.)

Malgré ses avantages en termes de coût, de simplicité et d'efficacité, le harpon présente plusieurs inconvénients. Notamment, des difficultés logistiques dues à la nécessité d'un placement au plus tôt la veille de la chirurgie pour éviter tout risque d'infection ou de déplacement du guide. De plus, le chirurgien ne dispose que du point d'entrée du guide et des clichés de mammographie pour apprécier l'orientation et la longueur du guide métallique dans le sein afin de décider de la stratégie thérapeutique et du type d'incision (Jeffries, Dossett, et Jorns 2017). Ceci peut avoir un impact majeur sur la qualité oncologique et cosmétique de l'exérèse, en effet, cette technique entraîne un taux de 10 à 40 % de reprises chirurgicales pour marges non saines (Chagpar et al. 2015). Enfin, la pose du guide peut être douloureuse et invasive pour la patiente, pouvant engendrer des effets secondaires comme la survenue d'hématomes notamment (Jeffries, Dossett, et Jorns 2017).

Pour pallier ces problématiques, d'autres techniques ont été proposées au cours des dernières décennies. Elles utilisent l'implantation de sources radioactives, magnétiques ou de radiofréquence.

Il existe notamment l'implantation de graines radioactives dans la lésion, sous contrôle radiographique ou échographique, permettant de repérer la lésion avec l'aide d'une sonde lors de l'intervention (Gray et al. 2001). Ce geste, présente l'avantage de pouvoir être réalisé plusieurs semaines avant l'intervention chirurgicale grâce à la demi-vie longue des graines, de même que la mise en place d'une puce à radiofréquence (RFID) (figure 12). De plus, bien que ces deux techniques soient aussi invasives que celle du harpon, elles sont moins anxiogènes pour les patientes qui n'ont pas l'extrémité du fil affleurant au niveau de leur sein.



**Figure 12** – Mammographies de contrôle après pose de puce RFID sous échographie  
(Source : Arne Juetten, Radio-Frequency Identifier Devices (RFIDs): Our Experience With Wireless Localisation in Non-palpable Breast Masses at a UK Tertiary Breast Imaging Unit, Cureus. 2022 Feb 20;14(2):e22402. doi: 10.7759/cureus.22402. eCollection 2022 Feb.)

### B. La radiothérapie

La radiothérapie est également un traitement **locorégional**, utilisé en complément d'autres traitements qui a montré son efficacité en termes de réduction du risque de récurrence et de décès (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 2011). Classiquement, la radiothérapie intervient après la CTNA si elle a lieu, et la chirurgie (Loibl et al. 2023).

Cette technique utilise des **rayonnements ionisants** pour détruire les cellules cancéreuses dans le but de bloquer la capacité de ces cellules à se multiplier et provoquer des dégâts majeurs au niveau de l'ADN (Institut National du Cancer Les rayonnements en radiothérapie). Ce mécanisme est également à l'origine des effets secondaires du traitement : lorsqu'on irradie une tumeur, même en la ciblant précisément, certaines cellules des tissus sains avoisinants peuvent être lésées. Ceci implique une délimitation précise de la zone à irradier pour concentrer les rayonnements sur cette zone et épargner le plus possible les tissus sains avoisinants. Les événements indésirables peuvent survenir immédiatement ou plus tardivement et toucher plusieurs organes (Tableau 6) (Benveniste et al. 2019; Piruzan et al.

2021). Pour certains organes dits à risque comme le cœur, le tronc cérébral ou la moelle épinière, les doses de tolérance sont définies par des recommandations nationales (Noël et Antoni 2022).

Site anatomique	Complications précoces	Complications tardives
<b>Poumons</b>	Infection, pneumopathie	Récidive de la tumeur
<b>Plèvre</b>	Epanchement pleural	
<b>Cœur</b>	Epanchement péricardique	Maladie coronarienne, maladie valvulaire, péricardite chronique, cardiomyopathie
<b>Vaisseaux principaux</b>	Sténose vasculaire	Calcifications de la paroi vasculaire, occlusion vasculaire, pseudo anévrysmes
<b>Thymus</b>	Kyste	
<b>Ganglions lymphatiques</b>		Calcifications, masse fibrotique
<b>Œsophage</b>	Ulcération, dysmortalité œsophagienne liée à l'œsophagite aiguë radio-induite, perforation, fistule	Sténose, ulcération, perforation, fistule
<b>Foie</b>	Hépatite	Modifications atrophiques du foie
<b>Seins</b>	Epaississement cutané diffus	Nécrose, calcification dystrophique, rétractation cutanée, cancer du sein radio-induit
<b>Os</b>	Œdème, ostéopénie	Fractures pathologiques, ostéochondromes, ostéoradionécrose, tumeur radio-induite

**Tableau 6** – Effets secondaires de la radiothérapie thoracique  
(Source : Benveniste et al. 2019, *Radiographics*. Traduit en français)

La technique de radiothérapie la plus utilisée dans le traitement du cancer du sein est la radiothérapie **externe**. Il s'agit d'une méthode de traitement où des faisceaux de rayonnements ionisants, produits par un accélérateur de particules, sont dirigés avec précision vers la tumeur à partir d'une source située à l'extérieur de la patiente (External Beam Radiation Therapy for Cancer - NCI 2018). Après une chirurgie conservatrice, la glande mammaire et le lit tumoral sont irradiés. Dans le cas d'une chirurgie radicale, c'est la paroi thoracique qui est ciblée. L'irradiation des ganglions est également possible quel que soit le type de chirurgie, en fonction de leur envahissement (Loibl et al. 2023).

La dose de rayons est exprimée en Gray (Gy), sachant que 1 Gray correspond à une énergie de 1 joule absorbée dans une masse de 1 kilogramme. Dans le cas du cancer du sein, il est généralement délivré entre 45 et 50 Gy, répartis sur 25 à 28 séances de 1.8 à 2 Gy s'étalant sur 5 semaines, à raison de 5 séances par semaine. Dans certains cas, l'administration peut être réalisée sur une période plus courte afin de réduire la toxicité ainsi que le temps et le coût global du traitement, on parle alors de radiothérapie hypofractionnée (Liu et al. 2020; Loibl et al. 2023).

Il existe également la technique de **curiethérapie**. Elle consiste en l'implantation de substances radioactives directement au contact de la zone à traiter, dans le corps du patient. Cette technique est utilisée en routine pour le cancer du col de l'utérus et peut l'être pour le cancer du sein, afin de délivrer un boost au niveau du lit tumoral (Kauer-Dorner et Berger 2018).

Une nouvelle technique est actuellement en plein essor, il s'agit de la **Radiothérapie Interne Vectorisée** (RIV). Celle-ci consiste en l'injection d'un radiopharmaceutique composé d'une molécule biologique capable de cibler certains tissus et d'un isotope radioactif qui va se fixer préférentiellement sur les cellules cancéreuses pour irradier directement la tumeur. Cette technique est en cours d'exploration sur d'autres types de tumeurs solides, notamment le sein (Morgenroth et al. 2019; Uijen et al. 2021; Vahidfar et al. 2021).

### C. Les traitements systémiques

En fonction du stade de la maladie et du sous-type moléculaire de la tumeur, les traitements locaux régionaux peuvent ne pas suffire. Des traitements systémiques peuvent alors être proposés aux patientes.

Ce sont des traitements par voie générale visant à atteindre des cellules malignes dispersées dans tout l'organisme (Montemurro, Nuzzolese, et Ponzzone 2020). Ils sont administrés par voie orale, injection intraveineuse ou intramusculaire.

Les approches thérapeutiques sont basées sur les caractéristiques biomoléculaires et anatomiques du cancer du sein (Barzaman et al. 2020; Loibl et al. 2023).

a) La chimiothérapie

La CT est le traitement le plus connu du cancer en général. Dans le cadre du cancer du sein, il a longtemps été réservé aux patientes présentant un risque de rechute élevé ou lorsqu'aucun autre traitement n'est possible. Elle est aujourd'hui le traitement standard pour les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (Barzaman et al. 2020; Loibl et al. 2023).

Il s'agit d'un traitement cytotoxique visant à stopper la croissance cellulaire tumorale par la destruction des cellules et/ou par l'arrêt de leur division. Elle est le plus souvent administrée par voie intra-veineuse mais certaines peuvent être prises par voie orale (Institut National du Cancer Chimiothérapie).

La CT peut être administrée soit avant la chirurgie, on parle alors de **chimiothérapie néoadjuvante (CTNA)**, soit après la chirurgie, il s'agit alors de la **chimiothérapie adjuvante (CTA)**. La CTNA doit débiter le plus rapidement possible après le diagnostic et l'évaluation du stade de la maladie (idéalement dans les 2 à 4 semaines) alors que la CTA ne peut débiter qu'après 4 à 6 semaines après la chirurgie (Loibl et al. 2023).

o Les traitements

Globalement, trois grandes familles de molécules sont utilisées dans le traitement par CTNA : les **anthracyclines**, les **agents alkylants** et les **taxanes** (Korde et al. 2021; Narezkina, Narayan, et Zemljic-Harpf 2021). L'administration de ces traitements est le plus souvent réalisée en 4 à 6 cycles espacés de 21 jours selon un schéma séquentiel : combinaison d'anthracyclines et d'agents alkylants (3 à 4 cycles) suivie de taxanes (3 à 4 cycles). Ce régime standard de CT a été associé à une diminution du risque de récurrence et de la mortalité liée au cancer du sein ainsi que de la mortalité globale par rapport aux autres traitements cytotoxiques (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005; Loibl et al. 2023).

Parmi les **anthracyclines**, l'épirubicine (FARMORUBICINE®) et la doxorubicine (ADRIAMYCIN®) sont des molécules fréquemment utilisées dans le traitement du cancer du sein (Loibl et al. 2023). Ce sont des inhibiteurs de la topoisomérase II qui est une des enzymes essentielles à la réplication et à la viabilité des cellules. Les anthracyclines induisent en effet des cassures de l'ADN aboutissant à la mort des cellules cancéreuses. Un suivi cardiologique est nécessaire pour les patientes recevant un traitement par anthracyclines car ces molécules sont connues pour leur cardiotoxicité importante (Narezkina, Narayan, et Zemljic-Harpf 2021; Venkatesh et Kasi 2023).

Le cyclophosphamide (ENDOXAN®) est un **agent alkylant** également utilisé dans le traitement du cancer du sein. Il agit en créant des liaisons entre deux brins d'ADN ou au sein du même brin. Le dédoublement des deux brins au moment de la division cellulaire devient donc difficile et la transcription s'arrête au niveau de l'agent alkylant. Ce mécanisme entraîne ainsi l'abandon de la division cellulaire et donc la mort de la cellule par apoptose (Nie et al. 2022). Les principaux effets indésirables qui surviennent lors de ce traitement sont notamment la neutropénie, la leucopénie, l'alopécie et les nausées et vomissements (Ogino et Tadi 2023).

Le paclitaxel (TAXOL®) et le docétaxel (TAXOTERE®) sont les deux principales molécules de **taxanes** présentes sur le marché pour le cancer du sein. Elles empêchent la destruction des microtubules créés par les cellules au moment de la division cellulaire et dont l'assemblage et la dégradation est essentielle à la division cellulaire. Les cellules cancéreuses cessent alors de se diviser, ce qui peut ralentir la croissance du cancer voire tuer ces cellules. Les effets secondaires les plus fréquents de ces traitements sont la neutropénie, la thrombopénie, les nausées et vomissements et l'alopécie (Willson et al. 2019).

Les **platines** peuvent également être ajoutées à la CTNA. Cet ajout augmente le taux de pCR, et améliore la survie sans récurrence mais son impact sur la survie globale reste incertain. De plus, les toxicités importantes de ces traitements entraînent régulièrement des complications (néphrotoxicité, neuropathie périphérique, perte auditive, etc.) (Korde et al. 2021; Loibl et al. 2023).

- La réponse à la CTNA

La CTNA a d'abord été utilisée dans le traitement du cancer du sein localement avancé et inopérable. Dans ce cas, elle permet de réduire la taille d'une lésion inopérable, la rendant ainsi éligible à une intervention chirurgicale. Elle a ensuite été utilisée chez les patientes présentant des tumeurs opérables mais avec une taille importante afin de réduire l'étendue de l'intervention chirurgicale. Ces patientes-là, qui étaient éligibles seulement à une chirurgie radicale à cause de la taille de leur lésion, peuvent alors prétendre à une chirurgie conservatrice. Enfin, la CTNA permet une meilleure éradication de la maladie micro-métastatique par un traitement précoce avant le développement de clones résistants et de tester la chimio sensibilité tumorale (Abrial et al. 2005; Amat et al. 2003; Harbeck et Gnant 2017; Korde et al. 2021; Loibl et al. 2023; Monrigal et al. 2011; Montemurro, Nuzzolese, et Ponzzone 2020; H. Wang et Mao 2020; Wang-Lopez et al. 2015). La CTNA permet ainsi d'améliorer le pronostic des patientes.

Lors de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, c'est la classification **ypTNM** qui est utilisée afin d'évaluer la réponse du cancer au traitement néoadjuvant et ainsi de déterminer quel est le traitement adjuvant le plus adapté à la patiente. Cette classification permet de classer la maladie de ypT0 dans le cas où il n'y a pas de tumeur résiduelle à ypT4 désignant une tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau, de ypN0 en l'absence de métastases dans les ganglions lymphatiques à ypN3 si le nombre et/ou la taille des métastases ganglionnaires est importante (Wang et Mao 2020). Elle permet également de déterminer si la patiente est en **réponse pathologique complète (pCR)** ou pas. La pCR est définie comme une réponse complète pathologique sans cellule de tumeur invasive présente, ypT0N0 (Wang et Mao 2020). Plusieurs études ont montré que la pCR est corrélée à une meilleure survie globale dans le cancer du sein (Korde et al. 2021; Montemurro, Nuzzolese, et Ponzzone 2020; Wang et Mao 2020). Cependant, les essais CREATE X et KATHERINE ont montré que l'effet pronostic négatif de l'absence de pCR après administration d'une CTNA peut être atténué par des traitements adjuvants. Ces résultats consolident le rôle de la pCR comme facteur à prendre en compte pour les décisions thérapeutiques ultérieures (Masuda et al. 2017; von-Minckwitz et al. 2019).

Il est donc primordial d'évaluer la réponse à la CTNA pour décider des traitements adjuvants. Plusieurs classifications sont utilisées à cet effet, en plus de la classification ypTNM décrite ci-

dessus comme la classification de **Chevallier** (Chevallier et al. 1993; Penault-Llorca et al. 2008; Wang et Mao 2020), la classification de **Sataloff** (Penault-Llorca et al. 2008; Sataloff et al. 1995; Wang et Mao 2020) et le **Residual Cancer Burden (RCB)** (Symmans et al. 2007). Le tableau 7 décrit ces principaux systèmes d'évaluation de la réponse du cancer du sein à la CTNA.

Classification	Critère	Réponse histologique
<b>ypTNM</b>	ypT0/Tis ypNO	Absence de carcinome invasif dans le sein et les ganglions lymphatiques, à l'exception du carcinome <i>in situ</i> . Réponse pathologique complète (pCR).
	ypT>0 et/ou ypN>0	Présence de carcinome invasif dans le sein et/ou les ganglions lymphatiques (non-pCR).
<b>Chevallier</b>	Classe 1	Disparition de toute tumeur.
	Classe 2	Présence de carcinome in situ dans le sein, absence de cellules cancéreuses dans les ganglions.
	Classe 3	Présence de carcinome invasif et de modifications stromales.
	Classe 4	Peu ou pas de modification de la tumeur.
<b>Sataloff – réponse de la tumeur primaire (T)</b>	TA	Effet thérapeutique total ou presque.
	TB	Effet thérapeutique supérieur à 50% mais pas total.
	TC	Effet thérapeutique inférieur à 50%.
	TD	Pas d'effet thérapeutique.
<b>Sataloff – réponse des ganglions lymphatiques (N)</b>	NA	Effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle.
	NB	Pas d'envahissement des ganglions ou d'effet thérapeutique.
	NC	Effet thérapeutique évident mais métastase axillaire toujours présente.
	ND	Métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique.
<b>RCB (Residual Cancer Burden)</b>	RCB-0 (Score 0)	Absence de résidu tumoral (pCR).
	RCB-I (Score entre 0 et 1,36)	Résidu tumoral de petite taille.
	RCB-II (Score entre 1.37 et 3.28)	Résidu tumoral de taille intermédiaire.
	RCB-III (Score supérieur à 3.28)	Résidu tumoral de grande taille.

**Tableau 7** - Systèmes d'évaluation de la réponse pathologique du cancer du sein à la chimiothérapie néo-adjuvante

Il peut être nécessaire d'administrer une CTA à une patiente ayant déjà reçu une CTNA, notamment si elle n'est pas en réponse pathologique complète après ce traitement. Le but de la CTA est alors d'éradiquer la maladie micro métastatique et prévenir la récurrence à distance (Korde et al. 2021; Loibl et al. 2023). Les mêmes traitements sont classiquement utilisés en situation adjuvante, à quelques exceptions près. Par exemple, un traitement adjuvant par capécitabine est efficace chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2- qui présentent un résidu tumoral après la CTNA (Wang et Mao 2020).

## b) L'hormonothérapie

Le cancer du sein exprimant les récepteurs aux hormones (RH+) est le plus fréquent. Il représente 60-70% des cancers du sein dans les pays développés chez les femmes pré-ménopausées. Les patientes présentant ce sous-type de cancer du sein sont éligibles à un traitement par hormonothérapie (Barzaman et al. 2020). Le traitement par hormonothérapie adjuvante peut être commencé avant ou après la chirurgie et est généralement poursuivi pendant plusieurs années. L'objectif de ce traitement est d'empêcher une récurrence tumorale (Loibl et al. 2023).

L'hormonothérapie a pour but d'empêcher l'activation des récepteurs hormonaux dans les cellules cancéreuses grâce à plusieurs mécanismes d'action. Les récepteurs aux œstrogènes sont une cible importante pour le traitement du cancer du sein car la plupart des cancers du sein RH+ sont RO+. Les modulateurs sélectifs d'œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase sont deux classes majeures d'anti-œstrogènes (Sun et al. 2017).

Les **modulateurs** agissent soit comme agonistes soit comme antagonistes des RO. Un des plus courants est le tamoxifène qui est utilisé pour traiter tous les stades de cancers du sein chez les patientes non ménopausées et peut réduire le risque de cancer du sein invasif et non invasif. Cependant, il augmente le risque de cancer endométrial, d'accident vasculaire cérébral, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde. Ce risque est plus élevé chez les femmes de plus de 50 ans (Sun et al. 2017). Ce traitement est habituellement pris à raison de 20 mg par jour pendant 5 ans (Harbeck et Gnant 2017).

Les **inhibiteurs de l'aromatase (IA)** sont utilisés chez les femmes ménopausées (Harbeck et Gnant 2017; Sun et al. 2017). Bien que la ménopause corresponde à l'arrêt de la production d'œstrogènes par les ovaires, le taux d'œstrogènes plasmatique des femmes ménopausées n'est pas nul. Ceci est lié à la conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase. L'inhibition de cette enzyme permet donc de réduire le taux plasmatique d'œstrogènes et ainsi arrêter la prolifération des cellules cancéreuses hormono-dépendantes. Il existe deux classes d'anti-aromatase : les stéroïdiens comme l'exemestane (AROMASINE®) et non stéroïdiens comme l'anastrozole (ARIMIDEX®) et le létrozole (FEMARA®). Le principal effet secondaire de ces traitements est l'augmentation du risque d'ostéoporose, les autres sont les douleurs

articulaires, le syndrome du canal carpien ou la dérégulation du métabolisme lipidique (Sun et al. 2017).

Le fulvestrant (FASLODEX®) est indiqué chez les femmes ménopausées pour empêcher la fixation des œstrogènes à leur récepteur. Ce traitement n'a pas d'activité agoniste mais il altère les RO. Il est administré par injection intramusculaire (Institut National du Cancer Anti-œstrogènes; Nathan et Schmid 2017).

Il existe également les **analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH)** qui sont administrés aux patientes non ménopausées de moins 35 ans ou présentant un risque de rechute élevé (Harbeck et Gnant 2017; Loibl et al. 2023). La GnRH est une hormone produite et sécrétée par l'hypothalamus et qui agit sur l'hypophyse pour stimuler la sécrétion de LH et de FSH qui stimulent à leur tour la production et la sécrétion des œstrogènes et de la progestérone par les ovaires. Les hormones sexuelles exercent un rétrocontrôle négatif sur la production de GnRH. Ce qui signifie qu'une augmentation de leurs taux agit sur l'hypothalamus pour freiner la sécrétion de GnRH et inhiber leur propre sécrétion. L'hormonothérapie par GnRH exploite le même processus pour hyperstimuler l'hypophyse et arrêter la production d'hormones par les ovaires (Stamatiades et Kaiser 2018).

Les principaux traitements actuellement utilisés dans cette indication sont la goséréline (ZOLADEX®) qui est conditionnée sous forme d'implant administré par voie sous cutanée et la leupropréline (ENANTONE®) qui est administrée par voie sous cutanée tous les 3 mois (Institut National du Cancer Agonistes de la LH-RH).

En conclusion, l'hormonothérapie représente un pilier essentiel du traitement du cancer du sein RH+, visant à prévenir la récurrence tumorale en bloquant les récepteurs hormonaux.

#### c) Les thérapies ciblées

Grâce à une meilleure compréhension des facteurs de la croissance des tumeurs mammaires, le développement des thérapies ciblées dans le cancer du sein a connu des avancées significatives au cours des 25 dernières années. Les premières thérapies ciblées à avoir vu le jour sont celles ciblant HER2 dans les années 1998 puis de nombreuses autres molécules ont été développées (Jacobs et al. 2022).

- Les thérapies anti-HER2

Les **anticorps monoclonaux** représentent une des catégories principales de thérapies ciblées. Une des cibles principales de ces traitements est la protéine HER2. Environ 20-30% de tous les cancers du sein expriment une amplification du gène HER2 ou une surexpression de la protéine HER2 (Sun et al. 2017). Cette protéine est impliquée dans la prolifération des cellules tumorales. Les anticorps monoclonaux anti-HER2 se lient à différents sites de HER2 et sont utilisés en combinaison à une CT (Barzaman et al. 2020).

Le trastuzumab (HERCEPTIN®) est le premier traitement ciblant HER2 à avoir été approuvé (Sun et al. 2017). C'est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui bloque la fixation des facteurs de croissance sur HER2 et inhibe la voie de signalisation en aval et enfin la croissance tumorale. Il est souvent administré de manière concomitante avec la CTNA puis, s'il n'y a pas de réponse pathologique complète à la chirurgie, il peut être poursuivi en adjuvant (Harbeck et Gnant 2017). En situation adjuvante, lorsqu'il est associé à la CT il réduit le risque de récurrence et améliore la survie à 10 ans par rapport à la CT seule (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG) 2021).

Le pertuzumab (PERJETA®) est également un anticorps monoclonal humanisé. Il se lie à la portion extracellulaire de HER2 comme le trastuzumab mais il cible spécifiquement le domaine de dimérisation (c'est-à-dire l'association de deux molécules élémentaires pour former une molécule complexe comportant deux sous-unités) et inhibe l'activation des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes qui conduit à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose (Franklin et al. 2004; Harbeck et Gnant 2017; Sun et al. 2017). Les résultats des essais cliniques montrent une augmentation du taux de réponse pathologique complète (pCR) chez les patientes traitées par cette combinaison, par rapport aux patientes ayant reçu uniquement trastuzumab et CT. Le pertuzumab est également utilisé dans le cadre adjuvant chez les patientes présentant un risque élevé de rechute du cancer du sein HER2+ (Gianni et al. 2012).

La combinaison de pertuzumab, trastuzumab et docétaxel a prouvé son efficacité dans le traitement des cancers du sein HER2+. Elle permet une augmentation significative du taux de réponse pathologique complète ainsi que du taux de survie sans récurrence chez ces patientes. Cependant, les effets secondaires comme la diarrhée et la neutropénie fébrile sont communs

chez les patientes traitées par pertuzumab (Gianni et al. 2012, 2016; Loibl et al. 2017; Schneeweiss et al. 2013; Von-Minckwitz et al. 2017).

- Les inhibiteurs de l'angiogenèse

Le bévacizumab (AVASTIN®), un **anticorps monoclonal**, est le principal inhibiteur de l'angiogenèse disponible sur le marché. Son rôle est d'empêcher l'angiogenèse en se fixant sur les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et en bloquant leur activation. Cette thérapie n'est utilisée qu'en situation métastatique combiné à de la CT (Ferrara et al. 2004; Harbeck et Gnant 2017).

- Les inhibiteurs de protéine kinase

D'autres thérapies ciblées sont également utilisées dans le traitement des cancers du sein RH+/HER2-. Les **kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (CDK4 et 6)** sont une grande famille de sérine-thréonine kinases qui appartiennent au groupe des inhibiteurs du cycle cellulaire (Finn et al. 2016). Le palbociclib (IBRANCE®), le ribociclib (KISQALI®) et l'abémaciclib (VERZENIOS®), sont de petites molécules inhibitrices de ces protéines kinases. Ils montrent un effet bénéfique en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase (Barzaman et al. 2020; Finn et al. 2016).

L'évérolimus (AFINITOR®) est un **inhibiteur de la protéine kinase mTOR** (mammalian target of rapamycin) qui régule la croissance, la prolifération et la survie des cellules et qui est fréquemment dérégulée dans le cancer (Baselga et al. 2012; Hasskarl 2018; O'Shaughnessy, Beck, et Royce 2018). Dans les modèles précliniques, l'utilisation de l'évérolimus en association avec des inhibiteurs de l'aromatase entraîne une inhibition synergique de la prolifération et de l'induction de l'apoptose (Baselga et al. 2012). Ce traitement est approuvé pour le traitement du cancer du sein avancé RH+ HER2- en association avec l'exémestane chez les femmes ménopausées sans maladie viscérale symptomatique après une récurrence ou une progression après un inhibiteur de l'aromatase (Hasskarl 2018).

Une combinaison de traitements de l'évérolimus avec l'exémestane ou le trastuzumab montre une meilleure survie sans progression à la fois chez HER2 positif et négatif (Barzaman et al. 2020).

- Les inhibiteurs de PARP

Une des avancées majeures dans le traitement du cancer du sein est l'arrivée des inhibiteurs Poly(ADP-ribose) polymérase (PARP). Le développement de cette thérapie ciblée repose sur le principe de la létalité synthétique.

Il s'agit de la mort cellulaire obtenue par la synergie d'actions de deux événements non létaux eux-mêmes et liée à la combinaison concomitante de deux mutations de gènes différents. Le mécanisme correspond à l'accumulation de cassures d'ADN non réparées, conduisant ainsi à la mort cellulaire (d'Andrea 2018; Lord et Ashworth 2017).

En effet, les **inhibiteurs de PARP** bloquent la réparation de l'ADN des cellules cancéreuses, entraînant la transformation d'une cassure simple brin en une cassure double brin. Si la cellule présente également un défaut de recombinaison homologue provoquée par une mutation *BRCA1/2* par exemple, elle sera incapable de réparer cette cassure et mourra. Autrement dit, les cellules tumorales ont leur matériel génétique endommagé, mais ne peuvent pas le réparer, ceci conduit à l'apoptose (d'Andrea 2018; Lord et Ashworth 2017).

L'olaparib (LYNPARZA®) est recommandé pour les patientes avec une mutation *BRCA* germinale ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique (Robson et al. 2017).

Le talazoparib (TALZENNA®) est indiqué dans le traitement des patientes avec une mutation *BRCA* germinale atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique.

L'autorisation de mise sur le marché pour ces deux traitements dans les indications ci-dessus a été accordée depuis 2019 en Europe (Litton et al. 2018).

A noter que depuis le 31 mars 2022, l'olaparib est en accès précoce en adjuvant pour les cancers précoces du sein RH+, HER2-, chez les patientes avec une mutation *BRCA* germinale à haut risque de rechute ayant reçu de la CT en néo adjuvant/adjuvant (Tutt et al. 2021).

- L'immunothérapie

La surveillance immunitaire du cancer est un processus important par lequel le système immunitaire est capable de reconnaître les cellules cancéreuses comme « non-soi », de les surveiller, les reconnaître et les éliminer (Radosevic-Robin, Béguinot, et Penault-Llorca 2017). La progression du cancer est régie par une interaction spécifique entre les cellules cancéreuses et le système immunitaire, appelée immuno-editing. Ce processus pendant lequel la tumeur

se développe en sélectionnant des sous-clones qui ne seront pas considérés comme des « erreurs » ou du « non-soi » par le système immunitaire, comporte trois phases essentielles : **l'élimination, l'équilibre et l'échappement**. Ces phases permettent à la tumeur de moduler le système immunitaire afin de lever les freins qui bloquent sa progression. (Barzaman et al. 2020; Bates et al. 2018; Radosevic-Robin, Béguinot, et Penault-Llorca 2017).

Dans un premier temps, les cellules cancéreuses sont reconnues comme « non-soi », les réponses immunitaires innées et adaptatives sont donc capables de les éliminer et de contrôler la croissance tumorale. Ensuite, si le système immunitaire ne parvient pas à éradiquer les cellules tumorales, une population maligne dont le fort contrôle immunitaire empêche la croissance se forme et le cancer entre dans une phase d'équilibre. Enfin, le cancer fini par être toléré par le système immunitaire et entre dans la phase d'échappement au cours de laquelle il peut croître. Ceci est particulièrement vrai pour les cancers au stade métastatique dont les cellules ont non seulement réussi à se faire tolérer par le système immunitaire, mais l'ont également modifié pour promouvoir activement la croissance métastatique.

Une part importante des cellules de la lignée lymphoïde est engagée dans la régulation de la réponse immunitaire. Elles sont responsables de la reconnaissance du « non-soi ». Elles sont capables de les éliminer *via* l'immunité cellulaire, c'est-à-dire par une action cytotoxique ou encore par immunité humorale, consistant en la production d'anticorps dirigés contre des protéines étrangères. Ainsi, les cellules lymphoïdes infiltrant les tumeurs (TILs) reflètent l'intensité et les caractéristiques de la réponse immune au cancer (Radosevic-Robin, Béguinot, et Penault-Llorca 2017).

Grâce à l'étude des différents mécanismes d'échappement des tumeurs, le traitement par **immunothérapie** a été développé (Bates et al. 2018). C'est ainsi que l'immunothérapie est devenue un standard dans le traitement du cancer du sein (Sun et al. 2017).

Les mécanismes exacts d'échappement des cellules du cancer du sein au système immunitaire ne sont actuellement pas entièrement compris. Les mécanismes les mieux caractérisés décrivant la capacité des cellules à échapper à la destruction sont l'expression de récepteurs costimulateurs inhibiteurs de l'immunité (dont PD-1) et l'infiltration de cellules immunitaires suppressives (Bates et al. 2018). C'est pourquoi le pembrolizumab (KEYTRUDA®), **un anticorps monoclonal anti-programmed death 1 (PD-1)** est utilisé dans le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique en première ligne de traitement (Schmid et al. 2020). En 2020, les

résultats de l'essai KEYNOTE-522 ont montré qu'il améliore également le taux de patientes avec un cancer du sein triple négatif précoce en pCR à la chirurgie ainsi que la survie sans progression (Schmid et al. 2020). Il est alors devenu le traitement de référence pour cette population.

d) Les effets secondaires des traitements systémiques

Les traitements systémiques sont connus pour leurs nombreuses toxicités. Afin de standardiser la documentation de ces évènements, le National Cancer Institute a développé la **Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)**. Cette échelle classe chaque évènement indésirable par niveau de sévérité, allant du grade 1 au grade 5 comme présenté ci-dessous (Common Terminology Criteria for Adverse Events - (CTCAE); Wang et Mao 2020) :

- Grade 1 : léger ou asymptomatique
- Grade 2 : modéré avec intervention minimale indiquée
- Grade 3 : sévère mais ne met pas en jeu le pronostic vital, hospitalisation nécessaire, limitation de la capacité du patient à prendre soin de lui
- Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital, intervention urgente requise
- Grade 5 : décès suite à l'évènement indésirable

Ces effets varient en fonction des médicaments utilisés et des patients, et ne sont pas systématiques. Certains effets peuvent être atténués ou évités grâce à des traitements préventifs ou des conseils pratiques. Parmi les effets secondaires communs à tous les traitements, les plus courants sont dermatologiques, gastro-intestinaux, neurologiques, cardiologiques ou encore hématologiques (Choulli et al. 2024; Powers-Smith et Prasad 2021; Traves et Cokenakes 2021).

Pour ce qui est des effets secondaires dermatologiques, on observe des rougeurs, des plaques, un dessèchement de la peau ainsi que des tiraillements. L'alopecie, qui est la chute des cheveux, est progressive et généralement temporaire, pouvant également toucher les cils, les sourcils, et autres poils. Les muqueuses, en particulier de la bouche, peuvent être affectées par une mucite. De plus, les ongles peuvent devenir fragiles sous l'effet d'un traitement par CT. Les symptômes gastro-intestinaux tels que les nausées, vomissements, diarrhées et constipation, peuvent survenir peu de temps après l'injection du traitement. De même, la cardiotoxicité est un risque notable, pouvant se manifester par des arythmies ou une

insuffisance cardiaque (Choulli et al. 2024; Powers-Smith et Prasad 2021; Trayes et Cokenakes 2021).

Les effets secondaires hématologiques sont particulièrement importants. L'anémie, causée par la baisse des globules rouges, est fréquente et provoque de la fatigue plus ou moins importante. La baisse du nombre de plaquettes, provoquant un risque d'hématomes et de saignements, est également courante. En particulier, la CT peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs, augmentant ainsi le risque d'infections, parfois accompagnées de fièvre. Ces paramètres sont surveillés avant chaque injection de traitement par une prise de sang (Institut National du Cancer, Effets secondaires - Chimiothérapie; Trayes et Cokenakes 2021).

En plus des effets secondaires mentionnés ci-dessus, chaque type de traitement peut entraîner des effets spécifiques. Certaines molécules de CT ont un impact sur les nerfs, provoquant des troubles de la sensibilité, appelés paresthésies, qui se manifestent par des sensations d'engourdissement, de fourmillements et de picotements (Choulli et al. 2024; Trayes et Cokenakes 2021). La CT peut également être responsable de gonadotoxicité, en particulier chez les femmes jeunes. Celle-ci peut, à termes, provoquer une ménopause chimio-induite (MCI) et par conséquent une infertilité (Paluch-Shimon et al. 2022).

L'immunothérapie peut causer des perturbations endocriniennes touchant l'hypophyse, la thyroïde ou encore les glandes surrénales, ainsi que des pneumopathies. Les effets de l'hormonothérapie comprennent les effets climatériques comme les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, des effets gynécologiques avec la sécheresse vaginale et la diminution de la libido. Les troubles musculosquelettiques se manifestent par des douleurs articulaires et musculaires ou une ostéoporose. Les effets métaboliques tels que la prise de poids ou les modifications du métabolisme lipidique sont également fréquents, tout comme le risque accru de thrombose ou encore la fatigue et l'asthénie (Kennedy et Salama 2020; Trayes et Cokenakes 2021).

Les effets secondaires psychologiques tels que l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil peuvent aussi survenir et avoir un impact significatif sur la qualité de vie, de même que l'ensemble des effets décrit dans ce paragraphe (Dinapoli et al. 2021; Trayes et Cokenakes 2021).

## 2.2. L'impact du cancer du sein sur la qualité de vie

Dans la littérature, la qualité de vie est définie comme la manière dont les patientes perçoivent leur état physique, mental et social (Mokhtari-Hessari et Montazeri 2020).

Bien que les perspectives pronostiques soient souvent favorables, accepter le diagnostic, suivre les traitements, comprendre le pronostic, gérer les effets secondaires possibles, une éventuelle rechute sont autant d'étapes susceptibles de générer du stress. Être confrontée à un cancer du sein représente donc une importante source d'anxiété pour les patientes qui doivent faire face à de nouvelles questions et des choix difficiles (Dinapoli et al. 2021; Lowes et al. 2020). De nombreuses patientes atteintes d'un cancer du sein présentent des symptômes psychologiques concomitants au cours de leur parcours de soins, tels que l'anxiété, la dépression, les troubles cognitifs et les troubles de l'image corporelle (Guimond, Ivers, et Savard 2020).

### 2.2.1. L'impact psychologique et social

Les facteurs psychosociaux sont définis comme toute exposition susceptible d'influencer un résultat de santé par le biais d'un mécanisme psychologique (Culbertson et al. 2020; Stanton 2012).

La détresse, couvrant un vaste ensemble d'émotions liées aux symptômes de la dépression, de l'anxiété et les difficultés d'adaptation, est l'un des principaux facteurs psychosociaux (Bidstrup et al. 2015; Paraskevi 2012). Il a notamment été prouvé que la dépression est plus fréquente chez les patientes atteintes d'un cancer que dans la population générale (Walker et al. 2014). Selon les études, elle est estimée entre 10 et 30% chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, impactant négativement leur qualité de vie (Dinapoli et al. 2021).

L'anxiété, l'un des symptômes psychologiques les plus courants chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (Ng et al. 2017), est le plus souvent associé à une qualité de vie altérée (Culbertson et al. 2020). Certaines procédures sont invasives et comportent un risque d'effets secondaires non négligeable comme la biopsie nécessaire au diagnostic ou encore les techniques de repérage des lésions infracliniques qui sont douloureuses et peuvent causer des hématomes (Dinapoli et al. 2021). De plus, les techniques de repérage actuelles ne permettent pas toujours au chirurgien de déterminer la stratégie chirurgicale optimale. En effet, il existe

actuellement entre 10 et 40% de reprises chirurgicales pour marges non saines. La stratégie chirurgicale a également un impact majeur sur la qualité oncologique et cosmétique de l'incision, influençant le taux de récurrence du cancer, l'apparence esthétique post-opératoire et le bien-être psychologique des patientes (Chagpar et al. 2015). Aucune des techniques disponibles actuellement n'a réussi à pallier ces difficultés. La réalité augmentée, déjà utilisée avec succès pour améliorer la précision chirurgicale dans d'autres organes comme l'utérus, offre des perspectives prometteuses pour surmonter ces défis et améliorer les techniques de repérage (Madad-Zadeh et al. 2023).

De plus, grâce aux nombreuses avancées en termes de dépistage et de traitement du cancer du sein, les patientes vivent plus longtemps après le diagnostic de leur maladie. La survie à 5 ans est effectivement de 85 à 90% dans les pays développés (Allemani et al. 2018). C'est pourquoi il est nécessaire de tenir compte de la qualité de vie de ces femmes lors de leur prise en charge ainsi qu'après la fin des traitements (Cardoso et al. 2019; Culbertson et al. 2020; Durosini et al. 2022; Mokhtari-Hessari et Montazeri 2020).

Concernant les perspectives d'avenir, l'inquiétude de la récurrence du cancer du sein est associée à une qualité de vie altérée (Culbertson et al. 2020). De plus, une grande partie des femmes ayant été traitées pour un cancer du sein signalent des changements de mémoire et de cognition pendant ou après les traitements. Cela comprend les troubles de la mémoire, de l'apprentissage, de la concentration, du raisonnement, des fonctions exécutives, de l'attention (Seliktar et al. 2015). Ces symptômes ont des répercussions négatives sur les activités de la vie quotidienne comme conduire une voiture, lire des documents, etc. (Boykoff, Moieni, et Subramanian 2009).

L'étude PACThe (NCT01563588) s'est d'ailleurs intéressée à l'évaluation de la qualité de vie des femmes en rémission de leur cancer du sein à qui un programme d'accompagnement était proposé : le Programme d'Accompagnement et de réhabilitation post-thérapeutique pour les femmes en rémission complète de cancer du sein en stations Thermales (PACThe). Cette étude proposait à ces femmes de bénéficier d'une cure thermale associée à des soins de balnéothérapie hydrothermale, une activité physique, une éducation nutritionnelle et diététique, un suivi psychologique ainsi que des conseils socio-esthétiques. Ce programme a été développé et évalué dans le cadre d'une étude promue par le CJP dont les résultats ont montré que ce programme permet une augmentation du score de qualité de vie et une

diminution des scores d'anxiété et de dépression des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par chimiothérapie (Kwiatkowski et al. 2013). L'amélioration de la qualité de vie de ces patientes était toujours présente au bout des 5 ans de suivi (Kwiatkowski et al. 2017). L'étude coût-efficacité a montré que la cure thermale est une stratégie rentable pour améliorer la reprise des activités professionnelles et non professionnelles ainsi que les capacités des femmes en rémission d'un cancer du sein (Mourgues et al. 2014). L'étude PACThe Vie Réelle (NCT05433077), promue par le Centre Jean PERRIN, est en cours de suivi et permettra de valider les bienfaits du programme dans la vie réelle.

Parmi les facteurs sociodémographiques, le jeune âge, le fait de vivre avec un partenaire, d'avoir des enfants et/ou un emploi sont des facteurs de détresse clinique (Dinapoli et al. 2021). Les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein représentent donc une population vulnérable à cause du risque accru de détresse psychosociale (Tesch et Partridge 2022). C'est pourquoi Il est conseillé d'intégrer une approche multidisciplinaire comprenant des soins psychosociaux dès le diagnostic de ces patientes et lors du suivi à long terme pour optimiser leur qualité de vie (Paluch-Shimon et al. 2020, 4, 2022, 5; Tesch et Partridge 2022; Zhu et al. 2023).

### 2.2.2. L'impact sur la santé sexuelle et reproductive

Une revue a montré que les patientes atteintes d'un cancer du sein ont une plus mauvaise image de soi et plus de perturbation dans leur vie sexuelle, notamment chez les patientes ayant subi une mastectomie, bien que la qualité de vie de ces femmes peut être améliorée par reconstruction mammaire immédiate ou différée (Platt et Zhong 2018; Razdan et al. 2016).

De plus, bien que l'âge ne doit pas être pris en compte dans le choix des traitements, les femmes jeunes ont tendance à présenter un cancer du sein agressif, nécessitant une prise en charge par CT (Anastasiadi et al. 2017; Paluch-Shimon et al. 2020; Radecka et Litwiniuk 2016; Razeti et al. 2023; Zhu et al. 2023). Elles sont donc particulièrement exposées au risque de gonadotoxicité, un des principaux effets secondaires de la CT. Elle entraîne une insuffisance ovarienne prématurée susceptible d'aboutir ensuite à une aménorrhée, voire une ménopause chimio-induite (MCI) et une infertilité. Plusieurs facteurs peuvent influencer la survenue de cet effet comme l'âge au moment du diagnostic et les molécules de CT utilisées ainsi que la durée

du traitement (Paluch-Shimon et al. 2022; Razeti et al. 2023; Tesch et Partridge 2022; Zhu et al. 2023).

Bien que l'OMS définisse la ménopause naturelle comme 12 mois d'aménorrhée, la définition de la MCI est plus complexe (OMS Ménopause; Paluch-Shimon et al. 2022). En effet, dans le contexte d'une aménorrhée causée par la CT, les patientes peuvent parfois recouvrer leurs règles après plus d'un an d'aménorrhée. Par conséquent, il est nécessaire d'attendre une période plus longue avant de confirmer la MCI (Paluch-Shimon et al. 2022). Ce statut est nécessaire pour déterminer le type d'hormonothérapie qui sera prescrite à la patiente, il est donc important de le définir de manière rigoureuse.

Actuellement, les principales hormones indiquant la réserve ovarienne sont la FSH, l'œstradiol et l'AMH, (ESHRE Guideline 2016; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2015). A l'approche de la ménopause, le nombre de follicules ovariens diminue, entraînant une baisse du taux d'œstradiol (Hall 2015). De plus, les gonadotrophines, dont la FSH, sont responsables de la formation des ovocytes et, lorsque les ovaires ne répondent pas à cette stimulation, la production de FSH est augmentée pour tenter de pallier cela. Par conséquent, un taux élevé de FSH est considéré comme un signe d'insuffisance ovarienne prématurée, pouvant conduire à l'apparition de la ménopause (Padmanabhan et Cardoso 2020; Recchia et al. 2021; Stamatiades et Kaiser 2018). L'AMH, produite par les follicules antraux des ovaires dont la quantité diminue avec le temps, régule la maturation folliculaire. Le taux d'AMH sérique chez les femmes diminue donc progressivement avec les années et chute précipitamment à la ménopause (Cui et al. 2016). L'AMH reflète ainsi la réserve ovarienne fonctionnelle, y compris après un traitement anti-cancéreux (Kelsey et al. 2011; Moolhuijsen et Visser 2020). Bien qu'elle soit un excellent marqueur de la quantité des ovocytes, elle ne reflète cependant pas leur qualité ni le potentiel de fertilité, en particulier chez les femmes jeunes (Cedars 2022). Contrairement à l'œstradiol et la FSH, le taux d'AMH reste stable au cours des cycles menstruels et entre ceux-ci, ce qui en fait un meilleur marqueur de la réserve ovarienne (Iliodromiti, Anderson, et Nelson 2015; Jiao et al. 2021; Streuli et al. 2008). Cette hormone peut également être utilisée pour évaluer la réserve ovarienne des patientes après le traitement d'un cancer (Shrikhande, Shrikhande, et Shrikhande 2020). Plusieurs études ont en effet mis en évidence une corrélation entre le taux d'AMH pré-traitement et la réserve ovarienne après le traitement ou encore le risque d'aménorrhée liée

au traitement du cancer (Dillon et al. 2013; Dunlop et Anderson 2015; Peigné et Decanter 2014).

La gonadotoxicité entraîne également d'autres effets secondaires similaires à ceux de la ménopause, principalement des dysfonctionnements sexuels, ainsi que des symptômes vasomoteurs tels que des bouffées de chaleur (Tesch et Partridge 2022). En effet, il a été prouvé que parmi les femmes atteintes d'un cancer du sein, 73,4% présentent des dysfonctionnements sexuels tels que la réduction du désir, le manque de lubrification vaginale, des douleurs pendant les rapports ou encore des difficultés à atteindre l'orgasme (Jing et al. 2019). Le groupe Breast Cancer Young women (BCY) recommande, que l'ensemble des acteurs de soins aient connaissance des directives internationales sur la préservation de la fertilité afin de faciliter et améliorer la prise en charge des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein. Il renforce également les recommandations d'autres groupes d'experts concernant les discussions à mener avec les patientes sur l'intérêt qu'elles portent à la fertilité ainsi que l'évaluation des risques d'aménorrhée, de stérilité et de ménopause prématurée (Paluch-Shimon et al. 2022).

L'étude Young Women's Breast Cancer Study (NCT01468246), est une étude de cohorte prospective dans laquelle 300 patientes jeunes ont été incluses dans un total de 18 centres en Suisse et en Italie. Elle est conçue en partie pour mieux comprendre les préoccupations des patientes en matière de fertilité, leur impact sur les décisions de traitement et les stratégies de préservation de la fertilité chez les jeunes femmes dont le cancer du sein vient d'être diagnostiqué. Les premiers résultats de cette étude ont montré qu'un peu plus de la moitié des femmes (54 %) n'avaient pas terminé de fonder leur famille au moment du diagnostic et que, parmi elles, 71 % souhaitaient encore avoir des enfants biologiques après leur traitement du cancer du sein. De plus, 38% des patientes qui voulaient un enfant étaient inquiètes de ne pas pouvoir s'en occuper en cas de rechute de leur maladie. L'étude a également montré que 67% des patientes ont eu une discussion au sujet de la fertilité avant le début du traitement et que seulement 27% ont pris des mesures pour diminuer le risque d'infertilité (cryopréservation embryonnaire, d'ovocytes, de tissu ovarien ou administration d'agoniste de la GnRH). Au moment de la décision du traitement, 63% des femmes se sentaient concernées (un peu, plutôt ou très concernées) par la question de l'infertilité potentielle et celle-ci a affecté la décision du traitement dans 38% des cas (Ruggeri et al. 2019). Les auteurs ajoutent

que depuis la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, une tendance à retarder la procréation a été observée dans les pays occidentaux, ce qui implique que de nombreuses jeunes patientes atteintes d'un cancer du sein n'ont pas encore fondé leur famille au moment du diagnostic et sont par conséquent préoccupées par l'infertilité potentielle liée au traitement (Ruggeri et al. 2019).

Des essais prospectifs consacrés aux jeunes patientes sont en cours pour répondre à de nombreuses questions en suspens et leur assurer une prise en charge optimale. Par exemple l'étude de cohorte Prospective Outcomes in Sporadic versus Hereditary Breast Cancer, menée dans 127 hôpitaux du Royaume Uni évalue les facteurs pronostiques chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein et l'étude Helping Ourselves, Helping Others : the Young Women's Breast Cancer study met l'accent sur la recherche participative des patientes jeunes, menée aux Etats Unis et en Europe (Paluch-Shimon et al. 2022, 5; Ruggeri et al. 2019).

### 2.2.3. L'évaluation de la qualité de vie

La qualité de vie est le plus souvent évaluée par l'intermédiaire de questionnaires dédiés et validés. Ceux-ci peuvent être assez généraux ou plus spécifiques pour étudier plus particulièrement certains éléments (Mokhtari-Hessari et Montazeri 2020).

Certains questionnaires peuvent concerner la qualité de vie liée à la santé en général comme **le Short Form 36 (SF-36)** qui est composé de 36 questions réparties en 8 dimensions : l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé générale perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique ou physique, et la santé psychique. Il peut être utilisé dans toutes les populations, y compris pour évaluer la qualité de vie de patients atteints d'un cancer (Leplège et al. 1998, 36).

D'autres étudient la qualité de vie spécifique au cancer. **Le EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)** est un questionnaire général sur la qualité de vie dans tous les types de cancer. Il contient 3 parties différentes : fonctionnelle, symptomatique et sur la vie en général (Aaronson et al. 1993). **Le Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer 23 (QLQ-BR23)** peut être utilisé en complément pour recueillir des informations concernant la qualité de vie spécifique au cancer du sein (Sprangers et al. 1996).

De même, le **Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G)**, évalue la qualité de vie des patients atteints de cancer à travers 27 questions concernant le bien-être physique, social et familial, émotionnel et fonctionnel (Cella et al. 1993). Des questions spécifiques aux préoccupations des patientes atteintes de cancer du sein ont été ajoutées au FACT-G pour former le **FACT-B** (Brady et al. 1997).

**L'échelle visuelle analogique (EVA)** est une méthode couramment utilisée pour évaluer de manière subjective l'intensité d'une sensation ou d'un état émotionnel. Elle est fréquemment utilisée pour évaluer la douleur (Shapiro et al. 1995).

D'autres questionnaires sont spécifiques d'un aspect de la qualité de vie en général. Le **questionnaire Ricci et Gagnon** évalue le niveau d'activité physique et **l'index de Kupperman** les symptômes de la ménopause. Ce dernier questionnaire regroupe 11 symptômes comme les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil et la nervosité (Schneider et al. 2000).

Les troubles du sommeil sont plus détaillés dans le questionnaire Leeds qui consiste en une série d'EVA couvrant 4 aspects de l'efficacité du sommeil : qualité et degré d'endormissement, qualité du sommeil, qualité de réveil et de l'état suivant le réveil (Tarrasch, Laudon, et Zisapel 2003).

**Le Body Image Questionnaire (BIQ)** est utilisé pour savoir si les patientes sont satisfaites de leur apparence physique (Brédart, Swaine-Verdier, et Dolbeault 2007). **Les douleurs neuropathiques (DN)** peuvent être évaluées par le questionnaire **DN4** qui est composé de 4 questions divisées en 3 ou 4 sous-questions (Bouhassira et al. 2005).

Des questionnaires évaluent les déterminants psychosociaux comme **le Medical Outcomes Survey (MOS) Social Support Survey** et **l'Interpersonal Support Evaluation List (ISEL)** (Culbertson et al. 2020). L'anxiété et la dépression sont le plus souvent évaluées par **le Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)** qui consiste en une série de 14 questions résultant (Zigmond et Snaith 1983).

## 2.3. Les biomarqueurs du cancer du sein triple négatif

### 2.3.1. Généralités sur le cancer du sein triple négatif et les biomarqueurs

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est un sous-type particulièrement agressif et complexe, représentant 15 à 20% des cancers du sein. Il se caractérise par l'absence d'expression des récepteurs aux hormones et de l'amplification du gène ERBB2, ce qui le rend moins sensible aux traitements hormonaux et ciblés anti-HER2 (Derakhshan et Reis-Filho 2022; Li et al. 2022; Siegel, Miller, et Jemal 2019; da-Silva et al. 2020; Sukumar et al. 2021; Yin et al. 2020; Zhou et Tian 2021). Ce sous-type est associé à un pronostic généralement moins favorable en raison de sa tendance à récidiver rapidement et à se propager à distance (Dent et al. 2009; Derakhshan et Reis-Filho 2022; Li et al. 2022; da-Silva et al. 2020; Sukumar et al. 2021; Yin et al. 2020; Zhou et Tian 2021). Bien que la CT, la chirurgie et la radiothérapie demeurent les principaux traitements du CSTN, de nouvelles avancées thérapeutiques, telles que les inhibiteurs de PARP et l'immunothérapie, offrent de nouvelles perspectives pour améliorer le pronostic des patientes (Morganti et al. 2023; Schmid et al. 2020). Cependant, l'hétérogénéité biologique des CSTN complique la prédiction du pronostic et de la réponse aux traitements (Borri et Granaglia 2021; Derakhshan et Reis-Filho 2022). Cela souligne l'importance de développer et d'identifier de nouveaux biomarqueurs pour mieux évaluer le risque de récurrence des patientes, et personnaliser les options thérapeutiques (Neves-Rebello-Alves et al. 2023).

La définition du terme biomarqueur, qui est la contraction de « marqueur biologique », a constamment évolué au fil des années. La première définition a été donnée en 2001 par le National Institutes of Health qui décrivait le biomarqueur comme « une caractéristique mesurée et évaluée de manière objective comme indication de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » (National Institutes of Health 2001). Les biomarqueurs, permettant ainsi de mettre en évidence quand et dans quelle mesure un événement physiologique se produit, sont un concept relativement nouveau en science et en médecine. Dans les applications cliniques, les biomarqueurs ont le potentiel de prédire les facteurs de risque, de diagnostiquer et d'évaluer le pronostic d'une maladie ou de surveiller des conditions médicales. Dans le cas du cancer, ce sont les processus tels que les changements métaboliques, l'angiogenèse,

l'extravasation, l'invasion et la migration cellulaire qui sont importants à prendre en compte pour mieux prédire l'agressivité de la tumeur, la réponse au traitement et la progression de la maladie afin de prendre les meilleures décisions thérapeutiques (Eroles et Rico 2023; Neves-Rebello-Alves et al. 2023).

### 2.3.2. Les biomarqueurs tissulaires

Traditionnellement, pour le cancer du sein, y compris le CSTN, les biomarqueurs incluent la présence et le nombre de métastases ganglionnaires axillaires, la taille clinique et pathologique de la tumeur ainsi que son grade. L'expression des RH, prédictive de la réponse à l'hormonothérapie dans les sous-types RH+, ne peut pas être utilisée dans le CSTN (Iwamoto et al. 2020; Neves-Rebello-Alves et al. 2023). L'expression de la protéine Ki67, indicateur de l'activité de prolifération est quant à elle un biomarqueur prédictif de la réponse largement utilisé dans ce sous-type de cancer du sein (van-den-Ende et al. 2023; Neves-Rebello-Alves et al. 2023). Cependant, à l'ère de la médecine personnalisée, ces biomarqueurs ne sont plus suffisants pour une prise en charge optimale des patientes atteintes d'un CSTN diagnostiqué à un stade précoce (Iwamoto et al. 2020; Neves-Rebello-Alves et al. 2023).

Des recherches récentes ont mis en évidence le rôle prépondérant du micro-environnement tumoral dans le CSTN, en particulier les cellules immunitaires. Parmi celles-ci, les lymphocytes représentent une population majeure dans la lutte contre le CSTN. Certains d'entre eux quittent le système vasculaire pour infiltrer la tumeur, ils sont appelés TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes) (Radosevic-Robin, Béguinot, et Penault-Llorca 2017). Leur présence dans et autour de la tumeur reflète la réponse immunitaire qui lui est liée. Un nombre important de TILs au sein de la tumeur initiale est en effet fréquemment associé à une meilleure réponse à la CT ainsi qu'à un meilleur pronostic chez les patientes atteintes d'un CSTN (Barzaman et al. 2020; van-den-Ende et al. 2023; Iwamoto et al. 2020). Les cellules T CD8+, le facteur de transcription forkhead box protein 3 (FoxP3+) ainsi que les cellules B CD20+ sont considérées comme les principaux composants des TILs (van-den-Ende et al. 2023; Kuroda et al. 2021; Peter Savas et al. 2016).

Les cellules CD8+ sont des lymphocytes T cytotoxiques impliqués dans l'élimination des infections intracellulaires et des cellules malignes, assurant une immunité protectrice à long terme (Reina-Campos, Scharping, et Goldrath 2021; Sudarsa et al. 2019). Les cellules T FoxP3+

font partie des lymphocytes régulateurs, dont la fonction principale est de supprimer l'activité des cellules effectrices de la réponse immunitaire, incluant à la fois des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et les lymphocytes B CD20+ (Wang et al. 2023). Il est notamment connu pour sa capacité à supprimer l'activité immunitaire des cellules T CD8+ (van-den-Ende et al. 2023). Les lymphocytes CD20+, correspondant aux cellules B, sont associés à un pronostic favorable dans les CSTN à un stade précoce (Lee 2022; Yazaki et al. 2023). Les ratios CD8/FoxP3 et CD8/CD20 donnent un aperçu du paysage immunitaire de la tumeur et des implications en termes de pronostic. Le ratio CD8/FoxP3 reflète l'équilibre entre les cellules CD8+ et les cellules régulatrices T FoxP3, influençant le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein, un rapport élevé indiquant souvent un pronostic favorable (Ladoire et al. 2011; Liu et al. 2011; Sudarsa et al. 2019). Le rapport CD8/CD20 reflète le nombre de cellules T cytotoxiques CD8+ par rapport aux cellules B CD20+. Le ratio CD8/CD20 représente l'équilibre entre la réponse immunitaire cellulaire, médiée par les cellules T CD8+ et la réponse immunitaire humorale, médiée par les cellules B CD20+. Un ratio élevé est le plus souvent associé à un meilleur pronostic (Kuroda et al. 2021). Cependant, l'analyse des TILs est réalisée sur des prélèvements tissulaires (biopsie ou pièce opératoire). Bien que ces prélèvements puissent être réalisés au moment du diagnostic ou de la chirurgie, il s'agit d'actes invasifs qui ne peuvent pas être réalisés de manière systématique dans la prise en charge des patientes. De plus, bien que les groupes d'experts aient validé l'utilisation des TILs, leur application en pratique courante n'est pas validée par des études prospectives (Denkert et al. 2018; Dieci et al. 2015).

Enfin, les prélèvements tissulaires ne reflètent pas l'évolution de la biologie tumorale au fil du temps, car ils ne fournissent qu'un aperçu ponctuel et partiel de l'état de la tumeur. C'est pourquoi les biomarqueurs circulants apparaissent comme une alternative prometteuse (Chen et Zhao 2019; Palmirotta et al. 2018; Rubis, Krishnan, et Bebawy 2019; Yoo 2021).

### 2.3.3. Les biomarqueurs circulants

#### A. Les biopsies liquides

Le point de départ de la recherche de biomarqueurs circulants est le constat que certaines protéines ont une expression différente dans le sang des patients atteints de cancer par rapport aux personnes ne présentant pas de cancer. Ces biomarqueurs pourraient être analysés régulièrement, au moyen d'un prélèvement sanguin, afin d'étudier leur chimiosensibilité et ainsi permettre une thérapie personnalisée. De nombreuses protéines présentes dans le sérum et le plasma pourraient servir de biomarqueurs circulants. Pour cela, 3 étapes sont nécessaires : la découverte, la vérification à grande échelle pour garantir la fiabilité technique du biomarqueur et la validation clinique pour confirmer sa pertinence clinique et son utilité dans la prise en charge des patients (Li et al. 2021; Núñez 2019). En effet, bien que la biopsie tumorale reste le « gold standard » pour le diagnostic, la classification et les décisions thérapeutiques, la biopsie liquide apparaît comme une alternative prometteuse pour suivre l'évolution du CSTN (Perakis et Speicher 2017; Sant et al. 2022).

Les biopsies liquides présentent plusieurs avantages par rapport aux biopsies tissulaires. Tout d'abord, elles sont plus faciles d'accès car elles nécessitent un prélèvement de fluide biologique comme le sang, l'urine ou le liquide céphalo-rachidien plutôt qu'un prélèvement de tissu. Ce processus est moins invasif, ce qui le rend moins douloureux pour les patientes et réduit le risque de complications associées à des procédures invasives. Les biopsies liquides sont particulièrement utiles pour évaluer l'hétérogénéité temporelle et spatiale des tumeurs TN. Contrairement aux biopsies tissulaires qui ne fournissent qu'un aperçu de la tumeur à un moment donné, elles peuvent détecter les changements dans le profil génétique de la tumeur au cours du traitement, offrant une vue d'ensemble de son évolution. Elles capturent également la diversité génétique et moléculaire de toutes les sous-populations de cellules tumorales présentes dans le corps, fournissant une image plus complète de la variabilité tumorale. Ceci est crucial pour comprendre le comportement complet de la maladie et adapter les stratégies thérapeutiques de manière plus ciblée (Chen et Zhao 2019; Palmirotta et al. 2018; Rubis, Krishnan, et Bebawy 2019; Yoo 2021). Elles permettent également d'accéder au génome tumoral lorsque la biopsie tumorale n'est pas possible (Sant et al. 2022).

Les biopsies liquides offrent ainsi des avantages importants, notamment leur accessibilité, leur confort pour le patient, et leur capacité à fournir une vue complète et dynamique de l'hétérogénéité tumorale, tant temporelle que spatiale. Ces caractéristiques les rendent particulièrement utiles pour la surveillance et l'adaptation des traitements dans la gestion du cancer.

## B. Les biomarqueurs tumoraux

Les biopsies liquides constituent une approche innovante dans la prise en charge des CSTN. Elles consistent, entre autres, en l'analyse des cellules tumorales circulantes (CTC), de l'ADN tumoral circulant (ADNtc), des protéines et des exosomes provenant de la tumeur primaire et/ou des métastases, libérées dans l'urine, le plasma, le sérum, la salive ou d'autres échantillons biologiques (Chen et al. 2020; Russo et Bardelli 2017). L'ensemble de ces éléments peut aider à comprendre l'évolution de la tumeur pendant le traitement afin de proposer une thérapie personnalisée par une approche non invasive (Alimirzaie, Bagherzadeh, et Akbari 2019; Russo et Bardelli 2017).

Les CTC sont des cellules tumorales contenant des précurseurs métastatiques essentiels pour l'identification de la progression du CSTN. Elles se détachent des lésions tumorales primaires et entrent dans la circulation sanguine (de-Freitas et al. 2022). Leur présence dans le sang est associée à la progression métastatique et peut indiquer une chimiorésistance, un des principaux obstacles au succès des thérapies anticancéreuses (Ignatiadis et al. 2016; Mansoori et al. 2017; Sant et al. 2022).

L'ADNtc est un autre marqueur largement étudié qui a récemment été promu comme marqueur des biopsies liquides pour surveiller le développement et le traitement du cancer (Barzaman et al. 2020; de-Freitas et al. 2022). Il provient de la dégradation des cellules de la tumeur par apoptose, nécrose ou phagocytose et représente donc une sous-population de l'ADN libre circulant chez les personnes atteintes d'un cancer (Thierry et al. 2016). Sa proportion est variable mais généralement faible et dépend du type de tumeur, de son stade, de sa localisation et de sa vascularisation (Pantel et Alix-Panabières 2019). Bien qu'il soit plus important dans le sérum que le plasma, il est recommandé de le rechercher dans le plasma pour éviter la contamination par l'ADN libéré par les cellules sanguines au cours de la coagulation (Sant et al. 2022). L'analyse de l'ADNtc est possible grâce aux différentes techniques permettant de l'isoler à partir d'un échantillon de sang. La méthode d'extraction

de l'ADN circulant est cruciale pour obtenir des rendements élevés (Sant et al. 2022). La **réaction en chaîne par polymérase (PCR)** et particulièrement la PCR digitale en gouttelettes, ddPCR et le **séquençage de nouvelle génération (NGS)** sont les deux principales techniques utilisées pour la détection de l'ADNtc. La forte sensibilité de la PCR pour l'identification des mutations et son coût relativement faible constituent les principaux avantages de cette technique, bien que le nombre limité de variants analysables soit une contrainte non négligeable (de-Freitas et al. 2022). La détection de l'ADNtc par **NGS**, récemment introduite dans la pratique clinique, offre un profilage génomique exhaustif, capable de détecter une vaste gamme de mutations. Cette technique de séquençage à haut débit permet de séquencer un grand nombre de fragments d'ADN, générant ainsi une quantité importante d'informations génétiques en une seule fois. Cette technique est validée pour l'étude des mutations germinales (héréditaires) et somatiques (acquises). Le NGS présente l'avantage d'avoir une grande capacité de séquençage, il peut en effet assurer le séquençage simultané de millions de fragments d'ADN et l'analyse simultanée de plusieurs gènes ou régions de gènes avec un seul test, ce qui réduit les coûts par échantillon (Yin, Butler, et Zhang 2021; Yohe et Thyagarajan 2017).

Bien que l'interprétation de la détection d'ADNtc dans les fluides biologiques ait été largement débattue, les récentes améliorations apportées au séquençage et à son analyse ont mis en évidence son utilisation potentielle pour la détection de la maladie résiduelle (de-Freitas et al. 2022). Plusieurs études rétrospectives ont en effet montré que l'ADNtc permet de retrouver les mutations présentes dans la tumeur et que sa surveillance permet de détecter une progression métastatique plusieurs mois avant les techniques habituelles (Coombes et al. 2019; Garcia-Murillas et al. 2015; Magbanua et al. 2021; Olsson et al. 2015). Plusieurs autres études et méta-analyses ont mis en avant que chez les patientes atteintes d'un CSTN à un stade précoce ayant reçu un traitement néoadjuvant, la détection d'ADNtc peut aider à identifier les patientes à risque élevé de récurrence et est facteur de mauvais pronostic (Chen et al. 2017; Papakonstantinou et al. 2022; Turner et al. 2023).

Une étude de phase III est en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité du niraparib chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-, présentant soit une mutation génétique BRCA, soit un CSTN avec des caractéristiques moléculaires particulières déterminées par la présence d'ADNtc après la chirurgie ou la thérapie adjuvante (NCT04915755).

### C. Les cellules immunitaires et autres éléments figurés du sang

Les cellules immunitaires et inflammatoires circulantes sont impliquées dans l'apparition et le développement des tumeurs, y compris le CSTN (Bates et al. 2018; Lou et al. 2022; Mego et al. 2016). En effet, l'inflammation est reconnue comme une caractéristique favorisant la progression du cancer (Hanahan et Weinberg 2011). Les marqueurs inflammatoires dans le sang périphérique tels que les neutrophiles, plaquettes et lymphocytes, accessibles par biopsie liquide, sont considérés comme de nouveaux paramètres prédictifs et pronostiques potentiels (Bates et al. 2018; Gianni et al. 2022; Lou et al. 2022).

Les neutrophiles contribuent à la progression tumorale en activant des transducteurs de signaux et des activateurs de transcription en favorisant la néo-angiogenèse et les cellules initiatrices de métastases, contribuant ainsi à la propagation du cancer. En outre, ils jouent un rôle central dans la réponse inflammatoire, et les patients atteints d'un CSTN présentent souvent un nombre accru de neutrophiles circulants (Corbeau, Jacot, et Guiu 2020; Gianni et al. 2022). Les neutrophiles peuvent aussi favoriser la progression tumorale en supprimant l'activité des lymphocytes, notamment par la sécrétion de cytokines immunosuppressives telles que l'interleukine-10 ou par la modification du micro-environnement tumoral, réduisant l'efficacité des lymphocytes contre la tumeur (Onagi et al. 2022). Un nombre élevé de neutrophiles peut donc avoir un impact négatif sur les TILs, c'est la raison pour laquelle il est considéré comme un marqueur de mauvais pronostic (Wariss et al. 2017; Yoon et al. 2019). Outre les neutrophiles, les plaquettes jouent un rôle crucial en tant que régulateurs de l'inflammation et sont impliquées à différents stades du développement et de la dissémination du cancer du sein. Elles modulent l'immunité innée et favorisent la thrombose, la prolifération tumorale et les métastases. Un taux élevé de plaquettes dans le sang est ainsi facteur de mauvais pronostic (Gianni et al. 2022; Onagi et al. 2022). Les lymphocytes circulants, quant à eux, sont reconnus pour leur rôle dans la réponse immunitaire contre le cancer. Un nombre élevé de lymphocytes est d'ailleurs associé à une meilleure réponse à la CT chez les patientes atteintes d'un CSTN (Araki et al. 2018; Watanabe et al. 2020).

Les indices combinés tels que les ratios plaquettes/lymphocytes (PLR) et neutrophiles/lymphocytes (NLR), permettant de définir l'état d'inflammation systémique sont corrélés au pronostic dans de nombreuses tumeurs solides (Cho et al. 2018; Gianni et al. 2022). Ces ratios présentent un intérêt clinique particulier en raison de leur accessibilité et leur

reproductibilité, étant réalisables en routine de manière peu coûteuse (Gianni et al. 2022; Onagi et al. 2022). Le NLR est un excellent marqueur de l'inflammation systémique indiquant l'équilibre entre le nombre de lymphocytes, reflétant l'immunité à médiation cellulaire et le nombre de neutrophiles reflétant l'inflammation systémique (Cupp et al. 2020; Gianni et al. 2022; Orditura et al. 2016; Xiang et al. 2023). Le PLR est un autre marqueur couramment utilisé. Il s'est avéré être un marqueur pronostique dérivé du sang, pratique et rentable pour évaluer le pronostic du CSTN (Qi et al. 2023). Dans une étude réalisée au CJP en 2021, le PLR était le seul paramètre permettant de prédire la réponse complète chez les patientes atteintes d'un CSTN : les patients dont les valeurs étaient inférieures à 133,25 avaient significativement plus de chances d'atteindre ce statut après la CTNA ( $p = 0,045$ ) (Lusho et al. 2021). De nombreuses études ont montré l'association entre un NLR et/ou un PLR élevés et un mauvais pronostic dans le cancer du sein (Chen et al. 2016; Ethier et al. 2017; Guo et al. 2019; Koh et al. 2015; Wei et al. 2016).

#### 2.3.4. Le lien entre les biomarqueurs de l'immunité locale et systémique

Les cellules tumorales, en sécrétant diverses substances, soutiennent l'inflammation chronique et perturbent la fonction immunitaire, à la fois localement et à l'échelle systémique. Elles favorisent la différenciation et la multiplication des populations immunosuppressives, stimulant ainsi la libération des cellules immunitaires des organes hématopoïétiques et de stockage, puis leur migration vers la tumeur. Ce processus souligne l'interconnexion entre l'immunité locale et systémique, que la tumeur contrôle pour assurer son développement (Gerashchenko et al. 2024).

Dans certains cancers solides, les paramètres de l'inflammation locale et systémique semblent être indépendants comme dans le colon ou alors inversement corrélés comme dans les cancers ORL (Turner et al. 2016; Wang et al. 2016). Dans le cancer du sein, leur lien reste peu étudié (Romero-Cordoba et al. 2019). Wang *et al.* ont démontré que des cellules T régulatrices du sang périphérique représentent une source majeure de ces cellules dans les tumeurs mammaires. Ces résultats prometteurs nécessitent d'être validés et précisés par d'autres études avant de permettre de développer une mesure sanguine qui refléterait le potentiel immunosuppresseur des cellules T régulatrices intra tumorales (Wang et al. 2019).

Une autre étude publiée en 2019 met en avant le potentiel des marqueurs hématologiques pour refléter l'infiltrat tumoral local chez les patientes atteintes d'un CSTN, où 3 clusters présentant des caractéristiques immunitaires uniques ont été définis : inflammatoire, exclu et intermédiaire. Le PLR et le nombre de plaquettes était significativement différent entre chaque cluster, confirmant leur lien avec l'infiltrat immunitaire tumoral. Les lymphocytes circulants étaient également positivement corrélés avec l'infiltration immunitaire et aucune différence ou association statistique n'a été mise en évidence dans cette étude entre le cluster immunitaire et les autres marqueurs circulants de l'inflammation (Romero-Cordoba et al. 2019).

## 3. Travaux de recherche

### 3.1. Objectifs de la thèse

Le cancer du sein est une maladie hétérogène qui touche chaque année de nombreuses femmes. La plupart des patients traités au CJP sont en effet atteints de cette maladie qui a fait l'objet de nombreuses études réalisées par le service de Recherche Clinique depuis sa création (Abrial et al. 2005; Chollet et al. 2002, 2008; Nabholtz et al. 2014, 2016; Penault-Llorca et al. 2020; Penault-Llorca et Cayre 2004; Penault-Llorca et Radosevic-Robin 2016; Veysiere et al. 2023; Wang-Lopez et al. 2015).

La caractérisation biomoléculaire des tumeurs joue un rôle central dans le choix des traitements. Les biomarqueurs, tels que les récepteurs hormonaux et l'infiltration lymphocytaire, fournissent des informations essentielles sur le pronostic et la réponse au traitement. Une compréhension approfondie de ces biomarqueurs peut permettre une personnalisation des traitements, augmentant ainsi les chances de succès thérapeutique.

De plus, l'annonce du diagnostic ainsi que les différentes étapes de la prise en charge peuvent être sources de stress pour les patientes. L'amélioration de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein est donc un enjeu majeur en oncologie. La recherche actuelle souligne l'importance d'une approche holistique qui intègre non seulement les aspects biologiques et cliniques, mais aussi la qualité de vie des patientes. Cette dernière est fortement affectée par des facteurs tels que les effets secondaires des traitements, la perception de la

maladie et le soutien psychosocial. Par conséquent, une attention particulière doit être portée à ces dimensions pour optimiser le parcours de soins.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ma thèse est d'étudier ces éléments contribuant à l'optimisation du parcours de soins des patientes à long terme et servir de base à d'autres projets s'intéressant à la prise en charge personnalisée des patients.

Dans le cadre de ma thèse, j'ai été en charge de la gestion de 3 essais cliniques, réalisés avec l'équipe de recherche clinique du Centre Jean PERRIN.

- L'essai **MENOCOR** : Etude de l'impact de la Ménopause Chimio-Induite (MCI) sur la qualité de vie chez les femmes jeunes en âge de procréer et atteintes d'un cancer du sein non métastatique (NCT02102568) :

Les patientes jeunes sont plus susceptibles de présenter un cancer du sein agressif et sont donc amenées à recevoir de la CT. Ces patientes, le plus souvent en âge de procréer, sont ainsi exposées au risque de développer une MCI ainsi que de faire face aux conséquences de cet effet secondaire, notamment sur leur qualité de vie. Mes travaux de thèse ont alors consisté à coordonner l'étude (gestion administrative, financière, logistique et réglementaire), réaliser le suivi de patientes, la saisie de données, le monitoring des centres extérieurs et valoriser l'analyse finale de l'étude MENOCOR.

- L'essai **AR-GBS** : Faisabilité de l'utilisation de la réalité augmentée pour le repérage préopératoire non invasif en chirurgie cancérologique mammaire (NCT06512558) :

Les différentes étapes de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein sont autant de sources de stress possibles. Certaines étapes peuvent être optimisées afin de réduire leur impact sur la qualité de vie. Par exemple, une technique de repérage des lésions mammaires infracliniques non invasive pourrait permettre de diminuer le stress préopératoire des patientes. Dans le cadre de ma thèse, j'ai participé à la conception d'un essai clinique visant à mettre au point une technique de réalité augmentée dans le repérage des lésions mammaires infracliniques.

- L'essai **PERCEPTION** : Corrélation entre les éléments figurés du sang et le taux de l'infiltration lymphocytaire tumorale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (NCT04068623) :

En raison de l'hétérogénéité du cancer du sein, en particulier le CSTN, il est essentiel de disposer de biomarqueurs afin de prédire la réponse aux traitements et d'évaluer la survie de chaque patiente. De nombreux biomarqueurs actuellement validés sont des biomarqueurs tissulaires, nécessitant une biopsie tumorale, qui est un geste invasif, pour être analysés. A l'inverse, les biomarqueurs circulants, analysés par biopsie liquide, pourraient être une alternative moins onéreuse et plus facile à obtenir. Dans le cadre de mon projet doctoral, j'ai pu coordonner, réaliser l'inclusion et le suivi de patientes, ainsi que la saisie de données et valoriser l'analyse intermédiaire de l'étude PERCEPTION.

## 3.2. Qualité de vie

### 3.2.1. L'étude MENOCOR

#### A. Introduction

Les femmes jeunes développent le plus souvent un cancer du sein agressif, nécessitant un traitement par CT, responsable d'effets gonadotoxiques connus. Les conséquences de ces effets secondaires doivent donc ne pas être négligées dans la prise en charge de ces patientes.

Comme décrit dans le paragraphe 2.2.2, la gonadotoxicité peut entraîner une MCI, pouvant provoquer d'autres symptômes similaires à ceux de la ménopause naturelle et, de ce fait, impacter la qualité de vie des patientes. De plus, les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein sont le plus souvent en âge de procréer et souhaitent encore avoir des enfants après leur traitement. La MCI est donc un problème majeur auquel doivent faire face les patientes et l'équipe médicale.

Le CJP a mis en place l'étude MENOCOR afin d'étudier les répercussions de la MCI sur les différents aspects de la qualité de vie des patientes et leur proposer des soins adaptés. Tout au long de ma thèse, j'ai coordonné l'étude MENOCOR. Ce travail m'a permis de m'impliquer dans cette étude en tant que cheffe de projet. J'ai en effet assuré la gestion du suivi des patientes incluses au CJP, la gestion du monitoring, l'analyse finale ainsi que la rédaction de l'article des résultats de cette étude. Cet article est en cours de rédaction.

## B. Patients et méthodes

### a) Patients

L'objectif d'inclusion était de 240 patientes. Les patientes incluses étaient âgées de 18 à 45 ans sans aménorrhée au moment de l'inclusion, atteintes d'un cancer du sein non métastatique et devaient recevoir de la chimiothérapie.

L'ensemble des critères de sélection de l'étude sont détaillés dans le tableau 8.

Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patiente âgée de plus de 18 ans et de moins de 45 ans</li> <li>- Performance Status <math>\leq</math> 2 selon les critères de l'OMS</li> <li>- Patiente sans aménorrhée au moment du diagnostic</li> <li>- Patiente atteinte d'un cancer du sein histologiquement prouvé, non métastasé</li> <li>- Stades cliniques I, IIA, IIB et IIIA</li> <li>- Récepteurs hormonaux positif ou HER2 négatif (défini comme IHC score 0 ou 1+ ou IHC score 2+ et FISH/SISH/CISH négatif)</li> <li>- Patientes traitées par une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante</li> <li>- Fonctions hématologiques, rénales et hépatiques satisfaisantes</li> <li>- Obtention du consentement éclairé écrit, signé et daté</li> <li>- Affiliation à un régime de Sécurité Sociale selon les termes de la loi du 9 Août 2004</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient de sexe masculin</li> <li>- Cancer au stade métastatique</li> <li>- Toute tumeur T4</li> <li>- Patiente ayant subi une castration chirurgicale du type ovariectomie, hystérectomie ou ligature des trompes</li> <li>- Patiente atteinte d'endométriose</li> <li>- Patiente enceinte ou allaitante</li> <li>- Patiente qui n'utilise pas une contraception efficace</li> <li>- Patiente ayant déjà eu une hormonothérapie ou une chimiothérapie</li> <li>- Patiente ayant déjà pris des analogues de la Gn-RH ou de la LH-RH (castration chimique)</li> <li>- Patiente dont la mère a été ménopausée précocement sans traitement particulier</li> <li>- Présence de comorbidités en lien avec la fertilité ou antécédents médicaux en lien avec la fertilité du type insuffisance ovarienne ou encore stérilité</li> <li>- Anomalies neurologiques ou psychiatriques significatives</li> <li>- Impossibilité pour la patiente de remplir les questionnaires (barrière de la langue)</li> <li>- Patiente privée de liberté par décision de justice ou administrative</li> <li>- Patiente présentant une autre pathologie jugée comme incompatible avec l'entrée de la patiente dans le protocole</li> <li>- Participation à un autre essai clinique nécessitant la castration chimique ou chirurgicale de la patiente</li> <li>- Patiente non stable géographiquement dans les 6 mois suivants ou demeurant loin du centre de traitement et par là même rendant difficile son suivi</li> </ul>

**Tableau 8** – Critères de sélection de l'étude MENOCOR

*OMS = organisation mondiale de la santé, HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, IHC = immunohistochimie, FISH/SISH/CISH = fluorescence/silver/chromogenic in situ hybridization, GnRH = Gonadotrophin releasing hormone, LH-RH = luteinizing hormone – releasing hormone.*

## b) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude MENOCOR est d'évaluer l'impact à 2 ans, de la ménopause chimio-induite (MCI) sur la qualité de vie des femmes jeunes en âge de procréer atteintes d'un cancer du sein non métastatique. Cet objectif est évalué grâce à la variation différentielle du score fonctionnel du QLQ-C30 entre l'inclusion et 2 ans.

Dans l'analyse présentée dans ce manuscrit, seuls l'objectif principal et les 3 premiers objectifs secondaires ont été analysés, en raison de contraintes de temps, sur la population per protocole, définie ci-dessous dans le paragraphe décrivant les analyses statistiques. Ces objectifs concernent le taux de patientes dans le groupe MCI à l'issue du traitement par chimiothérapie, la sensibilité de l'AMH sanguine dans la prédiction de la MCI et l'évaluation de la variation des taux de FSH et d'œstradiol avant la chimiothérapie. L'analyse de l'ensemble des objectifs sera réalisée par la suite pour la rédaction de l'article final qui est en cours (Tableau 9).

Objectifs secondaires	Critères d'évaluation secondaires
Evaluation du taux de MCI à l'issue des chimiothérapies	Taux de patientes ménopausées à l'issue des chimiothérapies
Sensibilité et spécificité de l'hormone antimüllérienne AMH sanguine dans la prédiction de la MCI	Dosage sanguin de l'AMH à l'inclusion et post-chimiothérapie
Evaluation de la variation des taux de FSH et l'œstradiol avant la chimiothérapie	Dosages sanguins de la FSH et de l'œstradiol à l'inclusion et post-traitement
Valeur prédictive de l'aménorrhée de 6 mois sur la ménopause à 2 ans	Taux de patientes recouvrant leurs règles après 6 mois d'aménorrhée
Délai d'apparition de l'aménorrhée induite en fonction du type de chimiothérapie	Délai d'apparition de l'aménorrhée induite en fonction du type de chimiothérapie
Délai d'apparition de l'aménorrhée induite en fonction de l'âge	Survenue de la MCI en fonction de l'âge
Variation différentielle du score symptomatique du questionnaire QLQ-C30 à 2 ans selon ménopausique	Score symptomatique du questionnaire de qualité de vie QLQ-C30
Etude longitudinale de la qualité de vie des patientes après le traitement selon que les patientes sont ménopausées ou non	Score global de la qualité de vie des patientes à l'inclusion, 1, 2 et 3 ans post-inclusion
Impact de la MCI sur les aspects spécifiques de la qualité de vie (anxiété, dépression, image corporelle, activité sportive et qualité du sommeil) après un cancer du sein	Scores par dimension et score globaux des questionnaires QLQ-BR23, HAD, BIQ, Leeds, Ricci et Gagnon
Comparaison de la survie sans rechute à 3 ans entre les femmes ménopausées à l'issue du traitement et celles non ménopausées	Survie sans rechute après 3 ans de suivi
Relation entre les variations de poids et la MCI	Variations entre le poids à l'inclusion et le poids pris à différentes périodes (1, 2, 3 ans post inclusion)
Incidence de la douleur en général	Evaluation de la douleur par EVA et questionnaire DN4
Incidence des bouffées de chaleur et des signes associés à la MCI	Gradation OMS bouffées de chaleur
Incidence de la MCI sur la fertilité	Nombre de grossesses, PMA et fausses couches après la chimiothérapie

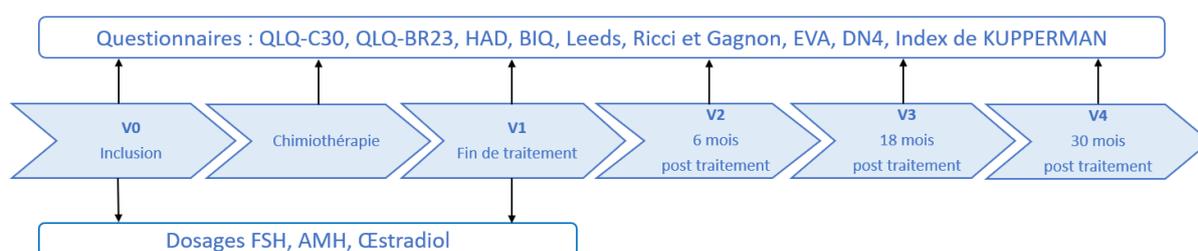
**Tableau 9** – Objectifs et critères d'évaluation secondaires du protocole MENOCOR  
MCI = ménopause chimio-induite, QLQC30 : Quality of Life Questionnaire Core 30, QLQ-BR23 : Quality of Life Questionnaire Breast cancer, HAD : Hospital Anxiety and Depression scale, BIQ : Body Image Questionnaire, EVA : échelle visuelle analogique, DN4 : douleurs neuropathiques, FSH : hormone folliculostimulante, AMH : hormone anti-mullerienne, OMS = organisation mondiale de la santé, PMA : procréation médicalement assistée.

### c) Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique qui a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Est IV le 8 novembre 2013. Cette étude est également enregistrée sur ClinicalTrials sous le numéro NCT02102568.

L'étude MENOCOR a été conduite dans 3 centres investigateurs, le Centre Jean PERRIN, promoteur de l'étude, ainsi que 2 centres extérieurs : le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Saint-Etienne et l'Institut Jean Godinot de Reims.

Les patientes ont réalisé plusieurs visites tout au long de leur participation à l'étude. La visite d'inclusion (V0), avait lieu avant l'initiation du traitement par chimiothérapie. Ensuite, elles ont reçu entre 4 et 8 cycles de chimiothérapie selon les pratiques du centre dans lequel elles étaient incluses. Puis, la visite V1 avait lieu à la fin du traitement et les patientes étaient revues à 6 (V2), 18 (V3), et 30 (V4) mois post-traitement (Figure 13).



**Figure 13** – Schéma du déroulement de l'étude MENOCOR

*QLQC30 : Quality of Life Questionnaire Core 30, QLQ-BR23 : Quality of Life Questionnaire Breast cancer, HAD : Hospital Anxiety and Depression scale, BIQ : Body Image Questionnaire, EVA : échelle visuelle analogique, DN4 : douleurs neuropathiques, FSH : hormone folliculostimulante, AMH : hormone anti-mullerienne.*

### d) Statut ménopausique et hormones

Dans cette étude, chaque patiente était interrogée sur la date de ses dernières règles avant l'inclusion, à chaque cycle de chimiothérapie et à chaque visite de suivi. Ces données ont permis de calculer le délai d'apparition de l'aménorrhée et sa durée afin de définir le statut ménopausique de chaque patiente à la fin de l'étude. Les patientes ont ensuite été réparties en 2 groupes : MCI et non-MCI en utilisant le seuil de 2 ans d'aménorrhée.

Les hormones FSH, œstradiol et AMH étaient utilisées pour étudier l'évolution de la réserve ovarienne, pour cela un dosage était réalisé au cours des visites d'inclusion (V0) et de fin de traitement par chimiothérapie (V1).

Le taux d'AMH sérique issu des prélèvements sanguins était évalué par un laboratoire centralisé grâce à des tests immunologiques réalisés par électro chimiluminescence sur l'appareil Roche Cobas 8000. Selon le laboratoire, l'AMH se situe entre 0,7 et 52 pmol/L chez les femmes âgées de 20 à 44 ans, entre 0,3 et 14,7 pmol/L chez les femmes âgées de 45 à 50 ans, et est indétectable chez les femmes ménopausées. Le seuil de détection était de 0,21 pmol/L avec un coefficient de variation < 1,8 %. L'estradiol et la FSH ont été mesurées dans le laboratoire d'analyses habituel de chaque patiente par immunodosage en chimiluminescence. L'estradiol et la FSH chez les femmes non ménopausées se situent entre 79 et 1348 pmol/L et 1,7 à 17,5 UI, respectivement. Chez les femmes ménopausées, l'estradiol est inférieur à 214 pmol/L et la FSH se situe entre 12,7 et 132,2 UI. Les seuils de détection sont de 40 pmol/L et 0,2 UI/L, respectivement, pour l'estradiol et la FSH.

e) Evaluation de la qualité de vie

A chaque visite, les patientes devaient compléter les auto-questionnaires suivants :

- Le QLQ-C30 et le QLQ-BR23 pour la qualité de vie.
- Le questionnaire Ricci et Gagnon pour l'activité physique.
- L'EVA pour la douleur.
- L'index de Kupperman pour les symptômes de la ménopause.
- Le questionnaire Leeds pour les troubles du sommeil.
- Le BIQ concernant l'apparence physique.
- Le DN4 pour les douleurs neuropathiques.
- Le HADS pour l'anxiété et la dépression.

f) Considérations statistiques

L'analyse présentée dans ce manuscrit a été effectuée sur la population *per protocol* (PP). Cette population est composée de tous les patientes incluses et éligibles qui ne sont pas sorties prématurément et pour lesquels le critère de jugement principal est disponible.

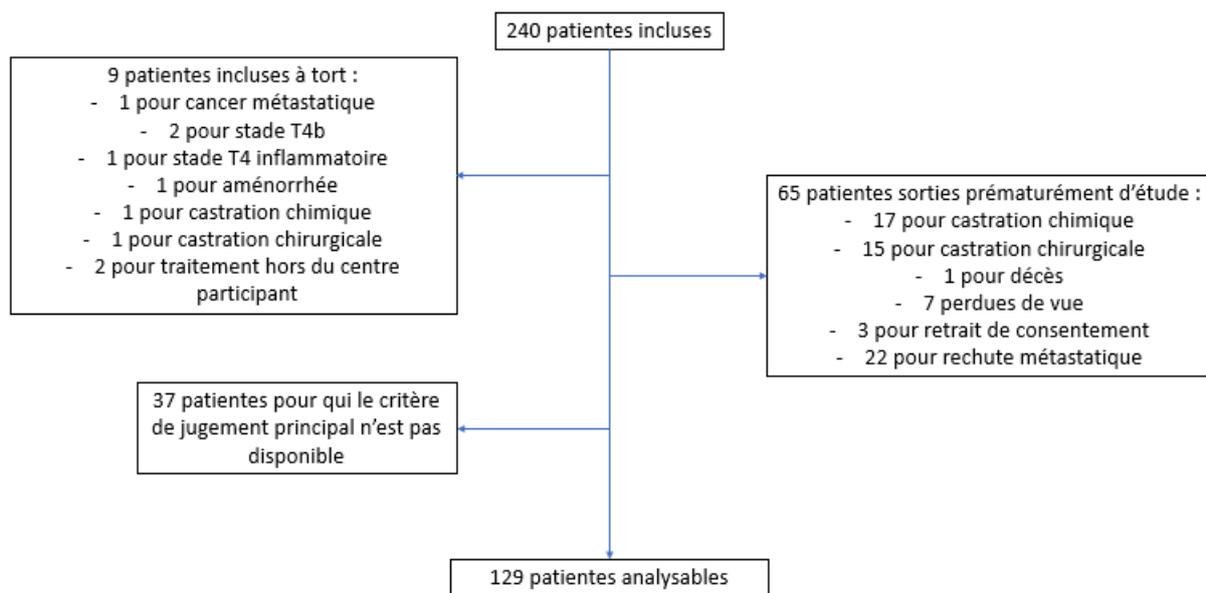
Les caractéristiques des patientes ont été décrites à l'aide de paramètres de distribution standard : étendue, moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile (IQI), pour les paramètres quantitatifs, et effectifs et fréquences (%) pour les variables qualitatives. Pour étudier l'évolution des résultats du questionnaire dans le temps, un modèle mixte a été utilisé. Les relations statistiques entre les paires de variables ont été explorées à l'aide du test U de

Mann-Whitney en cas de distribution non normale. Pour les paramètres quantitatifs, c'était le test de Pearson qui était utilisé (ou pour les distributions non normales, la corrélation de rang de Spearman). Tous les tests ont été bilatéraux. La signification a été fixée à la valeur p standard de .05. La gestion des données et les calculs statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel R.

### C. Résultats

#### a) Recrutement

Les 240 patientes attendues ont été recrutées entre Avril 2014 et Juillet 2020, soit une période de 6 ans et 3 mois, avec un rythme de 3 à 4 patientes par mois. Parmi ces patientes, 111 ont été exclues de la population PP utilisée pour l'analyse finale : 9 ont été incluses à tort (4%), 65 sont sorties prématurément d'étude (27%) et le critère de jugement principal n'était pas disponible pour 37 patientes (15%). Le flow-chart des patientes est présenté dans la figure 14. Au total, 129 patientes composaient la population PP de l'analyse finale.



**Figure 14** - Flow chart de la population per protocole des patientes de l'étude MENOCOR

Une dérogation a été accordée pour une patiente qui a reçu des analogues de la GnRH avant son inclusion dans l'étude et qui avait recouvré ses règles avant le début de la chimiothérapie.

#### b) Constitution des groupes d'analyse

La population est constituée de 2 groupes définis à la fin de l'étude, selon le statut ménopausique des patientes. Le groupe des patientes en ménopause chimio induite (MCI) comporte 46 patientes, soit 35,5% des patientes de la population PP et celui des patientes qui ne sont pas en ménopause chimio induite (non-MCI), de 83 patientes, soit 64,5%.

#### c) Caractéristiques de patients

##### - Démographie :

L'âge médian de la population PP était de 40 ans (IQI [36 ;43]), celui du groupe MCI était de 43 ans (IQI [40 ; 44]) et celui du groupe non-MCI était de 37 ans (IQI [34 ; 41]). La différence de 3,9 ans (IC 95% [2,4 ;5,7]) entre les deux groupes est statistiquement significative, avec un indice probabilistique (IP) de 0.23 (IC 95% [0.16 ;0.33]),  $p < 0.001$  d'après le test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Cela signifie qu'il y a une probabilité de 77 % qu'une patiente non-MCI soit plus jeune qu'une patiente MCI.

##### - Caractéristiques de la maladie :

La majorité des patientes étaient atteintes d'un cancer invasif non spécifique (95 patientes, représentant 73,5%) et 3 patientes d'un cancer lobulaire invasif (2,5%). Cette répartition était similaire dans les groupes MCI et non-MCI (74%, 2% et 24% contre 73,5%, 2,5% et 24% respectivement), induisant que la population est comparable concernant ce critère.

Dans la population d'analyse, les données concernant les récepteurs aux hormones étaient manquantes pour 1 patiente. Parmi les 128 restantes, 100 patientes avaient un cancer exprimant des récepteurs aux œstrogènes (78%). Ce type de cancer est plus fréquent dans le groupe MCI (41 patientes représentant 89%) que dans le groupe non-MCI (59 patientes représentant 72%). Cette différence est statistiquement significative avec une valeur de  $p$  à 0,03 d'après le test exact de Fisher. La proportion de l'expression des récepteurs à la progestérone et d'amplification du gène HER2 étaient similaires entre la population générale et les 2 groupes. Celles de l'envahissement ganglionnaire et du grade histologique étaient également similaires, les 2 groupes sont donc comparables sur ces caractéristiques. Les résultats concernant ces caractéristiques sont présentés dans le tableau 11 ci-dessous.

- Traitements

La proportion de patientes ayant reçu une CTNA ou CTA est comparable entre la population générale et les 2 groupes. Les données concernant le nombre de cures de CT étaient disponibles pour 119 patientes parmi lesquelles le nombre de cures était compris entre 4 et 16, avec une médiane à 6 (IQI [6 ; 8]). Les doses médianes reçues étaient de 505 mg (IQI [462 ; 573]) pour les anthracyclines, 682 mg (IQI [495 ; 1226]) pour les taxanes et 3000 mg (IQI [2509 ; 3675]) pour les agents alkylants. Les différences entre les 2 groupes n'étaient pas statistiquement significatives pour cette donnée. L'ensemble des informations concernant le nombre de cures et les doses de CT est présenté dans le tableau 10 ci-dessous.

La proportion de patientes ayant subi une chirurgie conservatrice ou non, une radiothérapie et/ou un traitement anti-HER2 sont comparables entre la population générale et les 2 groupes. Les résultats de ces caractéristiques sont présentés dans le tableau 11 ci-dessous.

Concernant l'hormonothérapie, 102 patientes ont reçu du tamoxifène (79%), dont 42 dans le groupe MCI (91,5%) et 60 dans le groupe non-MCI (72,5%). La différence observée entre les 2 groupes est statistiquement significative d'après un test exact de Fisher dont la p valeur est égale à 0.01. Une seule patiente, du groupe MCI, a reçu de l'anastrozole.

Variable	Population générale			MCI			Non-MCI		
	N	Médiane	Intervalle interquartile	N	Médiane	Intervalle interquartile	N	Médiane	Intervalle interquartile
<b>Nombre de cures</b>	119	6	[6 ; 8]	41	6	[6 ; 8]	78	6	[6 ; 8]
<b>Dose d'anthracyclines</b>	121	505	[462 ; 573]	43	495	[444 ; 586]	78	510	[470 ; 569]
<b>Dose de taxanes</b>	128	682	[495 ; 1226]	46	731	[507 ; 1241]	82	656	[495 ; 1214]
<b>Dose d'agents alkylants</b>	126	3000	[2509 ; 3675]	45	3040	[2450 ; 3612]	81	2880	[2520 ; 3680]

**Tableau 10** - Données concernant les traitements par chimiothérapie  
MCI = ménopause chimio-induite

- Cryopréservation ovarienne

Sur les 129 patientes de la population générale, seulement 17 patientes ont réalisé une cryopréservation ovarienne (13%). Parmi elles, 16 faisaient partie du groupe non-MCI (19,5%) et la différence entre les 2 groupes était statistiquement significative d'après un test exact de Fisher avec une valeur de  $p$  à 0.006. Cette différence était également corrélée avec l'âge des patientes avec une différence médiane de 2,7 ans (IC 95% [0,3 ; 5]) avec un IP de 0.36 (IC 95% [0.25 ; 0.48],  $p < 0.001$ ).

Variable	Résultat	Population générale			MCI			Non-MCI		
		N	Nombre	Fréquence	N	Nombre	Fréquence	N	Nombre	Fréquence
Type histologique	CI NST	129	95	73,5%	46	34	74%	83	61	73,5%
	CLI		3	2,5%		1	2%		2	2,5%
	Autre		31	24%		11	24%		20	24%
Récepteurs aux œstrogènes	Négatif	128	28	22%	46	5	11%	82	23	28%
	Positif		100	78%		41	89%		59	72%
Récepteurs à la progestérone	Négatif	128	42	33%	46	11	24%	82	31	38%
	Positif		86	67%		35	76%		51	62%
HER2	Négatif	129	95	73,5%	46	35	76%	83	60	72,5%
	Positif		33	25,5%		11	24%		22	26,5%
	Equivoque		1	1%		0	0%		1	1%
Envahissement ganglionnaire	Non	127	67	53%	46	19	41,5%	81	48	59,5%
	Oui		60	47%		27	58,5%		33	40,5%
Grade histologique (SBR)	I	129	6	4,5%	46	3	6,5%	83	3	3,5%
	II/III		123	95,5%		43	93,5%		80	96,5%
Type de chirurgie	Conservatrice	129	89	69%	46	31	67,5%	83	58	70%
	Non conservatrice		40	31%		15	32,5%		25	30%
Type de chimiothérapie	Adjuvante	129	69	53,5%	46	29	63%	83	40	48%
	Néoadjuvante		60	46,5%		17	37%		43	52%
Radiothérapie	Non	129	10	8%	46	3	6,5%	83	7	8,5%
	Oui		119	92%		43	93,5%		76	91,5%
Anti-œstrogènes (Tamoxifène)	Non	129	27	21%	46	4	8,5%	83	23	27,5%
	Oui		102	79%		42	91,5%		60	72,5%
Inhibiteurs de l'aromatase (Anastrozole)	Non	129	128	99%	46	45	98%	83	83	100%
	Oui		1	1%		1	2%		0	0%
Anti-HER2 (Herceptin)	Non	128	94	73,5%	46	35	76%	82	59	72%
	Oui		34	26,5%		11	24%		23	28%
Cryopréservation ovarienne	Non	129	112	87%	46	45	98%	83	67	80,5%
	Oui		17	13%		1	2%		16	19,5%

**Tableau 11** - Caractéristiques des patientes

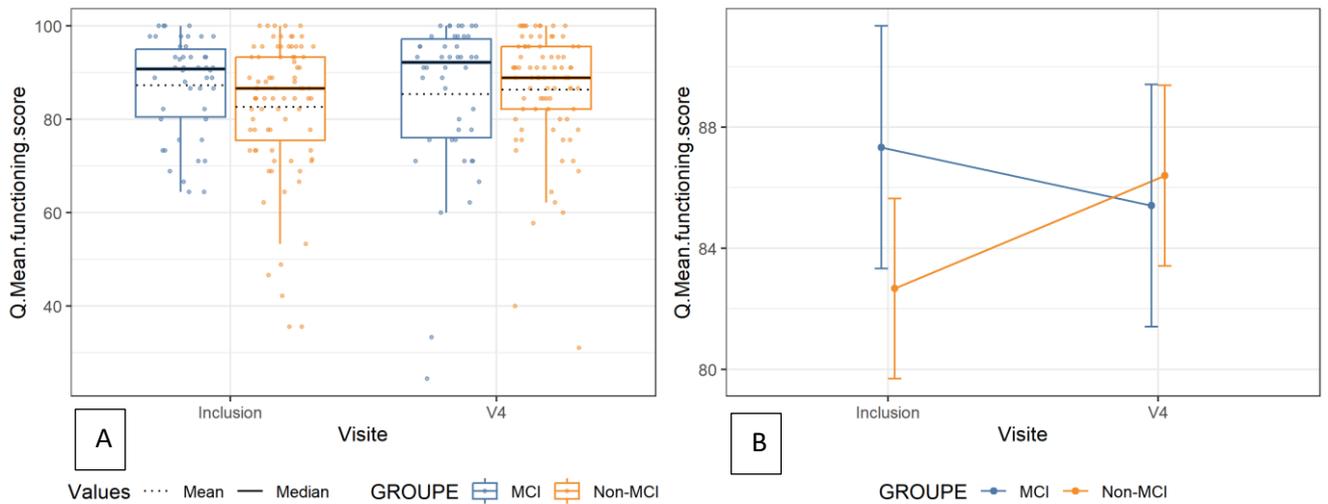
*MCI = ménopause chimio-induite, CI = cancer invasif, NST = no special type, CLI = carcinome lobulaire infiltrant, CT = chimiothérapie*

d) Objectif principal

Dans le modèle mixte utilisé pour comparer la variation du score fonctionnel, l'interaction entre le temps et le groupe n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,058$ ), mais elle a été maintenue dans le modèle afin de ne pas écarter l'hypothèse que l'évolution des scores dans le temps pourrait différer selon les groupes. La différence de score entre les groupes ne semble pas varier en fonction du temps (inclusion et visite à 30 mois post traitement). Dans la population générale, la valeur moyenne du score a augmenté de 2 points entre l'inclusion et la visite à 30 mois post traitement (V4), avec une augmentation de 3 points dans le groupe non-MCI et une diminution de 2 points dans le groupe MCI. A l'inclusion, la différence moyenne de score de 4,7 points entre les groupes n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,07$ ). De même, à la visite à 30 mois, les scores sont comparables avec une différence moyenne de 1 point ( $p = 0,7$ ). Les différences entre les groupes sont donc non statistiquement significatives (figure 15). L'ensemble des valeurs moyennes du score fonctionnel est présenté dans le tableau 12 ci-dessous.

Variable	Visite	Population générale			MCI			Non-MCI		
		N	Moyenne (écart type)	Médiane [intervalle interquartile]	N	Moyenne (écart type)	Médiane [intervalle interquartile]	N	Moyenne (écart type)	Médiane [intervalle interquartile]
Score fonctionnel	Inclusion	129	84 (13)	87 [78 ; 93]	46	87 (10)	91 [81 ; 95]	83	83 (15)	87 [76 ; 93]
	Visite à 30 mois		86 (14)	91 [80 ; 96]		85 (17)	92 [76 ; 97]		86 (13)	89 [82 ; 96]

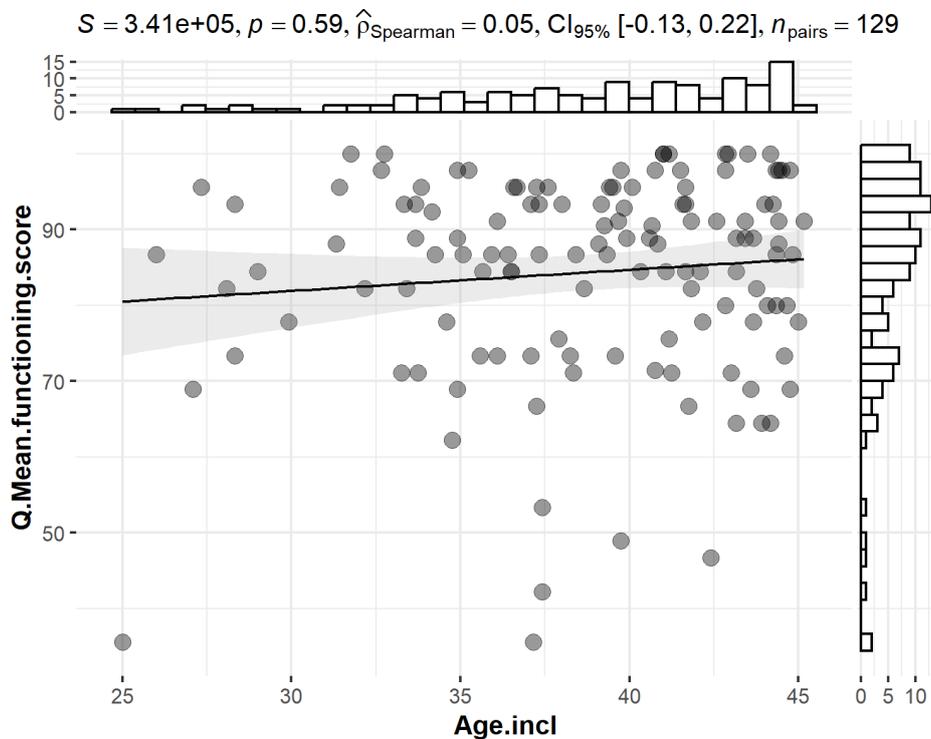
**Tableau 12** - Score fonctionnel moyen à l'inclusion et la visite à 30 mois post-traitement  
*MCI = ménopause chimio-induite*



**Figure 15** - Score fonctionnel du QLQ-C30 *moyen* par groupe aux visites inclusion et à 30 mois post traitement (V4), *distribution (A) et évolution (B)*

*Q.Mean.functioning.score = score fonctionnel du questionnaire de qualité de vie QLQ-C30, MCI = ménopause chimio-induite*

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le score fonctionnel du questionnaire de qualité de vie QLQ-C30 et l'âge à l'inclusion (coefficient de Spearman 0.05, IC 95% [-0,13 ; -0,22],  $p = 0.6$ ) (figure 16).



**Figure 16** - Corrélation entre le score fonctionnel du questionnaire QLQ-C30 et l'âge  
*Q.Mean.functioning.score = score fonctionnel du questionnaire de qualité de vie QLQ-C30*

e) Relation entre l'AMH et la MCI

Dans le modèle mixte utilisé pour comparer la variation de l'AMH, l'interaction entre le temps et le groupe est statistiquement significative ( $p < 0,001$ ), indiquant que les niveaux d'AMH au fil du temps diffèrent significativement entre les groupes MCI et non-MCI. A l'inclusion, la différence observée de 7,3 points en moyenne entre les groupes est statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). A la V1, les scores sont presque identiques entre les groupes avec la plupart des valeurs égales à 0,21 et une différence moyenne de 0,05 points ( $p = 0,9$ ) (figure 17). Les valeurs de l'AMH sont présentées dans le tableau 13 ci-dessous.

Variable	Visite	Population générale			MCI			Non-MCI		
		N	Médiane	Intervalle interquartile	N	Médiane	Intervalle interquartile	N	Médiane	Intervalle interquartile
AMH	Inclusion	127	7,5	[3,8 ; 14]	46	4	[2 ; 7,9]	81	9,5	[5,6 ; 16]
	V1	115	0,21	[0,21 ; 0,21]	42	0,21	[0,21 ; 0,21]	73	0,21	[0,21 ; 0,21]

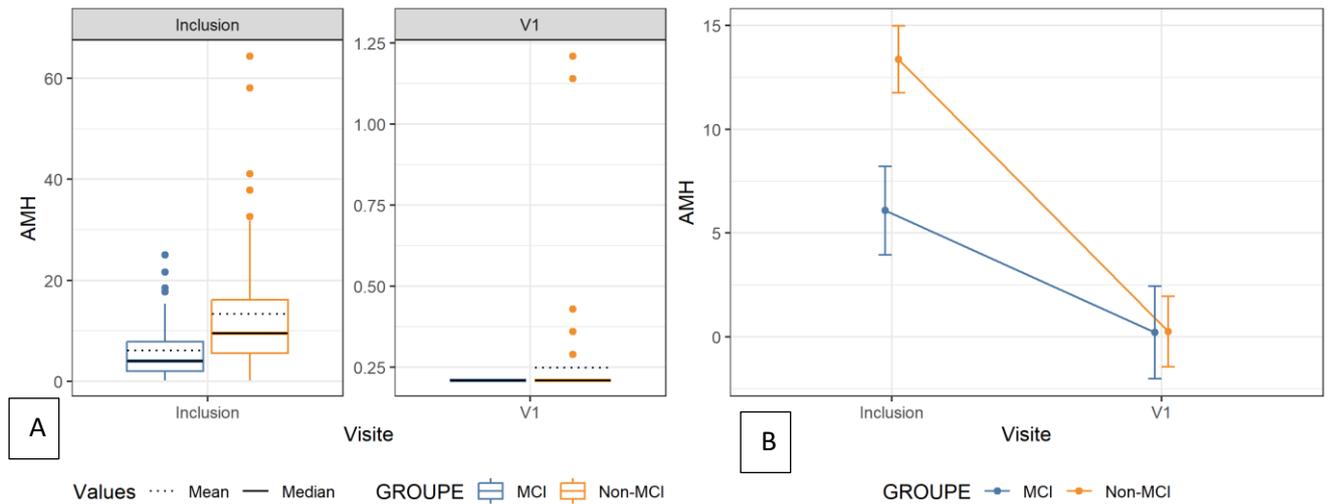
**Tableau 13** - Valeurs de l'AMH à l'inclusion et V1

*MCI = ménopause chimio-induite, AMH = hormone anti-mullérienne*

Visite	MCI		Non-MCI		MCI – (Non-MCI)		p
	Estimation moyenne	Intervalle de confiance 95%	Estimation moyenne	Intervalle de confiance 95%	Estimation moyenne	Intervalle de confiance 95%	
<b>Inclusion</b>	6,1	[4 ; 8,2]	13	[12 ; 15]	- 7,3	[-10 ; -4,6]	< 0,001
<b>Visite de fin de traitement</b>	0,21	[-2 ; 2,4]	0,25	[-1,4 ; 1,9]	- 0,04	[-2,8 ; 2,8]	0,9

**Tableau 14** - Moyennes estimées de l'AMH à l'inclusion et V1

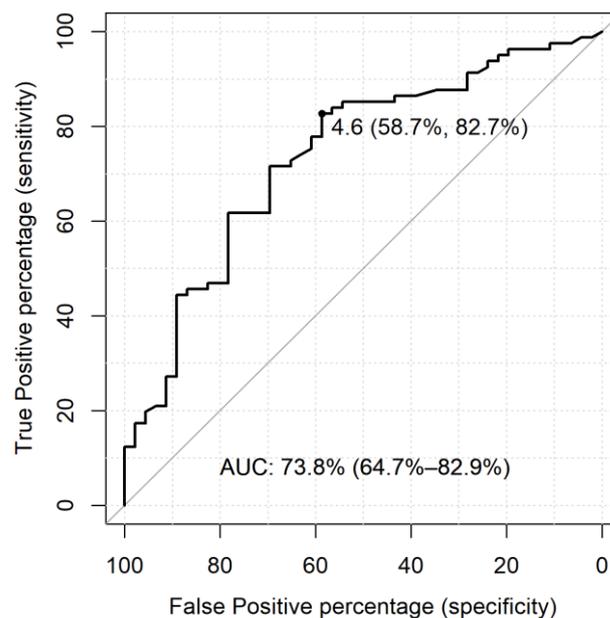
*MCI = ménopause chimio-induite, AMH = hormone anti-mullérienne*



**Figure 17** - Dosage de l'AMH par groupe aux visites inclusion et fin de traitement (V1), distribution (A) et évolution (B)

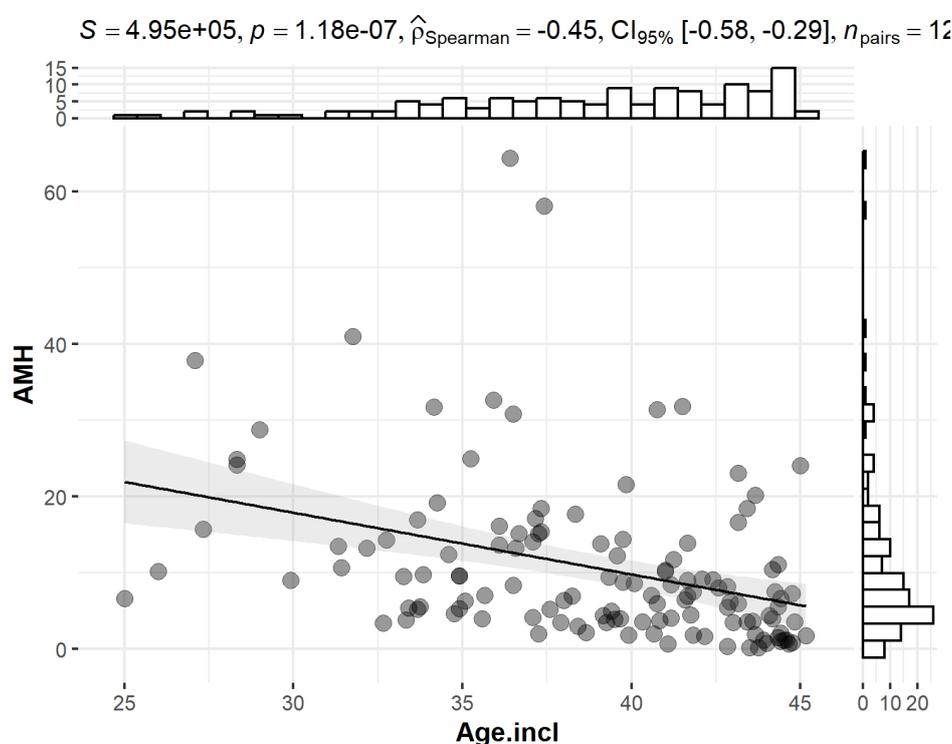
*MCI = ménopause chimio-induite, AMH = hormone anti-mullérienne*

Le seuil optimal du dosage d'AMH à l'inclusion pour discriminer les deux groupes dans notre population a été déterminé en utilisant la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) (figure 18). L'aire sous la courbe était égale à 73.8% (IC 95% [65 ; 83],  $p < 0.001$ ) et le seuil obtenu par la méthode de Youden à 4,6. Cette valeur a une spécificité de 58,7% (IC 95% [44 ; 72] et une sensibilité de 82,7% (IC 95% [73 ; 89%]).



**Figure 18** - Courbe ROC de l'AMH à l'inclusion pour prédire la ménopause chimio-induite  
*AUC = area under the curve (aire sous la courbe)*

Une corrélation modérée négativement monotone a été mise en évidence entre l'AMH à l'inclusion et l'âge à l'inclusion (coefficient de Spearman -0,45, IC 95% [-0,58 ; -0,29],  $p < 0,001$ ) (figure 19).



**Figure 19** - Corrélation entre l'AMH et l'âge à l'inclusion  
 AMH = hormone anti-mullerienne

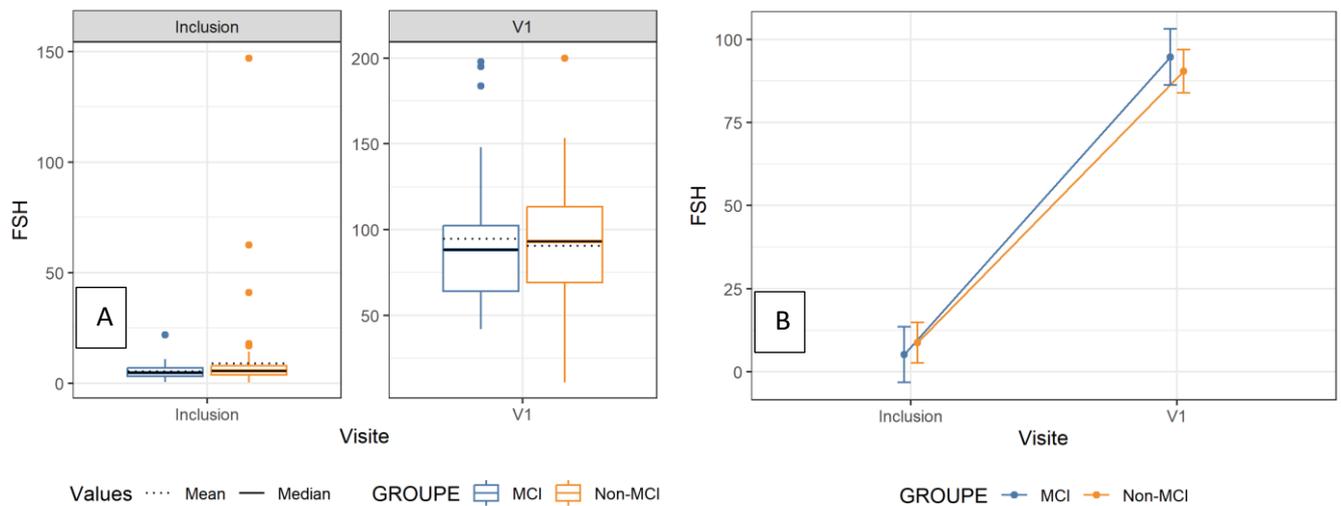
f) FSH et œstradiol

Les valeurs de FSH et œstradiol sont présentées dans le tableau 15 ci-dessous.

Visite	Variable	Population générale			MCI			Non-MCI		
		N	Médiane	Intervalle interquartile	N	Médiane	Intervalle interquartile	N	Médiane	Intervalle interquartile
Inclusion	FSH	119	5,2	[3,3 – 7,1]	41	4,7	[3,1 – 6,8]	78	5,5	[3,7 – 8]
	Œstradiol	116	364	[174 – 617]	42	411	[152 – 661]	74	355	[185 – 546]
Visite de fin de traitement	FSH	110	91	[69 – 110]	41	88	[64 – 102]	69	93	[69 – 113]
	Œstradiol	74	40	[18 – 57]	40	26	[18 – 49]	69	40	[18 – 80]

**Tableau 15** - Valeurs de FSH et œstradiol à l'inclusion et V1  
 MCI = ménopause chimio-induite, FSH = hormone folliculo-stimulante

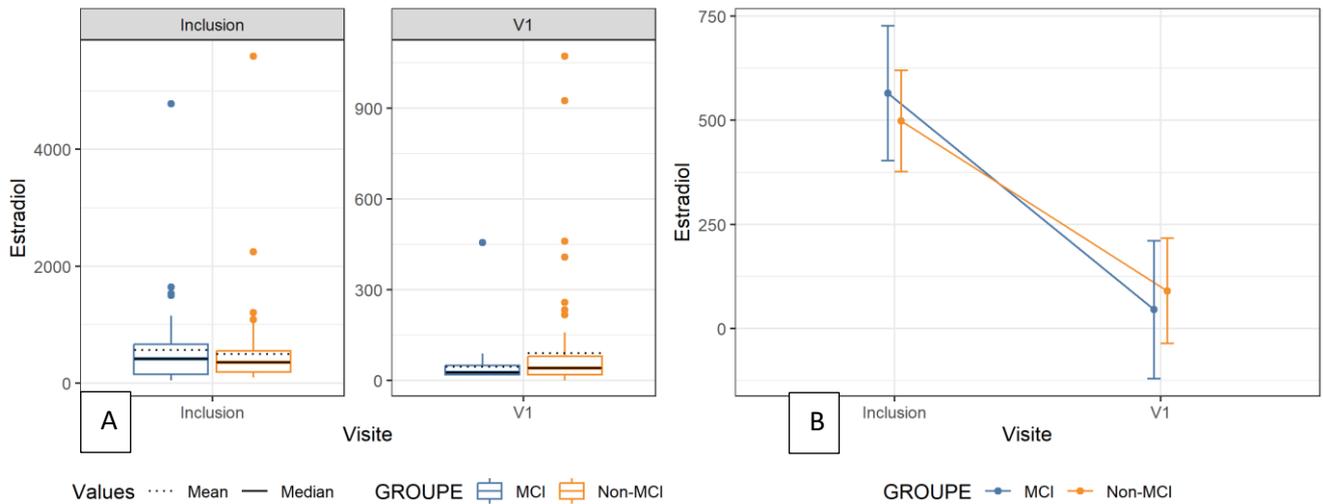
Pour la FSH, aucune interaction n'a été mise en évidence entre le temps et le groupe ( $p = 0,3$ ), indiquant que l'évolution dans le temps est la même dans les 2 groupes. Dans les 2 groupes, les valeurs de FSH augmentent entre l'inclusion et la visite de fin de traitement (V1). Les différences de valeurs entre les 2 groupes à l'inclusion et à la fin de traitement (V1) ne sont pas statistiquement significatives (3,6 points en moyenne,  $p = 0,5$  et 4,3 points en moyenne,  $p = 0,4$  respectivement) (figure 20).



**Figure 20** - Dosage de la FSH par groupe aux visites inclusion et fin de traitement (V1), distribution (A) et évolution (B)

*MCI = ménopause chimio-induite, FSH = hormone folliculo-stimulante*

Pour l'œstradiol, aucune interaction n'a été mise en évidence entre le temps et le groupe ( $p = 0,5$ ), suggérant que l'évolution dans le temps est la même dans les 2 groupes. Le taux d'œstradiol diminue dans chaque groupe entre l'inclusion et la visite de fin de traitement (V1). Les différences observées à l'inclusion et V1 ne sont pas statistiquement significatives (66 points en moyenne,  $p = 0,5$  et 45 points en moyenne,  $p = 0,7$ ) (figure 21).



**Figure 21** - Dosage de l'œstradiol par groupe aux visites inclusion et fin de traitement (V1), distribution (A) et évolution (B)

*MCI = ménopause chimio-induite*

#### D. Discussion et conclusion

Les femmes jeunes, qui ont plus de risque de développer un cancer du sein plus agressif que les patientes plus âgées, sont ainsi plus sujettes aux rechutes métastatiques (Anastasiadi et al. 2017; Paluch-Shimon et al. 2020; Radecka et Litwiniuk 2016). Le jeune âge des patientes incluses dans l'étude pourrait ainsi avoir contribué au nombre de sorties prématurées, soit en raison d'une rechute métastatique, soit suite à une castration chimique ou chirurgicale. Cette procédure est fréquemment utilisée dans la prise en charge des patientes jeunes et à haut risque afin de réduire leur exposition aux hormones et donc améliorer leur survie sans récurrence et globale (Baek et al. 2023; Francis et al. 2015; Moore et al. 2015). La probabilité de rechute plus importante dans cette population, ainsi que le recours à la castration auraient pu être mieux anticipés afin de limiter le nombre de patientes non analysables en fin d'étude. De plus, dans une étude avec une durée de suivi relativement long comme c'est le cas ici (3 ans au total), le risque d'avoir des données manquantes est élevé. Une attention particulière doit donc être portée aux visites de suivi pour réduire ce risque, comme préconisé lors de l'analyse intermédiaire pour laquelle environ 20% des données étaient manquantes (Passildas et al. 2019). Grâce à ces précautions, le pourcentage de données manquantes à la fin de l'étude était similaire à celui de l'analyse intermédiaire, malgré la poursuite du suivi.

La constitution des 2 groupes d'analyse, MCI et non-MCI, en fonction du statut ménopausique de la patiente à la fin de l'étude a permis d'obtenir des groupes comparables (35,5 et 64,5%

respectivement). L'incidence de la MCI est moins importante dans cette étude que dans la méta-analyse de Zavos et Valachis, indiquant une répartition plus équilibrée des deux groupes ou encore dans l'analyse intermédiaire pour laquelle 70,7% des patientes étaient en MCI (Passildas et al. 2019; Zavos et Valachis 2016). La MCI dans ces 2 analyses, définie comme 12 mois d'aménorrhée, peut expliquer cette différence. Ceci met en avant l'importance d'attendre au moins 24 mois comme lors de l'analyse finale et comme il est plus récemment préconisé par le BCY afin d'être certain du statut ménopausique des patientes (Paluch-Shimon et al. 2022). En effet, lorsque ce statut est évalué après 24 mois de suivi, le pourcentage de patientes considérées en MCI est inférieur, comme dans notre étude (Moore et al. 2015). Cependant, lors de l'analyse finale, certaines patientes ont recouvré leurs règles après plus de 2 ans d'aménorrhée et ont été classées dans le groupe non-MCI. Cela met en avant la nécessité de mieux définir la MCI afin de déterminer le statut ménopausique des patientes, nécessaire pour adapter leur prise en charge thérapeutique, notamment pour la prescription d'hormonothérapie. Le BCY souligne l'importance de réaliser une échographie pelvienne afin de déterminer l'état de la réserve ovarienne avant de déterminer le statut ménopausique des patientes (Paluch-Shimon et al. 2022). Cet examen serait un outil supplémentaire pour mieux caractériser la MCI en plus de la durée d'aménorrhée et du dosage hormonal.

Comme attendu, les patientes du groupe MCI étaient significativement plus âgées que celles du groupe non-MCI (Paluch-Shimon et al. 2022; Razeti et al. 2023; Tesch et Partridge 2022; Zavos et Valachis 2016; Zhu et al. 2023). Ceci confirme que la probabilité de développer une ménopause, naturelle ou induite par la chimiothérapie augmente avec l'âge, probablement dû à la diminution de la réserve ovarienne, qui est d'ailleurs reflétée par le dosage d'AMH (Kelsey et al. 2011; Moolhuijsen et Visser 2020). Dans notre analyse, bien que la variation d'AMH était statistiquement significative, elle était fortement influencée par le fait que la quasi-totalité des patientes présentaient un taux d'AMH non détectable après la CT, comme décrit dans la littérature (Anderson et al. 2013). En conséquence, cette variation ne doit pas être prise en compte dans l'interprétation des résultats. Néanmoins, il est important de noter que le taux d'AMH était au niveau le plus bas après la CT, comme le montrent d'autres études (Dillon et al. 2013; Dunlop et Anderson 2015; Peigné et Decanter 2014). Le taux d'AMH pré-traitement était significativement différent entre les groupes MCI et non-MCI, confirmant que la réserve ovarienne était déjà significativement diminuée chez les patientes MCI et que ce taux était

corrélé à la survenue de la MCI. La corrélation du taux d'AMH initial à l'âge des patientes renforce ces conclusions et confirme que les patientes plus jeunes avaient une réserve ovarienne diminuée et donc plus de probabilité d'être en MCI (Cui et al. 2016; Dillon et al. 2013; Dunlop et Anderson 2015; Kelsey et al. 2011; Moolhuijsen et Visser 2020; Peigné et Decanter 2014). Le seuil de 4,6 pmol/L pour l'AMH, déterminé par la courbe ROC, est discordant avec celui de 14,29 pmol/L (2ng/mL) que Dillon *et al.* ont calculé. Cependant la population de cette étude était bien plus jeune que celle de l'étude MENOCOR (15 à 35 ans), ce qui peut expliquer la différence de valeur, étant donné que les normes varient en fonction de l'âge (Dillon et al. 2013). Notre valeur est cohérente avec le modèle de Anderson *et al.* En effet, ce modèle prédit l'aménorrhée chimio-induite en fonction de l'AMH et de l'âge, dans lequel le seuil de 3,8 pmol/L est utilisé pour prédire quelles patientes seront en aménorrhée, et celui de 20,3 pmol/L pour prédire quelles patientes auront encore leurs règles. Entre ces deux valeurs, c'est l'âge qui est utilisé comme facteur discriminant avec un seuil à 38,6 ans (Anderson et al. 2013). Le seuil d'AMH permettant de définir quelles patientes sont susceptibles d'être en aménorrhée nécessite donc plus d'investigation pour le déterminer de manière précise, en prenant en compte l'âge des patientes. Ces résultats renforcent les données de la littérature qui suggèrent que le taux initial d'AMH et l'âge jouent un rôle important dans la survenue de la MCI ainsi que ceux de notre analyse intermédiaire (Dillon et al. 2013; Dunlop et Anderson 2015; Paluch-Shimon et al. 2022; Passildas et al. 2019; Peigné et Decanter 2014; Razeti et al. 2023; Tesch et Partridge 2022; Zhu et al. 2023). Il aurait également été intéressant de doser l'AMH plus tardivement, c'est-à-dire aux visites à 6 (V2), 18 (V3), et 30 (V4) mois post-traitement, afin de voir s'il permettait toujours de différencier les 2 groupes et si le taux d'AMH du groupe non-MCI était plus élevé qu'en fin de chimiothérapie. Cela n'a pas été envisagé dans notre étude pour des raisons de coût, d'autant plus qu'il ne s'agissait pas de l'objectif principal de l'essai. Les niveaux de FSH et d'œstradiol étaient comparables entre les 2 groupes, indiquant que ces marqueurs, bien qu'utiles pour le suivi de la fonction ovarienne, ne permettent pas de différencier de manière notable, les patientes MCI des patientes non-MCI dans le cadre de cette étude. Les taux de FSH, de LH et d'œstradiol, fluctuant fortement en péri-ménopause, ne sont pas recommandés pour le diagnostic de la ménopause (Gatenby et Simpson 2024; Overview | Ménopause 2015; Talaulikar 2022). Gatenby et Simpson ajoutent qu'une seule mesure n'est pas suffisamment indicative et que plusieurs mesures sont nécessaires, à 4 – 6 semaines d'intervalle, ce qui n'a pas été réalisé dans notre étude, pour des

raisons budgétaires (Gatenby et Simpson 2024). De même que dans l'analyse intermédiaire, nos résultats montrent une diminution du taux d'AMH et d'œstradiol ainsi qu'une augmentation du taux de FSH après la CT, confirmant son effet cytotoxique sur la fonction ovarienne (Hong et al. 2023; Lambertini et al. 2020; Passildas et al. 2019). De plus, il a été prouvé que les molécules de CT n'ont pas toutes le même impact sur la fonction ovarienne des patientes, par exemple, le cyclophosphamide est connu pour être le plus toxique (Hong et al. 2023; Lambertini et al. 2020). Dans l'étude MENOCOR, l'homogénéité des traitements reçus par les patientes ne permet pas d'étudier l'impact d'une molécule en particulier, en effet, la quasi-totalité des patientes ont reçu des anthracyclines, des taxanes et un agent alkylant. Ainsi, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes concernant les doses de CT, le nombre de cures sur la survenue de la MCI.

Les caractéristiques de la maladie, telles que le type histologique, le grade, l'envahissement ganglionnaire, le recours à la CTNA, étaient comparables entre les groupes. Cependant, la prévalence des récepteurs aux œstrogènes était plus élevée dans le groupe MCI, suggérant un potentiel profil hormonal différent entre les 2 groupes, d'autant plus que l'incidence des cancers RH+ augmente avec l'âge (Chen et al. 2016). Une méta-analyse a également montré que les patientes présentant une tumeur homono-dépendante avaient plus de risque de développer une aménorrhée chimio-induite, ce qui est en accord avec les résultats de notre étude (Wang et al. 2022). Il est important de noter que, conformément aux attentes, significativement plus de patientes ont reçu du tamoxifène dans le groupe MCI, confirmant les résultats de la méta-analyse de Zavos et Valachis qui considèrent le traitement par tamoxifène comme un facteur de risque de la survenue de la MCI (Zavos et Valachis 2016). L'utilisation de tamoxifène était corrélée à un âge plus avancé, renforçant la différence d'âge mise en évidence entre les 2 groupes.

L'analyse du critère de jugement principal n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les patientes ménopausées et les patientes non ménopausées concernant la qualité de vie, mesurée par la partie fonctionnelle du questionnaire QLQ-C30. Toutefois, une tendance a été observée, indiquant que la qualité de vie de patientes ménopausées et non ménopausées évolue différemment dans le temps ( $p = 0,058$ ). Effectivement, la qualité de vie des patientes MCI diminue entre l'inclusion et la visite à 30 mois post traitement, contrairement à celle des patientes non ménopausées, pour lesquelles une amélioration de la

qualité de vie est notée. Cette différence pourrait s'expliquer par les symptômes et conséquences de la ménopause qui rendent plus difficile le retour à une vie « normale » pour les patientes ménopausées. En revanche, les patientes jeunes pourraient initialement éprouver des inquiétudes liées à leur avenir familial, social, ou encore leur fertilité, mais finir par constater une amélioration de leur qualité de vie après avoir surmonté les traitements, sans les effets néfastes de la ménopause. Il est également important de noter que la puissance de l'étude a été réduite en raison du nombre de patientes exclues pour l'analyse finale, ce qui peut expliquer que cette différence n'atteint pas la significativité statistique. Il serait pertinent de comparer ces résultats avec ceux d'autres questionnaires de qualité de vie pour déterminer si les effets de la ménopause se manifestent également dans d'autres domaines, tels que l'anxiété, le sommeil, etc., et en particulier sur le QLQ-BR23, comme discuté lors de l'analyse intermédiaire. De plus, ce résultat non significatif est également discordant avec la littérature qui montre une qualité de vie significativement impactée par la ménopause, naturelle ou induite par la CT (Gatenby et Simpson 2024; Hong et al. 2023; Talaulikar 2022). L'analyse intermédiaire montrait une tendance à la détérioration de la qualité de vie des patientes MCI mesurée par le questionnaire QLQ-BR23 qui semblait alors plus précis et adéquat pour évaluer la qualité de vie des patientes dans notre étude (Passildas et al. 2019). Ces résultats seront à confirmer lors du complément d'analyse qui sera réalisé pour la publication des résultats. L'ensemble des autres symptômes de la ménopause, étudiés grâce à divers questionnaires spécifiques de chacun de ces symptômes, apportera également plus d'informations sur l'impact de la MCI sur la qualité de vie des patientes.

La cryopréservation ovarienne, réalisée par seulement 13% des patientes, était significativement plus fréquente dans le groupe non-MCI, de même que pour l'analyse intermédiaire (Passildas et al. 2019). Cette différence est probablement causée par la différence d'âge également significative entre les 2 groupes. En effet, les patientes plus jeunes ont le plus souvent un désir de maternité plus élevé et sont ainsi plus motivées à entreprendre des mesures de préservations de la fertilité (Ruggeri et al. 2019). Etant donné que notre étude souligne que les patientes jeunes recouvrent le plus souvent leurs règles et sont donc moins à risque de développer une ménopause prématurée, la préservation de la fertilité devrait donc être plus discutée avec les patientes plus âgées qui souhaitent avoir des enfants.

En conclusion, cette étude met en lumière plusieurs aspects importants de la MCI, notamment l'influence de l'âge des patientes, du taux d'AMH à l'inclusion ainsi que de l'expression des récepteurs aux œstrogènes. Les résultats mettent en avant une tendance concernant la différence d'évolution du score fonctionnel du QLQ-C30 entre les 2 groupes : alors qu'il augmente chez les patientes non ménopausées, il diminue chez les patientes ménopausées. Toutefois, les limitations liées à la taille de l'échantillon final et à la variabilité des critères cliniques doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats. Des études supplémentaires avec des populations plus larges seraient nécessaires pour confirmer ces observations et affiner les critères prédictifs de la MCI et confirmer son impact sur la qualité de vie.

### 3.2.2. L'étude AR GBS

#### A. Introduction

Grâce aux progrès du dépistage, plus de la moitié des cancers du sein sont diagnostiqués à un stade non palpable. Dans ce cas, un repérage préopératoire des lésions est nécessaire pour guider le chirurgien lors de l'intervention. Les techniques actuellement utilisées pour ce repérage sont invasives et comportent de nombreuses limites. La technique de repérage la plus utilisée actuellement est la pose d'un guide métallique sous anesthésie locale et contrôle radiographique (Banys-Paluchowski et al. 2023).

La mise en place de ce guide métallique est une procédure invasive et douloureuse qui comporte un nombre d'effets secondaires dont le risque d'hématomes. Le risque d'infection est également non négligeable à cause de l'extrémité du guide, saillante au niveau de la peau du sein de la patiente. De plus, la patiente doit faire attention à toucher le moins possible le guide pour ne pas le déplacer. De ce fait ce dispositif doit être posé au plus tôt la veille de l'intervention, nécessitant une étroite coordination entre les services de sénologie et de chirurgie (Chagpar et al. 2015).

Le chirurgien ne dispose que de ce guide et de clichés de mammographie en 2 dimensions pour décider du type d'incision à réaliser grâce à une reconstruction mentale en 3 dimensions. Or, la stratégie chirurgicale utilisée a un impact majeur sur la qualité oncologique et cosmétique de l'excision. En effet, avec ce type de repérage, il existe entre 10 et 40% de reprises chirurgicales pour marges non saines (Chagpar et al. 2015).

Tous ces éléments peuvent impacter significativement la qualité de vie des patientes qui sont déjà soumises à de nombreuses sources de stress tout au long de leur prise en charge. Cette technique de repérage est également inconfortable pour l'équipe médicale qui doit faire face aux contraintes d'organisation citées précédemment dans la planification préopératoire de la patiente, ainsi que pour le chirurgien lors de l'intervention.

Pour améliorer cela, une meilleure visualisation, idéalement en 3 dimensions et un repérage plus précis de la lésion sont donc nécessaires. Dans ce contexte l'étude AR-GBS vise à développer une nouvelle technique de repérage des lésions non palpables en utilisant la réalité augmentée. Elle est lauréate de l'appel à projets translationnel commun au CJP, au CHU de Clermont Ferrand et de l'Université Clermont Auvergne (UCA) en 2022. Ce projet est réalisé sous la direction du Dr Sabrina MADAD-ZADEH, chirurgien gynécologique au CJP et en collaboration avec le laboratoire Endoscopy and Computer Vision (EnCoV) de l'UCA. Ce dernier a déjà développé une technique de réalité augmentée pour la chirurgie d'organes fixes comme l'utérus (Madad-Zadeh et al. 2023). Le défi de l'étude AR-GBS est de transposer cette méthode de visualisation à un organe aussi déformable que le sein. Cette contrainte est amplifiée par le fait que les examens d'imagerie sont réalisés en décubitus ventral pour l'IRM et debout avec le sein compressé pour la mammographie alors que la patiente est installée en décubitus dorsal pour la réalisation de l'acte chirurgical. Le sein a donc une forme différente lors de chaque étape de la prise en charge de la patiente, ce qui rend difficile l'utilisation d'un repérage par réalité augmentée dans la chirurgie du cancer du sein. C'est pourquoi les patientes incluses dans l'étude réaliseront une IRM supplémentaire en décubitus dorsal, c'est-à-dire dans la même position que l'intervention chirurgicale, afin de faciliter l'application de la réalité augmentée dans le repérage de la lésion. Cette technique n'est pas invasive pour la patiente et devrait permettre un repérage plus facile de la lésion pour le chirurgien.

Je me suis occupée de la gestion de ce projet, de la rédaction du protocole à l'obtention de l'autorisation des autorités compétentes. Il s'agit d'une preuve de concept. C'est une étude pilote de faisabilité, hors produit de santé, non thérapeutique, prospective, monocentrique, à un bras, en ouvert, basée sur la mise au point d'une technique de réalité augmentée. Cet essai a été classé recherche impliquant la personne humaine de catégorie 2 car elle comporte la réalisation d'une IRM supplémentaire avec injection de gadolinium réalisée en plus de la pratique courante. Des images seront également acquises par caméra 3D juste avant la

chirurgie. Les détails concernant le protocole AR-GBS sont présentés ci-dessous dans l'article protocole dont je suis 1<sup>ère</sup> auteure, soumis dans *International journal of computer assisted radiology and surgery*.

## B. Article

Study protocol for assessment of the feasibility of an intraoperative localization technique using augmented reality in breast-conserving surgery for non-palpable cancer lesions

Alexia GIRO<sup>1,2,3</sup>, Judith PASSILDAS<sup>1,2,3</sup>, Emilie THIVAT<sup>1,2,3</sup>, Ioana MOLNAR<sup>1,2,3</sup>, Céleste PINARD<sup>1,2,3</sup>, Adrien BARTOLI<sup>4,5,6</sup>, Rasoul SHARIFIAN<sup>4,5,6</sup>, Nicolas BOURDEL<sup>5,6,7</sup>, Catherine ABRIAL<sup>1,2,3</sup>, Xavier DURANDO<sup>1,2,3</sup>, Sabrina MADAD-ZADEH<sup>5,8</sup>

<sup>1</sup>Clinical Research and Innovation Department, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup>INSERM U1240 IMoST, University of Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

<sup>3</sup>UMR 501, Clinical Investigation Centre, Clermont-Ferrand, France

<sup>4</sup>Department of Clinical Research and Innovation, Clermont-Ferrand University Hospital, France

<sup>5</sup>EnCoV, Institut Pascal, UMR 6602 CNRS/Université Clermont-Auvergne, Clermont-Ferrand, France

<sup>6</sup>SURGAR, Surgical Augmented Reality, Clermont-Ferrand, France

<sup>7</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Clermont-Ferrand, Clermont Ferrand, France

<sup>8</sup>Surgical Oncology Department, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

\*Corresponding author:

Alexia GIRO

Division de recherche clinique,

Centre Jean PERRIN

58, Rue Montalembert,

63011 Clermont Ferrand, France.

Email: [Alexia.GIRO@clermont.unicancer.fr](mailto:Alexia.GIRO@clermont.unicancer.fr)

Phone: +334 73 27 80 05, Fax: +334 73 27 80 29

Abstract:

**Purpose:** The localization of non-palpable cancerous lesions in the setting of breast-conserving surgery is a major challenge. Augmented reality (AR) and 3D imaging are emerging tools for assistance and guidance in surgery. Surgical breast cancer management could be improved with augmented reality, but the feasibility is yet to be proven.

**Methods:** This single-centre study is a proof-of-concept study on the feasibility of a non-invasive, intraoperative, localization technique using AR in breast-conserving surgery for non-palpable lesions. This pilot study is an interventional, prospective, single-arm, open-label study. The study includes an additional MRI with gadolinium injection in supine position and intraoperative 3D images of the patient's chest captured with a 3D camera. A 3D reconstruction of the patient's chest and lesions will be performed from the MRI images, called preoperative 3D model. The 3D images of the intraoperative patient's chest and the 3D preoperative model will be merged in order to obtain a virtual transparency image of the patient's chest, showing the lesions. A total of 5 patients eligible for assessment are expected.

**Discussion:** The challenge of this study is the development of a non-invasive intraoperative localization technique using AR from preoperative images in breast-conserving surgery. Our aim is to develop a technique that is non-invasive for the patient and more accurate for the surgeon. If this study is successful, a randomized trial will be designed to compare the accuracy of the intraoperative localization technique using AR with that of the gold standard intraoperative breast ultrasound.

**Trial registration:** The AR-GBS trial is registered on the ANSM registry (2023-A02648-37) on December, 17<sup>th</sup>, 2023. This study is also registered on Clinicaltrials.gov: NCT06512558 on July, 4<sup>th</sup>, 2024.

**Keywords:** augmented reality, breast cancer, breast-conserving surgery, non-palpable lesions, MRI

## Background

Breast cancer is one of the most common cancers worldwide. It accounts for 2 261 419 cases a year [1]. In France, more than half the cases are diagnosed at a non-palpable stage as a result of a national breast cancer screening campaign. Surgery is one of the main treatments for early-stage management. In the case of non-palpable lesions, navigation to facilitate intraoperative localization is necessary to guide the surgical procedure. Currently, the most widely used technique is the wire-guided localization, under local anaesthetic and radiological guidance, to locate the tumour lesion or a clip left in place during biopsy [2]. These techniques have several limitations: the surgeon only has 2 dimensions (2D) images and has to perform a mental reconstruction in 3 dimensions (3D) to decide on the surgical strategy and the type of incision, which has a major impact on the oncological and cosmetic quality of the excision. For the patient, wire placement can be a painful procedure, with the risk of hematomas. In addition, in 10% to 40% of cases surgical re-excision is necessary for positive surgical margins [3]. This high surgical re-excision frequency raises the question of the effectiveness of this preoperative localization approach. Lastly, this technique requires close coordination between two departments: radiology and surgery, which entails logistic constraints. This raises the question of the development of an alternative localization technique, with better visualization, particularly in 3D, less invasive and more effective. Augmented Reality (AR), based on image merging, is an approach that can meet all these needs.

In this study, we intend to evaluate the feasibility of a non-invasive intraoperative localization technique for identifying non-palpable breast lesions using AR. In practice, this solution merges the preoperative image information with an intraoperative 3D representation of the patient's chest obtained using a 3D camera in the operating room. The considerable deformation of the breast between the preoperative image and surgery is the main technical challenge in applying AR to breast cancer. Mammography is performed in a standing position with breast compression, and MRI in prone position, while surgery is performed in supine position.

The DIA2M research teams in Clermont-Ferrand CHU, Endoscopy and Computer Vision (EnCoV) in CNRS/UCA and its spin-off Surgical Augmented Reality (SURGAR), have scientific expertise in AR for locating non-palpable lesions via minimally-invasive surgery for organs including the uterus, the liver and kidneys. Their fundamental and clinical research has resulted in industrial transfer. As part of this study, they will develop a prototype system for AR guidance in breast cancer surgery [4–7].

## Method/design

### Study design

This single-centre study is a proof-of-concept study on the feasibility of a non-invasive intraoperative localization technique using AR in breast-conserving surgery. This pilot study is an interventional, prospective, single-arm, open-label study based on the development of an AR technique.

The study includes an additional MRI with gadolinium injection in supine position and the capture of 3D intraoperative images in addition to standard practice.

### Coordinating institution

The Centre Jean PERRIN is the sponsor, responsible for coordination, study funding, trial management, data management, trial monitoring, statistical analysis and valorisation of the study.

### Study objectives and endpoints

#### Main objective and endpoint

The main objective of this study is to evaluate the feasibility of an AR procedure conducted preoperatively and intra-operatively. The preoperative step is the 3D reconstruction using the MRI images. The intraoperative step is the acquisition of 3D images of the intraoperative patient's chest captured with a 3D camera.

A total of 5 patients eligible for assessment are expected. The feasibility of the AR procedure will be considered as validated if both steps can be successfully achieved for at least 4 of the 5 patients.

The success of the preoperative step is defined by the visibility of anatomical landmarks (clavicle, sternal fork, sternum, xiphoid process and nipple-areolar complex). The success of the intraoperative step is defined by the absence of prolongation of anaesthesia as a result of the study procedure.

### Secondary objectives

The secondary objectives are twofold.

1) Evaluating the duration of each stage of the study procedure and surgery. For this evaluation, the time required for every stage of the study will be measured: setting up the device, marking the anatomical landmarks on the patient's chest with a dermographic pencil, 3D acquisition of the patient's chest using the 3D camera, duration of the surgery procedure, duration of anaesthesia.

2) Establishing a breast phantom including all clinical elements. For this objective, success is defined as having obtained the phantom.

#### Participant eligibility

The main inclusion criteria are: adult woman requiring breast-conserving surgery for a histologically proven non-palpable breast cancer lesion, with a breast MRI indication in standard care setting at Centre Jean Perrin.

The non-inclusion criteria are breast neoplasia during pregnancy, patients incarcerated, under guardianship or unable to consent, or refusing to participate.

#### Intervention

No experimental treatment will be administered to the patient. Therapeutic management will remain unchanged and will not be delayed by participation in the study.

The AR procedure is divided into 3 steps, as follows.

Firstly, in addition to standard breast imaging, in the preoperative phase a contrast-enhanced breast MRI will be performed in supine position. A preoperative 3D model of the MRI images will be constructed using interactive segmentation software (Medical Imaging Interaction Toolkit; German Cancer Research Center). Anatomical landmarks including the clavicle, sternal fork, sternum, xiphoid process and nipple-areolar complex will be indicated manually on this preoperative 3D model.

Secondly, in the intraoperative phase, the study team will set up the equipment including a tablet and a 3D camera (Intel Realsense camera, d435i or d415), in the operating room. Then, the patient will be placed in the usual surgical position for breast-conserving surgery. After general anaesthesia and before sterile surgical draping, the patient's chest will be marked using a dermographic pencil with the same anatomical landmarks as for the preoperative 3D model. The estimated time for this step is two minutes. The last step in this stage is 3D acquisition of the patient's thorax using a 3D camera. The estimated time for this step is three minutes.

The surgeon will not have access to the images during the procedure, so as not to interfere with the surgical procedure.

Thirdly, the following procedures will be carried out outside the operating room, in the laboratory. The 3D images of the intraoperative patient's chest and the 3D preoperative model will be merged in order to obtain a virtual transparency image of the patient's chest. Technical issues such as realignment and mode of visualization of the pre- and intraoperative data will be identified. These steps involve image processing to define which type of visualization enables the best spatial orientation, display modes in the operating room (screen or HoloLens-type goggles) and creation of a Phantom to perform realignment tests.

#### Study procedures and participant timeline

##### Study procedures

All study procedures are detailed in the following table.

Visit	Inclusion	Pre-operative	Surgery	Post-operative
Verification of eligibility criteria	x			
Written informed consent	x			
Demographics and medical history	x			
Anatomo-pathological characteristics	x			

Prone breast MRI as planned in standard practice		x		
Supine contrast-enhanced breast MRI*		x		
Dermographic pencil marking*: clavicle, sternal fork, sternum, xiphoid process and nipple-areolar complex			x	
3D images*			x	
Time required for each stage of the procedure*			x	
Final anatomopathological results				x
Clinical examination				x
Patient's chest photography*				x

Table 1. Study procedures

\*Additional procedures in the study

Statistical analysis

Sample size

This is an exploratory study. Our aim is to include 5 eligible patients to have at least some inter-individual variability, and to define a primary endpoint to assess the accuracy of the AR tracking technique.

A patient is considered eligible if the primary endpoints can be assessed, which means that MRI and 3D images are acquired. If we are unable to complete these two stages of the study (preoperative and intraoperative), we will continue recruitment until we have 5 eligible patients. We estimate that a total of 10 patients should be sufficient to obtain the five patients eligible for analysis.

Data analysis

For descriptive analyses, each variable of interest will be expressed using conventional statistical values: quantitative variables using indicators of position (mean, median, extreme values) and dispersion (standard deviation, interquartile ranges), qualitative variables using absolute and relative frequencies, and graphical representations if relevant.

Concerning the main analysis, patients eligible for the primary endpoint are those who have undergone the procedure (pre- and intra-operatively), and whose primary criteria can be evaluated. The main analysis of the study consists in counting successes, where success is defined as a procedure where all 5 anatomical landmarks are visible and where anaesthesia did not have to be prolonged for reasons related to the procedure. A set of 5 patients will thus be analysed, and the procedure will be considered feasible if at least 4 successes are obtained.

For the secondary analysis, the times taken to complete the various stages of the procedure (set-up, marking of anatomical landmarks with a dermographic pencil, 3D acquisition, duration of the procedure, duration of anaesthesia) will be described using point estimates and confidence intervals.

Missing data will be described (cause, distribution) at the start of the analysis, and then managed by partial elimination (without imputation). It will not be included in the descriptive analysis of the study population.

Data management and monitoring

The data collected for the study will be recorded in an eCRF (Ennov Clinical software). The staff with access to the data will be the investigators, the clinical research associates, the project managers, the biostatisticians and the

EnCoV and Clermont Auvergne University researchers. They are authorized professionals and are subject to professional secrecy. The investigator will ensure the accuracy, completeness, and consistency of the pseudonymized patient data recorded, and the provision of answers to data queries. Regular monitoring reviews will be performed by a clinical research associate mandated by the sponsor. The objectives will be to ensure the correct conduct of the study, the recording in writing of the data generated, its documentation, recording and reporting, in accordance with the legislative and regulatory provisions in force. The monitoring reports will ensure traceability.

#### Measures to reduce and avoid bias

There is a bias associated with judging the visibility of landmarks: two surgeons will assess visibility, and in the event of discrepancies, a consensus will be negotiated.

#### Discussion

This study aims to assess the feasibility of a non-invasive intraoperative localization technique using AR in breast-conserving surgery for non-palpable lesions.

Using AR in breast-conserving surgery is challenging in several ways. First, the breast is a deformable organ, its shape changes with gravity, making the merging of the pre-operative and the intra-operative data very difficult. Nevertheless, the EnCoV team has years of scientific and clinical experience in the field of computer-guided surgery with AR. In particular, an AR system has been developed in liver surgery, and the liver is also a highly deformable organ. Scientific knowledge acquired previously will benefit the development of an AR system dedicated to breast surgery. Secondly, the preoperative imaging is not performed in the same position as for surgery. With this study, MRI images in supine position will be collected. MRI in supine position is not routinely used in practice, although recent studies have assessed feasibility and image quality in this position. We hypothesize that MRI in the supine position will facilitate the merging of pre-operative and intraoperative data.

Other teams have attempted to develop intraoperative localization techniques using AR in breast-conserving surgery for non-palpable lesions [8,9] but the poor visual accuracy and the lack of accuracy assessment do not warrant clinical use. Defining a relevant basis for comparing the accuracy of the AR system with standard preoperative localization techniques is another challenge that needs to be explored. We aim to develop an assessment of accuracy using a phantom constructed from the data collected in this study.

The results obtained with this study should enable us to improve our knowledge on the use of AR [10] in breast surgery. If this study is successful, a randomized trial will be designed to compare the accuracy of the intraoperative localization technique using AR with the gold standard intraoperative breast ultrasound technique. Deploying this technique in surgery could enable an improvement of the procedure for non-palpable lesions.

#### Compliance with Ethical Standards

There is no conflict of interests.

#### Ethical approval

This study was approved by the ethics committee on February 23rd 2024 (Comité de Protection des Personnes Est III). The recruitment is expected to begin in the second half of 2024. The study is conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the Good Clinical Practice (GCP) guidelines of the International Conference on Harmonisation (ICH-E6, 17/07/96), General Data Protection Regulations (GDPR) and local regulatory requirements.

#### Informed consent

Written informed consent will be obtained from each patient by the investigator before any study-related assessment starts.

#### Author's contribution

Conception and design: Xavier Durando, Sabrina Madad-Zadeh, Judith Passildas, Ioana Molnar, Alexia Giro, Emilie Thivat, Adrien Bartoli, Nicolas Bourdel; Review of the study design and protocol: Xavier Durando, Sabrina Madad-Zadeh, Judith Passildas, Ioana Molnar, Emilie Thivat; Study coordination: Xavier Durando, Sabrina Madad-Zadeh, Judith Passildas, Alexia Giro, Céleste Pinard; Acquisition of data and patient recruitment: Sabrina Madad-Zadeh; Obtaining funding and supervision: Xavier Durando, Sabrina Madad-Zadeh, Emilie Thivat, Judith

Passildas ; Drafting the manuscript: Alexia Giro ; Review, adjustment and final approval of the manuscript: Catherine Abrial, Alexia Giro, Céleste Pinard, Xavier Durando, Joana Molnar, Judith Passildas, Emilie Thivat, Adrien Bartoli, Rasoul Sharifian, Nicolas Bourdel, Sabrina Madad-Zadeh.

#### Competing interests

The authors declare that they have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

1. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49. <https://doi.org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.3322/caac.21660>
2. Maggie Banys-Paluchowski, Thorsten Kühn, Yazan Masannat, Isabel Rubio, Jana de Boniface, Nina Ditsch, Güldeniz Karadeniz Cakmak, Andreas Karakatsanis, Rajiv Dave, Markus Hahn, Shelley Potter, Ashutosh Kothari, Oreste Davide Gentilini, Bahadir M. Gulluoglu, Michael Patrick Lux, Marjolein Smidt, Walter Paul Weber, Bilge Aktas Sezen, Natalia Krawczyk, Steffi Hartmann, Rosa Di Micco, Sarah Nietz, Francois Malherbe, Neslihan Cabioglu, Nuh Zafer Canturk, Maria Luisa Gasparri, Dawid Murawa, and James Harvey. Localization Techniques for Non-Palpable Breast Lesions: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the MELODY Study (EUBREAST-4/BRA-NET, NCT 05559411). *Cancers.* 12 févr 2023;15(4):1173. <https://doi.org/10.3390/cancers15041173>
3. Anees B Chagpar, Brigid K Killelea, Theodore N Tsangaris, Meghan Butler, Karen Stavris, Fangyong Li, Xiaopan Yao, Veerle Bossuyt, Malini Harigopal, Donald R Lannin, Lajos Pusztai, Nina R Horowitz. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 6 août 2015;373(6):503-10. <https://doi.org/10.1056/nejmoal1504473>
4. Mathieu Ribeiro, Yamid Espinel, Navid Rabbani, Bruno Pereira, Adrien Bartoli, Emmanuel Buc. Augmented Reality Guided Laparoscopic Liver Resection: A Phantom Study With Intraparenchymal Tumors. *J Surg Res.* avr 2024;296:612-20. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.12.014>
5. Madad Zadeh S, François T, Comptour A, Canis M, Bourdel N, Bartoli A. SurgAI3.8K: A Labeled Dataset of Gynecologic Organs in Laparoscopy with Application to Automatic Augmented Reality Surgical Guidance. *J Minim Invasive Gynecol.* 1 mai 2023;30(5):397-405. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2023.01.012>
6. T Collins, D Pizarro, S Gasparini, N Bourdel, P Chauvet, M Canis, L Calvet, A Bartoli. Augmented Reality Guided Laparoscopic Surgery of the Uterus. *IEEE Trans Med Imaging.* janv 2021;40(1):371-80. <https://doi.org/10.1109/tmi.2020.3027442>
7. Le Roy Bertrand, Mourad Abdallah, Yamid Espinel, Lilian Calvet, Bruno Pereira, Erol Ozgur, Denis Pezet, Emmanuel Buc, Adrien Bartoli. A case series study of augmented reality in laparoscopic liver resection with a deformable preoperative model. *Surg Endosc.* déc 2020;34(12):5642-8. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07815-x>
8. Pedro F. Gouveia, Joana Costa, Pedro Morgado, Ronald Kates, David Pinto, Carlos Mavioso, João Anacleto, Marta Martinho, Daniel Simões Lopes, Arlindo R. Ferreira, Vasileios Vavourakis, Myrianthi Hadjicharalambous, Marco A. Silva, Nickolas Papanikolaou, Celeste Alves, Fatima Cardoso, and Maria João Cardoso. Breast cancer surgery with augmented reality. *Breast Off J Eur Soc Mastology.* 27 janv 2021;56:14-7. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.01.004>
9. Martha Duraes, Patrice Crochet, Emmanuelle Pagès, Elsa Grauby, Lidia Lasch, Lucie Rebel, Frederick Van Meer, Gauthier Rathat. Surgery of nonpalpable breast cancer: First step to a virtual per-operative localization? First step to virtual breast cancer localization. *Breast J.* sept 2019;25(5):874-9. <https://doi.org/10.1111/tbj.13379>
10. Martha Duraes, Mohamed Akkari, Clément Jeandel, Benjamin Moreno, Gérard Subsol, Claire Duflos, Guillaume Captier. Dynamic three-dimensional virtual environment to improve learning of anatomical structures. *Anat Sci Educ.* 2022;15(4):754-64. <https://doi.org/10.1002/ase.2158>

### C. Résultats attendus et conclusion

Le recrutement des 5 patientes attendues pourra débuter après la mise en place de cette étude prévue pour septembre 2024.

Les résultats de cette étude permettront au laboratoire EnCoV de poursuivre le développement de la technique de réalité augmentée pour l'utiliser dans le repérage préopératoire des lésions mammaires non palpables. Une fois les inclusions terminées, un Phantom sera aussi réalisé à partir des images 3D acquises pour chaque patiente.

Par la suite, de nouvelles études seront réalisées pour poursuivre la mise au point du repérage des lésions mammaires infracliniques par réalité augmentée. Une fois le développement de la technique terminé, une dernière étude consistera à comparer cette technique de repérage avec celle utilisée actuellement afin de valider son utilisation en pratique courante dans le cancer du sein.

Cette nouvelle technique de repérage préopératoire des lésions mammaires infracliniques permettra de diminuer le stress préopératoire des patientes en leur permettant de s'affranchir des autres techniques décrites précédemment. Ceci améliorerait la prise en charge des patientes en favorisant, à termes, leur qualité de vie.

## 3.3. Caractérisation biomoléculaire

### 3.3.1. L'étude PERCEPTION

#### A. Introduction

L'étude PERCEPTION est une recherche impliquant la personne humaine de catégorie 2, à risques et contraintes minimales, menée uniquement au CJP, de manière prospective. Elle a obtenu l'avis favorable du CPP Sud Méditerranée IV de Montpellier le 5 novembre 2019 et a été mise en place au CJP en décembre 2019 (Lusho et al. 2020).

L'objectif de cette étude est d'explorer la relation entre l'immunité locale, reflétée par les TILs et leurs sous-populations et l'immunité systémique, reflétée par les cellules immunitaires circulantes, qui n'est pas encore tout à fait décrite dans la littérature. Un tel lien, permettrait de valider l'utilisation des biomarqueurs circulants en remplacement des biomarqueurs tissulaires afin d'optimiser la prise en charge des patientes en leur proposant un suivi précis et non invasif.

Au cours de mes 3 années de thèse, j'ai été responsable de plusieurs aspects de cette étude. Tout d'abord le côté investigation avec le screening, l'inclusion et le suivi des patientes. Au 1<sup>er</sup> août 2024, 61 patientes ont été incluses et la période d'inclusion se poursuit jusqu'en 2027. Ensuite, le versant chefferie de projet comprend la coordination de l'étude et la supervision du monitoring. J'ai également soumis 3 amendements au CPP : un premier pour prolonger la période d'inclusion, un second pour intégrer l'analyse intermédiaire réalisée après l'inclusion de 45 patientes et un autre pour adapter le protocole en fonction des résultats de cette analyse intermédiaire. Les résultats de cette analyse intermédiaire font l'objet d'une publication en 1<sup>ère</sup> auteure, dans la revue *Anticancer Research* et présentée ci-dessous.

## B. L'article

## Comparison of the Predictive and Prognostic Capacities of Neutrophil, Lymphocyte and Platelet Counts and Tumor-infiltrating Lymphocytes in Triple-negative Breast Cancer: Preliminary Results of the PERCEPTION Study

ALEXIA GIRO<sup>1,2,3</sup>, JUDITH PASSILDAS-JAHANMOHAN<sup>1,2,3</sup>, MYRIAM KOSSAI<sup>2,4</sup>, YANNICK BIDET<sup>2,5</sup>,  
IOANA MOLNAR<sup>1,2,3</sup>, MAUREEN BERNADACH<sup>1,2</sup>, FREDERIQUE PENAULT-LLORCA<sup>2,4</sup>,  
CATHERINE ABRIAL<sup>1,2,3</sup>, XAVIER DURANDO<sup>1,2,3</sup> and NINA RADOSEVIC-ROBIN<sup>1,2,4,6</sup>

<sup>1</sup>Clinical Research and Innovation Department, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France;

<sup>2</sup>INSERM U1240 (IMoST), University of Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France;

<sup>3</sup>UMR 501, Clinical Investigation Centre, Clermont-Ferrand, France;

<sup>4</sup>Department of Pathology, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France;

<sup>5</sup>Molecular Oncology Laboratory, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France;

<sup>6</sup>Platform for Advanced and/or Novel Tissue Analyses (TANYA),  
Department of Pathology, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

**Abstract.** *Background/Aim:* Triple-negative breast cancer (TNBC) is the most heterogeneous breast cancer subtype, posing numerous challenges in clinical decision-making. Biomarkers are essential to personalize management of TNBC patients. While tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are validated prognostic biomarkers, the requirement for tumor biopsy limits their routine use. Therefore, more accessible and reliable quantitative biomarkers are needed. Given the significant role of systemic inflammatory response in tumor onset and progression, assessing inflammatory cells via liquid biopsies emerges as a promising alternative. *Patients and Methods:* The PERCEPTION study, conducted at Centre Jean Perrin in France, aims to determine the correlation between TILs and peripheral blood components at diagnosis. An interim analysis was conducted after enrolling 50% of the estimated population, to evaluate study feasibility and preliminary correlations between blood cell counts and TILs. *Results:* Sixty-one patients were enrolled over 4.5 years, demonstrating a good inclusion rate with minimal missing data. Preliminary results for 36 analyzable patients showed no correlation between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and TILs ( $r_s = -0.19$ , 95%CI =  $-0.49-0.16$ ,  $p = 0.3$ ). However, a moderate,

*positive, statistically significant correlation was found between NLR and the CD8/FoxP3 TILs ratio ( $r_s = 0.36$ , 95%CI =  $0.03-0.64$ ,  $p = 0.043$ ). The probabilistic index of 0.7 ( $p = 0.06$ ) between NLR-high and NLR-low groups for this ratio supports the correlation. *Conclusion:* The interim analysis of the PERCEPTION study confirms the feasibility of correlating blood cell counts with TILs in TNBC. Although no significant correlation was observed between NLR and TILs, the moderate positive correlation between the CD8/FoxP3 ratio and TILs suggests a potential link between systemic inflammation and local immune response. These findings underscore the potential of blood-based markers as non-invasive surrogates for TILs, encouraging further research to enhance prognosis and guide treatment strategies in TNBC.*

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a subtype of breast cancer (BC) characterized by the absence of hormone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) gene amplification, and it accounts for approximately 15-20% of all BCs (1-7). TNBC is highly aggressive in most cases and is prone to metastatic recurrence, with a high risk of recurrence or death within five years of diagnosis (1-6, 8). Standard treatments include chemotherapy, surgery, and radiotherapy, with emerging options such as immunotherapy and PARP inhibitors in certain cases. However, prognosis prediction remains challenging due to intra- and inter-tumor heterogeneity (3, 9). Consequently, there is a need for new biomarkers to better identify high-risk patients and guide treatment decisions.

BC is not often infiltrated by lymphocytes; however, TNBC and HER2-enriched subtypes more frequently contain high

*Correspondence to:* Alexia Giro, Centre Jean Perrin, 58 Rue Montalembert, 63011 Clermont Ferrand, France. Tel: +33 0473278005, Fax: +33 0473278029, e-mail: Alexia.Giro@clermont.unicancer.fr

**Key Words:** Triple-negative breast cancer, biomarker, tumor-infiltrating lymphocytes, neutrophil-to-lymphocyte ratio, CD8/FoxP3 ratio.

Table I. Eligibility criteria.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Female</li> <li>-Age &gt;18 years</li> <li>-Primary (non-recurrent), non-metastatic triple-negative breast cancer at diagnosis</li> <li>-Treated with neoadjuvant chemotherapy, surgery, and adjuvant radiation therapy</li> <li>-Fluent in French</li> <li>-Affiliated to social security</li> <li>-Able to provide signed informed consent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Unavailable biopsy sample</li> <li>-Unavailable blood cell counts at the time of diagnosis</li> <li>-Pregnant or breastfeeding women, vulnerable persons, adults under legal protection, or unable to give their consent, according to article L.1121-6 of the Public Health Code</li> </ul>

levels of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) and immune cell infiltrates in their surrounding stroma (4, 6, 10, 11). Several studies have demonstrated that high TIL levels, either before or after neoadjuvant chemotherapy, are associated with a favorable prognosis among early-stage TNBC patients (4-6, 10, 12-15).

TILs are mononuclear cells infiltrating tumor tissue, with CD8+ T cells, FoxP3+ T cells, and CD20+ B cells considered as the main components (16-18). CD8+ TILs are cytotoxic T cells involved in the elimination of intracellular infections and malignant cells, providing long-term immune protection (19, 20). Transcription factor forkhead box protein 3 (FoxP3) belongs to the family of forkhead transcription factors. Mainly localized in the nucleus, FoxP3 is a key marker of regulatory T cells and is known for its role in suppressing CD8+ T cell immunity. FoxP3+ T cells play a crucial role in maintaining immune homeostasis and preventing autoimmune reactions, but a high infiltration in tumors can contribute to tumor immune escape (16, 21). CD20+ lymphocytes are B cells involved in the humoral immune response, producing antibodies that target specific antigens and modulating T cell activity, contributing to tumor cell destruction (22, 23). While CD8+ and CD20+ TILs are associated with a favorable prognosis in early-stage TNBC, FoxP3+ TILs are often correlated with poorer prognosis (17, 24).

The CD8/FoxP3 and CD8/CD20 TILs ratios provide insights into the tumor's immune landscape and its prognostic implications. The CD8/FoxP3 TILs ratio reflects the balance between CD8+ cells and T regulator cells FoxP3, influencing the prognosis of BC patients, with a high ratio often indicating a stronger cytotoxic response compared to regulatory suppression, which is often associated with a favorable prognosis (20, 25, 26). The CD8/CD20 ratio reflects the number of CD8+ cytotoxic T cells in relation to CD20 B cells. A higher CD8/CD20 ratio suggests a marked cytotoxic T cell presence compared to B cell infiltration, also correlating with favorable prognosis (17).

Systemic inflammatory response plays an essential role in breast cancer progression and development (27-31). In particular peripheral blood inflammatory markers, including

neutrophils, platelets, and lymphocytes, are key players in tumor occurrence and development, offering potential applications in cancer treatment and prognosis prediction (30, 32).

Circulating lymphocyte ratios such as the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are new, reproducible, routinely feasible, inexpensive, and promising biomarkers of immune response reflecting the degree of inflammation (12, 30, 31). NLR is the most widely evaluated on account of its accessibility and ease of calculation (30, 33).

Prospective studies evaluating the relationship between TILs and blood cell counts and their ratios remain rare. That is why we designed the PERCEPTION study, aiming to evaluate the correlation between TILs assessed on diagnostic biopsies and blood cell counts measured at diagnosis. This correlation should enable us to determine whether blood cell counts could be used as quantitative prognostic biomarkers, easily achievable in place of TILs. TIL assessment requires an experienced pathologist or an artificial intelligence algorithm, which are not always available. Additionally, there can be errors in the assessment of TILs, especially in the range between 5% and 30%. Therefore, this study aimed to determine whether peripheral parameters, such as the NLR and PLR, could provide surrogate information. This study also sought to examine the relationship between local tumor immunity, reflected by TILs and their subpopulations, and the ratios between these subpopulations and systemic immunity, reflected by the levels of circulating white blood cells. An interim analysis was conducted after enrolling 50% of the estimated population to evaluate study feasibility and preliminary correlations between blood cell counts and TILs.

### Patients and Methods

**Patients.** All patients were enrolled at the Jean Perrin Comprehensive Cancer Center in Clermont-Ferrand, France. The eligibility criteria for patient inclusion are listed in Table I. A total of 90 patients are expected to participate in this study, and the interim analysis was conducted on the first 45 patients enrolled.

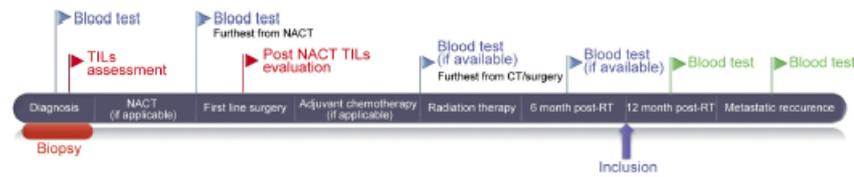


Figure 1. The PERCEPTION study design. The figure is reproduced from Lusho *et al.* (34). NACT: Neoadjuvant chemotherapy; CT: chemotherapy; RT: radiation therapy; TILs: tumor infiltrating lymphocytes.

**Study design.** The study design was published in detail by Lusho *et al.* (34). Briefly, this was a prospective, single-center study, approved by the ethics committee "CPP Sud Mediterranee IV" and registered at ClinicalTrials.gov (NCT04068623). A total of 61 patients were enrolled from December 2019 to June 2024.

Patients were enrolled in the study 12 months after completing radiotherapy (Figure 1). At enrollment, the patient's medical history was reviewed, and blood samples were collected for blood cell counts. Additional blood samples were drawn at the time of metastatic relapse, if it occurred, for further blood cell counts. Blood cell counts and tumor samples obtained at diagnosis were collected retrospectively, as well as blood test results obtained before surgery, before radiation therapy, and six months after radiation therapy (RT). The overall follow-up period is five years.

All PERCEPTION patients were already included in a database that supports the study. The database includes all patients with TNBC who have been followed at the Centre Jean Perrin (CJP) since 2006 (35).

**Study endpoints.** All study endpoints were detailed in the protocol article published in 2020 (34). In this interim analysis, we focused on the primary endpoint and the first secondary endpoint. The primary endpoint was to evaluate the correlation between TILs in the diagnostic tumor biopsy sample and the NLR, derived from neutrophil and lymphocyte counts at the time of diagnosis. NLR was defined as the ratio of the absolute neutrophil count (ANC) to the absolute lymphocyte count (ALC). The secondary endpoint was to evaluate the correlation between TILs in the diagnostic tumor biopsy and total white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count (ANC), absolute lymphocyte count (ALC), absolute platelet count (APC), and PLR routinely assessed among women with TNBC at diagnosis. PLR was defined as the ratio of the absolute platelet count (APC) to the absolute lymphocyte count (ALC).

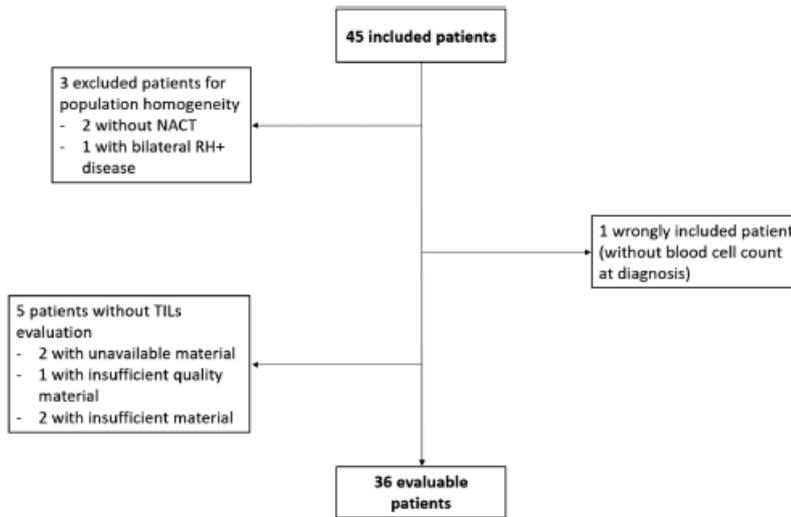
This interim analysis was conducted to describe and evaluate study feasibility and preliminary correlations between blood cell counts and TILs. In this study, patients are not exposed to additional risks; thus, no interruption in patient enrollment was necessary during this interim analysis.

**Tissue analysis.** Diagnostic biopsies were obtained either from the Biological Resource Center of the Jean Perrin Comprehensive Cancer Center, identified under No. BB-0033-00075 and registration number DC-2008-339 (Clermont-Ferrand, France) or from the external pathology laboratories, and processed for H&E and immunohistochemistry (IHC) at the center's Pathology Department.

TILs were assessed on H&E-stained tumor tissue sections, following the recommendations of the International Immunoncology Biomarker Working Group (10). Each case was independently reviewed by one of two study pathologists (MK and NRR). In case of discordance, a consensus was reached through discussion. The result obtained is a percentage of TILs ranging from 0 to 100% and classified in 10% increments as per recommendations (10) and as already published in several studies (13, 36).

CD8, CD20, and FoxP3+ TILs were detected by sequential chromogenic IHC (CD8-CD20 and CD8-FoxP3). Chromogenic double sequential IHC was performed on slides. Four-micron formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections were placed on poly-L-lysine coated slides, deparaffinized in xylene and rehydrated in graded alcohol. The antigen retrieval was performed using Cell Conditioning 1 (Ventana/Roche, Meylan, France) by heating tissues to 95°C in 10 mM citrate buffer for 64 min. Endogenous peroxidase activity was inhibited by Dual Endogenous Enzyme-Blocking Reagent for 15 min (Dako, Glostrup, Denmark) and the nonspecific binding was reduced by the serum-free protein blocking (Dako) for 20 min. The sections were then incubated at 37°C with both rabbit monoclonal anti-CD8 (SP16, Thermo Fisher Scientific, Fremont, CA, USA) diluted at 1:100, and rabbit monoclonal anti-CD20 (SP32, Cell Marque) diluted at 1:200 for 60 min. Antibody binding was displayed using the CD8 UltraView DAB detection kit (Ventana/Roche) and CD20 UltraView RED detection kit (Ventana/Roche). For CD8 and FoxP3 detection, the sections were incubated for 60 min at 37°C with both rabbit monoclonal anti-CD8 (SP16, Thermo Fisher Scientific) diluted at 1:100, and rabbit monoclonal anti-FoxP3 diluted at 1:50 (SP97, Invitrogen). Antibody binding was displayed using the CD8 UltraView DAB detection kit (Ventana/Roche) and FoxP3 UltraView RED detection kit (Ventana/Roche).

The stained slides were scanned using a DP200 scanner (Ventana Medical Systems/Roche). An expert pathologist (NR-R) identified two regions of interest (ROI) on each biopsy, chosen in the tumor stromal areas most densely infiltrated by lymphocytes. The IHC-labeled TILs (CD8-, CD20- or FoxP3-positive) were counted using the integrated counting Ventana Image Viewer software version 3.2, by a previously trained PhD student (AG), under the supervision of a board-certified breast cancer pathologist (NRR). The stained TIL count was reported as the number of positive cells per square millimeter. The final ratio calculated was the average of the counts for each type of TILs. In statistical analysis, a value of 0 was replaced by 1 to facilitate ratio calculation, as previously reported in a study directed by the supervising pathologist (37).



**Figure 2.** PERCEPTION patients flow chart. NACT: Neoadjuvant chemotherapy; HR+: hormone receptor positive; TILs: tumor infiltrating lymphocytes. 1 patient was wrongly included (without blood cell count at diagnosis), 1 patient had bilateral disease, 2 patients did not undergo NACT and TIL evaluation, and the evaluation was not possible for 5 patients (insufficient quality of material, insufficient material or unavailable material).

**Blood analysis.** Results of the blood tests performed before inclusion in the study were retrospectively collected from the database. Blood samples collected at inclusion and at the time of metastatic relapse were obtained within the study setting. These samples were used for blood cell counts in a certified University Hospital laboratory, which performs all blood tests for the CJP.

A cut-off value of 2 was determined for NLR to divide patients into NLR-high (NLR >2) and NLR-low (NLR <2) groups, as previously implemented with a good specificity and sensitivity in TNBC studies (28, 38). A cut-off value of 150 was determined for PLR to divide patients into PLR-high (PLR >150) and PLR-low (PLR <150) groups, shown by Qi *et al.* to be a suitable value for PLR and pathological complete response (pCR) association (27).

**Statistical analysis.** A total sample size of 90 was decided based on a power analysis for an expected effect size of 0.3 (statistical power 0.8, alpha risk 0.05) and recruitment capacity. The interim analysis was pre-planned to be performed on the first 45 patients included (50% of the total planned enrollment) to conduct a preliminary analysis of the study objectives, without early discontinuation criteria. The results presented are preliminary, and no adjustment for multiple testing was applied (significance level set at 5%). We also examined study feasibility, including the rate of inclusion and missing data.

Since the assumption of normality was not met, the correlation between TILs and different blood cell counts was assessed using Spearman's rank correlation coefficient ( $r_s$ ) and the Wilcoxon-Mann-

Whitney test (with the probabilistic index as the reported effect size). Correlation was considered relevant when the coefficient was larger than 0.2 in absolute value, regardless of statistical significance, since the interim analysis is low-powered. The median follow-up time was estimated using the reverse Kaplan-Meier method. Statistical analyses were performed using R software (v4, R-Project, Vienna, Austria), specifically the *ashr* R package for confidence interval calculation for the probabilistic index.

**Results**

**Feasibility and recruitment.** A total of 61 patients were enrolled from December 2019 to June 2024, resulting in an average of one new patient per month.

**Patient characteristics.** Among the 45 patients considered for this interim analysis, nine patients were excluded and the interim analysis was performed on the remaining 36 patients (Figure 2). The median age at enrollment was 58 years (range=26-82 years) and the median follow-up time was 57 months (range=29-76 months) with a 95%CI=53-64. All clinicopathological details are presented in Table II. Most patients had tumors classified as either T1c or T2, and the majority of these did not show nodal involvement. Most

Table II. Clinicopathological patient characteristics.

Variable	N	Level	Count (frequency)		
Age	36	58 years	Range=26-82 years		
T	36	T1a	1 (3%)		
		T1b	2 (5.5%)		
		T1c	14 (39%)		
		T2	16 (44.5%)		
		T3	2 (5.5%)		
N	36	T4	1 (3%)		
		N0	25 (69.5%)		
		N1	8 (22%)		
		N2	1 (3%)		
M	36	N3	2 (5.5%)		
		N4	36 (100%)		
		Histology	36	Invasive breast cancer no special type	35 (97%)
				Other	1 (3%)
Scarff-Bloom-Richardson grade	36	1	1 (3%)		
		2	17 (47%)		
		3	18 (50%)		
Germline BRCA mutation	36	BRCA1	1 (3%)		
		BRCA2	2 (5.5%)		
		No	22 (61%)		
		Not known	11 (30.5%)		

Table III. Neoadjuvant chemotherapy regimens.

Neoadjuvant treatment	N
EC, taxanes (docetaxel and/or paclitaxel)	23
EC, carboplatin, paclitaxel, pembrolizumab/placebo	6
EC, carboplatin, paclitaxel	5
FEC, docetaxel	1
Docetaxel, cyclophosphamide	1

EC: Epirubicin/cyclophosphamide; FEC: 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide.

Table IV. Tumor infiltrating lymphocyte (TIL) percentage repartition.

Variable	N	Level	Count (frequency)
TIL percentage	35	[0;4]	16 (45.5%)
		[5;9]	6 (17%)
		[10;19]	6 (17%)
		[20;29]	0 (0%)
		[30;39]	3 (8.5%)
		[40;49]	0 (0%)
		[50;100]	4 (11.5%)

patients presented an invasive breast cancer with no special type, and over 90% were Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grade 2 or 3 carcinomas. A germline BRCA1/2 mutation was detected in three patients.

**Treatments.** Neoadjuvant treatment. All patients included in this interim analysis received neoadjuvant chemotherapy and the regimens are described in Table III. All patients underwent surgery. Conservative procedures were performed on 28 patients (78%), while a mastectomy was performed on 8 patients (22%).

**Adjuvant treatment.** Adjuvant chemotherapy with capecitabine was administered to 13 patients (36%) and 1 (3%) patient received olaparib. Among the 36 patients, 5 (14%) were also included in the KEYNOTE-522 study (NCT NCT03036488) and received pembrolizumab or placebo. All patients underwent adjuvant radiation therapy.

**TIL evaluation.** Among the 36 patients included in this interim analysis, 35 (97%) underwent TIL assessments, 32 (89%) underwent CD8+ TIL evaluations, 29 (81%) had FoxP3+ TIL evaluations, and 28 (78%) had CD20+ TIL evaluations. The discrepancy in the number of evaluations is due to the inability to perform all TIL assessments for each patient.

The median percentage of TILs ( $n=35$ ) was 5% (range=0.5-15%), with the percentage value ranging from 0 to 80%. The

TILs percentage distribution is described in Table IV. Median values for individual TILs elements are presented in Table V.

**Blood cells counts.** Blood component values are described in Table VI. Among the 36 patients, none had lymphopenia (lymphocyte count  $<1 \times 10^9/l$ ), thrombocytosis (platelet count  $>450 \times 10^9/l$ ) or neutrophilia (neutrophil count  $>1 \times 10^9/l$ ). One patient had leukocytosis (leucocyte count  $>10 \times 10^9/l$ ). For PLR, using a cut-off of 150, 29 patients (80.5%) had a low PLR and 7 (19.5%) had a high PLR. With this cut-off, the NLR-high group comprised 14 patients (39%) and the NLR-low group included 22 patients (61%).

**Primary endpoint.** No significant correlation was observed between NLR and TIL percentages (Spearman's correlation coefficient  $r_s=-0.19$ , 95%CI=-0.49-0.16,  $p=0.3$ ).

No correlation was found between NLR and CD8+ or CD20+ TILs ( $r_s=0.07$ , 95%CI=-0.3-0.4,  $p=0.7$ ;  $r_s=-0.06$ , 95%CI=-0.4-0.3,  $p=0.8$  respectively). Similarly, no correlation was found between NLR and the CD8/CD20 ratio ( $r_s=0.13$ , 95%CI=-0.27-0.49,  $p=0.5$ ).

A moderate negative monotonic correlation was found between NLR and FoxP3+ TILs, with a Spearman's correlation coefficient of -0.27 (95%CI=-0.58-0.12,  $p=0.2$ ), indicating that an increase in NLR was associated with a decrease in the FoxP3 count. A moderate positive monotonic correlation was found between NLR and the CD8/FoxP3 ratio, with a Spearman's

Table V. Values of tumor infiltrating lymphocyte (TIL) subpopulation counts as the number of positive cells per square millimeter and the ratios between the subpopulations.

Variable	N	Median	Range
CD8 TILs	32	377	1.6-1,706
FoxP3 TILs	29	43	1-378
CD20 TILs	28	67	0.5-2,249
CD8/CD20 TIL ratio	28	3.7	0.46-269
CD8/FoxP3 TIL ratio	32	6.5	0-294

Table VI. Blood component values for  $\times 10^9/l$  and the ratios.

Variable	N	Median	Range
White blood cells	36	6.5	4.4-11
Neutrophils	36	3.7	1.9-6.8
Eosinophils	36	0.15	0.01-0.44
Basophils	36	0.04	0-0.16
Lymphocytes	36	2.2	1-3.7
Monocytes	36	0.53	0.31-0.89
Platelets	36	294	180-405
NLR	36	1.6	0.8-4.4
PLR	36	122	75-304

NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio; PLR: platelet to lymphocyte ratio.

correlation coefficient of 0.36 (95%CI=0.003-0.64,  $p=0.043$ ), suggesting that an increase in NLR was associated with an increase in the CD8/FoxP3 TILs ratio. This latter correlation is the only one that was statistically significant. These correlations are presented in Figure 3.

No statistically significant difference concerning TILs was found between the NLR-high and NLR-low group (Table VII). The probabilistic index of NLR-high vs. NLR-low in relation to the CD8/FoxP3 TIL ratio, indicates that the probability of the TIL ratio being higher in a subject with NLR-high compared to one with NLR-low is 0.7 (95%CI=0.049-0.85); this result approaches significance with  $p=0.006$ .

**Secondary endpoints.** No significant correlation was found between total white blood cell counts and TILs on diagnostic biopsies.

A moderate negative monotonic correlation was observed between the ANC and the FoxP3 TILs ratio ( $r_s=-0.22$ , 95%CI=-0.54-0.17,  $p=0.3$ ). Additionally, a moderately positive monotonic correlation was observed between the ANC and the CD8/FoxP3 TILs ratio ( $r_s=0.25$ , 95% CI=-0.12-0.56,  $p=0.2$ ).

Three moderate monotonic correlations were found between ALC and TILs. The first one is a positive correlation between the ALC and the CD20 TILs ( $r_s=0.35$ , 95%CI=-0.04-0.64,  $p=0.07$ ). The second is a negative correlation between the

ALC and the CD8/FoxP3 TIL ratio ( $r_s=-0.24$ , 95%CI=-0.55-0.13,  $p=0.2$ ). The third is a negative monotonic correlation between the ALC and the CD8/CD20 TILs ratio ( $r_s=-0.42$ , 95%CI=-0.68 - -0.04],  $p=0.03$ ). Only the last correlation is statistically significant.

The APC had moderate negative monotonic correlations with TILs: one with TIL percentage ( $r_s=-0.29$ , 95%CI=-0.57-0.06,  $p=0.09$ ) and another with the CD8/CD20 TILs ratio ( $r_s=-0.23$ , 95%CI=-0.56-0.17,  $p=0.2$ ). The only relevant correlation between PLR and TILs was with the TIL percentage ( $r_s=-0.21$ , 95%CI=-0.51-0.14,  $p=0.2$ ). Using the cut off of 150, the PLR-low group had a higher percentage of TILs compared to the PLR-high group, with an estimated difference of 5% ( $p=0.04$ ). No other significant difference was highlighted between these two groups for other TIL parameters.

### Discussion

In this prospective single-center study, we conducted an interim analysis after enrolling 50% of the estimated population to evaluate study feasibility and preliminary correlations between blood cell counts and TILs. We focused on the primary endpoint examining the correlation between TILs and NLR at diagnosis, and the secondary endpoint, analyzing the correlation between TILs and all blood cell counts at diagnosis. With a total of 61 patients recruited over 4.5 years, recruitment of the remaining 39 patients within two years seems feasible.

These preliminary results showed us that the availability and quality of biopsies could be a limitation in evaluating TILs, thus particular attention should be paid to the upcoming inclusions to ensure the availability of biopsy samples before enrollment, in order to avoid missing data.

In this interim analysis, we hypothesized that systemic inflammatory circulating markers could correlate with total TILs on H&E, as well as with the stromal CD8, CD20, FoxP3 positive TILs density and the CD8/CD20 and CD8/FoxP3 TILs ratios.

Correlation between the circulating inflammatory markers and TILs has been inconsistent across studies. Lee *et al.* were the first to study the correlation between NLR and TILs in breast cancer, showing trends for negative correlations but without reaching significance (39). Several retrospective studies did not show any correlation (40-42) whereas one study showed a negative correlation (43). These inconsistent results could be due to small sample sizes and retrospective designs. The preliminary results of the PERCEPTION study show no correlation between NLR and TILs at diagnosis. However, this finding may be influenced by the cohort's low median TIL value and the small sample size used for the statistical analysis. Thus, this result should be confirmed in the final analysis.

The CD8/FoxP3 TIL ratio, indicating a balance between cytotoxic T cells able to induce tumor cell death and Treg

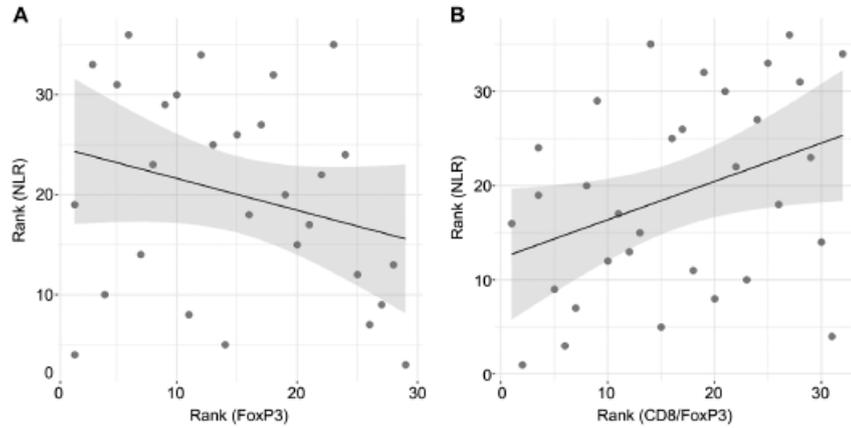


Figure 3. Graphical illustration of correlations between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and FoxP3 tumor infiltrating lymphocytes (TILs) (A) and between NLR and the CD8/FoxP3 TILs ratio (B).

Table VII. Tumor infiltrating lymphocyte (TIL) difference between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)-low and the NLR-high group.

Variable	NLR low Median (IQR)	NLR high Median (IQR)	PI	95%CI	p-Value
TILs (%)	5 (2-15)	4 (0-13)	0.44	0.26-0.63	0.5
CD8 TILs	515 (199-740)	324 (214-425)	0.42	0.24-0.62	0.4
FoxP3 TILs	139 (15-241)	17 (11-53)	0.35	0.18-0.56	0.2
CD20 TILs	170 (21-346)	9 (1-445)	0.39	0.21-0.61	0.3
CD8/CD20 TIL ratio	3 (2-7)	15 (3-73)	0.65	0.42-0.82	0.2
CD8/FoxP3 TIL ratio	4 (2-15)	15 (6-59)	0.7	0.49-0.85	0.06

PI: Probabilistic index of NLR high vs. NLR low (probability that the outcome of a subject with NLR high will exceed the outcome of a subject with NLR low); 95%CI: compatible with the probabilistic index (excludes 0.5 when p-value significant at 0.05 level); p-value: for the Wilcoxon-Mann-Whitney test.

cells able to inactivate cytotoxic T cells, is one of the most studied in breast cancer. A high CD8/FoxP3 TIL ratio is often associated with a better outcome (25, 26, 44-48). Based on this, we expected a negative correlation of this ratio and NLR, where a high level is associated with poor outcome (33, 49, 50) as Zhao *et al.* found in their study (43). We found a moderate positive monotonic correlation between these two parameters. The most significant difference in TILs between the NLR-high and NLR-low groups concerns the CD8/FoxP3 TIL ratio, supporting this correlation. To determine these groups, we used the cut-off value of 2, which has also been used in some studies to predict overall survival (OS) with a good sensitivity and specificity (28, 38). Other studies have

used different cut-off values for NLR, such as 3.16 or 2.85 (31, 51). A previous study on 8,563 patients showed that overall survival was significantly lower when the NLR was greater than a cut-off value of 3.0 (52). As no cut-off value has been validated in literature, the final cut-off value in our study should be further investigated in the final analysis. In our study, a high NLR may be driven by a low ALC, rather than a high ANC, suggesting that increased inflammation could be promoting tumor progression. This could occur because numerous lymphocytes might have left the bloodstream to infiltrate the tumor. This may help explain the positive correlation observed between the CD8/FoxP3 TIL ratio and NLR.

The relationship between FoxP3 TILs and prognosis is unclear, with studies showing both positive and negative associations (26, 44, 53). In the first study showing that FoxP3 TILs were associated with a good outcome in ER-negative breast cancer, this correlation was only significant in high-grade tumors, particularly in TNBC (53). The moderate negative monotonic correlation that we found between the FoxP3 TILs and NLR is thus consistent with the positive prognostic value described in the FoxP3 subpopulation in the BC cohorts containing all molecular subtypes. Nevertheless, another study found that high FoxP3 infiltration negatively affected OS and progression-free survival (PFS) in both the ER-positive and ER-negative BCs (26), whereas other studies did not find any correlation (25, 39). These results reinforce the importance of studying correlations between the FoxP3 TILs and circulating inflammatory cells to gain a better understanding of the interactions between them as well as their respective prognostic values.

Similarly, correlations were found between ANC and FoxP3 TILs, and the other between ANC and the CD8/FoxP3 TIL ratio. These findings, along with the previously mentioned correlations between NLR and FoxP3 expression, suggest a significant interplay between systemic inflammation and the tumor immune environment. In addition, it is known that a high ANC can negatively impact TILs (40) and is considered a poor prognostic marker (54). However, in our study, all patients had ANC levels below  $7 \text{ g/l}$ , and none presented with neutrophilia. Therefore, correlations between circulating neutrophils or NLR and TILs were not influenced by this parameter.

We did not find any correlation between NLR and CD8, CD20 TILs, and the CD8/CD20 TIL ratio; however, this needs to be confirmed in the final analysis. Lee *et al.* showed that ALC was statistically significantly correlated with CD8+ TILs (39) where a high level was often associated with a good prognosis in breast cancer (25, 26, 53). However, Ladoire *et al.*, did not find any association between the baseline CD8 or FoxP3 TILs and disease-free survival or OS (25).

Lymphopenia has been associated with a generalized suppression of the immune system in patients with cancer, and tends to be associated with a poorer prognosis (55, 56). In our study, no patients presented lymphopenia at diagnosis, which we defined as a lymphocyte count less than  $1 \times 10^9/\text{l}$  according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (57). Consequently, the correlation between the ALC and TILs could not be influenced by this factor, as all patients had ALC within the normal range. We found that the ALC negatively correlated with the CD8/FoxP3 and the CD8/CD20 TILs ratio. This could be because a high ALC value could indicate an effective systemic immune response, which might reduce the need for tumoral CD8+ T cell infiltration, thereby affecting the CD8/CD20 and the CD8/FoxP3 TILs ratios.

Leukocytosis is associated with a suppressive immune microenvironment in cancer (58), and studies in digestive cancers have confirmed this by finding a negative correlation between leukocytosis and TILs (59, 60). In our study, only one patient had leukocytosis ( $>10 \times 10^9/\text{l}$ ), with a leucocyte count of  $11 \times 10^9/\text{l}$ . Another study found a negative correlation between the ALC and CD8 TILs, but no statistically significant association between FoxP3 TILs and any hematological marker (39). In the preliminary results of the PERCEPTION study, no correlation was found between absolute leucocyte count and TILs, probably because of the lack of statistical power of this analysis. This should be further investigated in the final analysis.

The only correlation between the PLR and TILs was the one with total TILs (on H&E). This correlation was negative and therefore, consistent with the literature, showing that high PLR is associated with poor prognosis and a high TIL percentage with good prognosis. In our previous study performed on 120 patients from our TNBC database, PLR was the only parameter whose predictive value was statistically significant, whereas no correlation was found between PLR and TILs (61). On the other hand, Onagi *et al.* found a significant positive correlation between PLR and TILs in TNBC using multiplex fluorescent immunohistochemistry (12). We used a cut-off value of 150 to form the PLR groups, as Qi *et al.* showed found a significant association between the PLR and pCR with a cut-off value  $\geq 150$ , but statistically significant association was found with cut-off values  $<150$  (27). Even so, another study that used a cut-off value of 129.52 with good specificity and sensitivity showed that survival was better in the low-PLR group (31). Therefore, further research is needed to determine the optimal cut-off value for PLR for comparisons/correlations of this parameter with TIL-related parameters. In our analysis, negative correlation was also found between the PLR and the CD8/FoxP3 TILs ratio, consistent with the literature (20, 39). The same applies to the negative correlation that we found between the APC and the total TIL count (on H&E). These results could not be influenced by extreme APC values because no patient presented thrombocytosis ( $\text{APC} >450 \times 10^9/\text{l}$ ). Finally, the negative relationship between APC and the CD8/CD20 TIL ratio requires further investigation for better understanding. In addition, Qi *et al.* obtained different results in the subgroup analysis of the relationship between PLR levels and pCR rates. They suggested that the limited predictive efficacy of PLR in early breast cancer is likely due to the absence of a pronounced inflammatory response in early stage disease (27).

Furthermore, as chemotherapy can modify immune infiltration and inflammation (62), studies that have evaluated TILs and blood cell count both before and after treatment reported contradictory results between these two time points (25, 49). This was recently confirmed by Wang *et al.* who found that post-treatment markers, such as TILs and changes in NLR, have a stronger predictive ability than pre-treatment markers like initial ANC (63). These findings could explain the discrepant

results and should be verified in the final analysis evaluating posttreatment parameters. To achieve this, the final analysis will include both a dynamic examination of the differences between pre- and post-treatment data, in addition to the statistical analysis.

Recently, immunotherapy was added to chemotherapy for early TNBC on the basis of the KEYNOTE-522 study results (64). This means that not all PERCEPTION study patients will receive the same treatment. For this interim analysis, six patients participated in the KEYNOTE-522 study. Although this interim analysis focuses exclusively on diagnostic samples, which are not influenced by the treatment variations, this difference should be considered in the final analysis as treatment could impact biomarker evaluation. Indeed, other parameters can influence systemic inflammation markers (27, 28). For instance, corticosteroid therapy and a concomitant inflammatory or infectious disease can modify these markers. We only used one blood cell count result to evaluate these correlations, without taking the patient's health condition into account. This could modify the results of the analysis. The blood cell counts should be conducted on more than one sample, even before diagnosis, and it is important to ascertain whether a given patient has a concomitant disease that could modify these parameters. This will be assessed in the final analysis.

Assessment of only TILs, their total amounts and their subpopulation ratios, could also explain the discordant results of our study, because it probably does not fully represent the actual tumor immune infiltration. Furthermore, TILs on H&E and the TIL subpopulation ratios (CD8/FoxP3 and CD8/CD20) were not assessed/expressed in the same manner: the first assessed the total TILs in a tumor whereas the second used ratios of densities expressed as cell numbers per surface unit of ROIs (thus, the entire tumor stroma was not assessed). The "hot-spot" approach (using ROIs with the densest lymphocytic infiltration) provides the highest numbers of stained cells, allowing for assessment of their density per unit area and calculation of corresponding ratios. However, having only two ROIs, even if they are large (mean ROI surface: 167,283  $\mu\text{m}^2$ , data not shown), may be insufficient for accurately evaluating the ratio in a given tumor. The observed weak correlations between the TILs on H&E staining and the ratios assessed on IHC highlight an important consideration for designing similar future studies.

It is important to note that our study focuses exclusively on TNBC, whereas some other studies included all breast cancer subtypes. TNBC has distinct biological and clinical characteristics compared to other subtypes of breast cancer that could influence the relationship between blood cell counts and TILs (27). Some studies, such as the one by Lee *et al.*, found different results in the whole BC population and in molecular subtype analyses (39). These results suggest that the effect of the human immune response on cancer progression could be different according to molecular subtype of breast cancer. Future studies with larger samples and prospective

designs are needed to confirm our findings and further explore this relationship within specific breast cancer subtypes.

The final results will enable comparison between complete blood counts and TILs, and their correlations with PFS and OS. In the final analysis, tissue assessments will also be performed on surgical specimens, enabling the evaluation of the correlation with blood cell counts.

Following the completion of this study, a multi-center study should be conducted to further elucidate the relationships between blood cells and TILs on a larger scale. Therefore, we believe that the final results will enhance our understanding and ability to predict TNBC recurrence.

**Study limitations.** One of the major limitations of this interim analysis is the small sample size, which results in a lack of statistical power. The effect size of 0.3 was calculated based on the final target population of 90 patients, highlighting the importance of the final analysis to confirm these preliminary results.

In addition, the study is single-center, which may limit its representation of the entire TNBC population. However, this methodology was chosen because it was a feasibility study intended to inform future research on this topic. Finally, each parameter was assessed at only one time point, which may not fully represent the overall health of each patient. Despite these limitations, this interim analysis has highlighted potential correlations and the need for further research to more fully understand the prognostic value of systemic inflammatory markers and TILs in TNBC.

## Conclusion

Preliminary results of the PERCEPTION study show some correlations between blood cell counts and the ratios of TIL subpopulations. Although these findings are discordant with previously published literature, they suggest that combining blood cell counts with TIL assessment could lead to more accurate predictions of TNBC patient outcomes. With a larger TNBC patient population analyzed upon study completion, we may be able to determine whether blood counts could replace TIL assessments in some situations and whether this parameter could serve as a simple and rapid prognostic biomarker.

## Conflicts of Interest

The Authors declare that they have no conflicts of interest in relation to this study.

## Authors' Contributions

Conceptualization: Nina Radosevic-Robin, Myriam Kossai, Yannick Bidet, Ioana Molnar, Maureen Bernadach, Frédérique Penault-Llorca, Catherine Abrial, Xavier Durando. Methodology: Nina Radosevic-Robin, Myriam Kossai, Yannick Bidet, Ioana Molnar, Maureen

Bernadach, Frédérique Penault-Llorca, Catherine Abrial, Xavier Durando, Judith Passildas-Jahannmohan, Alexia Giro. Investigation: Nina Radosevic-Robin, Myriam Kossai, Maureen Bernadach, Xavier Durando. Data analysis: Ioana Molnar. Manuscript writing: Alexia Giro. Supervision: Nina Radosevic-Robin, Myriam Kossai, Yannick Bidet, Ioana Molnar, Maureen Bernadach, Frédérique Penault-Llorca, Catherine Abrial, Xavier Durando, Judith Passildas-Jahannmohan.

**Acknowledgements**

This study was supported by la Ligue Régionale Contre le Cancer of the French Departments Puy de Dôme and Allier. The Authors are grateful for the financial support, which enables us to conduct this project. The Authors would also like to thank the Centre Jean Perrin biobank staff (BB-0033-00075), for providing the tumor tissue samples for the study. The Authors extend their gratitude to the external pathology laboratories, for their contribution of tumor tissue samples to the study: the Pathological Center of Nevers, Cantal Pathology in Aurillac, Pathologic Anatomy laboratory of the Tulle Hospital, and SIPATH Unilabs at Clermont Ferrand. Finally, the Authors express their gratitude to Charlotte Bertheau, BSc, and Jerome Allemand, MSc, laboratory technicians of the TANYA platform, for their assistance with the IHC stainings and the slide scanning.

**References**

1 Li Y, Zhang H, Merkher Y, Chen L, Liu N, Leonov S, Chen Y: Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol* 15(1): 121, 2022. DOI: 10.1186/s13045-022-01341-0

2 Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC: Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* 22(1): 61, 2020. DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5

3 Derakhshan F, Reis-Filho JS: Pathogenesis of triple-negative breast cancer. *Annu Rev Pathol* 17: 181-204, 2022. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042420-093238

4 Sukumar J, Gast K, Quiroga D, Lustberg M, Williams N: Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development. *Expert Rev Anticancer Ther* 21(2): 135-148, 2021. DOI: 10.1080/14737140.2021.1840984

5 Zhou Y, Tian Q, Wang BY, Yang J, Zhao SD, Yang J: The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 25(7): 2885-2897, 2021. DOI: 10.26355/eurrev\_202104\_25542

6 da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC: Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol* 145: 102855, 2020. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.102855

7 Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69(1): 7-34, 2019. DOI: 10.3322/caac.21551

8 Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA: Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 115(2): 423-428, 2009. DOI: 10.1007/s10549-008-0086-2

9 Borri F, Granaglia A: Pathology of triple negative breast cancer. *Semin Cancer Biol* 72: 136-145, 2021. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.06.005

10 Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, van den Eynden G, Temes N, Penault-Llorca F, Prumen G, D'Alfonso TM, Demaria S,

Castaneda C, Sanchez J, Badve S, Michiels S, Bossuyt V, Rojo F, Singh B, Nielsen T, Viale G, Kim SR, Hewitt S, Wienert S, Loibl S, Rimm D, Symmans F, Denkert C, Adams S, Loi S, Salgado R, International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer: Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 52: 16-25, 2018. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003

11 Thompson E, Taube JM, Elwood H, Sharma R, Meeker A, Warzecha HN, Argani P, Cimino-Mathews A, Emens LA: The immune microenvironment of breast ductal carcinoma in situ. *Mod Pathol* 29(3): 249-258, 2016. DOI: 10.1038/modpathol.2015.158

12 Onagi H, Horimoto Y, Sakaguchi A, Ikarashi D, Yanagisawa N, Nakayama T, Nakatsura T, Ishizuka Y, Sasaki R, Watanabe J, Saito M, Saeki H, Hayashi T, Arakawa A, Yao T, Kitano S: High platelet-to-lymphocyte ratios in triple-negative breast cancer associates with immunosuppressive status of TILs. *Breast Cancer Res* 24(1): 67, 2022. DOI: 10.1186/s13058-022-01563-7

13 Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, Wienert S, Van den Eynden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, Perez EA, Thompson EA, Symmans WF, Richardson AL, Broek J, Cricciello C, Bailey H, Ignatiadis M, Floris G, Sparano J, Kos Z, Nielsen T, Rimm DL, Allison KH, Reis-Filho JS, Loibl S, Sotiriou C, Viale G, Badve S, Adams S, Willard-Gallo K, Loi S, International TILs Working Group 2014: The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 26(2): 259-271, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdl450

14 Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G: Breast cancer. *Lancet* 397(10286): 1750-1769, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3

15 Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, Budezies J, Hnober J, Klauschen F, Furlanetto J, Schmitt WD, Blohmer JU, Karn T, Pfitzner BM, Kümmel S, Engels K, Schneeweiss A, Hartmann A, Noske A, Fasching PA, Jackisch C, van Mackelenbergh M, Sinn P, Schem C, Hanusch C, Untch M, Loibl S: Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 19(1): 40-50, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X

16 van den Ende NS, Nguyen AH, Jager A, Kok M, Debets R, van Deuzen CHM: Triple-negative breast cancer and predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Int J Mol Sci* 24(3): 2969, 2023. DOI: 10.3390/ijms24032969

17 Kuroda H, Jamiyan T, Yamaguchi R, Kakumoto A, Abe A, Harada O, Masunaga A: Tumor-infiltrating B cells and T cells correlate with postoperative prognosis in triple-negative carcinoma of the breast. *BMC Cancer* 21(1): 286, 2021. DOI: 10.1186/s12885-021-08009-x

18 Savas P, Salgado R, Denkert C, Sotiriou C, Darcy PK, Smyth MJ, Loi S: Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 13(4): 228-241, 2016. DOI: 10.1038/nrclyonc.2015.215

19 Reina-Campos M, Scharping NE, Goldrath AW: CD8(+) T cell metabolism in infection and cancer. *Nat Rev Immunol* 21(11): 718-738, 2021. DOI: 10.1038/s41577-021-00537-8

20 Sudarsa IW, Subawa DG, Adiputra PAT, Manuaba IBTW: Correlation of CD8+ expression, Foxp3+ expression, and

- CD8+/Foxp3+ ratio with triple negative breast cancer stage in Sanglah General Hospital. *Open Access Maced J Med Sci* 7(10): 1593-1596, 2019. DOI: 10.3889/oamjms.2019.453
- 21 Wang J, Gong R, Zhao C, Lei K, Sun X, Ren H: Human FOXP3 and tumour microenvironment. *Immunology* 168(2): 248-255, 2023. DOI: 10.1111/imm.13520
- 22 Lee AYS: CD20+ T cells: an emerging T cell subset in human pathology. *Inflamm Res* 71(10-11): 1181-1189, 2022. DOI: 10.1007/s00011-022-01622-x
- 23 Yazaki S, Shimoi T, Yoshida M, Sumiyoshi-Okuma H, Arakaki M, Saito A, Kita S, Yamamoto K, Kojima Y, Nishikawa T, Tanioka M, Sudo K, Noguchi E, Murata T, Shiino S, Takayama S, Suto A, Ohe Y, Fujiwara Y, Yonemori K: Integrative prognostic analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, CD8, CD20, programmed cell death-ligand 1, and tertiary lymphoid structures in patients with early-stage triple-negative breast cancer who did not receive adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 197(2): 287-297, 2023. DOI: 10.1007/s10549-022-06787-x
- 24 Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Miglietta F, Tasca G, Giorgi CA, Cumerlato E, Massa D, Lo Mele M, Orvieto E, Guarneri V, Conte P: Integration of tumour infiltrating lymphocytes, programmed cell-death ligand-1, CD8 and FOXP3 in prognostic models for triple-negative breast cancer: Analysis of 244 stage I-III patients treated with standard therapy. *Eur J Cancer* 136: 7-15, 2020. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.05.014
- 25 Ladoire S, Mignot G, Dabakuyo S, Arnould L, Apetoh L, Rébé C, Coudert B, Martin F, Bizillon MH, Vanoli A, Coutant C, Fumoleau P, Bonnetain F, Ghiringhelli F: In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol* 224(3): 389-400, 2011. DOI: 10.1002/path.2866
- 26 Liu F, Lang R, Zhao J, Zhang X, Pringle GA, Fan Y, Yin D, Gu F, Yao Z, Fu L: CD8+ cytotoxic T cell and FOXP3+ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 130(2): 645-655, 2011. DOI: 10.1007/s10549-011-1647-3
- 27 Qi X, Chen J, Wei S, Ni J, Song L, Jin C, Yang L, Zhang X: Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMJ Open* 13(11): e074874, 2023. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-074874
- 28 Xiang Y, Zhang N, Lei H, Wu J, Wang W, Zhang H, Zeng X: Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a negative prognostic biomarker for luminal A breast cancer. *Gland Surg* 12(3): 415-425, 2023. DOI: 10.21037/gs-23-80
- 29 Inoue Y, Fujishima M, Ono M, Masuda J, Ozaki Y, Maeda T, Uehiro N, Takahashi Y, Kobayashi T, Sakai T, Osako T, Ueno T, Ohno S: Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in oligometastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 196(2): 341-348, 2022. DOI: 10.1007/s10549-022-06726-w
- 30 Gianni C, Palleschi M, Schepisi G, Casadei C, Bleva S, Merloni F, Sirico M, Sarti S, Cecconetto L, Di Menna G, Schettini F, De Giorgi U: Circulating inflammatory cells in patients with metastatic breast cancer: Implications for treatment. *Front Oncol* 12: 882896, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.882896
- 31 Lou C, Jin F, Zhao Q, Qi H: Correlation of serum NLR, PLR and HALP with efficacy of neoadjuvant chemotherapy and prognosis of triple-negative breast cancer. *Am J Transl Res* 14(5): 3240-3246, 2022.
- 32 Savioli F, Morrow ES, Dolan RD, Romics L, Lannigan A, Edwards J, McMillan DC: Prognostic role of preoperative circulating systemic inflammatory response markers in primary breast cancer: meta-analysis. *Br J Surg* 109(12): 1206-1215, 2022. DOI: 10.1093/bjs/znac319
- 33 Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Anne D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ: Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med* 18(1): 360, 2020. DOI: 10.1186/s12916-020-01817-1
- 34 Lusho S, Durando X, Bidet Y, Molnar I, Kossai M, Bernadach M, Lacrampe N, Veysiere H, Cavaille M, Gay-Bellile M, Radosevic-Robin N, Abrial C: PERCEPTION Trial protocol: Comparison of predictive and prognostic capacities of neutrophil, lymphocyte, and platelet counts and tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 99(50): e23418, 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000023418
- 35 Patsildas-Jahmoham J, Dhaou MO, Kwiatkowski F, Finck W, Poirier C, Mouret-Reynier MA, Durando X, Abrial C, Penault-Llorca F, Radosevic N: Abstract P3-08-45: Pattern and biomarkers of recurrence in 305 triple negative breast cancer patients treated in a French comprehensive cancer center. *Cancer Res* 80(4\_Supplement): P3-08-45, 2020. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P3-08-45
- 36 Radosevic-Robin N, Béguinot M, Penault-Llorca F: [Evaluation of the immune infiltrate in breast cancer]. *Bull Cancer* 104(1): 52-68, 2017. DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.11.010
- 37 Béguinot M, Dauplat MM, Kwiatkowski F, Leboudec G, Tixier L, Pomel C, Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N: Analysis of tumour-infiltrating lymphocytes reveals two new biologically different subgroups of breast ductal carcinoma *in situ*. *BMC Cancer* 18(1): 129, 2018. DOI: 10.1186/s12885-018-4013-6
- 38 Bozkurt O, Karaca H, Berk V, Inanc M, Ooak Duran A, Ozaslan E, Ucar M, Ozkan M: Predicting the role of the pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in the survival of early triple-negative breast cancer patients. *J BUON* 20(6): 1432-1439, 2015.
- 39 Lee KH, Kim EY, Yun JS, Park YL, Do SI, Chae SW, Park CH: The prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer. *BMC Cancer* 18(1): 938, 2018. DOI: 10.1186/s12885-018-4832-5
- 40 Yoon CI, Park S, Cha YJ, Lee HS, Bae SJ, Cha C, Lee DY, Ahn SG, Jeong J: Associations between absolute neutrophil count and lymphocyte-predominant breast cancer. *Breast* 50: 141-148, 2020. DOI: 10.1016/j.breast.2019.09.013
- 41 Pang J, Zhou H, Dong X, Wang S, Xiao Z: Relationship between the neutrophil to lymphocyte ratio, stromal tumor-infiltrating lymphocytes, and the prognosis and response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 21(6): e681-e687, 2021. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.04.004
- 42 Dong X, Liu C, Yuan J, Wang S, Ding N, Li Y, Wu Y, Xiao Z: Prognostic roles of neutrophil-to-lymphocyte ratio and stromal tumor-infiltrating lymphocytes and their relationship in locally advanced triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Care (Basel)* 16(4): 328-334, 2021. DOI: 10.1159/000509498
- 43 Zhao M, Xing H, He J, Wang X, Liu Y: Tumor infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio in relation to

- pathological complete remission to neoadjuvant therapy and prognosis in triple negative breast cancer. *Pathol Res Pract* 248: 154687, 2023. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154687
- 44 Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Kurata K, Noda S, Takashima T, Onoda N, Tanaka S, Ohsawa M, Karakawa K: Tumour-infiltrating CD8 to FOXP3 lymphocyte ratio in predicting treatment responses to neoadjuvant chemotherapy of aggressive breast cancer. *Br J Surg* 103(7): 845-854, 2016. DOI: 10.1002/bjs.10127
- 45 Tavares MC, Sampaio CD, Lima GE, Andrade VP, Gonçalves DG, Macedo MP, Cordeiro de Lima VC: A high CD8 to FOXP3 ratio in the tumor stroma and expression of PTEN in tumor cells are associated with improved survival in non-metastatic triple-negative breast carcinoma. *BMC Cancer* 21(1): 901, 2021. DOI: 10.1186/s12885-021-08636-4
- 46 Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Hirakawa H, Takahashi Y, Nakagawa S, Watanabe G, Tada H, Suzuki A, Ohuchi N, Ishida T: Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res* 17(1): 124, 2015. DOI: 10.1186/s13058-015-0632-x
- 47 Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K: The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9(12): e115103, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0115103
- 48 Yildirim S, Dogan A, Akdag G, Yüksel Yasir Z, Bal H, Kimkoclu O, Okuz S, Ozkerim U, Tumbelaci S, Yildiz HS, Alan O, Coban Kokten S, Isik D, Summeli H, Basoglu T, Sever ON, Odabas H, Yildirim ME, Turan N: The role of laboratory indices on treatment response and survival in breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep* 14(1): 12123, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-63096-7
- 49 Corbean I, Jacot W, Guin S: Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in breast cancer patients: a systematic review. *Cancers (Basel)* 12(4): 958, 2020. DOI: 10.3390/cancers12040958
- 50 Lee J, Kim DM, Lee A: Prognostic role and clinical association of tumor-infiltrating lymphocyte, programmed death ligand-1 expression with neutrophil-lymphocyte ratio in locally advanced triple-negative breast cancer. *Cancer Res Treat* 51(2): 649-663, 2019. DOI: 10.4143/crt.2018.270
- 51 Qiu X, Song Y, Cui Y, Liu Y: Increased neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts poor survival in non-metastatic triple-negative breast cancer patients. *IUBMB Life* 70(6): 529-535, 2018. DOI: 10.1002/iub.1745
- 52 Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E: Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res* 19(1): 2, 2017. DOI: 10.1186/s13058-016-0794-1
- 53 West NR, Kost SE, Martin SD, Milne K, Deleuw RJ, Nelson BH, Watson PH: Tumour-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. *Br J Cancer* 108(1): 155-162, 2013. DOI: 10.1038/bjc.2012.524
- 54 Wariss BR, De Souza Abrahão K, De Aguiar SS, Bergmann A, Thuler LCS: Effectiveness of four inflammatory markers in predicting prognosis in 2374 women with breast cancer. *Maturitas* 101: 51-56, 2017. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.04.015
- 55 Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, Tredan O, Verweij J, Biron P, Labidi I, Guastalla JP, Bachelot T, Perol D, Chabaud S, Hogendoorn PC, Cassier P, Dufresne A, Blay JY, European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group: Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res* 69(13): 5383-5391, 2009. DOI: 10.1158/0008-5472.CCR-08-3845
- 56 Cézé N, Thibault G, Goujon G, Viguier J, Watier H, Dorval E, Lecomte T: Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 68(5): 1305-1313, 2011. DOI: 10.1007/s00280-011-1610-3
- 57 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60) [Last accessed on June 17, 2024]
- 58 Kim KH, Sim NS, Chang JS, Kim YB: Tumor immune microenvironment in cancer patients with leukocytosis. *Cancer Immunol Immunother* 69(7): 1265-1277, 2020. DOI: 10.1007/s00262-020-02545-4
- 59 Hu X, Li YQ, Li QG, Ma YL, Peng JJ, Cai SJ: Baseline peripheral blood leukocytosis is negatively correlated with T-cell infiltration predicting worse outcome in colorectal cancers. *Front Immunol* 9: 2354, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02354
- 60 Martin D, Rödel F, Winkelmann R, Bailempas P, Rödel C, Fokas E: Peripheral leukocytosis is inversely correlated with intratumoral CD8+ T-cell infiltration and associated with worse outcome after chemoradiotherapy in anal cancer. *Front Immunol* 8: 1225, 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01225
- 61 Lusho S, Durando X, Mouret-Reymier MA, Kossai M, Lacrampe N, Molnar I, Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N, Abrial C: Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with favorable response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: a study on 120 patients. *Front Oncol* 11: 678315, 2021. DOI: 10.3389/fonc.2021.678315
- 62 Garcia-Martinez E, Gil GL, Benito AC, Gonzalez-Billalabeitia E, Conesa MA, Garcia Garcia T, Garcia-Garre E, Vicente V, Ayala de la Peña F: Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res* 16(6): 488, 2014. DOI: 10.1186/s13058-014-0488-5
- 63 Wang H, Huang Z, Xu B, Zhang J, He P, Gao F, Zhang R, Huang X, Shan M: The predictive value of systemic immune-inflammatory markers before and after treatment for pathological complete response in patients undergoing neoadjuvant therapy for breast cancer: a retrospective study of 1994 patients. *Clin Transl Oncol* 26(6): 1467-1479, 2024. DOI: 10.1007/s12094-023-03371-7
- 64 Schmid P, Cortes J, Pusztai 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, Altan G, Dent R, O'Shaughnessy J, KEYNOTE-522 Investigators: Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 382(9): 810-821, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549

Received September 3, 2024

Revised September 23, 2024

Accepted September 24, 2024

### C. Conclusion

Cette analyse intermédiaire a permis de mettre en évidence plusieurs résultats intéressants. La corrélation positive entre le NLR et le ratio CD8/FoxP3 ( $r_s = -0.42$ , IC 95% [-0.68 – -0.04],  $p = 0.03$ ) suggère que ces ratios évoluent de manière similaire. La corrélation négative entre les lymphocytes circulants et le ratio CD8/CD20 ( $r_s = 0.36$ , IC 95% [0.003 – 0.64],  $p = 0.043$ ) est également significative, suggérant quant à elle que ces deux paramètres évoluent de manière opposée. D'autres corrélations non significatives ont également été trouvées entre les éléments figurés du sang et les TILs. Bien que certaines corrélations semblent contredire la littérature, ces résultats suggèrent que la combinaison de l'hémogramme et de l'évaluation des TILs pourrait permettre de prédire avec plus de précision l'évolution des patientes atteintes de cancer du sein. Cela pourrait également permettre d'identifier des sous-groupes de patients ayant un taux élevé de TILs mais un pronostic défavorable en raison de la numération des cellules sanguines.

Les résultats de l'analyse intermédiaire nous ont permis de mettre en évidence plusieurs problématiques qui ont été corrigées dans le dernier amendement soumis. Tout d'abord la population cible n'était pas homogène, en effet, les critères d'inclusion étaient suffisamment larges pour accepter les patientes avec une maladie bifocale autre que triple négatif ou encore celles qui avaient une chirurgie première. Les critères de sélection ont donc été modifiés pour ne plus permettre l'inclusion de ces patientes et ainsi garantir l'homogénéité de la population de l'étude. Puis, des critères de jugement secondaires concernant la réponse à la CTNA selon l'administration du pembrolizumab ont été ajoutés afin de s'adapter à l'évolution de la prise en charge des patients ainsi que l'analyse de l'évolution des paramètres sanguins et immuns avant et après traitement dont la valeur prédictive semble avoir été mise en évidence dans plusieurs études.

## 4. Discussion et perspectives

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein a connu de nombreux progrès grâce aux avancées de la recherche et des traitements. Toutefois, elle requiert encore des innovations afin d'optimiser les résultats cliniques et la qualité de vie des patientes. La plupart des cancers pris en charge au CJP, sont des cancers du sein, ce qui explique que cette thématique soit particulièrement étudiée depuis de nombreuses années par la division de recherche clinique, initialement dirigée par le Pr Philippe CHOLLET qui en a fait l'une de ses priorités. Depuis de nombreuses années, la division de recherche clinique s'est intéressée à l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein. Au fil du temps, avec la mise en évidence des sous types moléculaires de cancers du sein, les travaux de recherche de l'équipe du Pr CHOLLET se sont notamment orientés sur la prise en charge des cancers du sein triple négatifs. En effet, il s'agissait de mieux caractériser ces tumeurs, qui concernent souvent des femmes jeunes, se révèlent agressives et sont généralement d'un pronostic plutôt péjoratif. Il y a 20 ans environ, deux protocoles de recherche clinique ont été mis en place concernant l'apport d'une thérapeutique ciblée à une chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein triple négatif : les essais TVA (NCT00933517) et TENEO (NCT00600249) qui ont fait l'objet de publications (Nabholtz et al. 2014, 2016). En parallèle des avancées de la recherche sur les sous-types moléculaires, une évolution de la prise en charge des patientes a eu lieu dans le domaine des soins de supports et de la qualité de vie. Là encore, des essais portant sur la qualité de vie ont été mis en place au CJP. Mon travail de thèse en recherche clinique s'est alors inscrit dans la continuité de ces travaux, en étudiant à la fois la qualité de vie des patientes et la caractérisation biomoléculaire de leurs tumeurs. Ainsi, j'ai pu analyser et valoriser les résultats de l'étude MENOCOR évaluant l'impact de la MCI sur la qualité de vie des femmes jeunes en âge de procréer. J'ai rédigé le protocole AR-GBS visant à mettre au point une technique de repérage intra opératoire et non invasive des lésions mammaires non palpables. En parallèle de ces projets, pour finir, j'ai participé à la gestion et la valorisation de l'analyse intermédiaire de l'étude PERCEPTION évaluant la corrélation entre les éléments figurés du sang et les TILs. Durant ma thèse, j'ai ainsi pu réaliser l'ensemble des étapes nécessaires à l'élaboration d'un protocole de recherche clinique grâce à ces 3 études : conception et rédaction de protocole et autres documents nécessaires à la recherche,

budgetisation, gestion réglementaire et administrative, conduite de l'étude, analyses et valorisation.

#### A. L'étude MENOCOR

Dans l'étude MENOCOR, les résultats ne permettent pas de mettre en évidence de différence statistiquement significative sur l'objectif principal ( $p = 0,7$ ). En revanche, l'évolution du score de fonctionnel du QLQ-C30 est quasi-significativement différente entre les 2 groupes ( $p = 0,058$ ), avec une augmentation dans le groupe non-MCI et une diminution dans le groupe MCI. Cependant, la puissance statistique de cette analyse était impactée par un nombre important de données manquantes avec seulement 129 patientes analysables sur les 240 initialement incluses. Cette situation peut être en partie attribuée à la durée de suivi relativement longue ainsi qu'au nombre de patientes sorties prématurément d'étude. Les sorties prématurées d'étude étaient en partie attendues en raison des caractéristiques cliniques de la cohorte, notamment les rechutes métastatiques et le recours à la castration chimique ou chirurgicale (Anastasiadi et al. 2017; Baek et al. 2023; Francis et al. 2015; Moore et al. 2015; Paluch-Shimon et al. 2020; Zhu et al. 2023).

La définition de la MCI est peu décrite et non standardisée. Alors que les études utilisent parfois la définition de la ménopause naturelle qui est d'1 an d'aménorrhée, comme dans l'analyse intermédiaire de l'étude MENOCOR, dans l'analyse finale le statut ménopausique des patientes était défini comme 2 ans d'aménorrhée (Passildas et al. 2019; Zavos et Valachis 2016). Cette durée est préconisée depuis 2022 par le groupe de travail Breast Cancer Young Women (BCY) qui recommande également de valider le diagnostic de ménopause par un profil hormonal post-ménopausique persistant ainsi que d'une échographie des ovaires indiquant qu'ils ne sont plus fonctionnels (Paluch-Shimon et al. 2022). Faute de budget suffisant dans notre étude, un dosage de AMH, FSH et œstradiol était réalisé seulement avant et après le traitement mettant en évidence un profil hormonal différent entre les 2 groupes (MCI et non-MCI), confirmant les résultats de l'analyse intermédiaire ainsi que l'utilité de ces hormones dans le suivi de la ménopause des patientes, principalement de l'AMH (Passildas et al. 2019). La MCI nécessite donc de nouvelles études afin de mieux la caractériser.

La parentalité, qui occupe une place prépondérante dans la vie des femmes jeunes est connue pour être un facteur de détresse psychologique (Paluch-Shimon et al. 2020, 4, 2022). C'est pourquoi les résultats l'étude MENOCOR sont importants pour mieux anticiper la survenue de

la MCI et comprendre son impact chez les femmes jeunes en âge de procréer afin de leur proposer une prise en charge adaptée. Le BCY souligne notamment l'importance des soins multidisciplinaires (oncologue médical, radiothérapeute, chirurgien plastique, spécialiste de la fertilité, etc.) dans la prise en charge des patientes jeunes atteintes d'un cancer du sein. Il ajoute que l'équipe soignante doit systématiquement délivrer aux patientes une information complète sur les changements liés notamment à l'image corporelle, la sexualité et la fertilité (Paluch-Shimon et al. 2020, 4, 2022). De plus, bien que l'impact de la CT sur la fonction ovarienne soit connu, les données concernant les nouvelles thérapies anticancéreuses comme les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ou les inhibiteurs de PARP sur la fonction ovarienne sont manquantes (Paluch-Shimon et al. 2022). Ainsi, de nouvelles études sont nécessaires pour évaluer la gonadotoxicité de ces molécules afin d'améliorer la prise en charge des patientes qui les reçoivent.

La gestion de l'étude MENOCOR m'a permis de consolider et approfondir mes connaissances en coordination d'essai multicentriques, notamment dans la gestion administrative des documents règlementaires, ainsi que la supervision du monitoring.

#### B. L'étude AR-GBS

La qualité de vie est devenue un aspect essentiel dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein (Mokhtari-Hessari et Montazeri 2020). L'ensemble des procédures composant le parcours de soins des patientes, le plus souvent invasives et/ou anxiogènes, altère leur qualité de vie, déjà impactée par l'annonce du diagnostic (Tesch et Partridge 2022). C'est pour cette raison que l'étude RFID (NCT04750889), promue par le CJP, qui compare l'utilisation d'une puce de Radio Fréquence IDentification (RFID) comme technique de repérage des lésions non palpables au harpon, utilise la satisfaction des patientes comme critère de jugement principal (Veyssiere et al. 2023). Etant donné que la puce RFID peut être posée plusieurs jours avant l'intervention, cette technique, est moins contraignante pour l'équipe médicale et la patiente, mais reste invasive et donc une source de stress pour la patiente. La proposition d'une technique de repérage intra opératoire non invasive des lésions mammaires non palpables comme la réalité augmentée, pourrait ainsi réduire cette source de stress et, par conséquent, améliorer la qualité de vie des patientes. D'autres équipes ont tenté d'utiliser la réalité augmentée dans le repérage des lésions infracliniques du sein. Cependant, ils se sont heurtés aux difficultés causées par la déformabilité du sein et n'ont pas obtenus de

résultats satisfaisants (Duraes et al. 2022; Gouveia et al. 2021). Ce problème devrait être évité dans l'étude AR-GBS grâce à l'ajout d'une IRM en décubitus dorsal afin d'avoir des images du buste de la patiente dans la même position que lors de l'intervention.

L'utilisation de la réalité augmentée est donc une technique innovante qui peut avoir un intérêt à la fois pour la patiente et pour l'équipe médicale. L'objectif de cette technique de repérage peropératoire est de proposer aux patientes une alternative non invasive mais également de diminuer le taux de reprise chirurgicale des lésions infracliniques et de faciliter le travail du chirurgien. Tous ces éléments devront être confirmés par des essais prospectifs sur un effectif de patientes plus importants afin de valider l'utilité clinique de cette technique. Pour terminer, une étude comparant la satisfaction des patientes entre la technique de réalité augmentée et les autres techniques actuellement disponibles permettrait de confirmer son utilité dans l'amélioration de la qualité de vie des patientes.

La gestion de ce projet a été l'opportunité de me confronter à de nombreuses problématiques rencontrées par les chefs de projets lors de la conception d'un protocole comme les contraintes réglementaires ou la coordination d'un travail collaboratif qui demande du temps. En effet, les interlocuteurs issus de spécialités variées ont de ce fait une approche différente du projet, ce qui engendre de nombreuses discussions. Il est parfois difficile de réunir et harmoniser les procédures de l'étude en répondant aux demandes de chacun tout en respectant les réglementations en vigueur. La conception d'une étude pilote comme celle-ci dont le but est de mettre au point une nouvelle technique présente plusieurs défis, principalement en raison de l'incertitude des résultats. Il est donc crucial d'anticiper un large éventail de scénarios possibles pour les intégrer dans le protocole et s'assurer de la robustesse de l'étude. De plus, bien que l'imagerie médicale soit un domaine qui ne m'est pas complètement inconnu, ce protocole particulièrement technique a nécessité des recherches personnelles. Plusieurs échanges avec le médecin coordonnateur ont également été nécessaires pour comprendre chaque détail de la procédure de réalité augmentée.

### C. L'étude PERCEPTION

A ma connaissance, peu d'études se sont encore intéressées au lien entre l'immunité locale et systémique dans la population hétérogène du CSTN (Gerashchenko et al. 2024). Or la compréhension de la relation entre ces biomarqueurs est essentielle afin de fournir des informations précieuses sur les mécanismes immunologiques sous-jacents au développement

et à la progression du cancer. Tout cela permettra une amélioration de la compréhension des interactions entre le système immunitaire et les tumeurs, aboutissant ainsi à une meilleure prise en charge des patientes. Bien d'une comparaison des TILs avec les lymphocytes circulants, notamment les sous-populations et leurs ratios, évalués par cytométrie en flux, aurait été plus appropriée, nous avons fait le choix, dans l'étude PERCEPTION, de comparer les TILs aux éléments figurés du sang (Wang et al. 2019). Ce choix, moins représentatif du lien entre l'immunité locale et systémique, a été fait pour des raisons budgétaires et permet tout de même d'avoir un aperçu de la relation entre ces 2 types d'immunité (Romero-Cordoba et al. 2019). Cet aspect sera réexaminé lors de l'analyse finale, avec une analyse plus approfondie de la corrélation entre les TILs et les lymphocytes circulants, à la fois de manière globale puis par catégorie, selon leur niveau d'expression, définie par des seuils préalablement établis.

Les résultats de l'analyse intermédiaire ont permis de montrer de potentielles corrélations qui devront être confirmées lors de l'analyse finale en raison de la faible puissance statistique de cette analyse. Certaines corrélations mises en évidence dans cette analyse sont inattendues et/ou discordantes avec la littérature. Par exemple, la corrélation positive entre le NLR et le ratio CD8/FoxP3 est incohérente avec une autre étude qui montre une corrélation négative et étonnante étant donné que ces deux paramètres ont un impact pronostic opposés (Asano et al. 2016; Cupp et al. 2020; Zhao et al. 2023). Ceci pourrait suggérer que dans notre étude le NLR élevé serait causé par un taux de lymphocytes circulants plus élevés, facteur de bon pronostic, plutôt qu'une augmentation du taux de neutrophiles. Ces informations confirment l'importance de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre l'impact pronostique des marqueurs systémiques inflammatoires et des TILs dans le CSTN. Les résultats de l'analyse intermédiaire ont également permis de mettre en évidence des facteurs confondants, susceptibles d'affecter aussi la qualité des résultats de l'analyse finale. Ces éléments ont été rectifiés dans le protocole à l'occasion d'un amendement dans lequel les critères d'inclusion ont été précisés pour garantir l'homogénéité de la population et le plan d'analyse statistiques a été modifié afin de s'adapter aux changements qui sont survenus dans la prise en charge des CSTN, comme l'arrivée de l'immunothérapie par exemple (Schmid et al. 2020).

L'étude PERCEPTION pourrait être critiquée pour son absence de comparaison et sa nature monocentrique. Or, ce design a été choisi car il s'agit d'une étude de faisabilité dont le but est d'établir un état des lieux de la corrélation entre les éléments figurés du sang et l'infiltration

lymphocytaire dans le CSTN afin d'orienter les futures études qui seront réalisées à la suite de celle-ci. De plus, l'inclusion des patientes 12 mois post radiothérapie peut induire un biais de sélection car certaines patientes éligibles ne sont plus suivies au CJP à ce moment-là et d'autres ont progressé avant de pouvoir être incluses. Cependant, les patientes atteintes d'un CSTN qui rechutent rapidement, c'est-à-dire dans la première année suivant la fin de leurs traitements constituent une population avec des caractéristiques spécifiques, différentes des autres patientes (Gupta et al. 2020). Il est donc préférable d'étudier ces patientes séparément.

La gestion de l'étude PERCEPTION m'a permis d'appréhender l'aspect valorisation du métier de chef de projet par la rédaction et la soumission de l'article des résultats de l'analyse intermédiaire, qui est mon premier article original.

## 5. Conclusion

Améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein est essentiel pour optimiser leur parcours de soins. Mes recherches se sont concentrées sur divers essais cliniques visant à aborder cette problématique sous plusieurs angles. L'expérience des patientes pendant les différentes étapes de leur traitement, des effets secondaires aux procédures invasives comme les biopsies, le repérage et la chirurgie, peut engendrer un stress considérable. La qualité de vie étant devenue un élément majeur à prendre en compte dans la prise en charge des patientes, il est important de leur proposer de nouvelles alternatives moins stressantes lorsque c'est possible ou encore de leur permettre de mieux appréhender certains éléments.

Bien que l'étude MENOCOR n'ait pas montré d'impact significatif de la MCI sur la qualité de vie des patientes en âge de procréer elle a tout de même permis de mieux la caractériser. Cette étude a notamment permis de mettre en évidence l'importance d'utiliser la durée de 2 ans d'aménorrhée pour définir la MCI et que l'âge et l'AMH à l'inclusion sont des facteurs importants à prendre en compte pour prédire la MCI. En ce qui concerne la qualité de vie, on a tendance à diminuer chez les patientes ménopausées par rapport aux patientes non ménopausées. Ces résultats seront à comparer aux autres questionnaires de qualité de vie. L'étude AR-GBS a pour objectif final de proposer aux patientes une technique de repérage des lésions infracliniques non invasive afin de diminuer le stress lié à l'étape de l'intervention chirurgicale. Enfin, malgré les avancées en termes de thérapeutiques, le pronostic des CSTN

reste toujours faible avec un nombre important de rechutes métastatiques. L'optimisation de la prise en charge de ces cancers nécessite donc la mise au point de nouveaux biomarqueurs, comme décrits dans l'étude PERCEPTION, qui permettraient d'aider les oncologues à adapter la prise en charge thérapeutique des patientes et ainsi améliorer leur pronostic.

Réaliser une thèse de sciences dans le domaine de la recherche clinique n'est pas habituel et peut parfois s'avérer complexe. Par exemple, la durée d'un projet de recherche clinique est supérieure à la durée d'une thèse et ne permet de conduire le projet de la conception à la valorisation finale pendant la période de réalisation du doctorat. Ce phénomène est accentué en cancérologie, car les projets durent généralement plusieurs années afin de pouvoir évaluer la survie des patients. Une thèse de sciences en recherche clinique, telle que proposée par le CJP et l'UCA, est plutôt rare en France et les 3 années de ma thèse ont été une expérience très enrichissante, tant sur le plan professionnel que personnel. Le fait de devoir gérer plusieurs projets en parallèle permet de découvrir plusieurs métiers de la recherche clinique (chef de projets, attaché de recherche clinique investigateur et moniteur). La formation DIU FIEC (formation des investigateurs des essais cliniques médicament), conseillée par le CJP est un complément bénéfique qui permet d'acquérir de solides bases réglementaires et méthodologiques. Tout cela, permet de maîtriser un grand nombre de compétences nécessaires à l'occupation d'un poste de chef de projet en recherche clinique comme la recherche bibliographique, la rédaction des protocoles et divers documents comme les articles scientifiques, mais également des compétences humaines comme la communication.

## 6. Annexes

### 6.1. Annexe n° 1 : Travaux collaboratifs dans le cancer du sein

Durant ces 3 années de thèse, j'ai effectué des missions complémentaires dans la gestion de projets en recherche clinique. Ces missions sont détaillées ci-dessous.

#### 6.1.1. La base de données TN\_LUMIN

La base de données TN\_LUMIN a été créée à la demande du Dr Nina ROBIN-RADOSEVIC, pathologiste et chercheuse au Centre Jean PERRIN, pour recenser tous les cancers du sein triple négatif diagnostiqués et/ou suivis au CJP depuis 2006, c'est-à-dire dès les premières

années de la caractérisation des sous-groupes moléculaires du cancer du sein (Brenton et al. 2016; Perou et al. 2000). Cette base de données est mise à disposition de toutes les personnes qui souhaitent l'utiliser dans un but de recherche.

TN\_LUMIN est enregistrée dans le registre tenu par la déléguée à la protection des données de l'établissement sous la référence « Ref-2018-08 ». De plus, toutes les patientes incluses dans TN\_LUMIN ont été informées de la réutilisation de leurs données dans le cadre de l'étude et ont la possibilité de s'opposer à cette réutilisation de leurs données.

Les données recueillies dans cette base de données proviennent des documents sources comme les comptes rendus d'examens ou de consultations disponibles dans le dossier patient informatisé. Elles sont saisies dans l'eCRF (electronic Case Report Form) créé spécialement pour cette base de données dans le logiciel Ennov Clinical couramment utilisé pour les essais cliniques. Ce logiciel présente plusieurs avantages : il est sécurisé, simple d'utilisation, accessible à distance et permet de suivre l'avancement de la saisie des dossiers ainsi que de tracer les modifications. Dans l'eCRF les données sont regroupées selon les différentes étapes de la prise en charge des patientes selon la répartition décrite dans le tableau 16.

Etape de la prise en charge	Données recueillies
<b>Diagnostic</b>	Date du diagnostic Analyse anatomopathologique de la biopsie Classification TNM
<b>Traitements néoadjuvants</b>	Protocole de CTNA (si applicable) Autres traitements néoadjuvants, si applicable (thérapies ciblées, etc.) Radiothérapie néoadjuvante (si applicable) Progression de la maladie pendant les traitements néoadjuvants
<b>Chirurgie</b>	Date de la chirurgie Type de chirurgie (conservatrice/non conservatrice, première/post-CTNA) Analyse anatomopathologique de la pièce opératoire et des ganglions (si applicable)
<b>Traitements adjuvants</b>	Protocole de chimiothérapie adjuvante (si applicable) Radiothérapie adjuvante Autres traitements adjuvants, si applicable (thérapies ciblées, etc.)
<b>Progressions et rechutes</b>	Date de la rechute/progression Type de rechute (locale/controlatérale/métastatique) Type moléculaire de la rechute (Luminal A/B, HER2+, TN), si déterminé Localisation des métastases (si applicable) Traitements reçus pour la maladie métastatique et leur durée

**Tableau 16** – Principales données recueillies dans la base de données TN\_LUMIN  
*CTNA = ChimioThérapie NéoAdjuvante, HER2+ = exprimant une surexpression du gène HER2,  
 TN = triple négatif*

Le résultat des bilans hématologiques réalisés au diagnostic, avant la chirurgie, avant la radiothérapie, 6 et 12 mois après la fin de la radiothérapie et au moment de la première rechute sont également renseignés.

Depuis sa création, plusieurs étudiants se sont succédés pour la gestion de cette base qui recensait 843 cas en octobre 2021, au début de ma thèse. Ainsi, tout au long de mon projet doctoral, je me suis occupée de la formation des nouveaux utilisateurs, de la saisie de nouveaux cas, de la mise à jour des cas déjà existants, et de l'optimisation de la base. Au 31 Décembre 2023, date à laquelle TN\_LUMIN a été reprise par une nouvelle étudiante, 885 patientes étaient incluses.

Afin de faciliter les futures passations entre étudiants, j'ai rédigé plusieurs documents reprenant l'ensemble des informations nécessaires pour la gestion de la base. Le premier travail a été de recréer l'historique de TN\_LUMIN depuis sa création jusqu'à la fin de ma thèse en listant l'ensemble des personnes qui ont été impliquées dans sa mise à jour ainsi que l'évolution du nombre de patientes. Ensuite, j'ai rédigé le guide de saisie dans le but d'uniformiser la saisie des données entre chaque intervenant et de répondre aux questions fréquemment posées. Enfin, j'ai décrit les procédures de gestion de la base en détaillant comment procéder pour l'implémentation des nouveaux cas (en particulier pour l'information des patientes) et la mise à jour des cas existants pour des travaux collaboratifs notamment.

Plusieurs travaux collaboratifs ont été réalisés grâce à cette base de données dont l'étude TISSUEKNOW décrite ci-après.

### 6.1.2. L'étude TISSUEKNOW

L'étude TISSUEKNOW promue par le CJP est une recherche n'impliquant pas la personne humaine. Elle suit la méthodologie de référence 004 de la CNIL. L'étude a été déclarée au Health Data Hub le 20 juillet 2021 et a obtenu l'avis favorable du comité d'éthique le 27 février 2023.

L'objectif de cette étude multicentrique est d'évaluer l'association de l'expression d'un panel de gènes et des protéines dans le tissu tumoral avec la rechute métastatique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif traitées par chimiothérapie néoadjuvante.

Les patientes sont incluables si elles ont eu un diagnostic anatomopathologique de cancer du sein triple négatif primitif pour lequel elles ont reçu un traitement néoadjuvant par chimiothérapie standard, une intervention chirurgicale entre 2009 et 2021 ainsi qu'une première rechute métastatique dans les 12 mois qui suivent la chirurgie ou pendant la

chimiothérapie néoadjuvante. Au CJP, les patientes ont été sélectionnées grâce à la base de données TN\_LUMIN décrite ci-dessus.

J'ai coordonné l'ensemble des centres investigateurs de cette étude, dont certains dès la signature de la convention. Je me suis également assurée de la complétion de l'eCRF et de l'envoi du matériel tumoral nécessaire à l'évaluation du critère de jugement principal au CJP avant de procéder à la facturation des différents centres.

Les premiers résultats de cette étude ont été présentés à l'oral lors des 113èmes journées de l'United States and Canada Academy of Pathology qui se sont déroulées du 23 au 28 Mars 2024 à Baltimore. L'abstract de cette présentation est disponible ci-dessous.

### 168 Integrating Spatial Tissue Analysis and Classical Histopathological Features: Focus on Rapidly Relapsing Triple Negative Breast Cancer

Myriam Kossai<sup>1</sup>, Nathalie Lacrampe<sup>2</sup>, Giro Alexia<sup>1</sup>, Passildas Judith<sup>1</sup>, Frederique Penault-Llorca<sup>1</sup>, Nina Radosevic-Robin<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France, <sup>2</sup>Sipath, Clermont-Ferrand, France

**Disclosures:** Myriam Kossai: None; Nathalie Lacrampe: None; Giro Alexia: None; Passildas Judith: None; Frederique Penault-Llorca: None; Nina Radosevic-Robin: *Speaker* - NanoString Technologies

**Background:** How spatial tissue analysis can be associated with routine pathology practice is only at the beginning of exploration. We aimed to see what a combination of standard histopathological parameters and spatially resolved protein expression can reveal in triple negative breast cancers (TNBC) rapidly relapsing at distance (RR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC).

**Design:** Post-NAC residual tumors (RT) of 20 RR (relapse in  $\leq 12$  months post-NAC) and 39 never-relapsed cases (NR) were assessed using routine parameters: residual cancer burden (RCB), tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) level (H&E), p53 and Sox10 immunohistochemistry (IHC), as well as by NanoString's Digital Spatial Profiler (DSP), for expression of 48 immunity- and apoptosis-related proteins. Histological and IHC analyses were performed on RT whole slides. DSP profiling was done on RT-derived tissue microarrays, in which 300  $\mu\text{m}$ -diameter regions-of-interest (ROIs) were selected and segmented into tumor cells (TC) and tumor microenvironment (TME).

**Results:** By DSP only, no significant difference existed between RR (135 AOIs) and NR (165 AOIs) cases except higher pancytokeratin in NR-TC ROIs. When stratified by TIL level (high, H:  $\geq 10\%$ , low, L:  $< 10\%$ ), the only differences were observed in TIL-L cases: higher GAPDH in RR-TME, and higher neurofibromin and smooth muscle actin in NR-TC. When stratified by RCB, RCB2-RR cases had higher GAPDH in TME and IDO1 in TC than RCB2-NR. RCB3-RR cases had higher CD34 than RCB3-NR in TME, whereas RCB3-NR tended to have higher levels of several anti-tumor immunity-related molecules (CD8, CD3, GZMA, CD4, HLA-DR, CD56 etc) within TC ROIs. The differences in IDO1 and GAPDH were confirmed in TILs-H but not in TILs-L RCB2-RR cases. RCB3 stratification by TILs revealed higher FoxP3 in TME of TILs-H, and a tendency of higher IDO1 in TME of TILs-L cases. Interestingly, the observed higher GAPDH in RR cases existed exclusively within the *TP53* missense mutated subgroup (p53 IHC profile). Stratification by Sox10 was not helpful in this context.

**Conclusions:** We showed that analysis of spatial molecular expression data by using standard histological parameters of tumor size (RCB), immunity (TILs) and mutational profile (p53 IHC) provides a better insight into differences between post-NAC RR and NR TNBCs than merely comparing these 2 groups. The RR cases seem to have principally metabolic particularities (high IDO1 and GAPDH) which, if confirmed, might be useful in tailoring TNBC post-NA treatment.

## 6.2. Annexe n° 2 : Travaux collaboratifs dans les cancers gynécologiques

### 6.2.1. Revue de la littérature sur le cancer de l'ovaire

Afin de mutualiser et valoriser nos travaux de recherche au sein du CJP, nous avons mis en place, depuis quelques années des groupes de travail sur le cancer du sein et de l'ovaire, qui sont des thématiques de recherche importantes au CJP.

Au cours de ma thèse, j'ai organisé les réunions de ces groupes une fois par mois avec l'ensemble des experts de chaque sujet. A l'occasion de l'une d'entre elles, nous avons discuté d'un futur projet qui s'intéresse à l'évolution des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, et notamment aux patientes qui répondent le mieux aux traitements et qui ont une survie largement supérieure à la moyenne.

J'ai proposé d'apporter mon aide dans ce projet en réalisant une revue de la littérature sur les marqueurs prédictifs et pronostiques dans le cancer de l'ovaire.

Cette revue, soumise dans le journal *Archives of Gynecology and Obstetrics*, est disponible ci-dessous.

## Predictive and prognostic factors in epithelial ovarian cancer: a review

Alexia Giro<sup>1,2,3</sup>, Tressie Herrmann<sup>2,4</sup>, Arthur Bauer<sup>4</sup>, Céleste Pinard<sup>1,2,3</sup>, Mélanie Godiveau<sup>1,2,3</sup>, Judith Passildas<sup>1,2,3</sup>, Catherine Abrial<sup>1,2,3</sup>, Xavier Durando<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Division de recherche Clinique, Délégation Recherche Clinique & Innovation, Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand, France.

<sup>2</sup> Université Clermont Auvergne, INSERM UMR 1240 « Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques », Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand, France

<sup>3</sup> Centre d'Investigation Clinique, UMR501, Clermont-Ferrand, France

<sup>4</sup> Département d'oncologie médicale, Centre Jean PERRIN, Clermont-Ferrand, France

Corresponding author:

Alexia GIRO

Centre Jean PERRIN

58 Rue Montalembert

63011 CLERMONT FERRAND

Tel: 04.73.27.80.05 / Fax: 04.73.27.80.29

[Alexia.GIRO@clermont.unicancer.fr](mailto:Alexia.GIRO@clermont.unicancer.fr)

Key words: epithelial ovarian cancer, predictive biomarkers, prognostic biomarkers

#### ABSTRACT

Ovarian cancer is the eighth most common cancer among women, accounting for 4.7% of all cancer-related deaths. In this review, we aimed to describe both established and emerging, prognostic and predictive factors. Some established prognostic factors are clinical, such as age, ECOG, and Body Mass Index. Histological subtype, stage and grade are also prognostic factors, and optimal surgery is one of the main factors. Furthermore, the presence of ascites at diagnosis and cancer Antigen 125 assessment could help to predict patient outcomes. Nevertheless, median survival is less than 5 years. Among the emerging factors, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) have a proven prognostic value, although their predictive value has not been used in routine practice. Inflammatory response marker ratios, i.e. neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios, could have a prognostic value. Circulating tumor DNA is one of the most promising prognostic and predictive factors. Concerning predictive factors, the main one is homologous recombination deficiency, which is a marker for response to PARP inhibitors and platin-based chemotherapy. The KELIM score is also used to predict chemo-sensitivity. To be validated in routine practice, other predictive factors require further investigation. Finally, despite the poor prognosis in this pathology, some patients are still alive 10 years after diagnosis. A better understanding of this population's characteristics could help to anticipate patient outcomes and thus adapt their management.

## Generalities about epithelial ovarian cancer

Ovarian cancer (OC) is the eighth most common cancer among women. It is also the second most lethal gynecological malignancy and it accounted for 4.7% of all cancer-related deaths in 2020 (1).

OC is divided into three categories according to cell types : epithelial, sex cord neoplasm or germinal cell (2). Epithelial ovarian cancer (EOC) accounts for the vast majority of ovarian malignancies and it is the subtype we decided to focus on in this review (3–5). In this category, different histology subtypes were distinguished by the World Health Organization (WHO): high-grade serous, which is the most frequent, clear cell carcinoma, endometrioid, low-grade serous, seromucinous and mucinous carcinomas (6,7).

Risk factors have been known for a long time : nulliparity, infertility, endometriosis, obesity, age and inherited risks, such as germline mutations (8). However, EOC is a pauci-symptomatic or asymptomatic disease until it reaches an advanced stage. The first clinical signs are characterized by abdominal pain, intestinal disturbances, metrorrhagia or the presence of ascites (4,9). Late diagnosis at an already advanced stage (III or IV) concerns around 75-80% of patients, and explains the poor prognosis in this pathology (8,10–12).

The management of EOC is a therapeutic challenge and has evolved considerably in recent years (9). Treatment is based on complete surgical debulking, followed by platinum-based chemotherapy (13), sometimes with bevacizumab (14,15). When surgery is initially impossible because of disease extent of the disease or the patient's clinical condition, neoadjuvant chemotherapy (NACT) is an alternative option. After 3 cycles of NACT, interval debulking surgery is performed, chemotherapy is sometimes resumed and bevacizumab can be added (9). After that, patients can receive maintenance treatment with continuing bevacizumab alone or in combination with a Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) inhibitor (PARPi). Olaparib is used in case of *BRCA* mutation or Homologous Recombination Deficiency (HRD)-positive status (16) while other PARPi are used in the absence of these mutations (17,18).

Almost 80% of patients will obtain complete remission after initial treatment but there is a high recurrence rate, ranging from 70 to 90% (19–21).

Historically, patients who relapse during treatment are considered as refractory. They have the poorest prognosis, with a life expectancy of less than 9 months. When relapse occurs less than 6 months after the end of treatment, patients present a resistant form. They account for 20 to 30% of cases, with a median overall survival of 12 to 18 months. Finally, patients who relapse more than 6 months after the end of platinum-based treatment are considered sensitive to platinum salts. These patients have the best prognosis and are more likely to respond to further platinum-based chemotherapy (8,9).

In 2015, the Gynecological Cancer Intergroup modified this classification into 3 different categories for EOC patients based on the rapidity of relapse during or after platinum-based chemotherapy and replacing the platinum-free period with a treatment-free period (TFI). They also introduced the following notions: TFI from last platinum dose (TFIp), TFI from last non-platinum therapy (TFInp) and TFI from last biological agent (TFIb) with a cut off is still placed at 6 months (22).

Although survival is often poor (median survival less than 5 years), some patients, referred to as long-term survivors, are still alive ten years after diagnosis (23). Patient survival seems to vary according to numerous parameters, such as cancer stage, response to treatment or the presence of mutations.

This review focuses on prognostic factors, i.e. factors that influence patient survival and predictive factors that are treatment response markers. Determining these factors is essential for the patients' treatment and can contribute to a better understanding of the survival differences. The present research was conducted from October 2022 to May 2023 using PubMed database. The search terms used were ovarian cancer, prognostic factor, predictive factor and epidemiology. All relevant articles were considered if they were published after 2012. Duplicates were eliminated, and ultimate decisions about inclusion were based on relevance to the topic, given the large amount of material retrieved.

## Prognostic factors: factors influencing survival

### Established prognostic factors

Prognostic factors for EOC can be clinical, histo-pathological, biological, or surgical.

The incidence of EOC increases with age. Young age is currently associated with a better prognosis, probably because it is often associated with low-grade tumors. Poorer prognosis can also be explained among older women by comorbidities, which increase with age (23,24). Finally, the Eastern Cooperative Oncology Group score (ECOG) also plays an important role in prognosis. As expected, patients with a better ECOG score at diagnosis have a better prognosis (23,25).

Patients with ascites at diagnosis have a poorer prognosis. Recently, it has been shown that EOC cells release tumor-derived exosomes into Tumor Micro-Environment (TME) preparing it for metastasis. This peritoneal fluid facilitates the trans-coelomic spread of cancer cells (23,26,27).

Similarly, optimal surgery (no macroscopic residual disease), also characterized by the completeness of cytoreduction score of 0 (CC-0), is associated with better prognosis. For example, in a study by Dao et al. 93% of the patients who did not have recurrent disease had received optimal surgery (28). An optimal secondary surgery is also associated with a better prognosis (29).

Stage, grade and histology at diagnosis are major prognostic factors. Stages were defined by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification in 2014, reviewed in 2020. They range from stage I to IV, depending on the organs involved; I: limited to the ovaries, II: pelvic extension, III: abdominal extension, and IV: distant metastases (30,31). If the diagnosis is made at an early stage (FIGO I/II), the prognosis is better. Thus the 5-year survival is 29% for advanced stages (FIGO III/IV) and 92% for early stages (8). However, as explained in the introduction, it is difficult to act on these parameters because diagnosis occurs late. Grades, ranging from 1 to 3, reflect cancer aggressiveness. A low-grade serous carcinoma has a better prognosis than high grade serous carcinomas (32).

Histological subtypes are also considered prognostic factors. However, grade and stage must also be taken into account along with the histological subtype. In most cases, clear cell, endometrioid and mucinous carcinomas have a better prognosis than serous carcinomas. This is probably because they are frequently diagnosed at an early stage, and that serous carcinomas are most often high grade (33,34). Advanced stage clear cell or mucinous carcinomas however have a poorer prognosis than high-grade serous carcinomas, because they are less sensitive to chemotherapy (25,34,35).

The cancer Antigen 125 (CA125) is a biological parameter that can be used easily and inexpensively. It has been proven that a high value is a sign of poorer prognosis even if it is not specific. This measure

is also useful to follow disease progression and recurrence, on account of its predictive value: slow decline of this value is associated with treatment resistance (23,26,36).

### **Other emerging prognostic factors**

New prognostic factors have recently emerged. For most of them, their interest remains controversial.

#### **Immune factors**

The patient's immune system participates in the fight against tumors (37). The tumor cells need to be recognized by the immune system, but they can modulate the immune context to create an immunosuppressive environment, making detection more difficult.

#### ***Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs)***

Some lymphocytes (T or B cells) leave the vascular system and infiltrate tumors (11,38). These Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) reflect the tumor-related immune response (11,21,38–40).

TILs comprise a heterogeneous population of lymphoid cells, exhibiting diverse antitumor activity and spatial distribution, characterized by the expression of different molecular biomarkers, including CD4, CD8, CD3, CD103, CD20 and Programmed cells Death 1 (PD-1) with various spatial distributions (38). Regardless of the tumor stage, the presence of TILs in ovarian cancer is predictive of good prognosis (41).

Large numbers of activated TILs are associated with better Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) (41,42).

This effect is more debatable for patients who have undergone NACT, even though a retrospective study has shown that the risk of mortality could be reduced for patients with high concentrations of TILs (43,44).

In 2017, the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group recommended that TILs should be divided into two sub-groups depending on their localization: "intraepithelial" (iTILs) for those in the islet of tumor cells, and "stromal" (sTILs) for TILs that are in the peri-tumoral space, less than 1 mm below the epithelial layer (45).

For each TIL the prognostic impact is described in Table 1.

Biomarker	Role/Characteristics	TIL prognostic impact	References
CD4	CD4+ T-helper 1 and 2 can eliminate tumor cells CD4+ T-regulatory cells can suppress immune response	iCD4+ TILs: improve PFS and OS sCD4+ TILs: controversial reports (improve PFS and OS in some studies, no effect/correlation in other studies)	(38,46)
CD8	CD8+ cytotoxic lymphocytes have the capacity to kill tumor cells expressing their specific antigens	iCD8+ TILs: improve PFS and OS sCD8+ TILs: controversial reports (improve PFS and OS in some studies, no effect/correlation in other studies)	(38,39,42,46)
CD4 and CD8+	CD4+ T cells improve CD8+ T-cell antitumoral ability	High CD4+/CD8+ TILs ratio improve prognosis	(38,39)
CD3	CD3 is a protein complex and T cell co-receptor that is involved in acting on both the CTLs cells and T-helper cells	iCD3+ TILs: controversial (improve PFS and OS in some studies, no effect/correlation in other studies) sCD3+ TILs: improve 10-year survival	(38,42,46)
CD103	CD103+ cells promote the recognition of tumor cells by CTLs cells in solid cancers	CD103+ TILs: improve PFS and OS	(38,42,47)
CD20	CD20 is a specific marker of B-lymphocytes involved in signal transduction during B lymphocyte activation and differentiation.	CD20+ TILs: decrease OS according to early studies and improve OS in the most recent studies	(11,39)
CD20 and CD8+	CD20+ B cells promote the persistence of CD8+ TILs	Presence of both CD20+ TILs and CD8+ TILs improve OS compared with CD8+ TILs alone	(11,42)
PD-1 and PD-L1	PD-1 is an immune-inhibition receptor, which when binding with its receptor PD-L1, inhibits the T cell ability to target cancer cells	PD-1+ TILs: improve OS PD-L1+ TILs: decrease OS PD-1+ TILs and PD-L1+ TILs: improve DFS	(42,46)

Table 1. TIL prognostic impact

TILs: Tumor Infiltrating Lymphocytes; iTILs: intraepithelial TILs; sTILs: stromal TILs; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed death-ligand 1; CTLs: Cytotoxic T cells; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; DFS: disease-free survival.

#### Inflammatory response markers

Several cell types in the tumor, including neutrophils and platelets, contribute to the inflammatory response, promoting angiogenesis, immune response, migration, invasion, and metastasis (36,48).

Among inflammatory cells, neutrophils negatively affect prognosis by promoting angiogenesis, immune suppression, migration, invasion, and metastatic forms (36).

Platelets promote cancer cell survival through immune protection, angiogenesis, and increased EOC cells proliferation which can worsen disease progression and prognosis (48,49). High platelet count is associated with a poor prognosis. As shown by Nomelini *et al.* thrombocytosis, common in ovarian cancer, is associated with shorter Disease-Free Survival (DFS) (36).

Thus, the neutrophil-to-Lymphocyte-Ratio (NLR) and the Platelet-to-Lymphocyte-Ratio (PLR) are inflammatory response markers associated with disease severity and prognosis in many cancers (26,50–52). A high PLR is associated with significantly poorer survival for colorectal, gastro-esophageal, hepatocellular and pancreatic cancer, whereas a high NLR is positively correlated with OS mainly for mesothelioma, pancreatic cancer, renal cell carcinoma and colorectal cancer (53). In EOC, their correlation with prognosis was controversial in the past. More recently, some authors have demonstrated that a high NLR is correlated with poor prognosis in EOC (36,54). A meta-analysis published in 2018 showed that high NLR and PLR negatively impact OS (HR = 1.70 and 2.05 respectively) and PFS (HR = 1.77 and 1.85 respectively) (50). This result is in agreement with other studies published later (26).

A study comparing platelet levels, neutrophil levels and the NLR between patients with a benign versus malignant ovarian pathology, found higher levels and ratios in malignant cases ( $p = 0.0132$ ,  $p = 0.0208$ , and  $p < 0.0001$ , respectively). This study also reported that the absolute number of lymphocytes was lower in the malignant group ( $p < 0.0001$ ) and that  $NLR < 3$  was associated with stage I and II and thus with a better prognosis ( $p = 0.0053$ ). There was no significant correlation between NLR and other parameters, such as the grade, histology or nodal status. Concerning platelet levels an absolute number  $< 350\ 000/mm^3$  was correlated with grade I ( $p = 0.02$ ) (36).

Two other studies showed that preoperative thrombocytosis portends worse DFS in early-stage EOC (48,49).

#### Circulating tumoral DNA (ctDNA)

Cell-free DNA (cfDNA) is released into the bloodstream during apoptosis or cell necrosis. The part produced by tumor cells is called ctDNA (10,55,56).

Studies have shown that germline mutations in ctDNA are present in primary tumors, making the assessment of ctDNA mutations a promising prognostic tool (19,55,57). A prospective study on 51 patients found that 94% of patients presented mutations detected in the blood, and this result was consistent with surgical verification and related to PFS (58).

Whatever the disease stage, ctDNA correlates with tumor size before treatment (10,59). Patients whose ctDNA levels decrease significantly ( $> 60\%$ ) during treatment have a better PFS (59).

A large number of studies have compared the prognostic potential of ctDNA with CA125, the only approved biomarker in gynecologic cancer. They all show a better correlation of ctDNA with OS and PFS than CA125 and a better sensitivity of liquid biopsy (10,19,60).

Ongoing research is studying liquid biopsies in clinical applications to identify microscopic residual disease after primary surgery as a prognostic factor to predict survival and early recurrence. Zhu *et al.* showed that undetectable ctDNA levels 6 months after surgery was correlated with better PFS ( $p=0.001$ ) and OS ( $p<0.05$ ) (10). They also showed that 80% of patients having no residual tumor after surgery had detectable post-surgery ctDNA and a lower 5-year survival rate (58.3% vs. 85.7% for patients without detectable ctDNA, 95% CI: 0.67–8.05, HR=2.32,  $p=0.18$ ) (61). Similarly, undetectable ctDNA following initial adjuvant treatment were associated with both improved PFS ( $p = 0.0011$ ) and OS ( $p = 0.0194$ ) (19).

### Predictive factors: factors influencing treatment response

Immunogenic phenotypes are developing fast and increasingly guide immunotherapy use. Immunophenotype markers include PD-1 and PD-L1 expression, HRD/HRP phenotype and ctDNA (39). Factors controlling TME, such as TIL infiltration and Tumor Mutational Burden have been studied for their potential predictive potential without good results in ovarian cancer (39,42).

### Homologous Recombination Deficiency

Cancer cells unable to repair double-strand breaks *via* homologous recombination pathways have homologous recombination deficiency (HRD) status leading to DNA damage accumulation and cell death (39,62).

HRD is associated with increased immunophenotype biomarkers like high TMB, increased CD3+ and CD8+ and increased of PD-1 and PD-L1 levels compared to homologous recombination-proficient tumors (39,46). In particular in *BRCA1/2* mutated tumors (about 25.7% of OC), immune checkpoint modulator expression, such as PD-1 and PD-L1, is higher, suggesting that mutated tumors are more sensitive to anti-PD-1/PD-L1 therapies (40,42).

Additionally, family histories of cancer, mainly characterized by *BRCA* mutations, are positively correlated with objective response rates, disease control rates, median treatment failure time and median OS after ICI administration in familial cancers. However, *BRCA1/2*-mutated tumors have failed to demonstrate response to avelumab among other immunotherapies. In this population, immune checkpoint inhibitors have obtained lower-than-expected rates of success (39).

HRD is a predictive biomarker of PARPi response and platin-based CT, with mutation screening conducted at the start of care (39). Germline or somatic mutations in homologous recombination genes, particularly *BRCA*, are often associated with better response to platin-based chemotherapy, longer disease-free interval and better prognosis (9,23). HRD, contributing to about half of high-grade serous EOC (9), supports the use of platinum chemotherapy and PARPi, effective even outside *BRCA* mutation due to synthetic lethality (9,63).

While HRD status indicates better outcomes and has prognostic value, the survival benefits are short-lived, with poorer 10-year survival when only HRD is considered. This difference disappears when tumor residue is included in the analysis (23).

### The ELIMination rate constant K (KELIM) score

The KELIM score aims to predict chemosensitivity using a modeled CA125 elimination rate. It is indicated for patients with high-grade ovarian cancer receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. A KELIM score  $\geq 1$  is considered as favorable and a score  $< 1$  as unfavorable. It is a good indicator of the tumor intrinsic chemosensitivity, for which reproducibility has been proven using data from more than 12,000 patients enrolled in 12 randomized trials, the Netherlands Cancer Registry, and the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) meta-analysis database (64).

Colomban *et al.* showed that KELIM score may also help to predict which patients will benefit from bevacizumab. Indeed, patients with an unfavorable KELIM score receiving bevacizumab seems to have a better OS than patients with favorable score. However, these results need to be confirmed in further studies with more statistical power (65).

Then KELIM score can be useful for identifying the patients who might benefit from PARPi (66).

### Circulating tumoral DNA (ctDNA)

Some studies have shown that ctDNA analysis can be used to predict recurrence, progression or treatment response earlier than CA125 and imagery including computed tomography (CT) (10,55). These current detection tools used in routine practice to monitor diseases have a lack of sensitivity and specificity and often only show late disease progression. With these tools, 80% of patients are considered to be in complete response after the first therapy, but half of them present a recurrence within 18 months. Pereira *et al.* found that ctDNA can predict recurrence 7 months before CA125 or imagery (19).

As observed in other tumor types, there is intra and intertumoral heterogeneity across individual patients in EOC (67). Intra-tumor heterogeneity refers to the genomic variations within a lesion, which arise from tumor cell evolution during the multistep tumorigenesis process (10). Clones can evolve and spread in different ways, continuing to diverge. Tissue biopsies containing only a fraction of the total tumor are not representative of its heterogeneity and, as the biopsy is not repeated during treatment, it does not detect potential genetic changes during treatment (68). Sequential ctDNA assessment enables the entire tumoral genome to be visualized and thus reflects the evolution of tumor heterogeneity in real time (10,55,57,68). As intra-tumoral heterogeneity may be the main cause of treatment resistance, ctDNA could be an interesting tool for predicting resistance to platinum or PARPi therapy (10).

### Long-Term Survivors (LTSS)

Some patients have been reported to have a long-life expectancy, even exceeding 10 years after diagnosis. These long-term survivors account for almost 15% of the population according to the literature (23). These patients regain the same life expectancy as women without EOC, and are considered cured (23,24).

According to some of the largest databases, such as the Surveillance, Epidemiology and End Results National Cancer database, around 20% of stage-III EOCs and around 7-8% of stage-IV cancers (23) live for more than 10 years. These statistics warrant a search for reliable predictive factors.

DESKTOP trials have defined factors to predict complete secondary cytoreduction: histologically-confirmed or radiologically diagnosed relapse at least 6 months after the last course of initial platinum-

based chemotherapy, and a positive AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) score (complete resection at primary surgery, ECOG 0, ascites of 500 ml or less) (29). These factors should be considered as good predictive factors and taken into account to try to determine which patients are likely to be LTS.

Hoppenot *et al.* also found other factors involved in long-term survival such as young age, better ECOG, low tumor volume, no residual disease after cytoreductive surgery, early stage, low grade, histology and low CA-125 levels (23). However, some of these parameters are controversial, in particular histological subtype, which did not emerge in other studies (23).

Even though LTSs often present many known factors for good prognosis, some of them have factors generally described as linked to poor prognosis, such as age over 50, advanced stage and grade or serous histology (23,24).

Among LTSs, there are 3 groups to distinguish: patients who never relapse, patients who relapse and receive surgery and chemotherapy, and patients who relapse but have several lasting responses to various treatments undertaken (23). Recurrence more than 5 years after diagnosis is rare, so that patients are more likely to survive five additional years if they have already survived 5 years following diagnosis (23). Since not all LTSs have the same clinical or histological characteristics, the contribution of new treatments is one of the factors that could explain why relapsed patients can have a life expectancy of over 10 years.

More studies are required to better understand why these patients survive so long (24).

## Discussion

Classic predictive and prognostic factors are used to optimize patient care. These include age, BMI, the Eastern Cooperative Oncology Group score (ECOG), the presence of ascites, the quality of surgical resection, tumor histology characteristics and CA125 assay.

These factors used on their own are not sufficient. For example, clear-cell and mucinous carcinomas are generally known to have a better prognosis than serous carcinomas, but it depends on their grade and stage. High-grade and/or advanced stage clear-cell carcinomas or mucinous tumors have a poorer prognosis than high-grade serous tumors (25,35,69). Therefore, new factors are required for a better understanding of EOC prognosis.

Furthermore, even though some treatments have shown their efficacy in EOC patient care, a majority of patients relapse. Early diagnosis of relapse is important to adapt therapeutic management as soon as possible. Further factors need to be investigated to anticipate this event.

For instance, regarding CA125 assay, although used in routine practice for diagnosis, an assessment of response to treatment with the KELIM score and disease monitoring shows low specificity and sensitivity (10,19). It is in this context that ctDNA has been evaluated. It is a promising biomarker, able to detect disease recurrence several months earlier than the evaluation of CA125 (19). Prospective studies are required to validate the high prognostic value and to approve ctDNA use in routine practice. In addition, ctDNA is obtained *via* liquid biopsy (blood sample for example) which is a non-invasive technique, unlike tissue biopsies, which are necessary to evaluate other markers such as TILs (10,19). This is a major advantage of this new biomarker (10,19). ctDNA is one of the most promising predictive

tools available at the moment. By monitoring ctDNA as a reliable predictive and prognostic factor, a personalized and more adapted therapeutic strategy could probably be offered to patients with ovarian cancer.

Similarly, initial results for NLR and PLR predictive and prognostic values are interesting, but further studies should be conducted to confirm these results (26,36,50,54).

The KELIM score is now available to assess chemosensitivity using CA-125 kinetics and to predict patient response to chemotherapy.

Other factors have been used to develop new treatments in EOC. On the basis of immune factors and TMB assessment, immunotherapy is considered as an interesting therapeutic approach in EOC (21). However, trial results have been negative unlike the spectacular results obtained in other pathologies (21). Further investigations are required to understand this failure. Conversely, HRD status evaluation enables PARPi assessment in EOC treatment. Initially approved for patients carrying a *BRCA* gene mutation, they are also effective among patients with defective homologous recombination. With these medical advances, patient prognosis has significantly improved (62,70).

Despite the overall poor prognosis for EOC patients, a small proportion of patients survive 10 years or more following diagnosis. This effect is often poorly understood, with most studies discontinuing their systematic follow-up at 5 years. Studies on this population could enable new prognostic factors to be discovered, particularly bio-molecular factors. There could be a better characterization of EOC tumors, making it possible to optimize patient management and thus increase PFS and OS.

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. IARC Publications – WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition – IARC [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-publications-who-classification-of-tumours-of-female-reproductive-organs-fourth-edition/>
3. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* juill 2018;68(4):284-96.
4. Sopik V, Iqbal J, Rosen B, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part I. Incidence. *Gynecol Oncol.* sept 2015;138(3):741-9.
5. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 25 août 2016;2:16061.
6. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet.* avr 2016;293(4):695-700.
7. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* oct 2021;81(10):1145-53.
8. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet.* mars 2019;393(10177):1240-53.
9. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304.
10. Zhu JW, Charkhchi P, Akbari MR. Potential clinical utility of liquid biopsies in ovarian cancer. *Mol Cancer.* 11 mai 2022;21(1):114.
11. Santoiemma PP, Powell DJ. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther.* 3 juin 2015;16(6):807-20.
12. Zhou J, Wu SG, Wang J, Sun JY, He ZY, Jin X, et al. The Effect of Histological Subtypes on Outcomes of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 4 déc 2018;8:577.
13. Mcguire WP, Partridge EE, Davidson M. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 1996;334(1):6.
14. Burger RA, Fleming GF, Mannel RS, Greer BE, Liang SX. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2011;
15. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 29 déc 2011;365(26):2484-96.
16. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 19 déc 2019;381(25):2416-28.

17. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 19 déc 2019;381(25):2391-402.
18. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. oct 2017;390(10106):1949-61.
19. Pereira E, Camacho-Vanegas O, Anand S, Sebra R, Camacho SC, Garnar-Wortzel L, et al. Personalized Circulating Tumor DNA Biomarkers Dynamically Predict Treatment Response and Survival In Gynecologic Cancers. *PLOS ONE*. 30 déc 2015;10(12):e0145754.
20. James NE, Woodman M, DiSilvestro PA, Ribeiro JR. The Perfect Combination: Enhancing Patient Response to PD-1-Based Therapies in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers*. 3 août 2020;12(8):2150.
21. Odunsi K. Immunotherapy in ovarian cancer. *Ann Oncol*. nov 2017;28:viii1-7.
22. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 avr 2017;28(4):727-32.
23. Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, Lengyel E. Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. janv 2018;148(1):204-12.
24. Pitiyarachchi O, Friedlander M, Java JJ, Chan JK, Armstrong DK, Markman M, et al. What proportion of patients with stage 3 ovarian cancer are potentially cured following intraperitoneal chemotherapy? Analysis of the long term ( $\geq 10$  years) survivors in NRG/GOG randomized clinical trials of intraperitoneal and intravenous chemotherapy in stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. sept 2022;166(3):410-6.
25. Oliver KE, Brady WE, Birrer M, Gershenson DM, Fleming G, Copeland LJ, et al. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian cancer patients with clear cell carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. *Gynecol Oncol*. nov 2017;147(2):243-9.
26. Zhou M, Li L, Wang X, Wang C, Wang D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet Count Predict Long-Term Outcome of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(1):178-86.
27. Huang Q tao, Zhou L, Zeng W juan, Ma Q qian, Wang W, Zhong M, et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(6):2411-8.
28. Dao F, Schlappe BA, Tseng J, Lester J, Nick AM, Lutgendorf SK, et al. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. mai 2016;141(2):260-3.
29. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2 déc 2021;385(23):2123-31.
30. McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology*. avr 2022;80(5):762-78.

31. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet.* nov 2014;290(5):839-42.
32. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, Clemmer JT, Birrer M, Schorge JO, et al. Outcomes of Women With High-Grade and Low-Grade Advanced-Stage Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.* mars 2017;129(3):439-47.
33. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* août 2020;9(4):47-47.
34. Carmen MG del, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: A review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1 sept 2012;126(3):481-90.
35. Yang SP, Su HL, Chen XB, Hua L, Chen JX, Hu M, et al. Long-Term Survival Among Histological Subtypes in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Population-Based Study Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *JMIR Public Health Surveill.* 17 nov 2021;7(11):e25976.
36. Nomelini R, Carrijo Chiovato A, Abdulmassih FF, da Silva R deCarvalho, Tavares-Murta B, Murta EC. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count as prognostic factors in ovarian malignancies. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(6):1226.
37. Wu Y, Xia L, Zhao P, Deng Y, Guo Q, Zhu J, et al. Immune profiling reveals prognostic genes in high-grade serous ovarian cancer. *Aging.* 16 juin 2020;12(12):11398-415.
38. Hao J, Yu H, Zhang T, An R, Xue Y. Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 31 oct 2020;12:1758835920967241.
39. Morand S, Devanaboyina M, Staats H, Stanbery L, Nemunaitis J. Ovarian Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine. *Int J Mol Sci.* 18 juin 2021;22(12):6532.
40. Chardin L, Leary A. Immunotherapy in Ovarian Cancer: Thinking Beyond PD-1/PD-L1. *Front Oncol.* 13 déc 2021;11:795547.
41. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic Significance of Tumor-infiltrating T-cells in Ovarian Cancer: a Meta-analysis. *Gynecol Oncol.* févr 2012;124(2):192-8.
42. Fanale D, Dimino A, Pedone E, Brando C, Corsini LR, Filorizzo C, et al. Prognostic and Predictive Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Ovarian Cancer. *Cancers.* 6 sept 2022;14(18):4344.
43. Giovannoni S, Garbi A, Parma G, Lapresa M, Zaccarelli E, Vingiani A, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in patients with epithelial ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: A retrospective study. *Ann Oncol.* oct 2019;30:v416.
44. Scurry J, van Zyl B, Gulliver D, Otton G, Jaaback K, Lombard J, et al. Nucleotide excision repair protein ERCC1 and tumour-infiltrating lymphocytes are potential biomarkers of neoadjuvant platinum resistance in high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* nov 2018;151(2):306-10.
45. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and

Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol.* nov 2017;24(6):311.

46. Hudry D, Le Guellec S, Meignan S, Bécourt S, Pasquesoone C, El Hajj H, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Epithelial Ovarian Cancer: Heterogeneity, Prognostic Impact, and Relationship with Immune Checkpoints. *Cancers.* 29 oct 2022;14(21):5332.
47. Webb JR, Milne K, Watson P, deLeeuw RJ, Nelson BH. Tumor-Infiltrating Lymphocytes Expressing the Tissue Resident Memory Marker CD103 Are Associated with Increased Survival in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 janv 2014;20(2):434-44.
48. Allensworth SK, Langstraat CL, Martin JR, Lemens MA, McGree ME, Weaver AL, et al. Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* sept 2013;130(3):499-504.
49. Cozzi GD, Samuel JM, Fromal JT, Keene S, Crispens MA, Khabele D, et al. Thresholds and timing of pre-operative thrombocytosis and ovarian cancer survival: analysis of laboratory measures from electronic medical records. *BMC Cancer.* 8 août 2016;16:612.
50. Zhao Z, Zhao X, Lu J, Xue J, Liu P, Mao H. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet.* avr 2018;297(4):849-57.
51. Zhou Q, Hong L, Zuo MZ, He Z. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer: evidence from 4,910 patients. *Oncotarget.* 10 août 2017;8(40):68938-49.
52. Chen S, Zhang L, Yan G, Cheng S, Fathy AH, Yan N, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Potential Prognostic Biomarker in Patients with Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2017;2017:7943467.
53. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet].* juin 2014 [cité 7 sept 2023];106(6). Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju124>
54. Winarno G, Pasaribu M, Susanto H, Nisa A, Harsono A, Yuseran H, et al. The Platelet to Lymphocyte and Neutrophil to Lymphocyte Ratios in Predicting Response to Platinum-based Chemotherapy for Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 1 mai 2021;22(5):1561-6.
55. Yang F, Tang J, Zhao Z, Zhao C, Xiang Y. Circulating tumor DNA: a noninvasive biomarker for tracking ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 3 déc 2021;19:178.
56. Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB, Anker P, Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev.* 1 sept 2016;35(3):347-76.
57. Mari R, Mamessier E, Lambaudie E, Provansal M, Birnbaum D, Bertucci F, et al. Liquid Biopsies for Ovarian Carcinoma: How Blood Tests May Improve the Clinical Management of a Deadly Disease. *Cancers.* juin 2019;11(6):774.
58. Noguchi T, Iwahashi N, Sakai K, Matsuda K, Matsukawa H, Toujima S, et al. Comprehensive Gene Mutation Profiling of Circulating Tumor DNA in Ovarian Cancer: Its Pathological and Prognostic Impact. *Cancers.* 16 nov 2020;12(11):3382.

59. Parkinson CA, Gale D, Piskorz AM, Biggs H, Hodgkin C, Addley H, et al. Exploratory Analysis of TP53 Mutations in Circulating Tumour DNA as Biomarkers of Treatment Response for Patients with Relapsed High-Grade Serous Ovarian Carcinoma: A Retrospective Study. *Mardis ER, éditeur. PLOS Med.* 20 déc 2016;13(12):e1002198.
60. Vanderstichele A, Busschaert P, Smeets D, Landolfo C, Van Nieuwenhuysen E, Leunen K, et al. Chromosomal Instability in Cell-Free DNA as a Highly Specific Biomarker for Detection of Ovarian Cancer in Women with Adnexal Masses. *Clin Cancer Res.* 1 mai 2017;23(9):2223-31.
61. Zhu JW, Wong F, Szymiczek A, Ene GEV, Zhang S, May T, et al. Evaluating the Utility of ctDNA in Detecting Residual Cancer and Predicting Recurrence in Patients with Serous Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 21 sept 2023;24(18):14388.
62. Foo T, George A, Banerjee S. PARP inhibitors in ovarian cancer: An overview of the practice-changing trials. *Genes Chromosomes Cancer.* 2021;60(5):385-97.
63. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 févr 2014;20(3):764-75.
64. You B, Purdy C, Copeland LJ, Swisher EM, Bookman MA, Fleming G, et al. Identification of Patients With Ovarian Cancer Experiencing the Highest Benefit From Bevacizumab in the First-Line Setting on the Basis of Their Tumor-Intrinsic Chemosensitivity (KELIM): The GOG-0218 Validation Study. *J Clin Oncol.* 1 déc 2022;40(34):3965-74.
65. Lauby A, Colombari O, Corbaux P, Peron J, Van Wagenveld L, Gertych W, et al. The Increasing Prognostic and Predictive Roles of the Tumor Primary Chemosensitivity Assessed by CA-125 Elimination Rate Constant K (KELIM) in Ovarian Cancer: A Narrative Review. *Cancers.* 25 déc 2021;14(1):98.
66. You B, Fleming G, Bookman M, Moore KN, Steffensen KD, Coleman RL. 36 Prognostic value and association with veliparib benefit of modeled CA-125 elimination kinetics (KELIM) in patients with newly diagnosed ovarian cancer: analysis from the VELIA/GOG-3005 study. *Int J Gynecol Cancer [Internet].* 1 nov 2020 [cité 5 juin 2024];30(Suppl 3). Disponible sur: [https://ijgc.bmj.com/content/30/Suppl\\_3/A24](https://ijgc.bmj.com/content/30/Suppl_3/A24)
67. Rojas V, Hirshfield K, Ganesan S, Rodriguez-Rodriguez L. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 15 déc 2016;17(12):2113.
68. Siena S, Sartore-Bianchi A, Garcia-Carbonero R, Karthaus M, Smith D, Tabernero J, et al. Dynamic molecular analysis and clinical correlates of tumor evolution within a phase II trial of panitumumab-based therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 1 janv 2018;29(1):119-26.
69. Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leiserowitz GS. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.* sept 2015;126(3):491-7.
70. Jiang X, Li X, Li W, Bai H, Zhang Z. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *J Cell Mol Med.* avr 2019;23(4):2303-13.

### Authors' contributions

AG: Project development, literature search, writing – original draft, review and editing

TH: Project development, validation, writing - review and editing, supervision

AB: Writing - review and editing

CP: Writing - review and editing

MG: Writing - review and editing

JP: Project development, validation, writing - review and editing, supervision

CA: Project development, validation, writing - review and editing, supervision

XD: Project development, validation, writing - review and editing, supervision

### 6.2.2. Revue de la littérature sur le cancer de l'endomètre

Dans le cadre de mes travaux de thèse, j'ai été amenée à collaborer avec des internes du CJP sur certains de leurs projets. J'ai notamment aidé Nathan EL-GHAZZI, interne en oncologie médicale, dans la rédaction et la soumission de sa revue sur le cancer de l'endomètre. Je me suis également chargée de la réponse aux évaluateurs ainsi que de la recherche du financement des frais de publication.

Cette collaboration m'a permis d'appréhender la partie valorisation du métier de chef de projet.

Cette revue publiée dans le journal OncoTargets and therapy est disponible ci-dessous.

# Targeted Treatment of Advanced Endometrial Cancer: Focus on Pembrolizumab

Nathan El-ghazzi <sup>1</sup>, Xavier Durando <sup>1-4</sup>, Alexia Giro <sup>2-4</sup>, Tressie Herrmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncology Department, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France; <sup>2</sup>Clinical Research and Innovation Department, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France; <sup>3</sup>INSERM U1240 IMoST, University of Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France; <sup>4</sup>UMR 501, Clinical Investigation Centre, Clermont-Ferrand, France

Correspondence: Nathan El-ghazzi, Oncology Department Centre Jean PERRIN 58 Rue Montalembert 63000 ClermontFerrand, Auvergne, France, Tel +3304.73.27.80.05, Fax +33 04.73.27.80.29, Email Nathan.EL-GHAZZI@clermont.unicancer.fr

**Abstract:** Endometrial cancer (EC) accounts for 2% of all new cancers. Advanced forms have a poor prognosis with barely 17% 5-year survival. The last few years improved our knowledge of EC with a new molecular classification derived from The Cancer Genome Atlas (TCGA). They are now divided between *POLE* mutant, Microsatellite Instability High (MSI-H) or deficient in Mismatch Repair System (dMMR), *TP53* mutant and no specific molecular profile. Until now, treatments for advanced EC have included conventional platinum-based chemotherapy or hormone therapy. The revolution in oncology represented by the advent of immune checkpoints inhibitors (ICI) has also led to a major advance in the management of recurrent and metastatic EC. Pembrolizumab, a well-known anti PD-1, has firstly been approved as monotherapy in the second-line setting for dMMR/MSI-H advanced EC. More recently, a combination of lenvatinib with pembrolizumab offered a new effective option in the second line setting irrespectively of the MMR status, giving a new opportunity for these patients who had no actual standard of care before. This combination is currently being evaluated as frontline therapy. Despite exciting results, the main problem in identifying solid biomarkers remains unresolved and further investigations are required. New original combinations of pembrolizumab with other drugs including chemotherapy, poly ADPribose polymerase inhibitors (PARP-i) or tyrosine kinase inhibitors are being tested and promise exciting new therapeutic evolutions in a close future.

**Keywords:** endometrial cancer, pembrolizumab, precision medicine, immunotherapy

## Introduction

Carcinoma of the uterine corpus or endometrial cancer (EC) accounts for 2% of all new cancer cases and is usually detected at early-stages within the uterus. EC ranks seventh among all female cancers worldwide with most cases diagnosed on average at age 70.<sup>1</sup> In Europe, EC ranks fourth among female cancers with an incidence of 12,920.2:100 000.<sup>2</sup> Mortality is low because most of the cases are localized, allowing a 5 year-survival of 95% with local disease and 69% with regional disease. Unfortunately, 8–10% of the patients present with advanced or recurrent disease with a poor prognosis of 17% 5-year overall survival (OS) demonstrating the lack of effective systemic treatment. It has been reported that the incidence of EC is increasing annually by 1–2%.<sup>3,4</sup> This is partly explained by the aging of the population as well as the rise of obesity, which is a risk factor for development and death in patients (6.25 higher risk of death<sup>5</sup>). Other risk factors<sup>5</sup> are estrogen-related and include nulliparity, infertility associated with polycystic ovarian syndrome or tamoxifen use. Hypertension and hyperinsulinemia<sup>6</sup> have also been described. Finally, it is of importance to note that even though more than 90% of ECs are sporadic, 5% to 10% of them are hereditary<sup>7</sup> being part of Lynch syndrome also known as hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC). It is associated with a germline mutation in the mismatch repair (MMR) genes. They tend to develop in younger women and it justifies more vigilance in detecting Lynch syndrome, especially in women under 50 years of age presenting with EC.<sup>8</sup>

The landscape of medical cancer treatments has deeply evolved over the past few years with the advent of immune checkpoint inhibitors (ICI) for instance, in lung cancer<sup>9</sup> or melanoma.<sup>10</sup> The last couple of years have yet demonstrated

Received: 16 February 2023  
Accepted: 30 March 2023  
Published: 2 June 2023

OncoTargets and Therapy 2023:16 359–369

359

 © 2023 El-ghazzi et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v4.0) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). By accessing this work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5.1 of our Terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

a proper role for ICI in ECs, especially for pembrolizumab, an anti-programmed-death 1 (PD1). This review aims to give clear insight on how pembrolizumab is changing our standards of care in advanced ECs.

### From a Histologic 2-Categories Classification ...

To understand how pembrolizumab may be involved in the treatment of EC, a better understanding of the histology is needed. For decades, the histopathological classification created by Bokhman, which divides EC into two groups, was used.<sup>11</sup> Endometrioid subtype was included in type I, while every other subtype fit into type II. Tumors were classified from grade 1 (G1) to grade 3 (G3) but since the last histological classification, EC are grouped into low-grade tumors (usually G1 and G2) or high-grade tumors (formerly G3).<sup>12,13</sup> Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PgR) are usually assessed as well. If type I ECs are most of the time low grade and confined to the uterus with a good prognosis under treatment (5 year-OS 86%), type II ECs are associated with a poorer outcome (5 year-OS 59%).<sup>3,14,15</sup> In addition, multiple histologic factors have been identified as having a high risk of recurrent disease, including lymphovascular space invasion (LVSI), further complicating the management of local disease. Substantial LVSI is a major poor prognostic factor<sup>16</sup> defined as widespread invasion of tumor emboli into the vascular spaces at and beyond the invasive tumor front. LVSI is called substantial when four or more vessels are LVSI-positive per slide versus three or fewer for focal LVSI.<sup>17</sup> The presence of substantial LVSI may warrant adjuvant therapy in stage II ECs consisting of radiotherapy ± chemotherapy.<sup>18</sup> However, describing the histology accurately is often found difficult for pathologists as morphologic classification is not well reproducible.<sup>19</sup> All of these results in an imperfect characterization of tumor biology, creating a wide diversity and heterogeneity within type I and type II groups. Consequently, choosing a targeted treatment for EC used to be a challenge.

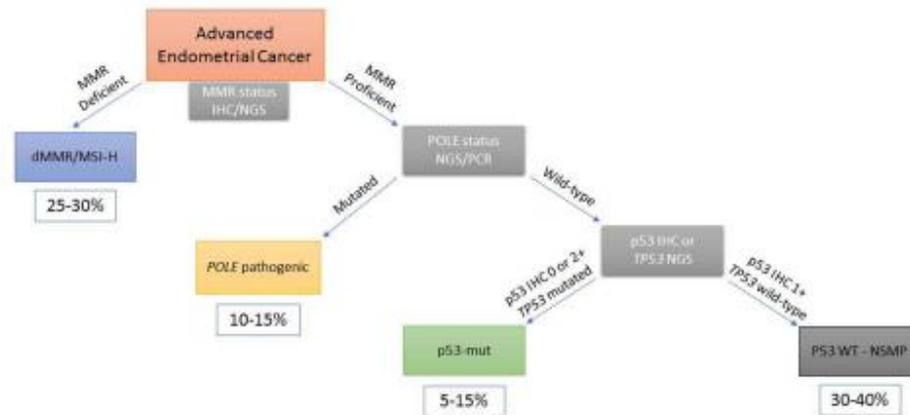
### ... To Four Molecular Subcategories

For the past few years, it has become clear that histologic classification does not recap the molecular heterogeneity of EC and that its lack of reproducibility prevents clinical trials from improving precision medicine. The Cancer Genome Atlas (TCGA) project proposed a new classification based on the sequencing of 373 women with EC a few years ago which is now adopted and used in clinical practice and trials. It is based on somatic mutational burden and somatic copy number variations (CNV). It allows a distinction of four molecular groups:<sup>7</sup> ultramutated (>100 mutations/megabase (Mut/Mb)) with pathogenic alterations in the exonuclease domain of DNA polymerase epsilon (*POLE*); hypermutated (10–100 mut/Mb) microsatellite-unstable; somatic copy number-high with frequent pathogenic variants in *TP53*; and somatic copy number-low with frequently phosphoinositide 3-kinase (*PI3K*) and WNT signaling abnormalities.<sup>18</sup>

Obtaining MSS status and *TP53* mutations are possible by immunohistochemistry, but sequencing is becoming necessary for *POLE* alteration. The treatment strategy for patients with recurrent/metastatic ECs is now based on these four prognostic groups.<sup>20</sup> Different classifiers have been used over the last few years. The two main ones are based on the TCGA research network and summarize the molecular subgroups of EC. In the Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE)<sup>20</sup> classifier, tumors are classified in stages as described below (Figure 1). In the Leiden classifier,<sup>21</sup> based on patients in the PORTEC-1<sup>22</sup> and -2<sup>23</sup> studies, all molecular markers are determined for each sample, and cases with multiple molecular alterations are excluded from the classification (Figure 2). Both classifiers can predict the risk of recurrence in a molecular prediction model. This is of utmost importance in the early-stages EC where, based on the risk stratification, patients should receive or not adjuvant ChT. The use of these classifiers promises to reduce both overtreatment and undertreatment and will be used in future prospective trials. Both have been validated in large retrospective and prospective studies.<sup>20,21,24</sup>

### POLEmut

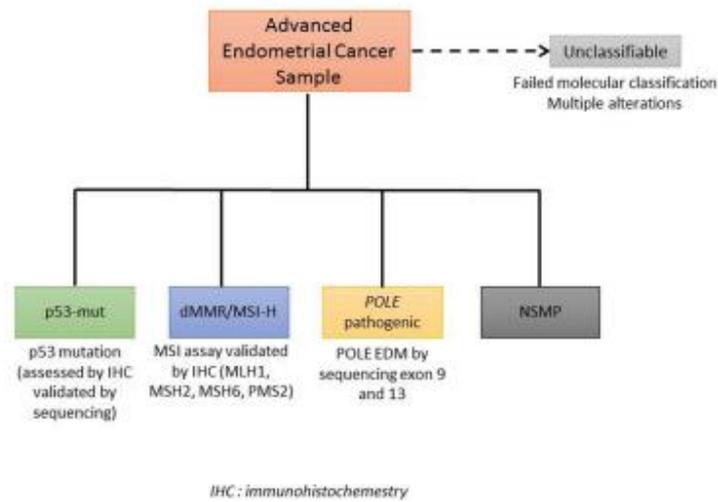
These tumors represent between 10% and 15% of the TCGA cohort, carry high mutational burden and are associated with good prognosis and the longest progression-free survival (PFS) times. Histology is mostly endometrioid, often of high grade with prominent tumor infiltrating lymphocytes (TILs). Patients have a lower body mass index (BMI) and diagnosis comes at an earlier stage. Detection of a pathogenic mutation in the exonuclease domain of *POLE* is sufficient to classify tumors into this group.<sup>25,26</sup>



dMMR : mismatch repair system deficient ; pMMR : mismatch repair system proficient, MSI-H : microsatellite instability high; IHC : immunohistochemistry; NGS : new generation sequencing; PCR : polymerase chain reaction; WT : wild type; mut : mutant; NSMP : no specific molecular profile

**Figure 1** Molecular classification of EC based on the ProMiE molecular classifier by Kommos et al. This classification is based on several successive biomarker investigations. First, ECs are categorized between MMR proficient and MMR deficient tumors. 25–30% belong to the latter. When pMMR, POLE mutations need to be searched through NGS or PCR. Between 10 and 15% of ECs belong to the POLE mutated subgroup. If samples are pMMR and do not harbor POLE mutations, IHC for p53 allows the distinction between p53-mut group (5–15%) and NSMP group (30–40%).

**Notes:** Modified with permission from Kommos S, McConachy MK, Kommos F, et al. Final validation of the ProMiE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1180–1188. Copyright © 2018 THE AUTHORS. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.<sup>20</sup>



IHC : immunohistochemistry

**Figure 2** Schematic of the Laiden molecular classification. All molecular markers are determined for each sample at the same time and not in a stepwise fashion. If a sample present with multiple alterations, it is considered unclassifiable.

### Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient Tumors (dMMR)

They represent 25% to 30% of samples in the TCGA cohort. Such as the POLEmut group, they present with endometrioid high-grade histology and a large proportion of TILs. BMI is higher than in POLEmut group and when there is a germline mutation in the MMR spectrum (MLH1, MSH2, MSH6 or PMS2) patients are diagnosed with Lynch syndrome. In this case, investigations should be conducted to screen for other spectrum cancers, including family members. Prognosis is intermediate for these patients who benefit a lot from ICI.<sup>27,28</sup> Immunohistochemistry (IHC) for MMR genes is a simple and efficient way to screen patients. Complete loss of expression of one or more of these MMR proteins is sufficient for the diagnosis of dMMR EC.<sup>21</sup> In addition to IHC, MMR system deficiency can be analyzed on sequencing data.

### TP53 Aberrant (or p53-Mut)

This group has the worst prognosis<sup>29</sup> and accounts for 5–15% of patients. The mutation rate here is less than 10 Mut/Mb but includes a high percentage of TP53 mutation and a high somatic copy number. This type of EC is characterized by HER2 amplification and cell cycle deregulation. Histology is usually high-grade serous or mixed, but any type can be found. Immunostaining for p53 is an excellent surrogate marker for TP53 mutations and can be used in clinical routine.<sup>30</sup>

### No Specific Molecular Profile (NSMP)

This is the most represented group with 30% to 40% of the samples in the TCGA. These tumors have an intermediate prognosis and can be classified through the absence of microsatellite instability, the absence of TP53 abnormalities and the absence of POLE mutation on its hotspots. Mutation rate is also very low (less than 10 Mut/Mb) with a low somatic copy number. Histology is mostly low-grade endometrioid with an important expression of ER/PgR and an absence of TILs.

### Front-Line Therapy for Advanced EC: Standards of Care

Currently, conventional chemotherapy (ChT) remains the mainstay of the treatment strategy for recurrent/metastatic EC. Treatment combination is recommended for most women if they are fit. Carboplatin AUC5-6 and paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> every 21 days for six cycles should be considered as frontline therapy with an overall response rate (ORR) of 40–50%, median PFS and OS being, respectively, 14 and 32 months.<sup>31</sup> In the GOG0209 study, it was non inferior to the more intensive course consisting in paclitaxel-doxorubicin-cisplatin but quality of life and tolerance with paclitaxel carboplatin were much easier.

Another option relies on hormone therapy as first-line therapy. Their activity has mostly been reported for low-grade endometrioid tumors and depends on the status of ER and PgR even though its association with the quality of response is not as well demonstrated as in breast cancer.<sup>32</sup> Endocrine therapy provides a 10–20% response rate with an overall survival of less than 1 year.<sup>33</sup> A recent meta-analysis demonstrated a mean ORR of 21%, it was greater when ER was positive (26%) or PgR was positive (35%). In second-line setting, ORR was merely 18.5%.<sup>34</sup> Endocrine treatment is usually progestins such as megestrol acetate, but can also rely on aromatase inhibitor,<sup>35</sup> tamoxifen or fulvestrant.

Hormonal therapy should be considered for low-grade carcinomas with endometrioid histology, especially with indolent or low-volume diseases. It can also be proposed to elderly patients unfit for ChT. For cases in which endocrine therapy does not have any good indication, front-line ChT should always be discussed with the patient and be based on a combination therapy of carboplatin-paclitaxel.

Of note, latest National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines from 2022 included total abdominal hysterectomy (TAH) for EC with distant metastasis in addition to systemic treatment. If most studies are retrospective and are based on conventional ChT associating paclitaxel and carboplatin, the results are encouraging. In a recent large retrospective cohort of more than 3000 stage IVB patients, median OS was almost twice better in the TAH plus ChT group versus the ChT alone group (11 versus 19.8 months, HR=0.59).<sup>36</sup> The benefit was consistent whether ChT was used before or after TAH. It seemed even greater when local treatment was completed with locoregional radiation therapy. There is a major selection bias in this study which might have selected younger and fitter patients, able to receive a locoregional treatment for whom the disease volume is often found lacking. Still, other studies<sup>37</sup> and meta-analysis<sup>38</sup>

seem to present similar results, offering locoregional treatment as a valid option to be discussed despite the need of prospective data.

### Beyond First-Line Therapy: Before ICI

In a similar way to ovarian cancer, most prescribers use a concept of platinum sensitivity, allowing re-treatment with platinum.<sup>39</sup> If progression occurs more than 6 months after first line platinum-based regimen, then it is tolerable to reintroduce it. Retrospective studies even showed that the longer the platinum-free interval is, the better the response rate will be. As demonstrated by Nagao et al, an interval of less than 6 months allows a response rate of 25%, while an interval of more than 24 months a response rate of 65%.<sup>40</sup>

When platinum salts are no longer effective, other ChT are used as monotherapy. In this case, doxorubicin or taxanes are accepted in the palliative setting.<sup>41</sup>

Therefore, before the advent of immunotherapy, institutions such as ESMO or NCCN considered that there was no standard of care for systemic treatment in advanced EC beyond first-line therapy.

### The Road to Pembrolizumab

As mentioned before, about 30% of ECs are categorized as MSI-H/dMMR which highlights the immune dysregulation and the potential role for ICI as monotherapy or in combination. One major step was the approval by the Food and Drug Administration (FDA) of pembrolizumab in the treatment of advanced MSI-H or dMMR tumors. This was one of the first approval of a tumor-agnostic histology-independent cancer therapy.

KEYNOTE-158<sup>28</sup> was conducted as a multicentric basket Phase II study and included dMMR/MSI-H cancers across 27 different histology at the exception of colorectal cancers. The most represented cancer was EC, being 21% of 233 patients (before gastric cancers and cholangiocarcinoma). Patients received pembrolizumab at the dose of 200mg every 21 days. Primary objective was ORR, which rose to 34% with a median PFS of 4 months and an OS of 23 months in heavily pretreated patients (1 patient out of 3 had already received 3 or more regimen courses). Tolerance was consistent with that usually observed with ICI. There was 65% toxicity of all grades, mostly asthenia, pruritus, and diarrhea, including barely 15% of high-grade toxicity.

An update of KEYNOTE-158 was recently published<sup>42</sup> focusing on the EC cohort. Among the 90 patients, ORR was 48% including 11% complete responses. Regardless of the number of treatment lines received before, the results were concordant. Median PFS reached 12.1 months whereas median OS was not reached yet. Authors estimated that 3 responders out of 4 would remain responsive for at least 24 months. The main limitation of this study was the absence of a control arm, which was impossible to obtain because of the pantumoral population studied. Nevertheless, the approval of pembrolizumab in this indication was possible because of the robustness of the results in a category of heavily pretreated patients with no established standard of care to date. The Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) both approved pembrolizumab as an option as second-line treatment in dMMR or MSI-H ECs. MSI-H/dMMR status tends to be an actual solid predictive factor and biomarker for ICI response across all histology.

Single-agent pembrolizumab for second-line MSI-H/dMMR ECs is now the heart of the matter as the combination of pembrolizumab and lenvatinib is recommended for second-line treatment regardless of MMR status as well. Lenvatinib is a selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 1–3 and other receptor tyrosine kinases such as fibroblast growth factor receptor 1–4, platelet-derived growth factor receptor alpha, KIT or RET and is a potent angiogenesis inhibitor. In addition to being an effective immunomodulator, it suppressed and delayed tumor growth in preclinical models when combined with pembrolizumab. This effect is due to a decrease in tumor associated macrophages and an increase in T-cell populations.<sup>43</sup>

In a phase Ib/II study, 108 patients with progressing ECs after platinum treatment received lenvatinib 20mg once daily plus pembrolizumab 200mg every 21 days. At week 24, ORR was 38% for all patients. Of note, in the MSI-H subgroup ORR raised up to 63.6% against 36.2% in MSS tumors. Median duration of response (DOR) was 21.2 months, and median PFS and OS were, respectively, 7.4 and 16.7 months. Half of the tumors were endometrioid and half were

PD-L1 positive. More importantly, the combination was not that well tolerated, with nearly 67% of grade 3 or 4 treatment related adverse events.<sup>44</sup>

The Phase III trial (KEYNOTE-775)<sup>45</sup> randomly assigned 827 patients in a 1:1 ratio with advanced EC who had previously received at least one platinum-based chemotherapy regimen to receive either lenvatinib plus pembrolizumab or chemotherapy of the treating physician's choice (doxorubicin or paclitaxel). Fifteen percent of the tumors were dMMR. In all patients, Hazard Ratio (HR) was 0.56 (95% CI, 0.47–0.66) for PFS in favor of the combination with a median PFS of 7.2 months against 3.8 months for conventional ChT. These results were confirmed in OS with a median OS of 18.3 months in the combination group against 11.4 months in the ChT group (HR=0.62 (95% CI, 0.51–0.75)). Median DOR was 14.4 months in the lenvatinib plus pembrolizumab group. As in the phase II study, the benefits appeared to be greater in the dMMR population with long responders and a median DOR not reached yet at the end. An objective response was obtained in 31.9% of the whole population (30.3% when MMR proficient (pMMR) and 40% when dMMR). The disease control rate was 72% in the whole population receiving the combination. These efficacy results are quite impressive in this setting with an unmet medical need. The main limiting condition remains the toxicity of the combination of pembrolizumab and lenvatinib with 88.9% of grade III adverse events (AE) (against 72% in the ChT group). The most represented grade III AE was hypertension (37.9%), loss of appetite (7.9%) and weight decrease (10.3%). When we focus on any grade AE, more than half of the patients present with hypertension, hypothyroidism, diarrhea, and nausea. These AEs resulted in lenvatinib dose reductions within a median of 1.9 months (range 0.1–22.8). Two or more dose reductions were required for 45.6% of patients in the lenvatinib-pembrolizumab arm.

The median dose was 13.8 mg per day. With dose adaptation, toxicity appeared manageable. However, there were 5.7% deaths in the lenvatinib plus pembrolizumab arm. Treatment was discontinued in the combination group in 69.2% of the patients (lenvatinib in 30.8%, pembrolizumab in 18.7%, both in 14%). Regardless of all these side effects, the health-related quality of life tests had no substantial differences between ChT group and lenvatinib-pembrolizumab group. Results were updated at ESMO 2022 after a median follow-up of 14.7 months. PFS benefit continued in the combination arm with a median PFS of 7.3 months with this follow-up extended by 16 months. In the all-comer population, 7.5% of the patients reached a complete response and 26.3% a partial response confirming a consistent ORR of 33.8%. In this final analysis of OS, lenvatinib plus pembrolizumab achieved clinically meaningful improvements in OS, PFS and ORR in platinum-treated patient with advanced EC. There were no new safety signals. These results confirm the robustness of the interim analysis and validate the benefit of using this combination in the second-line setting.

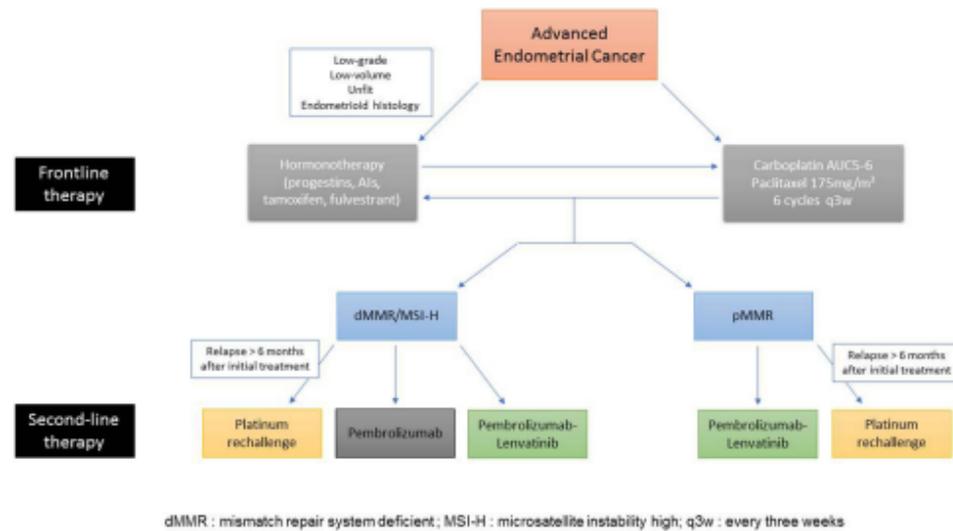
In conclusion, advanced ECs can have access to second-line pembrolizumab regardless of MMR status in combination with lenvatinib. Data remain lacking for the dMMR population, which can theoretically receive either pembrolizumab alone or in association with lenvatinib. Given the results of ICI monotherapy for dMMR/MSI-H tumors, combination therapy with lenvatinib should remain an option only for young and fit patients who can tolerate such a combination. Therapeutic strategies for advanced/recurrent ECs are resumed in Figure 3.

The main ongoing challenge is to validate this combination as a first-line treatment for advanced ECs. The ENGOY-en9/LEAP-001 study (NCT03884101) hypothesizes that pembrolizumab plus lenvatinib is superior to first-line paclitaxel-carboplatin ChT for PFS and OS in the pMMR or dMMR populations. Around 800 to 900 patients are supposed to be recruited, with results expected later this year. This trial may change the treatment strategy in first-line advanced EC.<sup>46</sup>

### Going Further in Biomarkers?

Despite excellent results for the dMMR/MSI-H populations, approximately one in three patients will not respond to ICI monotherapy. In the pMMR population the number is even higher. Moreover, only about 20% of patients achieve deep and long-term response to pembrolizumab.<sup>45</sup> The search for reliable and accurate predictive biomarkers is of utmost importance for a better patient's selection.

PD-L1 tumoral status as a predictive biomarker has been studied. EC shows one of the highest rates of positivity of PD-L1 among the gynecological tumors (around 50%). In a meta-analysis including more than 1500 patients, PD-L1 was not correlated with OS or PFS but was associated with poor differentiation and advanced tumor stage.<sup>47</sup> Data around PD-L1 and its significance for ICI response are controversial. KEYNOTE028, which specifically studied pembrolizumab in PDL-1 positive EC, demonstrated an ORR of 26% in the PD-1 positive population without any strong correlation.<sup>48</sup>



**Figure 3** Systemic treatment strategies for advanced/metastatic endometrial cancers.

KEYNOTE-158 investigated response to ICI according to the PD-L1 status but there were too many missing data (around 70% of PD-L1 status not assessed in the EC cohort) in advanced EC to have clear insight.<sup>28,42</sup> Finally, phase Ib/II study of lenvatinib-pembrolizumab combination revealed no significant difference in terms of ORR between PD-L1 positive and negative populations.<sup>49</sup> Based on these data, PD-L1 does not appear to be a reliable biomarker for predicting patient's response to ICI and should not be used as a decisive parameter.

Tumor mutational burden (TMB) is another biomarker often investigated. In KEYNOTE158, the authors focused on TMB<sup>50</sup> and its relation to pembrolizumab response. In this trial, 805 patients were evaluable for TMB. Thirteen percent of them had TMB-high (more than 10 mutations per megabase) tumors. ORR was higher for patients with TMB-high tumors (20%; 95% CI 21–39) than the others (6%; 95% CI 5–8). According to a large analysis of human cancer genomes, a correlation between MMR deficiency, TMB-high and *POLE* mutations has been shown. In these cases, the assessment of TMB becomes a biomarker of lesser interest.<sup>51</sup> Furthermore, some tumors are pMMR without any *POLE* mutations and are still classified as TMB-high. If most MSI-H tumors are TMB-high, only 18% of TMB-high tumors are MSI-H. In a study of 60 patients from different histology, MSS/TMB-high patients treated with pembrolizumab had a better PFS than MSS/TMB-low tumors (26.8 months vs 4.3 months respectively). The definition between high and low TMB remains a key point of distinction. In this study, it was set at 20 mutations/Mb for example. Further investigations are required to determine the predictive role of TMB in the response to ICI, especially in special cases of ECs not belonging to the dMMR or *POLE*-mutated groups.<sup>52</sup>

The composition of the microenvironment, such as the infiltration rate of TILs, can be analyzed as a prognostic value.<sup>53</sup> Alterations in *ARID1A* have been shown to impact TIL infiltration and PD-L1 expression. These variants have therefore been studied as a potential predictive biomarker for ICI treatment in different tumor types. Further studies are required specifically in EC.<sup>54,55</sup>

To go further, the prognosis under ICI among the MSI-H population is not the same between hereditary Lynch syndrome and sporadic MMR pathway alteration. A study specifically tried to answer that question and compared the outcome with pembrolizumab in germline mutated and somatic or sporadic (*MLH1*-methylated) patients. Only 24 patients were evaluated including 6 patients harboring Lynch syndrome, while 18 patients had sporadic disease. TMB

was higher in the Lynch group. ORR was 100% in Lynch patients against 44% in sporadic patients ( $p=0.024$ ). Defect in antigen presentation and altered interferon responses served as mechanisms of resistance to ICI in sporadic MSI-H ECs. While the number of patients in this study is small, it nevertheless demonstrates some heterogeneity within the dMMR population and provides a strong rationale for further investigation in this setting to improve ICI response.<sup>56</sup>

### Pembrolizumab: Hopes for the Future?

Little is known about primary or secondary resistance mechanisms to pembrolizumab in advanced ECs. Many combinations are currently being investigated in an attempt to either restore sensitivity to pembrolizumab or to prolong initial response. Associations of ICI with ChT, radiotherapy, PARP inhibitors and tyrosine-kinase inhibitors are the most frequently evaluated (Table 1).

### Association with Conventional ChT

Through immunomodulatory properties, ChT can enhance the immune response to ICI. Indeed, it can upregulate the major histocompatibility complex (MHC) class I and thereby improve the recruitment of effector T cells. This mechanism is clearly established for platinum compounds for example.<sup>57</sup>

A frontline association is under investigation with paclitaxel-carboplatin-pembrolizumab (NCT02549209) in ECs. This study included localized but unresectable ECs as well as stage III/IV ECs. Forty-one percent of the patients had already received platinum compound in the localized setting. ORR was 75% among the 46 patients but results need to be taken with caution considering the different stages included in the study. Still, such a ChT-ICI combination therapy is already efficient and used in other histology as a frontline treatment, including lung cancer or cervix cancer.<sup>58,59</sup> Another American phase III study is about to begin enrollment in a randomized controlled trial to investigate the addition of pembrolizumab to first-line paclitaxel-carboplatin in stage III/IV or recurrent EC (NCT03914612). Biomarkers would be warranted to validate such an approach.

A Spanish phase II trial (NCT03276013; TOPIC) evaluated the efficacy of pembrolizumab combined with doxorubicin for patients with at least one prior line of systemic treatment.

### Association with Other Targeted Therapies

Combination with antibody–drug conjugates (ADC) are currently being investigated. Mirvetuximab soravtansine is an antibody–drug conjugate comprising a folate receptor alpha (FR $\alpha$ )-binding antibody, cleavable linker, and the

**Table 1** Current Combinations with Pembrolizumab Under Investigation

Trial	Phase	Setting	Combination
NCT02549209	II	Frontline Localized / aEC	Paclitaxel-Carboplatin
NCT03276013 (TOPIC)	II	Pretreated aEC	Doxorubicin
NCT03835819	II	aEC / pMMR	Mirvetuximab-soravtansine
NCT05156268	II	Pretreated aEC / p53-mut	Olaparib
NCT05419817	II	dMMR EC progressing under ICI	Stravatinib
NCT05036681	II	pMMR pretreated aEC	Futibatinib
NCT04014530 (ATAPEMBRO)	I–II	Pretreated dMMR aEC	Ataluren
NCT03914612	III	Frontline Stage III–IV EC	Paclitaxel-Carboplatin
NCT04652076 (GYNET)	I–II	Pretreated Advanced / Metastatic EC	NP137 (Anti-Netrin1)
NCT04781088	II	Pretreated Advanced / Metastatic EC	Lenvatinib-Paclitaxel

**Abbreviations:** pMMR, MMR proficient; dMMR, MMR deficient; p53-mut, p53 mutated; ICI, immune checkpoint inhibitor; aEC, advanced endometrial cancer.

maytansinoid DM4, a potent tubulin-targeting agent. A phase II trial is currently underway for its combination with pembrolizumab in advanced or recurrent ECs that are pMMR (NCT03835819).

The combination of pembrolizumab with the poly ADP-ribose polymerase inhibitor (PARP-i) olaparib is being evaluated for EC as well as endometrial carcinosarcoma. ECs must belong to the p53 aberrant molecular group. *POLE* mutations and MSI-H tumors are excluded. Patients must have received at least one but no more than three prior regimens (NCT05156268).

For dMMR ECs progressing under anti PD-1 or PD-L1 treatment, a combination of pembrolizumab and sitravatinib is being investigated in a phase II study. Sitravatinib is an oral anti-angiogenesis therapy administered orally and is a potent inhibitor of receptor tyrosine kinases including MET, Axl, MERTK, VEGFR family, PDGFR family or KIT. The hypothesis is that it may overcome ICI resistance through its role on angiogenesis and immunostimulatory effects through Axl and MET inhibition (NCT05419817). In addition, antiangiogenic drugs modify the tumor microenvironment by increasing TILs, and promoting both dendritic cell maturation and T-cell infiltration.<sup>60</sup>

Another phase II study is exploring the combination of pembrolizumab with futibatinib in patients with EC MSS ECs who have received at least one line of systemic ChT previously (NCT05036681). Futibatinib is a potent FGFR 2 inhibitor already approved in intra-hepatic cholangiocarcinoma with a *FGFR2* mutation. This combination has also been tested in urothelial carcinoma.<sup>61</sup>

### Association with Radiation Therapy

To our knowledge, there are no ongoing trials in advanced ECs combining ICI and radiotherapy. In contrast, a Phase I trial is currently using the combination of pembrolizumab with lenvatinib associated with a hypofractionated pelvic external beam radiation therapy as frontline therapy (beginning at day 22, 2.5 Gy/fraction 16 fractions) in locally unresectable advanced diseases. Patients included cannot have a deficiency in the MMR system and must have recurrent or de novo unresectable EC (NCT05603910).

### Conclusion

The understanding of the molecular heterogeneity of ECs had deeply improved for the past few years. If the use of pembrolizumab was initially restricted to the dMMR/MSI-H population, it has recently been approved for all advanced ECs as a second-line regimen in association with lenvatinib. It might soon reach frontline therapy for all advanced ECs in the next few months depending on the results of the ENGOYen9/LEAP-001 study. However, a better understanding of the mechanisms of resistance to ICIs and a better understanding of tumor microenvironment seem to be necessary to obtain robust biomarkers to use molecular classifications as powerful tools for personalized precision medicine. The access to pembrolizumab is also being explored in the context of localized and/or adjuvant therapy. It is therefore of utmost importance to better stratify patients to determine their potential benefit from ICI at different stages of their disease.

### Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

### References

1. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016;387(10023):1094–1108. doi:10.1016/S0140-6736(15)00130-0
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
3. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4(1):19. doi:10.1186/s40661-017-0056-7
4. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer — viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794–798. doi:10.1056/NEJMs1606602
5. Arthur RS, Kabat GC, Kim MY, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Causes Control*. 2019;30(4):355–363. doi:10.1007/s10552-019-01139-5

6. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365–1374. doi:10.1007/s00125-0070681-5
7. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. doi:10.1038/nature12113
8. González-Cao M, Moran T, Dalmau J. Update on genetic testing in gynecologic cancer. *J Clin Oncol*. 2022;65. 10.1200/JCO.19.00363.
9. Gandhi L, Rodriguez-Ahreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–2092. doi:10.1056/NEJMoa1801005
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
11. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10–17. doi:10.1016/0090-8258(83)90111-7
12. Soslow RA, Tomos C, Park KJ, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38:S64. doi:10.1097/PGP.0000000000000518
13. Barlin JN, Zhou Q, St. Clair CM, et al. Classification and Regression Tree (CART) analysis of endometrial carcinoma: seeing the forest for the trees. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):452–456. doi:10.1016/j.ygyno.2013.06.009
14. Giannone G, Tuninetti V, Ghisoni E, et al. Role of cyclin-dependent kinase inhibitors in endometrial cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2353. doi:10.3390/ijms20092353
15. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):e268–e278. doi:10.1016/S1470-2045(13)70591-6
16. Peters EEM, León-Castillo A, Hogdall E, et al. Substantial lymphovascular space invasion is an adverse prognostic factor in high-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2022;41(3):227. doi:10.1097/PGP.0000000000000805
17. Peters EEM, León-Castillo A, Smit VTHBM, et al. Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2022;41(3):220. doi:10.1097/PGP.0000000000000806
18. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860–877. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.009
19. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(6):874–881. doi:10.1097/PAS.0b013e31827f576a
20. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, et al. Final validation of the ProMise molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1180–1188. doi:10.1093/annonc/mdy058
21. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(1):96–102. doi:10.1093/annonc/mdw542
22. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e631–638. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.013
23. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2018;119(9):1067–1074. doi:10.1038/s41416-018-0310-8
24. Loukovaara M, Pasanen A, Bützow R. Clinicopathologic vs. molecular integrated prognostication of endometrial carcinoma by European Guidelines. *Cancers*. 2022;14(3):651. doi:10.3390/cancers14030651
25. McAlpine J, León-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol*. 2018;244(5):538549. doi:10.1002/path.5034
26. Stasenko M, Tunnage I, Ashley CW, et al. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020;156(1):194–202. doi:10.1016/j.ygyno.2019.10.028
27. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a Phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022;10(1):e003777. doi:10.1136/jitc-2021-003777
28. Marabelle A, Le DT, Ascenzi PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(1):1–10. doi:10.1200/JCO.19.02105
29. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299–310. doi:10.1038/bjc.2015.190
30. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol*. 2020;250(3):336345. doi:10.1002/path.5375
31. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3841–3850. doi:10.1200/JCO.20.01076
32. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al. Fulvestrant-Palbociclib vs LetrozolePalbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1–9. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4301
33. Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T. Systemic therapy in metastatic or recurrent endometrial cancer. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(2):177–190. doi:10.1016/j.ctrv.2006.10.007
34. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1):158–166. doi:10.1016/j.ygyno.2017.07.002
35. Mileskin L, Edmondson R, O'Connell RL, et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: the PARAGON trial – ANZGOG 0903. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):29–37. doi:10.1016/j.ygyno.2019.05.007
36. Wang Y, Tillmanns T, VanderWalde N, et al. Comparison of chemotherapy vs chemotherapy plus total hysterectomy for women with uterine cancer with distant organ metastasis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2118603. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18603
37. Landrum LM, Moore KN, Myers TKN, et al. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol Oncol*. 2009;112(2):337–341. doi:10.1016/j.ygyno.2008.10.009
38. Albright BB, Monuszko KA, Kaplan SJ, et al. Primary cytoreductive surgery for advanced stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):237.e1–237.e24. doi:10.1016/j.ajog.2021.04.254

39. Parmar MKB, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2003;361(9375):2099–2106. doi:10.1016/s0140-6736(03)13718-x
40. Nagao S, Nishio S, Michimae H, et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):567–573. doi:10.1016/j.ygyno.2013.09.021
41. Dellinger TH, Monk BJ. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(7):905–916. doi:10.1586/era.09.54
42. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(7):752–761. doi:10.1200/JCO.21.01874
43. Kato Y, Tabata K, Kimura T, et al. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212513. doi:10.1371/journal.pone.0212513
44. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):711–718. doi:10.1016/S1470-2045(19)30020-8
45. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(5):437–448. doi:10.1056/NEJMoa2108330
46. Marth C, Tamawski R, Tyulyandina A, et al. Phase 3, randomized, open-label study of pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy for first-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: ENGOT-en9/LEAP-001. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(1):93–100. doi:10.1136/ijgc-2021-003017
47. Lu L, Li Y, Luo R, Xu J, Feng J, Wang M. Prognostic and clinicopathological role of PD-L1 in endometrial cancer: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2020;1:334.
48. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2535–2541. doi:10.1200/JCO.2017.72.5952
49. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(26):29812992. doi:10.1200/JCO.19.02627
50. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353–1365. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9
51. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9(1):34. doi:10.1186/s13073-017-0424-2
52. Goodman AM, Sokol ES, Frampton GM, Lippman SM, Kurzrock R. Microsatellite-stable tumors with high mutational burden benefit from immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(10):1570–1573. doi:10.1158/2326-6066.CCR-19-0149
53. Palomero J, Panisello C, Lozano-Rabella M, et al. Biomarkers of tumor-reactive CD4+ and CD8+ TILs associate with improved prognosis in endometrial cancer. *J Immunother Cancer*. 2022;10(12):e005443. doi:10.1136/jitc-2022-005443
54. Jiang T, Chen X, Su C, Ren S, Zhou C. Pan-cancer analysis of ARID1A Alterations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes. *J Cancer*. 2020;11(4):776–780. doi:10.7150/jca.41296
55. De Leo A, Ravagnani G, Musiani F, et al. Relevance of ARID1A mutations in endometrial carcinomas. *Diagnostics*. 2022;12(3):592. doi:10.3390/diagnostics12030592
56. Roque DM, Bellone S, Siegel ER, et al. A phase II evaluation of pembrolizumab in recurrent microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer patients with Lynch-like versus MLH-1 methylated characteristics (NCT02899793). *J Clin Oncol*. 2021;39(15\_suppl):5523. doi:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.5523
57. de Biasi AR, Villena-Vargas J, Adusumilli PS. Cisplatin-induced antitumor immunomodulation: a review of preclinical and clinical evidence. *Clin Cancer Res*. 2014;20(21):5384–5391. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1298
58. Colombo N, Dabot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1856–1867. doi:10.1056/NEJMoa2112435
59. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040–2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865
60. Shirimali RK, Yu Z, Theoret MR, Chinnasamy D, Restifo NP, Rosenberg SA. Antiangiogenic agents can increase lymphocyte infiltration into tumor and enhance the effectiveness of adoptive immunotherapy of cancer. *Cancer Res*. 2010;70(15):6171–6180. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-0153
61. Koshkin VS, Sonpavde GP, Hwang C, et al. Futibatinib plus pembrolizumab in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): preliminary safety results from a phase 2 study. *J Clin Oncol*. 2022;40(6\_suppl):501. doi:10.1200/JCO.2022.40.6\_suppl.501

### OncoTargets and Therapy

Dovepress

### Publish your work in this journal

OncoTargets and Therapy is an international, peer-reviewed, open access journal focusing on the pathological basis of all cancers, potential targets for therapy and treatment protocols employed to improve the management of cancer patients. The journal also focuses on the impact of management programs and new therapeutic agents and protocols on patient perspectives such as quality of life, adherence and satisfaction. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/oncotargets-and-therapy-journal>

## 6.3. Annexe n° 3 : Activités annexes

### 6.3.1. La plateforme ConSoRe

La plateforme ConSoRe est en co-développement par UNICANCER et la société Coexya depuis 2013.

Elle a été mise en place dans 12 centres de lutte contre le cancer (figure 22), dont le CJP en 2019. Ayant une attirance pour les outils informatiques, je me suis intéressée à cette plateforme dès mon arrivée au Centre.



**Figure 22** – Carte des Centres de Lutte contre le Cancer utilisant ConSoRe  
(Source : UNICANCER)

La plateforme ConSoRe est un moteur de recherche permettant la création de cohortes de patientes correspondant à plusieurs critères. Ces critères sont renseignés par l'utilisateur lors de la construction de la requête. Le nombre de patients correspondant à chaque critère est indiqué sur la droite de chaque ligne, de même pour les patients qui correspondent à plusieurs critères simultanément, constituant un bloc. Dans l'exemple présenté dans la figure 23, parmi tous les patients dont le dossier est disponible sur la plateforme, un total de 244 809 patients sont des femmes, 167 393 patients sont nés avant le 01/01/1943 et 93 254 patients sont des femmes nées avant le 01/01/1943.

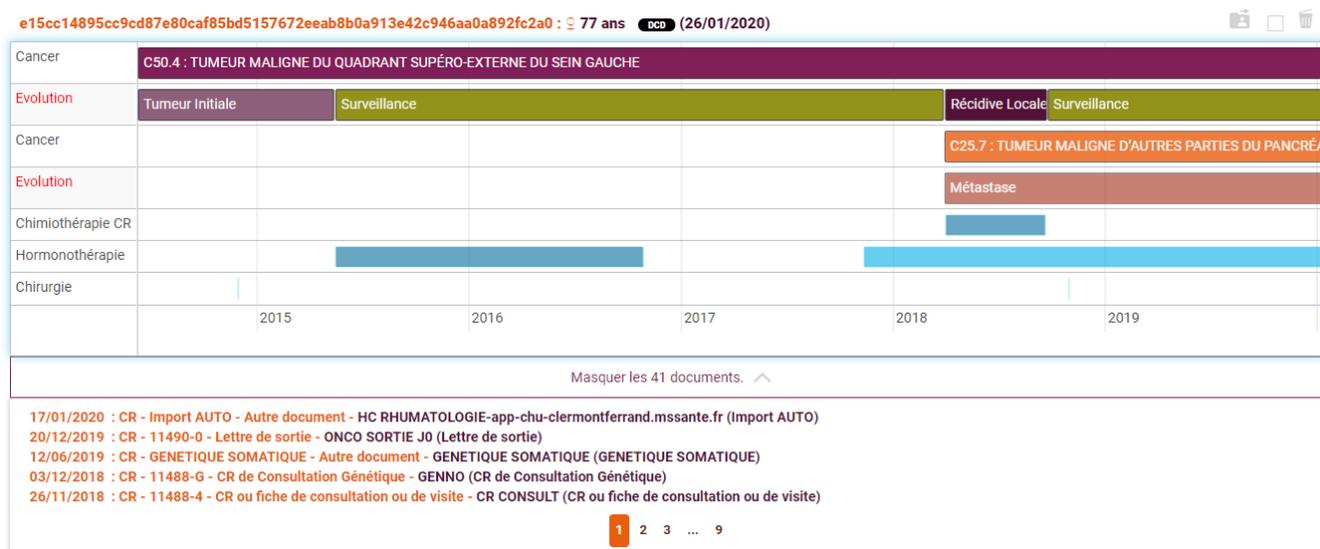
The screenshot displays the ConSoRe search interface with the following query structure and results:

- ET Patient**: 93254 patients
  - Sexe = Femme: 244809 patients
  - Date de naissance ≤ 01/01/1943: 167393 patients
- OU Cancer**: 41084 patients
  - Localisation dans C56 - OVAIRE (cimo3-topo): 3678 patients
  - Localisation dans C50 - SEIN (cimo3-topo): 37576 patients
- ET Traitements**: 133 patients
  - ET Molécules anti-cancéreus...**: 133 patients
    - Molécules dans M23461 - paclitaxel albumine (vidal-consore): 133 patients

**Figure 23** – Exemple de requête réalisée sur ConSoRe  
(Source : <https://consore.cjp.fr>, requête réalisée par Alexia GIRO)

Il est possible d'enregistrer une requête afin de la retravailler ou de la relancer ultérieurement, ce qui peut être utile pour le screening des études cliniques notamment. Une requête peut également être exportée et envoyée à un autre utilisateur, y compris d'un autre centre pour que celui-ci l'importe dans son compte ConSoRe et la modifie et/ou la lance à son tour. Ceci permet par exemple de travailler sur des projets collaboratifs entre plusieurs centres.

La cohorte de patients répondant à la requête est accessible à tout moment. Elle peut être enregistrée telle qu'elle ou les patients peuvent être soit enregistrés individuellement soit supprimés de la cohorte définitive. Pour faciliter le tri des patients, la plateforme propose une vue synthétique du dossier patient au niveau de la liste proposée ainsi qu'une vue plus détaillée en ouvrant le dossier patient. Ces deux vues indiquent avec plus ou moins de précision les différents éléments qui ont été utilisés pour sélectionner le patient dans cette cohorte ainsi que les documents sources de ces informations. La figure 24 ci-dessous montre un exemple de vue synthétique proposée par la plateforme.



**Figure 24** – Exemple de vue synthétique proposée par ConSoRe pour un patient  
(Source : <https://consore.cjp.fr>, requête réalisée par Alexia GIRO)

J’ai été nommée référente de l’utilisation de cette plateforme pour la recherche clinique au CJP. Cela signifie que je suis responsable de la formation des nouveaux utilisateurs et que je leur apporte mon aide pour réaliser les requêtes s’ils le souhaitent. Je présente également cette plateforme aux étudiants du Master 2 Diagnostic Biomédical à l’occasion d’un cours que je réalise chaque année.

Je participe aussi aux différentes réunions organisées par UNICANCER et Coexya pour développer la plateforme : le comité de pilotage, les ateliers qualité et les ateliers techniques. Ces réunions ont lieu toutes les deux semaines en alternance et permettent de mettre en place de nouveaux outils de mesure de la qualité ainsi que de développer des modèles pour faciliter la réalisation des requêtes.

Mon travail sur la plateforme ConSoRe a fait l’objet d’une publication dans le journal « International Journal of Environmental Research and Public Health » en 2024, l’article dont je suis co-auteure est présenté ci-dessous.



Article

# Consore: A Powerful Federated Data Mining Tool Driving a French Research Network to Accelerate Cancer Research

Julien Guérin <sup>1,\*</sup>, Amine Nahid <sup>2</sup>, Louis Tassy <sup>3</sup>, Marc Deloger <sup>4</sup>, François Bocquet <sup>5</sup>, Simon Thézenas <sup>6</sup>, Emmanuel Desandes <sup>7</sup>, Marie-Cécile Le Deley <sup>8</sup>, Xavier Durando <sup>9</sup>, Anne Jaffré <sup>10</sup>, Ikram Es-Saad <sup>11</sup>, Hugo Crochet <sup>12</sup>, Marie Le Morvan <sup>3</sup>, François Lion <sup>4</sup>, Judith Raimbourg <sup>5</sup>, Oussama Khay <sup>7</sup>, Franck Craynest <sup>8</sup>, Alexia Giro <sup>9</sup>, Yec'han Laizet <sup>10</sup>, Aurélie Bertaut <sup>11</sup>, Frederik Joly <sup>2</sup>, Alain Livartowski <sup>1</sup> and Pierre Heudel <sup>12</sup>

- <sup>1</sup> Institut Curie, 75005 Paris, France; a-livartowski@unicancer.fr
- <sup>2</sup> Coexya, 69370 Saint-Didier-au-Mont-d'Or, France; nahidm@tcd.ie (A.N.); frederik.joly@coexya.eu (E.J.)
- <sup>3</sup> Institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France; tassy@ipc.unicancer.fr (L.T.); lemorvanm@ipc.unicancer.fr (M.L.M.)
- <sup>4</sup> Gustave Roussy, 94805 Villejuif, France; marc.deloger@gustaveroussy.fr (M.D.); francois.lion@gustaveroussy.fr (E.L.)
- <sup>5</sup> Institut de Cancérologie de l'Ouest, 44805 Nantes-Angers, France; francois.bocquet@ico.unicancer.fr (E.B.); judith.raimbou@ico.unicancer.fr (J.R.)
- <sup>6</sup> Institut Régional du Cancer de Montpellier, 34090 Montpellier, France; simon.thezenas@ircm.unicancer.fr
- <sup>7</sup> Institut de Cancérologie de Lorraine, 54519 Nancy, France; e.desandes@nancy.unicancer.fr (E.D.); o.khay@nancy.unicancer.fr (O.K.)
- <sup>8</sup> Centre Oscar Lambret, 59000 Lille, France; m-ledeley@o-lambret.fr (M.-C.L.D.); f-craynest@o-lambret.fr (F.C.)
- <sup>9</sup> Centre Jean Perrin, 63011 Clermont Ferrand, France; xavier.durando@clermont.unicancer.fr (X.D.); alexia.giro@clermont.unicancer.fr (A.G.)
- <sup>10</sup> Institut Bergonié, 33076 Bordeaux, France; a.jaffre@bordeaux.unicancer.fr (A.J.); y.laizet@bordeaux.unicancer.fr (Y.L.)
- <sup>11</sup> Centre Georges Francois Leclerc, 21000 Dijon, France; icharif@cgfl.fr (I.E.-S.); abertaut@cgfl.fr (A.B.)
- <sup>12</sup> Centre Léon Bérard, 69008 Lyon, France; pierre-etienne.heudel@lyon.unicancer.fr (P.H.)
- \* Correspondence: julien.guerin@curie.fr



**Citation:** Guérin, J.; Nahid, A.; Tassy, L.; Deloger, M.; Bocquet, F.; Thézenas, S.; Desandes, E.; Le Deley, M.-C.; Durando, X.; Jaffré, A.; et al. Consore: A Powerful Federated Data Mining Tool Driving a French Research Network to Accelerate Cancer Research. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2024**, *21*, 189. <https://doi.org/10.3390/ijerph21020189>

Academic Editors: Thomas Waldh er and Massimo Esposito

Received: 15 November 2023

Revised: 28 January 2024

Accepted: 31 January 2024

Published: 7 February 2024



**Copyright:**   2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Background: Real-world data (RWD) related to the health status and care of cancer patients reflect the ongoing medical practice, and their analysis yields essential real-world evidence. Advanced information technologies are vital for their collection, qualification, and reuse in research projects. Methods: UNICANCER, the French federation of comprehensive cancer centres, has innovated a unique research network: Consore. This potent federated tool enables the analysis of data from millions of cancer patients across eleven French hospitals. Results: Currently operational within eleven French cancer centres, Consore employs natural language processing to structure the therapeutic management data of approximately 1.3 million cancer patients. These data originate from their electronic medical records, encompassing about 65 million medical records. Thanks to the structured data, which are harmonized within a common data model, and its federated search tool, Consore can create patient cohorts based on patient or tumor characteristics, and treatment modalities. This ability to derive larger cohorts is particularly attractive when studying rare cancers. Conclusions: Consore serves as a tremendous data mining instrument that propels French cancer centres into the big data era. With its federated technical architecture and unique shared data model, Consore facilitates compliance with regulations and acceleration of cancer research projects.

**Keywords:** cancer research; cancer; natural language processing; data mining; data warehouse; big data

## 1. Introduction

Cancer is a primary cause of mortality globally. It was responsible for close to 10 million deaths in 2020 [1]. This disease presents a myriad of unique pathologies [2], adding a layer of complexity to its diagnosis, research, and the improvement of care. The exploration

of a specific pathology often demands the identification of a significant number of patients that typically exceeds the count available at a single healthcare facility [3]. Therefore, data integration and interoperability across institutions become essential to enhance cancer research and care.

Patient identification is a critical yet labor-intensive process [4]. The first step often requires manual review and interpretation of electronic health record (EHR) data, a process that is both slow and financially taxing. Despite this, it remains a necessary step, considering that approximately 80% of the pertinent clinical information is encapsulated within the text of health records [5]. To tackle these challenges, the contribution of natural language processing (NLP) techniques is a key asset to help physicians and data experts identify potential candidates for research projects.

Beyond being able to search available medical information, data must be structured and standardised to ensure their secondary reuse in research in accordance with the FAIR principles [6]. An initiative launched by eleven comprehensive cancer centres from the Unicancer network sought to enhance and expedite data sharing in oncology and has been involved in the creation of the OSIRIS model [7]. This common data model comprises a minimal set of clinical and genomic data, specific to oncology research, serving as the cornerstone of a larger initiative aimed at accelerating cancer research by simplifying the creation of cohorts of cancer patients with similar characteristics. Real-world data (RWD) in oncology is of paramount importance as it provides a comprehensive view of patient outcomes, treatment effectiveness, and cancer progression in diverse, real-world settings, thereby bridging the gap between clinical trials and everyday clinical practice and informing personalised treatment strategies and policy decisions.

To navigate regulatory hurdles and reduce data flow, the initiative implemented a federated technical architecture, thus avoiding the need for a single centralised data warehouse. However, this federated network requires a high level of harmonisation among centres to supply the common model. To this end, the French federation of comprehensive cancer centres (UNICANCER) developed Consore, a unique network equipped with a powerful federated search engine to revolutionise the utilisation of RWD. This tool enables the efficient and reliable identification of patient cohorts by digging into the electronic health records of millions of patients across eleven French comprehensive cancer centres.

Further to an exhaustive review of the clinical data warehousing landscape of the past years, we decided not to retain solutions requiring heavy infrastructures and prohibitive costs such as the caBIG initiative example [8] in the U.S in order to secure the participation of a large number of French comprehensive centres. Other solutions have been assessed such as i2b2 [9], transMART, and cBioPortal [10], but they revealed some shortcomings: poor data exploration and visualisation, not adapted to clinical data, and no NLP capabilities. This motivated the development of Consore, which stands out by offering an advanced NLP pipeline and a federated approach to seamlessly integrate and analyse diverse data sources across multiple centres.

In parallel, other French initiatives of clinical data warehouse implementation emerged like eHOP [11] or Dr. Warehouse [12], the latter more oriented toward narrative reports. Both tools focus on general medicine or rare diseases and offer advanced features for health data exploration but have not been designed specifically for cancer research. Both of these data warehouses are relying partially on a commercial database management system (Oracle™, Austin, TX, USA) that induces additional deployment and maintenance costs (Supplementary Table S1).

The project addresses four major challenges: (i) the aggregation of a tremendous amount of heterogeneous data; (ii) the semantic analysis of electronic health records, data standardisation, and modelling of the cancer disease; (iii) the technical implementation of a solution facilitating fast data querying at a national level; (iv) the development of ready-to-use services for clinicians and researchers. This paper presents an in-depth examination of each aspect of these challenges and their respective evaluations.

## 2. Materials and Methods

Overseen by UNICANCER, the federation of 18 French comprehensive cancer centres, the Consore project incorporates a multidisciplinary team of oncologists, bioinformaticians, project managers, data engineers, and Information Technology (IT) engineers. The implementation of Consore was authorised in November 2016 (N°2016-331) by the French regulatory authorities (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL). Despite this approval, it remains essential to inform patients individually and collectively about the potential reuse of their health data for cancer research in compliance with European and French regulations.

### 2.1. Data Aggregation

Consore addresses various types of data coming from numerous disparate sources. This includes both structured and unstructured information in electronic medical records, demographic and administrative data, medical activity data derived from France's nationwide diagnostic-related group (DRG)-based information system, hospital discharge data from the programme for medicalising information systems (PMSI), biobanking data, tumor characteristics, lab results, pharmaceutical data, and molecular alteration information.

### 2.2. Medical Concept Inference

Medical reports provide a treasure trove of data for Consore. However, harnessing these data presents a significant challenge due to the voluminous mass of raw unstructured data they contain. Given the content is natural language text, it poses a formidable task for AI to process. To surmount this challenge, Consore is equipped with a specialised web service for natural language processing (NLP) tasks. It receives medical reports, processes them via a spaCy NLP pipeline, and subsequently produces structured documents. This NLP pipeline carries out a series of operations on each report to extract as many medical concepts as possible. These operations include anonymizing personal information for regulatory reasons and text cleaning tasks such as stopword removal, tokenization, and lemmatization.

The web service extracts several concepts from the reports using NER models and structures them through entity-linking tasks. The latter are operated according to the same standards and classifications used for structured data sources in Consore, such as the following:

- The “Classification Commune des Actes Médicaux” (CCAM) is the French classification for medical procedures [13];
- The 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) [14] and the 3rd edition of the ICD for Oncology (ICD-O-3) [15]

Another issue we address using Consore's NLP web service is redundancy and lack of precision. Indeed, for each patient, hundreds of reports are processed; most contain a redundant history section that is rarely updated. Moreover, in a single report, we tend to detect various occurrences of the same tumor, yet with different details: sometimes it is accompanied by the tumor location, its morphology, the associated biomarkers, the administered treatment, etc. These remain unitary concepts of different categories. Detecting them and representing them in a structured form does not solve all the challenges.

In fact, not only do we detect single concepts, but we also need to infer the links between them. For instance, there is a high interest in data structuring to find the dates linked to a concept in order to locate it in time. In addition to this example, we also tackle linking a treatment response to the involved treatment or recognising whether a tumor remains in its first stages or if a metastasis is diagnosed.

### 2.3. Information Consolidation Tool Using PMSI Data

The programme for medicalising information systems (PMSI) is a French mechanism of the national health system, aiming to reduce inequalities in resources between health institutions (Ordonnance of 24 April 1996). It stores quantified and standardised hospital

discharge data to measure the activity and resources of healthcare institutions. The PMSI is thus a data source, which contains the patients' stays in the healthcare facility with the reasons for hospitalisation, presented in a main diagnosis and associated diagnoses, both coded according to the ICD-10, and most treatments are coded according to the CCAM.

This data source plays a crucial role in Consore as it serves to validate identified diseases and treatments. Being of significant financial relevance to healthcare institutions, the PMSI provides a comprehensive dataset. However, Consore uses the PMSI to corroborate inferred medical information because the hospitalisation discharge data from the PMSI is suboptimal from a clinical perspective. While the data source is comprehensive, it lacks exhaustive documentation. For instance, for a given patient, we have the clinical diagnoses, but no information on the specific location or affected side, as well as the diagnosis date. Similarly, we can retrieve information on the occurrences of chemotherapy sessions, without any details on the administered medications.

2.4. Pivot Model for Diverse Data Sources

Consore handles a variety of data from several different sources that do not have a shared structure. Thus, a pivot model was designed in compliance with the OSIRIS model, capable of storing information from these diverse sources. This model addresses several hurdles such as partial data, conceptual links, volumetry and redundancy, and data sourcing.

- Partial data: we often deal with information about the morphology of a tumor, but we have no information about the initial diagnosis, its location, or treatment responses without the involved treatment.
- Concept links: the pivot model must preserve, when applicable, the links between the detected concepts (e.g., the link between a metastasis and the primary tumor).
- Volumetry and redundancy: Consore might detect or receive thousands of concepts, often redundant, for a single patient.
- Data sourcing: for each data item, we need to identify its source and the date it was recorded in the information system.
- In order to organise and classify all the identified concepts, we developed a common model defining the cancer disease based on several main hierarchical classes (or layers): cancers (all cancer recurrences for a given patient), tumor events (primary tumor, local, or metastatic relapse), acts (treatments and/or analysis), and documents (all the documents of a patient or available biological samples) (Figure 1).

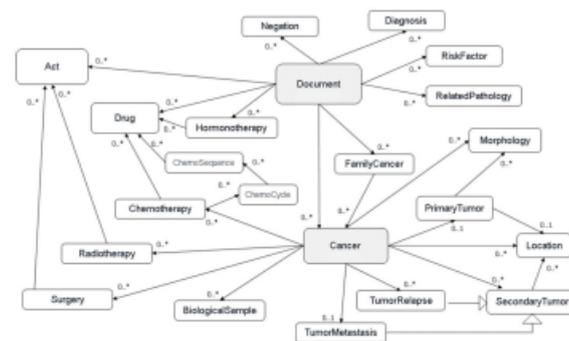


Figure 1. Consore's elementary data model.

Upon the completion of document processing through various pipelines, with each data source possessing its own, Consore carries out its primary function: data inference and structuring. The upcoming sections delve into metastasis structuring as an example of data structuring within Consore.

### 2.5. Data Inference and Structuring: An Illustration through Metastasis Structuring

The main asset of Consore lies in its ability to infer and structure data. For each patient, after processing and storing all their data in the pivot model, Consore uses the detected concepts to create a structured patient profile. This structuring process, involving the cleansing, merging, correcting, and selection of the most accurate data, results in a comprehensive document summarising the patient's history. It enables the generation of a timeline detailing their condition, complete with events and observations since their initial examination. This structuring is complex, involving a series of rule executions in a specific order, with certain rules activated only under specific conditions.

Figure 2 shows the sequence of structuring rules leading to a patient profile within Consore's inferred model. This model, similar to the elementary model, is solely used to store inferred data where concepts are connected to the patient at the core of the model. In contrast, in the elementary model, the core is a single document.

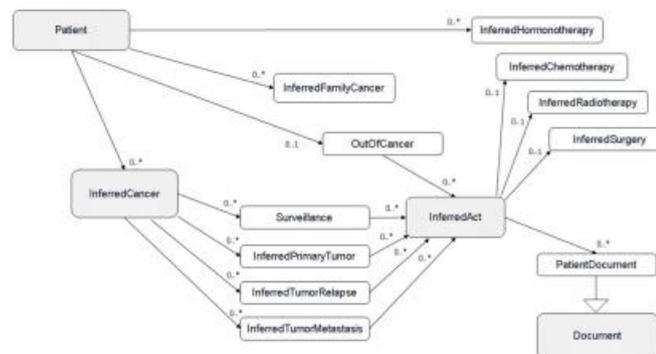


Figure 2. Consore's inferred model.

Here, we focus on the structuring rules for metastasis, a pivotal phase in cancer progression that is of great concern to oncology researchers. Identifying metastasis is technically challenging as it is often difficult to infer the primary tumor from which the metastasis arises.

The development of metastasis means in many cases the terminal stage of cancer. The primary task, therefore, is to accurately infer the starting date of the metastasis phase. However, as we deal with medical reports processed with NLP algorithms, a significant proportion of noise is introduced. These algorithms might pick up concepts of metastasis that are actually embedded in incorrect contexts such as a hypothesis or negation.

To address this challenge, we implemented a heuristic-based algorithm, summarised as follows:

1. Retrieve all detected occurrences of the concepts "metastasis" and "relapses" that are located further from the primary tumor within the patient's dataset. To maintain clarity, both types of occurrences will be referred to as "metastasis".
2. Sort these concepts based on their dates, either the date provided by the algorithm (e.g., "metastasis diagnosed on 24 May 2022") or, in cases where no relevant date is found in the report, the date of the document itself.
3. Determine the relevant date within the corpus of metastasis concepts. This involves defining a heuristic time interval (potentially 3/6 months or a year), starting from the first occurrence of a metastasis.
4. Assign a weighting factor to each occurrence, considering the data source or the relevance of its associated date.
5. Calculate the cumulative weight of the concepts falling within the defined interval, obtaining the interval's total weight.

6. If the interval's weight exceeds a predefined empirical threshold, the start date within that interval is considered the commencement of the metastasis. If not, the process moves to the next interval, checks the same conditions, and repeats until a date is determined.

### 2.6. Data Processing and Structuring Pipeline

Consore's design and implementation are tailored to meet the unique challenges of oncology data analysis. It is underpinned by a robust architecture that integrates advanced NLP techniques with probabilistic models and machine learning algorithms (Supplementary Figure S1). This combination allows for effective processing, interpretation, and extraction of meaningful patterns from vast and diverse oncology datasets. The core of Consore is its advanced NLP pipeline, developed using spaCy, which processes EHRs to extract critical medical concepts. This pipeline employs convolutional neural networks (CNNs) and utilises FastText word vectors to accurately interpret the nuances of medical text. The pipeline stages include data anonymization, text cleaning (such as stopword removal, tokenization, and lemmatization), and entity recognition and linking, ensuring the transformation of raw text into structured, analysable data (Figure 3).

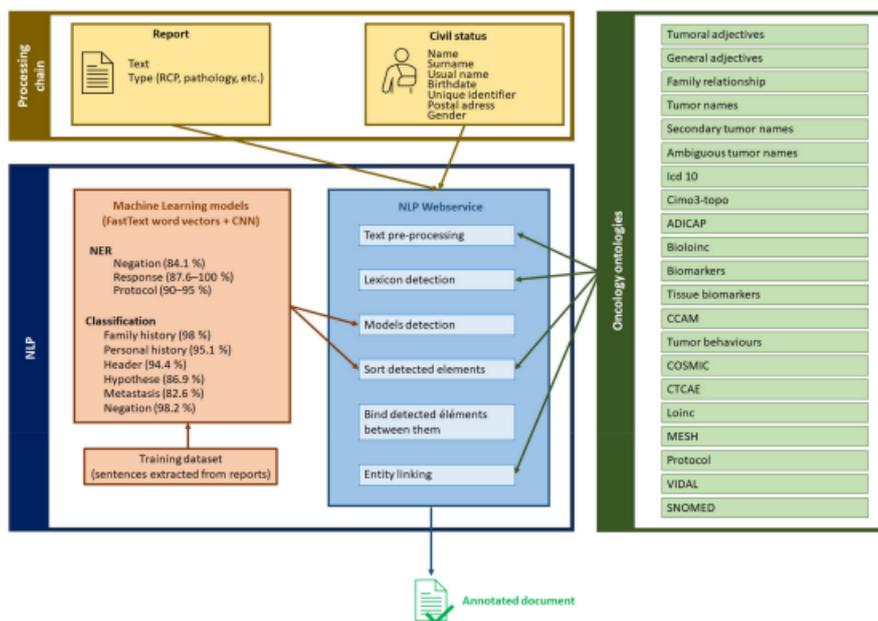
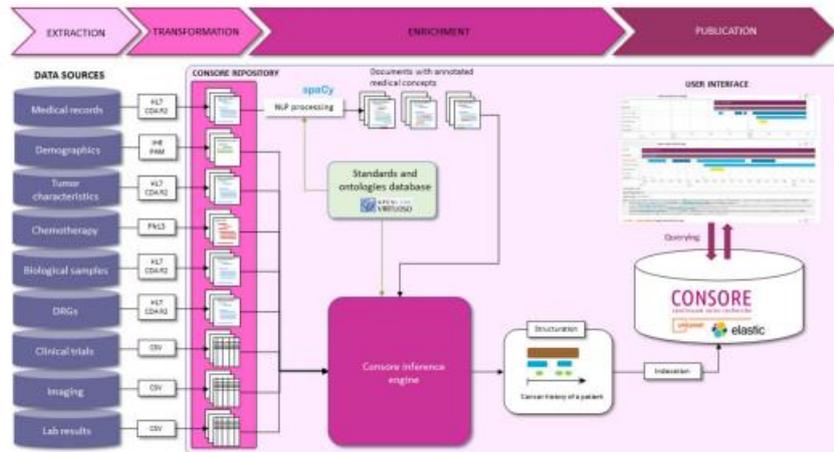


Figure 3. The Consore NLP architecture.

This pipeline begins with data ingestion, where raw data from various sources is collected. Following this, the data undergoes cleaning and standardisation to ensure consistency and quality. Next, our NLP algorithms annotate and extract relevant medical concepts from unstructured text. The structured data are then harmonised according to oncology-specific ontologies and stored in a searchable format, ready for analysis. Each of these steps is designed to ensure the integrity and utility of the data for research purposes (Figure 4).



**Figure 4.** The Consore data processing pipeline (ETEP).

### 2.7. The Role of Data Mining in Consore

Data mining plays a pivotal role in Consore's ability to transform raw healthcare data into actionable insights. Through advanced data mining techniques, Consore can identify patterns, trends, and correlations within large datasets that would be impossible to discern manually.

### 2.8. Performance of the Consore Tool

We employed sophisticated data mining and NLP techniques to process and analyse the vast and complex datasets. Specifically, the results presented in this study are calculated using a combination of probabilistic models, semantic analysis, and machine learning algorithms tailored to understand and extract meaningful patterns from oncological data. The choice of these methods was driven by their proven effectiveness in similar contexts and their suitability for the specific challenges presented by cancer data. Recall, precision, and F1 scores were used to determine the Consore effectiveness in patients with unknown primary sites of cancer [16]. Recall was defined as the number of true positives (TP) over the number of true positives and false negatives (TP + FN), and precision as the number of true positives (TP) over the number of true positives and false positives (TP + FP). F1-score combined the two competing metrics as the harmonic mean of precision and recall ( $2 \times \text{Recall} \times \text{Precision} / (\text{recall} + \text{precision})$ ). An F1 score between 0.6 and 0.8 was considered as acceptable, a score between 0.8 and 0.9 as excellent, and more than 0.9 as outstanding [17].

## 3. Results

Consore is a software deployed within eleven major cancer centres in France (Figure 5).

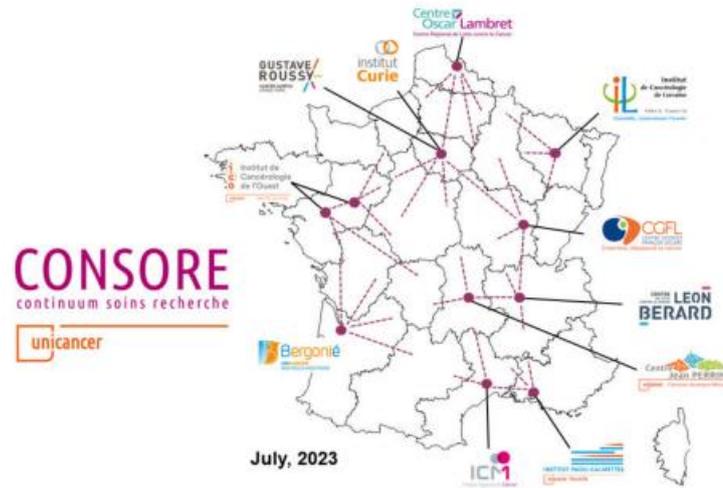


Figure 5. The Consore network in France (July 2023).

The following table (Table 1) summarises the number of patients taken care of and whose data are included in Consore. This is to help represent the volume of data our software deals with.

Table 1. Overview of data volumes in the different Consore data warehouses (\* February 2023; \*\* August 2023).

French Cancer Centres	Nb of Patients	Nb of Patients with at Least One Cancer	Nb of Patients with a Metastatic Relapse	Nb of Medical Records
Institut Curie *	572,421	280,924	95,025	13,431,874
Centre Léon Bérard *	359,634	207,657	85,210	18,711,561
Institut Paoli-Calmettes *	347,415	136,500	43,767	4,464,580
Gustave Roussy *	399,665	237,132	96,074	12,856,023
Institut de Cancérologie de l'Ouest	N/A (deployment in progress)	N/A	N/A	
Centre Oscar Lambret *	182,436	118,506	57,784	5,865,404
Institut du Cancer de Montpellier *	176,257	79,601	34,138	3,401,825
Centre Georges-François Leclerc *	282,948	79,592	36,635	3,207,721
Centre Jean Perrin *	397,179	124,080	44,548	2,776,005
Institut Bergonié *	285,129	153,589	52,290	3,806,476
Institut de Cancérologie de Lorraine **	247,869	63,350	19,105	1,096,485

The difference between the enumeration of patients and those with at least a cancer disease is due to the inclusion into the Consore of data of patients who have benign tumors or those who came into a centre for clinical tests that concluded an absence of cancerous disease.

### 3.1. Cancer of Unknown Primary

Cancers of unknown primary (CUP) are metastatic cancers for which a diagnostic work-up fails to identify the site of origin at the time of diagnosis and account for <5% of all cancers. It is a rare disease and often poorly documented in the EHR and for which the diagnosis is made by default, that is to say, when all the primary cancer sites have been eliminated, which can sometimes take several months.

### 3.2. Results at the “Centre Léon Bérard” (CLB)

After analysis of an “institutional” database and the Consore query, we have a total of 145 CUP at the “Centre Leon Berard”. The selection criteria used in Consore were as follows: patients initially diagnosed with de novo metastatic cancer and for whom the mention “unknown primary” was present in the electronic health record since 1 January 2010. The difficulty of this query lies in the fact that it is based both on a textual search and also on data structured by Consore (the dates of diagnosis and the metastatic stage). Consore offers data for 2577 patients, with 1 patient from the institutional database not found by Consore. Focusing only on cancer diagnoses between 1 January 2019 and 30 June 2021, we manually reviewed 121 electronic medical records. Concerning these 121 patients, 69 had a CUP while 52 patients had cancer whose primary was identified. The large number of false positives is linked to the period of diagnostic uncertainty which can last several months with cancers of unknown primary (the diagnosis of cancer of unknown primary being ultimately excluded when a primary tumor is identified). So, over this period, Consore found 69 additional diagnoses but detected at the same time 52 false positives.

To assess the performance, recall, precision, and F1 scores were calculated as follows:

- o Recall = 99%;
- o Precision = 57%;
- o F1-score = 0.66.
- o Calculation of inverse recall is not possible because manual control of all EMRs to identify true negatives is not possible.

### 3.3. Results at the “Institut Curie” (IC)

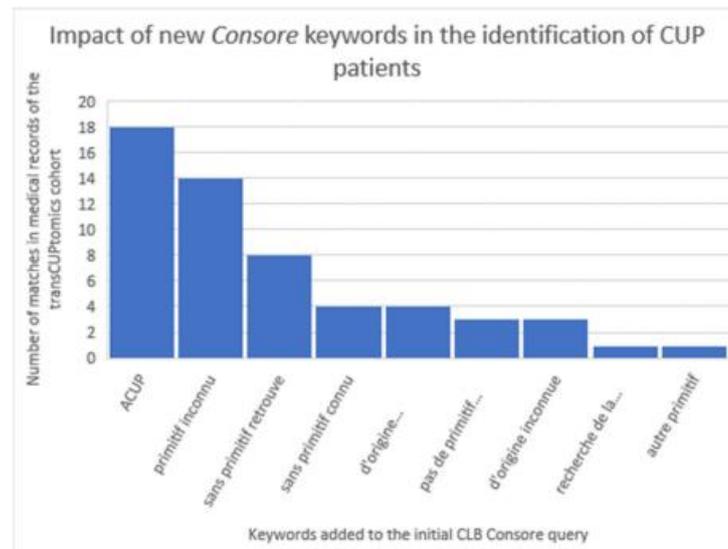
Based on the Consore query first designed at the “Centre Léon Bérard”, we identified a selection of 133 CUP at Institut Curie. The primary comparison with the institutional TransCUPtomics [18] study (48 CUP patients) showed the identification of only eight patients (17%). This poor result is mainly due to the initial criteria: in the TransCUPtomics study, 15 patients were diagnosed before 2010 and 33 patients had a metastatic relapse after the initial diagnosis. However, there was also a lack of keywords to properly identify CUP patients in Consore. In the second step, we optimised the Consore query by adding the following list of French keywords: “ACUP”, “primitif inconnu”, “de primitif inconnu”, “sans primitif retrouvé”, “sans primitif connu”, “d’origine indéterminée”, “pas de primitif retrouvé”, “d’origine inconnue”, “recherche de la tumeur primitive”, and “autre primitif” (Figure 6).

With this new query, we identified 2871 CUP patients on the overall database where we retrieved 45 of the 48 TransCUPtomics patients (94%): 2 patients remained not found because of a lack of EHRs (less than five documents available), 1 patient had a CUP status unclear with minimal description in the EHR. In order to assess the positive predictive value (PPV), we reviewed a sample of 119 patients diagnosed between 1 January 2019 and 30 June 2021. Concerning these 119 patients, 58 had a CUP while 26 patients had cancer whose primary was identified (false positives linked to the period of diagnostic uncertainty). So, over this period, Consore found 58 additional diagnoses but detected at the same time 61 false positives.

To assess the performance, recall, precision, and F1 scores were calculated as follows:

- o Recall = 94%;
- o Precision = 56%;
- o F1-score = 0.7.

- o Calculation of inverse recall is not possible because manual control of all EMRs to identify true negatives is not possible.



**Figure 6.** Impact of new Consore keywords in the identification of CUP patients at the “Institut Curie” (based on the initial query provided by the “Centre Léon Bérard”).

#### 4. Discussion

Considering the growing impact of RWD on clinical practice and research, the development of digital solutions to gather and use such data becomes essential. Beyond the description of this innovative tool, our work underlines the major role of collaborative efforts in constructing a federated technical architecture and agreeing on a unified data model.

With the creation of the OSIRIS model, French cancer centres have laid down a foundation of a minimal data set, which serves as an essential starting point for any collaborative cancer research. Consore, to date, has facilitated numerous research projects on large cohorts of cancer patients, including timely studies on topics such as immunotherapy or COVID-19 [19]. The tool’s role in RWD research has been bolstered through collaboration with the Health Data Hub [20] and through a project initiative aimed at cross-referencing Consore-provided data with data from the national health data system [21]. A dialogue has also been initiated to foster communication between this data model and international initiatives, such as OMOP [22].

Numerous French and international consortiums are aiming to structure information within medical records to facilitate their reuse for research purposes. Examples include Dr Warehouse and the EHOP warehouse in France, and CancerLinq [23] and FLATIRON [24] in the United States. In this ecosystem, Consore stands out as one of the few solutions dedicated to oncology with a federated architecture, employing natural language processing.

However, this project is not without limitations. While the federated architecture is a strength, it also brings some issues. Each cancer centre maintains its own EHR, which contains heterogeneous data sources in different formats and varying data quality levels. Although the OSIRIS model allows data format standardisation, quality variability remains a challenge that must be acknowledged, quantified, and considered in the analyses and

outcomes of multicentre projects. The question of completeness and quality of the data source as well as the results persist for each research work.

Another identified limitation deals with the common data model, which relies on primary tumor identification. While suitable for most solid tumors, such as breast or lung cancer, it presents more challenges and therefore errors for haematological cancers, sarcomas, and skin cancers. For these types of neoplastic diseases, the histological type is indeed more critical than the primary tumor location. Efforts are underway to improve these results.

As an expert tool, Consore is dedicated to oncology and its NLP algorithms have been exclusively trained on French language-based medical reports. A wider dissemination of Consore at an international level or for other chronic diseases (such as chronic obstructive pulmonary disease or chronic renal failure) would require substantial modifications such as the development of an English version or significant data model transformations.

The evolution of Consore is an ongoing journey. We are exploring enhancements such as incorporating more advanced machine learning models (from CNN to LLM such as BERT and GPT), expanding our data sources to include genomic and radiotherapy dosimetry data, and improving our algorithms for even better performance and accuracy. We also plan to extend our collaborations internationally, aiming to make Consore a versatile tool for global cancer research communities.

Recent advancements in NLP have significantly enhanced the ability to extract and analyse complex information from EHRs, a critical component of healthcare research and delivery. As outlined in various studies, the application of advanced neural networks and deep learning approaches, such as those discussed by Assale et al., has considerably outperformed traditional methods, enabling more accurate interpretation of unstructured medical text [25]. The development of large language models like GatorTron demonstrates the potential of NLP to improve clinical tasks and data analysis significantly, as evidenced by improvements in various NLP tasks [26]. Moreover, the systematic review of clinical text data in machine learning highlights the capability of NLP to unlock valuable clinical narratives for extensive analysis [27], while other studies emphasise the suitability of various deep learning algorithms for EHR applications [28]. A recent study illustrated the potential of advanced NLP in clinical pharmacology. This highlights the technology's capability to enhance data extraction and analysis, underscoring the transformative impact NLP could have on clinical trial methodologies and drug development efficiency [29]. Together, these advancements underscore the growing importance and effectiveness of NLP in enhancing the accessibility and utility of healthcare data, thereby supporting more informed and efficient research and clinical decision making.

The previously highlighted limitations suggest several potential areas for future enhancement. Special emphasis will be placed on improving the comprehensiveness and quality of the results, as well as bridging the data model into the OMOP-CDM format (Observational Medical Outcomes Partnership—Common Data Model) to facilitate international engagement. The pivotal aspect, thus far, revolves around the update on data quality. Despite our awareness of the inherent constraints of Real-World Data (RWD), we have established a dedicated working group to systematically assess this quality and enhance the overall robustness of the results.

## 5. Conclusions

Consore stands as a powerful tool dedicated to oncology and is capable of modelling patients' neoplastic histories by structuring data from EHRs. Despite the discussed limitations, Consore has already demonstrated its potential in accelerating the identification of patient cohorts and the implementation of research projects. With its federated architecture and the use of a common data model, Consore is playing a key role in the development of multicentric projects in the field of oncology at a national level. The next steps will aim to enhance interoperability between Consore and other international networks as well

as the development of next-generation NLP algorithms based on large language models (LLM) [30].

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph21020189/s1>, Figure S1: Architecture that integrates advanced NLP techniques with probabilistic models and machine learning algorithms; Table S1: Comparison between Consore and other french initiatives.

**Author Contributions:** Writing—original draft, J.G., A.N., F.J. and P.H.; Writing—review and editing, L.T., M.D., F.B., S.T., E.D., M.-C.L.D., X.D., A.J., I.E.-S., H.C., M.L.M., F.L., J.R., O.K., F.C., A.G., Y.L., A.B. and A.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This project received special support from grant ANR-10-EQPX-03 (Equipex), Inca-DGOS-4654 (SiRIC), and INCa-DGOS-Inserm\_12554 (SiRIC).

**Institutional Review Board Statement:** This national federated infrastructure was authorised in November 2016 (N°2016-331) by the French regulatory authorities (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL). Each study which requires data access on Consore needs to be granted by each local Institutional Review Boards involved and it remains essential to inform patients individually.

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived as this statistical analysis was only performed in order to do a technical and qualitative assessment of Consore's performance. No data has been analysed to produce medico-scientific outcomes.

**Acknowledgments:** We thank the ICGEx team (Institut Curie) and the SiRIC-Curie program for their commitment.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Ferlay, J.; Ervik, M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available online: <https://go.iarc.fr/today> (accessed on 15 November 2023).
2. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* **2022**, *12*, 31–46. [CrossRef] [PubMed]
3. Lainé, A.; Hanvic, B.; Ray-Coquard, I. Importance of guidelines and networking for the management of rare gynecological cancers. *Curr. Opin. Oncol.* **2021**, *33*, 442–446. [CrossRef] [PubMed]
4. Wilke, R.A.; Berg, R.L.; Peissig, P.; Kitchner, T.; Sijercic, B.; McCarty, C.A.; McCarty, D.J. Use of an electronic medical record for the identification of research subjects with diabetes mellitus. *Clin. Med. Res.* **2007**, *5*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
5. Hersh, W.R.; Weiner, M.G.; Embi, P.J.; Logan, J.R.; Payne, P.R.; Bernstam, E.V.; Lehmann, H.P.; Hripcsak, G.; Hartzog, T.H.; Cimino, J.J.; et al. Caveats for the use of operational electronic health record data in comparative effectiveness research. *Med. Care* **2013**, *51*, S30. [CrossRef] [PubMed]
6. Wilkinson, M.; Dumontier, M.; Aalbersberg, I.; Appleton, G.; Axton, M.; Baak, A.; Blomberg, N.; Boiten, J.W.; da Silva Santos, L.B.; Bourne, P.E.; et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci. Data* **2016**, *3*, 160018. [CrossRef] [PubMed]
7. Guérin, J.; Laizet, Y.; Le Texier, V.; Chanas, L.; Rance, B.; Koepfel, F.; Lion, F.; Gourgou, S.; Martin, A.L.; Tejada, M.; et al. OSIRIS: A Minimum Data Set for Data Sharing and Interoperability in Oncology. *JCO Clin. Cancer Inform.* **2021**, *5*, 256–265. [CrossRef]
8. Warden, R. Impact of caBIG on the European cancer community. *Ecancermedicalscience* **2011**, *5*, 225. [PubMed]
9. Murphy, S.; Weber, G.; Mendis, M.; Gainer, V.; Chueh, H.; Churchill, S.; Kohane, I. Serving the enterprise and beyond with informatics for integrating biology and the bedside (i2b2). *J. Am. Med. Assoc.* **2010**, *303*, 124–130. [CrossRef]
10. Canuel, V.; Rance, B.; Avillach, P.; Degoulet, P.; Burgun, A. Translational research platforms integrating clinical and omics data: A review of publicly available solutions. *Brief. Bioinform.* **2015**, *16*, 280–290. [CrossRef]
11. Madec, J.; Bouzillé, G.; Riou, C.; Van Hille, P.; Merour, C.; Artigny, M.L.; Delamarre, D.; Raimbert, V.; Lemordant, P.; Cuggia, M. eHOP Clinical Data Warehouse: From a Prototype to the Creation of an Inter-Regional Clinical Data Centers Network. *Stud. Health Technol. Inform.* **2019**, *264*, 1536–1537.
12. Garcelon, N.; Neuraz, A.; Salomon, R.; Faoura, H.; Benoit, V.; Delapalme, A.; Munnich, A.; Burgun, A.; Rance, B. A clinician friendly data warehouse oriented toward narrative reports: Dr. Warehouse. *J. Biomed. Inform.* **2018**, *80*, 52–63. [CrossRef] [PubMed]
13. CCAM. Available online: <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/classification-commune-des-actes-medicaux-ccam> (accessed on 15 November 2023).

14. World Health Organization. *ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 2nd ed.; Tenth revision; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2004.
15. Fritz, A.; Percy, C.; Jack, A.; Shanmugaratnam, K.; Sobin, L.; Parkin, D.M.; Whelan, S. *International Classification of Diseases for Oncology*, 3rd ed.; First revision; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2013.
16. Fraser, A.; Marcu, D. Measuring Word Alignment Quality for Statistical Machine Translation. *Comput. Linguist.* **2007**, *33*, 293–303. [CrossRef]
17. Mandrekar, J.N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J. Thorac. Oncol.* **2010**, *5*, 1315–1316. [CrossRef] [PubMed]
18. Vibert, J.; Pierron, G.; Benoist, C.; Gruel, N.; Guillemot, D.; Vincent-Salomon, A.; Le Tourneau, C.; Livartowski, A.; Mariani, O.; Baulande, S.; et al. Identification of Tissue of Origin and Guided Therapeutic Applications in Cancers of Unknown Primary Using Deep Learning and RNA Sequencing (TransCUPtomics). *J. Mol. Diagn.* **2021**, *23*, 1380–1392. [CrossRef]
19. Heudel, P.; Favier, B.; Solodky, M.L.; Assaad, S.; Chaumard, N.; Tredan, O.; Bachelot, T.; Ray-Coquard, I.; Russias, B.; Fournier, M.L.; et al. Survival and risk of COVID-19 after SARS-CoV-2 vaccination in a series of 2391 cancer patients. *Eur. J. Cancer* **2022**, *165*, 174–183. [CrossRef] [PubMed]
20. Health Data Hub. Available online: <https://www.health-data-hub.fr/page/faq-english> (accessed on 15 November 2023).
21. Health Data Hub, UNIBASE Results. Available online: <https://www.health-data-hub.fr/annonce-laureats-unibase> (accessed on 15 November 2023).
22. OHDSI. Available online: <https://www.ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model/> (accessed on 15 November 2023).
23. CancerLinq. Available online: <https://www.cancerlinq.org/> (accessed on 15 November 2023).
24. Flatiron. Available online: <https://flatiron.com/> (accessed on 15 November 2023).
25. Li, I.; Pan, J.; Goldwasser, J.; Verma, N.; Wong, W.P.; Nuzumlal, M.Y.; Rosand, B.; Li, Y.; Zhang, M.; Chang, D.; et al. Neural Natural Language Processing for unstructured data in electronic health records: A review. *Comput. Sci. Rev.* **2022**, *46*, 100511. [CrossRef]
26. Yang, X.; Chen, A.; PourNejatian, N.; Shin, H.C.; Smith, K.E.; Parisien, C.; Compas, C.; Martin, C.; Costa, A.B.; Flores, M.G.; et al. A large language model for electronic health records. *npj Digit. Med.* **2022**, *5*, 194. [CrossRef] [PubMed]
27. Spasic, I.; Nenadic, G. Clinical Text Data in Machine Learning: Systematic Review. *JMIR Med. Inform.* **2020**, *8*, e17984. [CrossRef]
28. Hossain, E.; Rana, R.; Higgins, N.; Soar, J.; Barua, P.D.; Pisani, A.R. Natural Language Processing in Electronic Health Records in relation to healthcare decision-making: A systematic review. *Comput. Biol. Med.* **2023**, *155*, 106649. [CrossRef]
29. Hsu, J.C.; Wu, M.; Kim, C.; Vora, B.; Lien, Y.T.K.; Jindal, A.; Yoshida, K.; Kawakatsu, S.; Gore, J.; Jin, J.Y.; et al. Applications of Advanced Natural Language Processing for Clinical Pharmacology. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2023**. *early view*. [CrossRef]
30. Gilson, A.; Safranek, C.W.; Huang, T.; Socrates, V.; Chi, L.; Taylor, R.A.; Chartash, D. How Does ChatGPT Perform on the United States Medical Licensing Examination? The Implications of Large Language Models for Medical Education and Knowledge Assessment. *JMIR Med. Educ.* **2023**, *9*, e45312. [CrossRef]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

### 6.3.2. L'essai clinique DIVAPERF

Les soins infirmiers ont une place prépondérante dans la prise en charge des patients atteints de cancer. En effet, la plupart des traitements systémiques sont injectés par voie intraveineuse nécessitant la mise en place d'une voie veineuse périphérique. Or, le capital veineux précaire des patients atteints de cancer peut rendre cette procédure compliquée.

L'échelle A-DIVA (Adult Difficult IntraVenous Access) est un outil prédictif permettant d'identifier les patients ayant un accès veineux difficile. Elle est composée de 5 variables cotées 1 ou 0 et répartit les patients selon 3 niveaux de risque : faible (score 0-1), modéré (score 2-3), élevé (score  $\geq$  4) (van-Loon et al. 2019).

Le protocole DIVAPERF (NCT06062199) évalue l'impact de l'implémentation de l'échelle modifiée A-DIVA sur la réussite d'accès à un abord veineux dès la première tentative. Ce projet dont le CJP est promoteur, est lauréat de l'appel à projets Paramédical et Maïeutique du Groupement Interrégional pour la Recherche Clinique et l'Innovation en 2022.

Cette étude m'a permis d'approfondir mes connaissances en chefferie de projets en participant à la rédaction du protocole ainsi que la création de l'eCRF.

Mon travail sur ce projet a été valorisé dans l'article du protocole, disponible ci-dessous, soumis dans la revue BMC Cancer.

**The impact of implementing the modified A-DIVA scale on successful access to a venous line at first attempt: study protocol for a prospective multicentre trial**

Mélanie GODIVEAU\*, Judith PASSILDAS JAHANMOHAN, Mélanie CASILE, Emilie THIVAT, Alexia GIRO, Céleste PINARD, Ioana MOLNAR, Caroline JACQUET, Mede-Line COURTY, Florian DECOMBE, Hélène LAURENT, Marie-Agnès BOURG, Catherine ABRIAL, Xavier DURANDO, Lucie MADELAINE.

**\*Corresponding author**

Mélanie GODIVEAU

Division de la Recherche Clinique,

Centre Jean PERRIN,

58 rue Montalembert,

63011 Clermont-Ferrand, France.

Email : [Melanie.GODIVEAU@clermont.unicancer.fr](mailto:Melanie.GODIVEAU@clermont.unicancer.fr)

Phone : +334 73 27 80 05, Fax : +334 73 27 80 29

## Abstract

### Background

Peripheral venous line (PVL) insertion is crucial in nursing practice and is one of the primary routes for therapeutic administration. Despite its widespread use, this procedure can be challenging for patients with difficult venous access. The management of chronic or long-term pathologies and their associated therapies is directly conditioned by the success or failure of venous access. A Dutch study has developed a scoring system implementing criteria to predict the risk of failure of PVL insertion. This scoring system, derived from a two-phase study, identified clear predictive criteria for procedure success or failure, and demonstrated a direct correlation between the score and the probability of failure. This suggests the potential usefulness of implementing this system to improve initial patient assessment before PVL insertion.

### Methods

The present study will be conducted in two phases. First of all, an assessment of practices will be conducted. The investigator will obtain patient consent, compute the A-DIVA score before PVL insertion, and collect data using a questionnaire. In a second stage, training in the application of the A-DIVA scale will be provided. Following this, Registered Nurses (RNs) in the departments will apply the A-DIVA scale before any attempt to insert a PVL, recording the results and procedure details. Once the PVL is placed, the patients' pain scores will be recorded.

### Discussion

The hypothesis is that if a score predictive of procedure failure is obtained, it would influence the RNs' therapeutic approach. RNs would then opt for strategies to increase the likelihood of success, such as seeking assistance from a third party or envisaging the need to adopt an alternative venous access device. Overall, this approach would reduce the number of unsuccessful attempts, which are sources of pain and anxiety for patients. The preservation of venous access, achieved through an increased rate of first-attempt success, has significant implications for patient health and could serve as a hallmark of care quality.

### Trial registration

The DIVAPERF trial is an interventional study with few risks or constraints (Research involving the human person, category 2 (RIPH2)), registered on the ANSM registry (2023-A01480-45) on September 26, 2023. This study is also registered on ClinicalTrials.gov: NCT06062199. Protocol: version 2.0, December 18<sup>th</sup>, 2023.

**Keywords:** Peripheral venous access; A-DIVA Score; First attempt success; Pain evaluation

## 1. Background and aims of the study

The insertion of a peripheral venous line (PVL) is a central procedure in nursing practice. Alongside the oral route, it is the main therapeutic administration method[1]. Despite being common practice, it can be challenging for patients with a fragile venous system. The management of long-term or chronic diseases has a direct impact on the venous system. The widespread use of long-term intravenous devices (such as Picc-lines, port-a-cath, central catheters, etc.) has enhanced the range of treatments available for patients engaged in long-term care trajectories. However, these devices are not systematically used at the time of initial patient management, which can require frequent insertions of a PVL[2], [3]. Difficulties in PVL insertion can lead to the need for multiple attempts resulting in pain, anxiety, delayed care, and a potential exacerbation of the already fragile venous system[4].

Furthermore, the current recommendations regarding PVL insertion focus more on the quality of the insertion with respect to ensuring asepsis and preventing iatrogenic infections. The French Society for Hospital Hygiene (SFHH) discusses the type of device to use on the basis of the nature of the injected substance and treatment duration [5]. They refer to the MAGIC tool issued by the University of Michigan in the United States, developed in 2015, which aimed to develop recommendations on the use of PICCs in association with other venous access devices [6]. Moureau *et al.* mentions the use of an ultrasound-guided technique for patients with difficult venous access [7]. In France, this ultrasound-guided technique is virtually absent from nursing training. The insertion of a mid-line, for treatment durations of at least 7 days, has also been mentioned for these patients[5]. It can be added that the MAGIC tool is only used after a second insertion attempt has proved unsuccessful. It would be beneficial to anticipate this situation of failure so as to limit venous breaches and their consequences.

Van Loon *et al.* developed a tool to more efficiently identify difficult intravenous access upstream of the procedure, known as the A-DIVA scale. Five risk factors are identified (palpability of the target vein, visibility of the target vein, history of difficult peripheral intravenous cannulation, unplanned surgery, and a vein diameter of no more than 2 mm)[8]. Following this, a recent study conducted in the Netherlands on 3587 patients established a link between the state of the vein and insertion failure. They used a modified version of the A-DIVA scale with scores of 0 or 1 for each question. The participants included were adults, regardless of the indication for intravenous access, demographics, or medical history. This two-part study first established a connection between criteria for the state of the vein and the risk of failure. Criteria identified as determinant were used to create a "venous state" score. The data was then analysed to determine the success rate on the basis of the score. A clear link between the score and the risk of failure was established: the higher the A-DIVA score, the greater the risk of difficult intravenous access,  $p < 0.001$  [9]. In view of these findings, it seems interesting to assess the impact of implementing this scale prior to PVL insertion.

Preserving the vein quality by increasing first-attempt success is both a health objective for patients and a quality guarantee in the area of healthcare. This is why we intend to conduct this two-phase study with a control group, using the modified A-DIVA scale in order to determine whether establishing a predictive score for failure before any PVL placement improves venous access at the first attempt.

The hypothesis is that if a predictive score for failure is obtained, it could alter the therapeutic approach by Registered Nurses (RN), who would then opt for strategies aiming to increase the chances of success, such as seeking assistance or envisaging the indication for long-term intravenous device (LTID) insertion. This could result in a reduction in unsuccessful attempts, which generate pain and anxiety for patients.

## 2. Design and methods

### 2.1 Design

This is an interventional, multicentre, prospective study to be conducted in three sites in France. The intervention consists in the implementation of the A-DIVA score, with the idea that it could modify patient management for PVL placement. The study will be conducted in two phases (Fig 1): a first observational phase where the nurses will not be aware of the A-DIVA score but where the investigator will compute the score independently, and an experimental phase where the nurses will apply the A-DIVA score before patient management.



**Figure 1 : Study procedures**

*The study will be conducted in two phases: an observational phase during which the A-DIVA assessment is performed by the investigator, and unknown to the registered nurses; and an experimental phase, during which the A-DIVA assessment will be directly performed by the registered nurses.*

### 2.2 Coordination and participating institutions

The Centre Jean Perrin is the sponsor and is responsible for study coordination, submission, data management, monitoring, and statistical analysis.

The list of the study sites is available on <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062199>

### 2.3 Objectives and outcomes

#### 2.3.1 Primary objective and outcome measure

The main objective is to determine whether establishing a "venous state" score predictive of failure according to the A-DIVA scale prior to any insertion of a peripheral venous line (PVL) increases the success rate of first-attempt vascular access.

The primary outcome measure is the success rate for PVL insertion at first attempt in both groups (the group in which PVL insertion will be performed by RNs not trained in A-DIVA scoring and the group in which PVL insertion will be performed by RNs trained in A-DIVA scoring), expressed as the number of single attempts.

#### *2.3.2 Secondary objectives and outcome measures*

The secondary objectives are:

- To determine whether the implementation of the A-DIVA scale reduces the incidence of 3 or more attempts
- To determine whether the establishment of a venous state score predictive of failure according to the A-DIVA scale increases the use of visualization techniques, and resort to alternative devices and/or to a third party.
- To determine whether the implementation of the A-DIVA scale reduces iatrogenic pain.
- To determine whether the number of years of nursing experience influences first-attempt success and/or the impact of the use of the A-DIVA scale.
- To assess, in subgroups defined by the score obtained on the A-DIVA scale, whether the implementation of the scale has an impact on: obtaining venous access at first attempt, the number of attempts, the use of visualization techniques, resort to alternative devices and/or to a third party, and pain.

The outcomes of these objectives will be measured, including the total number of attempts, the use of visualization techniques or alternative devices and/or resort to third-party assistance, the pain score on the Numerical Rating Scale (NRS), the number of years of experience of the RNs since obtaining their diploma, and the A-DIVA score.

#### 2.4 Setting and eligibility criteria

This study will involve 200 patients divided into two groups: 70 patients in the first group and 130 in the second. The first group will undergo PVL insertion without the RN computing the A-DIVA score, while the second group will undergo insertion following the computation of the A-DIVA score.

The inclusion criteria are:

- male or female patients aged 18 or over included in a care program requiring PVL,
- adequate command of the French language,
- patient affiliated to a social security scheme,
- written, signed and dated informed consent.

The exclusion criteria are:

- patients lacking an upper limb or with a condition that contraindicates PVL placement on the upper limbs,
- patients treated in emergency setting,
- patients with a language barrier or a known significant cognitive or psychiatric disorder,
- patients under guardianship, curatorship, incarcerated or under legal protection,
- pregnant or breast-feeding women.

## 2.5 Intervention and participant timeline

The study will be conducted in two phases (an observational phase and an experimental phase), with two groups of patients.

The A-DIVA score requires responses to the 5 questions below [9]:

- *N°1: Is there a known history of difficult intravenous access?*
- *N°2: Are you expecting a failed first attempt or a difficult intravenous access?*
- *N°3: Is there an inability to identify a dilated vein by palpating the upper limb?*
- *N°4: Is there an inability to identify a dilated vein by visualizing the upper limb?*
- *N°5: Is the largest dilated vein less than 3 mm in diameter?*

This is an additive scoring system with 0 if the response is “no” and 1 if the response is “yes”. The total score thus ranges from 0 to 5 for low to high risk of failure.

In the observational phase, A-DIVA scores will be established by the investigator for 4 questions out of 5, and question N°2 will be collected from the RN performing the PVL. The RNs will not be informed of the result obtained, and will therefore carry out the procedure without using the tool. They will apply the procedure according to their own clinical judgment, based on their own experience. They will adopt non-dictated strategies (single or multiple attempts, calling on a colleague or specialized staff (anaesthetist...) if they deem it useful before or after the initial attempt.

In the second part of the study (experimental phase), the RNs will be trained in the use of the A-DIVA scale, and informed of the hypothesis of a link between the score and the risk of failure. Before inserting the peripheral venous line, the RNs will establish the A-DIVA score by answering the five questions. The score will indicate the chance to have a success at the first attempt in percentage (Score 0: 98% of chance to have a success at the first attempt; Score 1: 95% ; Score 2: 55% ; Score 3: 14% ; Score 4: 14% and Score 5 : 2%). The RNs will then decide on non-dictated strategies (single attempt, multiple attempts, appeal to a colleague or specialized staff (anaesthetist...)) as they deem useful and appropriate, before or after the initial attempt.

In each phase, the RNs' years of experience and the patients' report of pain during venepuncture (on a scale of 0 to 10) will be collected.

## 2.6 Sample Size

Sample size determination will be based on the following aspects: i) the usual success rate for first attempt PVL insertion in the study population is estimated to be 65%; ii) we expect the success rate for the first attempt at PVL insertion, after implementation of the scale, will increase to about 85%; iii) the number of RNs participating in the study will be around 60, with an intra-class correlation index  $\rho = 0.01$ , and each RN will intervene on approximately the same number of patients (the calculation of the number of patients being fairly robust to deviations from these latter assumptions).

A ratio of 1:2 between the control group (not using the A-DIVA scale) and the experimental group (using the A-DIVA scale) has been chosen in order to enable a better estimation of the first-attempt success rate for PVL insertions using the A-DIVA scale. To ensure a power of 80% to show an association between the implementation of the A-DIVA and the first-attempt success rate, at a significance level of 5%, we will need to include  $n = 60$  patients in the control group, and  $n = 120$  patients in the experimental group. In order to compensate for a potential attrition rate of approximately 10%, we plan to include  $n = 200$  patients in total (70 in the control group, and 130 in the experimental group).

An interim analysis will be conducted at the end of the observational phase (in the control group) to check the validity of the assumptions in the initial sample size calculation, including the success rate for the first attempt at PLV insertion in the control group, and other nuisance parameters. Consequently, the sample size can be adjusted accordingly. This interim analysis, being non-comparative and conducted before data collection in the experimental group, will not have an effect on the alpha risk.

## 2.7 Statistical analysis

The main analysis consists in comparing the success rates of the first attempt at PVL insertion between the two groups (control group "without implementation of the scale" and experimental group "with implementation of the scale"), using a mixed logistic regression model in order to take the caregiver effect into account.

In secondary analysis, we will also compare the two groups in terms of number of attempts per patient (without dichotomization), using, if the caregiver effect is negligible, a Poisson means test (if the data distribution warrants it), or the Wilcoxon-Mann-Witney test, or, if the caregiver effect is significant, a mixed linear regression model. To determine whether there is a difference between the groups in terms of the maximum number of repeated failures (3 or more attempts), a chi-squared test, or a mixed logistic regression model will be used. The percentages of patients undergoing alternative insertion techniques or devices replacing the PVL initially planned, or resorting to a specialized third-party professional, will be compared between the two groups using a chi-squared test or a mixed linear regression model. The assessment of pain will involve comparison of NRS pain scores between the two groups of patients, using a comparison of means test (Welch's t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney test, or mixed linear regression model, depending on the data distribution and the scale of the caregiver effect). To assess whether the number of years of nursing experience influences the number of attempts, and to assess the impact of the A-DIVA scale on the number of attempts, linear mixed-effect regression models with interaction will be used.

Subgroup analyses will also be performed according to the A-DIVA scores, if the sample size warrants it.

## 2.8 Data management and monitoring

All clinical data will be collected from the patients' medical records or obtained from patients during consultations. The data collected will be limited to the strict minimum required to meet the aims of the study:

- Establishing the A-DIVA score using the following questions: *Is there a known history of difficult intravenous access? ; Are you expecting a failed first attempt or a difficult intravenous access? ; Is there an inability to identify a dilated vein by palpating the upper limb? ; Is there an inability to identify a dilated vein by visualizing the upper limb? ; Is the largest dilated vein less than 3 millimetres in diameter?*
- Number of years of experience of the registered nurses
- Pain assessment using a numerical scale
- Month and year of birth
- Patients' gender
- Anthropomorphic data

- Analgesic use if any
- Indication for PVL

All data will be pseudonymized and treated as strictly confidential. The data will therefore remain on French territory at all stages. There are no plans to transfer data outside the EU.

Because data will be retrieved at the time of the intervention or up to the end of the day (or exceptionally after 3 days), no missing data is expected. However, if any data is missing, this will be described at the start of the analysis, after which it will be managed by partial elimination. It will not be included in the descriptive analysis and nor will it be included in the descriptive analysis of the study population. Inferential analyses will be of the "analysis of available cases" type.

Data will be remotely monitored regularly on the basis of the patient enrolment in the participating centre. Monitoring will be performed by a clinical research associate mandated by the Coordinator. The objectives will be to ensure the proper conduct of the study in each centre, and the recording of the data generated. Monitoring reports will ensure traceability. Source documents, defined as any original document or object used to prove the existence or accuracy of data or facts recorded during the clinical study, will be kept for 30 years by the investigator, or by the hospital in the case of hospital medical records.

#### 2.9 Trial status

The DIVAPERF trial has been recruiting patients since February 2024 and recruitment is expected to end in September 2024.

### 3. Discussion

The insertion of a peripheral venous line (PVL) is a common yet crucial procedure in nursing practice. It is one of the primary routes for administering medical treatments, whether short-term or long-term. However, despite its frequency, this procedure can be challenging and can lead to complications, particularly among patients with fragile venous systems. The consequences of failed PVL insertions are numerous, ranging from patient discomfort and anxiety to delays in care delivery and the potential exacerbation of the patients' already delicate venous condition.

To date, practices related to PVL insertions have varied widely among healthcare professionals. RNs often rely on their experience and clinical judgment to determine the best approach, as there is a lack of objective tools for predicting the risk of failure. For example, ultrasound-guided PVL insertions have been shown to be effective [10], and the multidisciplinary surgical intensive care unit at Poitiers University Hospital has introduced training for its nurses in ultrasound-guided PVL insertions. As a result, the nurses there have observed a substantial improvement in patient care [11]. However, these techniques are far from being standardized, which is why the use of a tool to guide healthcare professionals in their procedures could enhance overall patient care.

The study we intend to undertake aims to evaluate the impact of using the A-DIVA scale as a predictive tool for the risk of failure prior to PVL insertion. This scale, based on criteria related to the state of the venous system was developed to improve the success rate of first insertion attempts and to reduce

the number of unsuccessful attempts. It could provide clear guidance for RNs and contribute to a more standardized approach to PVL insertion.

More recently, Zingg *et al.* focused on the use of peripheral venous catheters and related complications. They underlined the need to use tools such as the A-DIVA scale in order to prevent infection resulting from peripheral intravenous catheters [12].

The underlying hypothesis is that obtaining a predictive score for the risk of failure could modify the clinical behaviour of RNs. They might be more inclined to use strategies aiming to increase their chances of success, such as opting for alternative venous access devices or calling on specialized healthcare providers. This approach could have a positive impact on the quality of care provided and reduce the pain and anxiety experienced by patients.

To summarise, the use of the A-DIVA scale offers promising prospects for improving PVL insertion practices. By providing RNs with an objective tool to assess the risk of failure, this scale could contribute to a more efficient, standardized approach to this common procedure.

#### 4. Abbreviations

A-DIVA - Assessment of the Difficulty of Intravenous Access

ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (national agency for the safety of medicines and health products)

NRS - Numerical Rating Scale

PVL - Peripheral Venous Line

RN - Registered Nurse

#### 5. Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study protocol obtained approval from the French Ethics Committee (Comité de protection des personnes Ile de France X) (ref 23.02845.000138) in September 2023. The study is conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and General Data Protection Regulations (GDPR). Written consent will be obtained from each patient by the investigator before any study-related assessment starts.

Availability of data and materials

Not applicable

The results will be published and posted on ClinicalTrial.gov

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Funding

The GIRCI (Clinical Research and Innovation Group Auvergne-Rhône-Alpes) will fund the study-related expenses through the Paramedical and Midwifery grant call of the GIRCI AURA 2022, including the personnel involved (investigators, Data Protection Officer, project manager, Clinical Research Associate, Clinical Research Coordinator, biostatistician).

#### Authors' contributions

Conception and design: XD, LM, JP, IM, MAB; Review of the study design and protocol: XD, LM, JP, IM, ET; Study coordination: XD, LM, JP, MG, MC; Acquisition of data and patient recruitment: LM, FD, MLC, CJ; Obtaining funding and supervision: XD, LM, JP, ET; Drafting the manuscript: MG; Review, adjustment and final approval of the manuscript: CA, AG, CP, XD, IM, JP, MC, HL, LM, MAB, MLC, FD, CJ

#### Acknowledgements

The authors would like to thank the Interregional Clinical Research and Innovation Group Auvergne-Rhône-Alpes (GIRCI AURA) for funding this study, thereby making a crucial contribution to the achievement of our research endeavours.

The authors would also like to acknowledge all participating centres, and especially the investigators, Mrs. Virginie HAUTE MAYOU and Mrs. Charline TAUREAU.

## 6. References

- [1] R. E. Helm, J. D. Klausner, J. D. Klemperer, L. M. Flint, et E. Huang, « Accepted but unacceptable: peripheral IV catheter failure », *J Infus Nurs*, vol. 38, n° 3, p. 189-203, 2015, doi: 10.1097/NAN.000000000000100.
- [2] M. Villalba-Nicolau, E. Chover-Sierra, C. Saus-Ortega, M. L. Ballestar-Tarín, P. Chover-Sierra, et A. Martínez-Sabater, « Usefulness of Midline Catheters versus Peripheral Venous Catheters in an Inpatient Unit: A Pilot Randomized Clinical Trial », *Nurs Rep*, vol. 12, n° 4, p. 814-823, oct. 2022, doi: 10.3390/nursrep12040079.
- [3] V. Chopra, J. C. O'Horo, M. A. M. Rogers, D. G. Maki, et N. Safdar, « The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis », *Infect Control Hosp Epidemiol*, vol. 34, n° 9, p. 908-918, sept. 2013, doi: 10.1086/671737.
- [4] V. Chopra, S. A. Flanders, et S. Saint, « The problem with peripherally inserted central catheters », *JAMA*, vol. 308, n° 15, p. 1527-1528, oct. 2012, doi: 10.1001/jama.2012.12704.
- [5] SF2H, *Prévention des infections liées aux cathéters périphériques vasculaires et sous-cutanés*, vol. XXVII. in *Recommandations Hygiènes*, no. 2, vol. XXVII. 2019. Consulté le: 16 octobre 2023. [En

- ligne]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/prevention-des-infections-liees-aux-catheters-peripheriques-vasculaires-et-sous-cutanes-mai-2019.html>
- [6] N. Moureau et V. Chopra, « Indications for peripheral, midline and central catheters: summary of the MAGIC recommendations », *Br J Nurs*, vol. 25, n° 8, p. S15-24, mai 2016, doi: 10.12968/bjon.2016.25.8.S15.
- [7] V. Chopra *et al.*, « The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): Results From a Multispecialty Panel Using the RAND/UCLA Appropriateness Method », *Ann Intern Med*, vol. 163, n° 6 Suppl, p. S1-40, sept. 2015, doi: 10.7326/M15-0744.
- [8] F. H. J. van Loon, L. A. P. M. Puijn, S. Houterman, et A. R. A. Bouwman, « Development of the A-DIVA Scale: A Clinical Predictive Scale to Identify Difficult Intravenous Access in Adult Patients Based on Clinical Observations », *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, n° 16, p. e3428, avr. 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000003428.
- [9] F. H. J. Van Loon *et al.*, « The Modified A-DIVA Scale as a Predictive Tool for Prospective Identification of Adult Patients at Risk of a Difficult Intravenous Access: A Multicenter Validation Study », *J Clin Med*, vol. 8, n° 2, p. 144, janv. 2019, doi: 10.3390/jcm8020144.
- [10] M. Gottlieb, T. Sundaram, D. Holladay, et D. Nakitende, « Ultrasound-Guided Peripheral Intravenous Line Placement: A Narrative Review of Evidence-based Best Practices », *West J Emerg Med*, vol. 18, n° 6, p. 1047-1054, oct. 2017, doi: 10.5811/westjem.2017.7.34610.
- [11] G. Batiot *et al.*, « Formation infirmière sur la pose de voie veineuse périphérique sous échographie », *Anesthésie & Réanimation*, vol. 1, p. A313-A314, sept. 2015, doi: 10.1016/j.anrea.2015.07.497.
- [12] W. Zingg *et al.*, « Best practice in the use of peripheral venous catheters: A scoping review and expert consensus », *Infect Prev Pract*, vol. 5, n° 2, p. 100271, févr. 2023, doi: 10.1016/j.infpip.2023.100271.

### 6.3.3. L'enseignement

Tout au long de ma thèse, j'ai eu l'opportunité de dispenser plusieurs cours dans le Master Ingénierie pour la santé et le médicament, parcours Diagnostic Biomédical de l'UCA.

J'ai débuté par un cours sur l'utilisation de la plateforme ConSoRe en Master 2. Ce cours a été reconduit pour les 3 années de ma thèse.

J'ai également présenté les différents métiers de la recherche clinique aux Master 2 pendant les années scolaires 2022-2023 et 2023-2024.

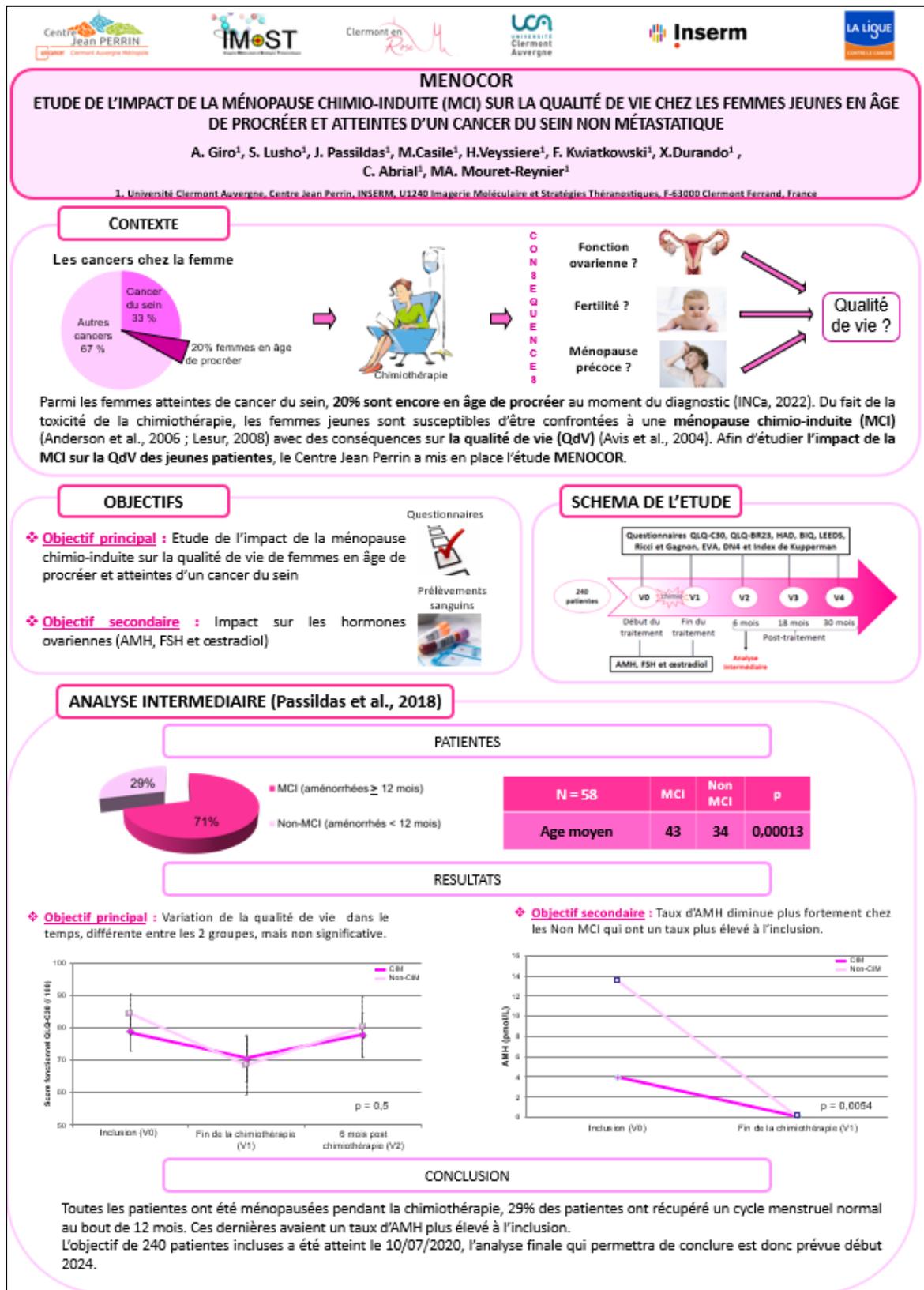
Enfin, lors de ma troisième année de thèse j'ai donné un cours concernant les différentes phases en recherche clinique ainsi que les acteurs des essais cliniques au Master 1.

L'enseignement est un exercice complexe nécessitant une préparation minutieuse. Adapter l'explication des concepts à un public non spécialiste en vulgarisant est essentiel pour assurer une compréhension générale. La vulgarisation est difficile mais indispensable dans ce cadre-là, en particulier dans le domaine scientifique. Cette opportunité de partager ses connaissances est enrichissante et offre de nouvelles perspectives ainsi qu'une évolution dans la manière d'aborder son sujet.

Ayant déjà eu l'occasion d'enseigner par le passé, c'est avec plaisir que j'ai renouvelé cette expérience au sein de l'UCA. Cette activité m'a beaucoup apporté tant sur le plan personnel que professionnel. Elle permet de se remettre en question et de sortir de sa zone de confort en s'adaptant aux besoins spécifiques des étudiants. D'un point de vue professionnel, enseigner permet d'approfondir sa compréhension du domaine et de renforcer ses compétences pédagogiques et de communication.

## 6.4. Annexe n° 4 : Communication scientifique

Le poster de l'étude MENOCOR présenté aux journées Clermont en Rose organisées par la ville de Clermont Ferrand en octobre 2022 et 2023.



## 7. Références

- Aaronson, N. K., S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. J. Duez, A. Filiberti, et al. 1993. « The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology ». *Journal of the National Cancer Institute* 85(5): 365-76. doi:10.1093/jnci/85.5.365.
- Abrial, C., F. Penault-Llorca, R. Delva, P. Bougnoux, B. Leduc, M-A. Mouret-Reynier, D. Mery-Mignard, et al. 2005. « High Prognostic Significance of Residual Disease after Neoadjuvant Chemotherapy: A Retrospective Study in 710 Patients with Operable Breast Cancer ». *Breast Cancer Research and Treatment* 94(3): 255-63. doi:10.1007/s10549-005-9008-8.
- ACOG Committee. 2019. « Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 793 ». *Obstetrics and Gynecology* 134(6): e143-49. doi:10.1097/AOG.0000000000003562.
- Akram, M., M. Iqbal, M. Daniyal, et A. U. Khan. 2017. « Awareness and Current Knowledge of Breast Cancer ». *Biological Research* 50(1): 33. doi:10.1186/s40659-017-0140-9.
- Al-Bakir, M., et H. Gabra. 2014. « The Molecular Genetics of Hereditary and Sporadic Ovarian Cancer: Implications for the Future ». *British Medical Bulletin* 112(1): 57-69. doi:10.1093/bmb/ldu034.
- Alex, A. 2020. « Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation ». In *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation, Advances in Experimental Medicine and Biology*, éd. S. Alipour et R. Omranipour. Cham: Springer International Publishing, 3-7. doi:10.1007/978-3-030-41596-9\_1.
- Alimirzaie, S., M. Bagherzadeh, et M. R. Akbari. 2019. « Liquid Biopsy in Breast Cancer: A Comprehensive Review ». *Clinical Genetics* 95(6): 643-60. doi:10.1111/cge.13514.
- Allemani, C., T. Matsuda, V. di-Carlo, R. Harewood, M. Matz, M. Nikšić, A. Bonaventure, et al. 2018. « Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000–2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3) ». *Lancet (London, England)* 391(10125): 1023-75. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- Al-Wiswasy, M., M. Al-Balas, R. Al-Saffar, et H. Al-Balas. 2021. « Primary Stromal Sarcoma of Breast: A Case Report and Literature Review ». *Breast Disease* 40(3): 199-205. doi:10.3233/BD-201012.
- Amat, S., P. Bougnoux, F. Penault-Llorca, F. Fétissof, H. Curé, F. Kwiatkowski, J-L. Achard, et al. 2003. « Neoadjuvant Docetaxel for Operable Breast Cancer Induces a High Pathological Response and Breast-Conservation Rate ». *British Journal of Cancer* 88(9): 1339-45. doi:10.1038/sj.bjc.6600916.
- Anastasiadi, Z., G. D. Lianos, E. Ignatiadou, H. V. Harissis, et M. Mitsis. 2017. « Breast Cancer in Young Women: An Overview ». *Updates in Surgery* 69(3): 313-17. doi:10.1007/s13304-017-0424-1.
- Anderson, R. A., M. Rosendahl, T. W. Kelsey, et D. A. Cameron. 2013. « Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer ». *European Journal of Cancer* 49(16): 3404-11. doi:10.1016/j.ejca.2013.07.014.

- d'Andrea, A. D. 2018. « Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/science/article/pii/S1568786418301861?via%3Dihub> (19 juin 2024).
- Araki, K., Y. Ito, I. Fukada, K. Kobayashi, Y. Miyagawa, M. Imamura, A. Kira, et al. 2018. « Predictive impact of absolute lymphocyte counts for progression-free survival in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer treated with pertuzumab and trastuzumab plus eribulin or nab-paclitaxel ». *BMC Cancer* 18(1): 982. doi:10.1186/s12885-018-4888-2.
- Asano, Y., S. Kashiwagi, W. Goto, K. Kurata, S. Noda, T. Takashima, N. Onoda, et al. 2016. « Tumour-Infiltrating CD8 to FOXP3 Lymphocyte Ratio in Predicting Treatment Responses to Neoadjuvant Chemotherapy of Aggressive Breast Cancer ». *The British Journal of Surgery* 103(7): 845-54. doi:10.1002/bjs.10127.
- Baek, S. Y., W. C. Noh, S-H. Ahn, H-A. Kim, J. M. Ryu, S. Il Kim, E-G. Lee, et al. 2023. « Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer After Chemotherapy: An 8-Year Follow-Up of the ASTRRA Trial ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 41(31): 4864-71. doi:10.1200/JCO.23.00557.
- Bailleux, C., D. Chardin, J. Gal, J-M. Guigonis, S. Lindenthal, F. Graslin, L. Arnould, et al. 2023. « Metabolomic Signatures of Scarff–Bloom–Richardson (SBR) Grade in Non-Metastatic Breast Cancer ». *Cancers* 15(7): 1941. doi:10.3390/cancers15071941.
- Bakker, M. F., S. V. de-Lange, R. M. Pijnappel, R. M. Mann, P. H. M. Peeters, E. M. Monninkhof, M. J. Emaus, et al. 2019. « Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue ». *New England Journal of Medicine* 381(22): 2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1903986.
- Bando, Y., T. Kobayashi, Y. Miyakami, S. Sumida, T. Kakimoto, Y. Saijo, et H. Uehara. 2021. « Triple-Negative Breast Cancer and Basal-like Subtype : Pathology and Targeted Therapy ». *The Journal of Medical Investigation* 68(3.4): 213-19. doi:10.2152/jmi.68.213.
- Banys-Paluchowski, M., T. Kühn, Y. Masannat, I. Rubio, J. de-Boniface, N. Ditsch, G. K. Cakmak, et al. 2023. « Localization Techniques for Non-Palpable Breast Lesions: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the MELODY Study (EUBREAST-4/iBRA-NET, NCT 05559411) ». *Cancers* 15(4): 1173. doi:10.3390/cancers15041173.
- Barzaman, K., J. Karami, Z. Zarei, A. Hosseinzadeh, M. H. Kazemi, S. Moradi-Kalbolandi, E. Safari, et L. Farahmand. 2020. « Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments ». *International Immunopharmacology* 84: 106535. doi:10.1016/j.intimp.2020.106535.
- Baselga, J., M. Campone, M. Piccart, H. A. Burris, H. S. Rugo, T. Sahmoud, S. Noguchi, et al. 2012. « Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer ». *The New England journal of medicine* 366(6): 520-29. doi:10.1056/NEJMoa1109653.
- Basu, A. K. 2018. « DNA Damage, Mutagenesis and Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 19(4): 970. doi:10.3390/ijms19040970.
- Bates, J. P., R. Derakhshandeh, L. Jones, et T. J. Webb. 2018. « Mechanisms of immune evasion in breast cancer ». *BMC Cancer* 18: 556. doi:10.1186/s12885-018-4441-3.

- Bell, R. J. 2020. « Mammographic Density and Breast Cancer Screening ». <https://www-tandfonline-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/epdf/10.1080/13697137.2020.1785418?needAccess=true> (3 janvier 2024).
- Benveniste, M. F., D. Gomez, B. W. Carter, S. L. Cuellar, G. S. Shroff, A. P. A. Benveniste, E. G. Odisio, et E. M. Marom. 2019. « Recognizing Radiation Therapy–Related Complications in the Chest ». doi:10.1148/rg.2019180061.
- Bidstrup, P. E., J. Christensen, B. G. Mertz, N. Rottmann, S. O. Dalton, et C. Johansen. 2015. « Full article: Trajectories of distress, anxiety, and depression among women with breast cancer: Looking beyond the mean ». <https://www-tandfonline-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/full/10.3109/0284186X.2014.1002571> (10 juillet 2024).
- Böcker, W., D. Hungermann, et T. Decker. 2009. « Anatomie der Brustdrüse ». *Der Pathologe* 30(1): 6-12. doi:10.1007/s00292-008-1102-3.
- Bodewes, F. T. H., A. A. van Asselt, M. D. Dorrius, M. J. W. Greuter, et G.H. de Bock. 2022. « Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis ». *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology* 66: 62-68. doi:10.1016/j.breast.2022.09.007.
- de-Boer, M. C., E. A. Wörner, D. Verlaan, et P. A. M. van-Leeuwen. 2017. « The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer ». *Clinical Breast Cancer* 17(4): 272-78. doi:10.1016/j.clbc.2017.01.006.
- Bonotto, M., L. Gerratana, E. Poletto, P. Driol, M. Giangreco, S. Russo, A. M. Minisini, et al. 2014. « Measures of Outcome in Metastatic Breast Cancer: Insights from a Real-World Scenario ». *The Oncologist* 19(6): 608-15. doi:10.1634/theoncologist.2014-0002.
- Borri, F., et A. Granaglia. 2021. « Pathology of triple negative breast cancer ». *Seminars in Cancer Biology* 72: 136-45. doi:10.1016/j.semancer.2020.06.005.
- Bouhassira, D., N. Attal, H. Alchaar, F. Boureau, B. Brochet, J. Bruxelle, G. Cunin, et al. 2005. « Comparison of Pain Syndromes Associated with Nervous or Somatic Lesions and Development of a New Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4) ». *Pain* 114(1-2): 29-36. doi:10.1016/j.pain.2004.12.010.
- Boykoff, N., M. Moieni, et S. K. Subramanian. 2009. « Confronting Chemobrain: An in-Depth Look at Survivors' Reports of Impact on Work, Social Networks, and Health Care Response ». *Journal of Cancer Survivorship* 3(4): 223-32. doi:10.1007/s11764-009-0098-x.
- Brady, M. J., D. F. Cella, F. Mo, A. E. Bonomi, D. S. Tulsky, S. R. Lloyd, S. Deasy, M. Cobleigh, et G. Shiimoto. 1997. « Reliability and Validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast Quality-of-Life Instrument ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 15(3): 974-86. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.974.
- Bredart, A., A. Swaine-Verdier, et S. Dolbeault. 2007. « Traduction/adaptation française de l'échelle "Body Image Scale" (BIS) évaluant la perception de l'image du corps chez des femmes atteintes de cancer du sein ». *Psycho-Oncologie* 1(1): 24-30. doi:10.1007/s11839-007-0001-9.
- Brenton, J. D., L. A. Carey, A. A. Ahmed, et C. Caldas. 2016. « Molecular Classification and Molecular Forecasting of Breast Cancer: Ready for Clinical Application? ». *Journal of Clinical Oncology*. doi:10.1200/JCO.2005.03.3845.

- Burstein, H. J., K. Polyak, J. S. Wong, S. C. Lester, et C. M. Kaelin. 2004. « Ductal Carcinoma in Situ of the Breast ». *New England Journal of Medicine* 350(14): 1430-41. doi:10.1056/NEJMra031301.
- Cardoso, F., S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Zackrisson, et E. Senkus. 2019. « Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† ». *Annals of Oncology* 30(8): 1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173.
- Cedars, M. I. 2022. « Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 107(6): 1510-19. doi:10.1210/clinem/dgac039.
- Cella, D. F., D. S. Tulsky, G. Gray, B. Sarafian, E. Linn, A. Bonomi, M. Silberman, et al. 1993. « The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: Development and Validation of the General Measure ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 11(3): 570-79. doi:10.1200/JCO.1993.11.3.570.
- Chagpar, A. B., B. K. Killelea, T. N. Tsangaris, M. Butler, K. Stavris, F. Li, X. Yao, et al. 2015. « A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer ». *New England Journal of Medicine* 373(6): 503-10. doi:10.1056/NEJMoa1504473.
- Chang, J-F., C-S. Huang, et R-F. Chang. 2020. « Automated Whole Breast Segmentation for Hand-Held Ultrasound with Position Information: Application to Breast Density Estimation ». *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 197: 105727. doi:10.1016/j.cmpb.2020.105727.
- Chen, D., T. Xu, S. Wang, H. Chang, T. Yu, Y. Zhu, et J. Chen. 2020. « Liquid Biopsy Applications in the Clinic ». *Molecular Diagnosis & Therapy* 24(2): 125-32. doi:10.1007/s40291-019-00444-8.
- Chen, H-L., M-Q. Zhou, W. Tian, K-X. Meng, et H-F. He. 2016. « Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database ». *PloS One* 11(10): e0165409. doi:10.1371/journal.pone.0165409.
- Chen, M., et H. Zhao. 2019. « Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection | Human Genomics | Full Text ». <https://humgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40246-019-0220-8> (16 juin 2024).
- Chen, W., W. Wei, L. Yu, Z. Ye, F. Huang, L. Zhang, S. Hu, et C. Cai. 2021. « Mammary Development and Breast Cancer: a Notch Perspective ». *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 26(3): 309-20. doi:10.1007/s10911-021-09496-1.
- Chen, Y., K. Chen, X. Xiao, Y. Nie, S. Qu, C. Gong, F. Su, et E. Song. 2016. « Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: a retrospective study ». *BMC Cancer* 16(1): 320. doi:10.1186/s12885-016-2352-8.
- Chen, Y-H., B. A. Hancock, J. P. Solzak, D. Brinza, C. Scafe, K. D. Miller, et M. Radovich. 2017. « Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA to Predict Recurrence in Triple-Negative Breast Cancer Patients with Residual Disease after Neoadjuvant Chemotherapy ». *npj Breast Cancer* 3(1): 1-6. doi:10.1038/s41523-017-0028-4.

- Chevallier, B., H. Roche, J. P. Olivier, P. Chollet, et P. Hurteloup. 1993. « Inflammatory Breast Cancer. Pilot Study of Intensive Induction Chemotherapy (FEC-HD) Results in a High Histologic Response Rate ». *American Journal of Clinical Oncology* 16(3): 223-28.
- Chippa, V., et H. Barazi. 2023. « Inflammatory Breast Cancer ». In *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564324/> (3 janvier 2024).
- Cho, U., H. S. Park, S. Y. Im, C. Y. Yoo, J. H. Jung, Y. J. Suh, et H. J. Choi. 2018. « Prognostic Value of Systemic Inflammatory Markers and Development of a Nomogram in Breast Cancer » éd. R. M. Lafrenie. *PLOS ONE* 13(7): e0200936. doi:10.1371/journal.pone.0200936.
- Chollet, P., C. Abrial, X. Durando, E. Thivat, O. Tacca, M-A. Mouret-Reynier, M. Leheurteur, et al. 2008. « A New Prognostic Classification after Primary Chemotherapy for Breast Cancer: Residual Disease in Breast and Nodes (RDBN) ». *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* 14(2): 128-32. doi:10.1097/PPO.0b013e31816bdea2.
- Chollet, P., S. Amat, H. Cure, M. de-Latour, G. Le-Bouedec, M.-A. Mouret-Reynier, J.-P. Ferriere, et al. 2002. « Prognostic Significance of a Complete Pathological Response after Induction Chemotherapy in Operable Breast Cancer ». *British Journal of Cancer* 86(7): 1041-46. doi:10.1038/sj.bjc.6600210.
- Choulli, F., H. A. Tafenzi, F. EL Hattimy, M. K. Choulli, et R. Belbaraka. 2024. « Chemotherapy-related adverse effects with anthracycline and taxane-containing regimens in patients with localized Breast cancer: a descriptive study ». *BMC Cancer* 24: 17. doi:10.1186/s12885-023-11616-5.
- Clarke, M., R. Collins, S. Darby, C. Davies, P. Elphinstone, V. Evans, J. Godwin, et al. 2005. « Effects of Radiotherapy and of Differences in the Extent of Surgery for Early Breast Cancer on Local Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials ». *Lancet (London, England)* 366(9503): 2087-2106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
- ClinicalTrials -. NCT04068623. « ClinicalTrials.gov PRS: Record Summary NCT04068623 ». <https://register.clinicaltrials.gov/prs/app/action/SelectProtocol?sid=S00093R0&selectaction=Edit&uid=U0000DNK&ts=11&cx=qsv4qf> (12 juillet 2024).
- ClinicalTrials.gov -. NCT04750889. « ClinicalTrials.gov PRS: Record Summary NCT04750889 ». <https://register.clinicaltrials.gov/prs/app/action/SelectProtocol?sid=S000AO5V&selectaction=Edit&uid=U0000DNK&ts=5&cx=beihh1> (12 juillet 2024).
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2012. « Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies ». *The Lancet. Oncology* 13(11): 1141-51. doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2019. « Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence ». *Lancet (London, England)* 394(10204): 1159-68. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
- Colotta, F., P. Allavena, A. Sica, C. Garlanda, et A. Mantovani. 2009. « Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability ». *Carcinogenesis* 30(7): 1073-81. doi:10.1093/carcin/bgp127.

- Coltman, C. E. 2017. « Effect of Aging on Breast Skin Thickness and Elasticity: Implications for Breast Support ». *Skin Research and Technology* 23(3): 303-11. doi:10.1111/srt.12335.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events -. (CTCAE). « Common Terminology Criteria for Adverse Events ». [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60) (17 juin 2024).
- Coombes, R. C., K. Page, R. Salari, R. K. Hastings, A. Armstrong, S. Ahmed, S. Ali, et al. 2019. « Personalized Detection of Circulating Tumor DNA Antedates Breast Cancer Metastatic Recurrence ». *Clinical Cancer Research* 25(14): 4255-63. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3663.
- Corbeau, I., W. Jacot, et S. Guiu. 2020. « Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer Patients: A Systematic Review ». *Cancers* 12(4): 958. doi:10.3390/cancers12040958.
- Cserni, G. 2020. « Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time ». *Pathologica* 112(1): 25-41. doi:10.32074/1591-951X-1-20.
- Cui, L., Y. Qin, X. Gao, J. Lu, L. Geng, L. Ding, Z. Qu, X. Zhang, et Z.-J. Chen. 2016. « Antimüllerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause ». *Fertility and Sterility* 105(2): 481-485.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.10.017.
- Culbertson, M. G., K. Bennett, C. M. Kelly, L. Sharp, et C. Cahir. 2020. « The psychosocial determinants of quality of life in breast cancer survivors: a scoping review ». *BMC Cancer* 20: 948. doi:10.1186/s12885-020-07389-w.
- Cupp, M. A., M. Cariolou, I. Tzoulaki, D. Aune, E. Evangelou, et A. J. Berlanga-Taylor. 2020. « Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cancer Prognosis: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies ». *BMC medicine* 18(1): 360. doi:10.1186/s12916-020-01817-1.
- DeNardo, D. G., P. Andreu, et L. M. Coussens. 2010. « Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity ». *Cancer Metastasis Reviews* 29(2): 309-16. doi:10.1007/s10555-010-9223-6.
- Denkert, C., G. von-Minckwitz, S. Darb-Esfahani, B. Lederer, B. I. Heppner, K. E. Weber, J. Budczies, et al. 2018. « Tumour-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis in Different Subtypes of Breast Cancer: A Pooled Analysis of 3771 Patients Treated with Neoadjuvant Therapy ». *The Lancet. Oncology* 19(1): 40-50. doi:10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
- Dent, R., W. M. Hanna, M. Trudeau, E. Rawlinson, P. Sun, et S. A. Narod. 2009. « Pattern of Metastatic Spread in Triple-Negative Breast Cancer ». *Breast Cancer Research and Treatment* 115(2): 423-28. doi:10.1007/s10549-008-0086-2.
- Derakhshan, F., et J. S. Reis-Filho. 2022. « Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer ». *Annual review of pathology* 17: 181-204. doi:10.1146/annurev-pathol-042420-093238.
- Dieci, M. V., M. C. Mathieu, V. Guarneri, P. Conte, S. Delaloge, F. Andre, et A. Goubar. 2015. « Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III

- randomized adjuvant breast cancer trials ». *Annals of Oncology* 26(8): 1698-1704. doi:10.1093/annonc/mdv239.
- Dillon, K. E., M. D. Sammel, M. Prewitt, J. P. Ginsberg, D. Walker, J. E. Mersereau, Y. Gosiengfiao, et C. R. Gracia. 2013. « Pre-Treatment AMH Determines Rate of Post-Therapy Ovarian Reserve Recovery: Acute Changes in Ovarian Reserve During and After Chemotherapy ». *Fertility and sterility* 99(2): 477-83. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.039.
- Dinapoli, L., G. Colloca, B. Di-Capua, et V. Valentini. 2021. « Psychological Aspects to Consider in Breast Cancer Diagnosis and Treatment ». *Current Oncology Reports* 23(3): 38. doi:10.1007/s11912-021-01049-3.
- Dunlop, C. E., et R. A. Anderson. 2015. « Uses of anti-Müllerian hormone (AMH) measurement before and after cancer treatment in women ». *Maturitas* 80(3): 245-50. doi:10.1016/j.maturitas.2014.12.005.
- Duraes, M., G. Rathat, S. Bringer-Deutsch, N. Ranisavljevic, S. Brouillet, C. Defez-Fougeron, et C. Duflos. 2022. « Fertility preservation in patients of childbearing age treated for breast cancer: A nationwide cohort study ». *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology* 64: 121-26. doi:10.1016/j.breast.2022.05.006.
- Durosini, I., S. Triberti, L. Savioni, V. Seabri, et G. Pravettoni. 2022. « The Role of Emotion-Related Abilities in the Quality of Life of Breast Cancer Survivors: A Systematic Review ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(19): 12704. doi:10.3390/ijerph191912704.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 1995. « Effects of Radiotherapy and Surgery in Early Breast Cancer. An Overview of the Randomized Trials ». *The New England Journal of Medicine* 333(22): 1444-55. doi:10.1056/NEJM199511303332202.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 2005. « Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials ». *The Lancet* 365(9472): 1687-1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). 2021. « Trastuzumab for Early-Stage, HER2-Positive Breast Cancer: A Meta-Analysis of 13 864 Women in Seven Randomised Trials ». *The Lancet. Oncology* 22(8): 1139-50. doi:10.1016/S1470-2045(21)00288-6.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, et al. 2011. « Effect of Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery on 10-Year Recurrence and 15-Year Breast Cancer Death: Meta-Analysis of Individual Patient Data for 10,801 Women in 17 Randomised Trials ». *Lancet (London, England)* 378(9804): 1707-16. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
- van-den-Ende, N. S., A. H. Nguyen, A. Jager, M. Kok, R. Debets, et C. H. M. van-Deurzen. 2023. « Triple-Negative Breast Cancer and Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review ». *International Journal of Molecular Sciences* 24(3): 2969. doi:10.3390/ijms24032969.
- Eroles, M., et F. Rico. 2023. « Advances in Mechanical Biomarkers ». *Journal of Molecular Recognition* 36(8): e3022. doi:10.1002/jmr.3022.

- « ESHRE Guideline: Management of Women with Premature Ovarian Insufficiency ». 2016. *Human Reproduction* 31(5): 926-37. doi:10.1093/humrep/dew027.
- Ethier, J-L., D. Desautels, A. Templeton, P. S. Shah, et E. Amir. 2017. « Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis ». *Breast Cancer Research : BCR* 19: 2. doi:10.1186/s13058-016-0794-1.
- « External Beam Radiation Therapy for Cancer - NCI ». 2018. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam> (3 juillet 2024).
- Farkas, A. H., et A. B. Nattinger. 2023. « Breast Cancer Screening and Prevention ». *Annals of Internal Medicine* 176(11): ITC161-76. doi:10.7326/AITC202311210.
- Ferrara, N., K. J. Hillan, H-P. Gerber, et W. Novotny. 2004. « Discovery and Development of Bevacizumab, an Anti-VEGF Antibody for Treating Cancer ». *Nature Reviews Drug Discovery* 3(5): 391-400. doi:10.1038/nrd1381.
- Finn, R. S., M. Martin, H. S. Rugo, S. Jones, S-A. Im, K. Gelmon, N. Harbeck, et al. 2016. « Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer ». *New England Journal of Medicine* 375(20): 1925-36. doi:10.1056/NEJMoa1607303.
- Foulkes, W. D., I. E. Smith, et J. S. Reis-Filho. 2010. « Triple-Negative Breast Cancer ». *New England Journal of Medicine* 363(20): 1938-48. doi:10.1056/NEJMra1001389.
- Francis, P. A., M. M. Regan, G. F. Fleming, I. Láng, E. Ciruelos, M. Bellet, H. R. Bonnefoi, et al. 2015. « Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer ». *The New England journal of medicine* 372(5): 436-46. doi:10.1056/NEJMoa1412379.
- Franklin, M. C., K. D. Carey, F. F. Vajdos, D. J. Leahy, A. M. de-Vos, et M. X. Sliwkowski. 2004. « Insights into ErbB Signaling from the Structure of the ErbB2-Pertuzumab Complex ». *CANCER CELL*.
- Freddie Bray, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Isabelle Soerjomataram, et Ahmedin Jemal. 2024. « Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 74(3): 229-63. doi:10.3322/caac.21834.
- Freeman, M. E., B. L. Kanyicska, A. Lerant, et G. Nagy. 2000. « Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion | Physiological Reviews ». [https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.2000.80.4.1523?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.2000.80.4.1523?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org) (3 janvier 2024).
- de-Freitas, A. J. A., R. L. Causin, M. B. Varuzza, S. Calfa, C. M. T. Hidalgo-Filho, T. T. Komoto, C. de-Pádua-Souza, et M. M. C. Marques. 2022. « Liquid Biopsy as a Tool for the Diagnosis, Treatment, and Monitoring of Breast Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 23(17): 9952. doi:10.3390/ijms23179952.
- Freudenheim, J. L. 2020. « Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women ». *Alcohol Research : Current Reviews* 40(2): 11. doi:10.35946/arcrc.v40.2.11.
- Garcia-Murillas, I., G. Schiavon, B. Weigelt, C. Ng, S. Hrebien, R. J. Cutts, M. Cheang, et al. 2015. « Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer ». *Science Translational Medicine* 7(302): 302ra133-302ra133. doi:10.1126/scitranslmed.aab0021.

- Gatenby, C., et P. Simpson. 2024. « Menopause: Physiology, definitions, and symptoms ». *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 38(1): 101855. doi:10.1016/j.beem.2023.101855.
- Gerashchenko, T., A. Frolova, M. Patysheva, A. Fedorov, M. Stakheyeva, E. Denisov, et N. Cherdyntseva. 2024. « Breast Cancer Immune Landscape: Interplay Between Systemic and Local Immunity ». *Advanced Biology* 8(7): 2400140. doi:10.1002/adbi.202400140.
- Giammarile, F., S. Vidal-Sicart, D. Paez, O. Pellet, E-L. Enrique, M. Mikhail-Lette, O. Morozova, et al. 2022. « Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer ». *Seminars in Nuclear Medicine* 52(5): 551-60. doi:10.1053/j.semnuclmed.2022.01.006.
- Gianni, C., M. Palleschi, G. Schepisi, C. Casadei, S. Bleve, F. Merloni, M. Sirico, et al. 2022. « Circulating inflammatory cells in patients with metastatic breast cancer: Implications for treatment ». *Frontiers in Oncology* 12: 882896. doi:10.3389/fonc.2022.882896.
- Gianni, L., T. Pienkowski, Y. H. Im, L. Roman, L. M. Tseng, M. C. Liu, A. Lluch, et al. 2012. « Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial ». *The Lancet Oncology* 13(1): 25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- Gianni, L., T. Pienkowski, Y-H. Im, L-M. Tseng, M-C. Liu, A. Lluch, E. Starosławska, et al. 2016. « 5-Year Analysis of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients with Locally Advanced, Inflammatory, or Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Trial ». *The Lancet Oncology* 17(6): 791-800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
- Gilead-Ebiegberi, F., J. Dorcas-Bolanle, S. Abdullahi-Balarabe, et M. Aliyu. 2017. « Full article: Oxidative Stress and Carcinogenesis: Potential of Phytochemicals in Breast Cancer Therapy ». <https://www.tandfonline-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/full/10.1080/01635581.2017.1267777> (27 septembre 2023).
- Giuliano, A. E., K. V. Ballman, L. McCall, P. D. Beitsch, M. B. Brennan, P. R. Kelemen, D. W. Ollila, et al. 2017. « Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis ». *JAMA* 318(10): 918-26. doi:10.1001/jama.2017.11470.
- « Gonadotropins ». 2012. In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548856/> (22 février 2024).
- Gouveia, P. F., J. Costa, P. Morgado, R. Kates, D. Pinto, C. Mavioso, J. Anacleto, et al. 2021. « Breast cancer surgery with augmented reality ». *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology* 56: 14-17. doi:10.1016/j.breast.2021.01.004.
- Gray, R. J., C. Salud, K. Nguyen, E. Dauway, J. Friedland, C. Berman, E. Peltz, G. Whitehead, et C. E. Cox. 2001. « Randomized Prospective Evaluation of a Novel Technique for Biopsy or Lumpectomy of Nonpalpable Breast Lesions: Radioactive Seed Versus Wire Localization ». *Annals of Surgical Oncology* 8(9): 711-15. doi:10.1007/s10434-001-0711-3.

- Grivennikov, S. I., F. R. Greten, et M. Karin. 2010. « Immunity, Inflammation, and Cancer ». *Cell* 140(6): 883-99. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.
- Guimond, A.-J., H. Ivers, et J. Savard. 2020. « Clusters of Psychological Symptoms in Breast Cancer: Is There a Common Psychological Mechanism? » *Cancer Nursing* 43(5): 343. doi:10.1097/NCC.0000000000000705.
- Guo, W., X. Lu, Q. Liu, T. Zhang, P. Li, W. Qiao, et M. Deng. 2019. « Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Breast Cancer Patients: An Updated Meta-Analysis of 17079 Individuals ». *Cancer Medicine* 8(9): 4135-48. doi:10.1002/cam4.2281.
- Gupta, G. K., A. L. Collier, D. Lee, R. A. Hofer, V. Zheleva, L. L. S. van-Reesema, A. M. Tang-Tan, et al. 2020. « Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies ». *Cancers* 12(9): 2392. doi:10.3390/cancers12092392.
- Hall, J. E. 2015. « Endocrinology of the Menopause ». *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 44(3): 485-96. doi:10.1016/j.ecl.2015.05.010.
- Hamilton, E., M. Shastry, S. M. Shiller, et R. Ren. 2021. « Targeting HER2 heterogeneity in breast cancer ». *Cancer Treatment Reviews* 100: 102286. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102286.
- Hanahan, D., et R. A. Weinberg. 2000. « The Hallmarks of Cancer ». *Cell* 100(1): 57-70. doi:10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
- Hanahan, D., et R. A. Weinberg. 2011. « Hallmarks of Cancer: The Next Generation ». *Cell* 144(5): 646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Harbeck, N., et M. Gnant. 2017. « Breast Cancer ». *Lancet (London, England)* 389(10074): 1134-50. doi:10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
- Harkness, E. F., S. M. Astley, et D. G. Evans. 2020. « Risk-based breast cancer screening strategies in women ». *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 65: 3-17. doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.11.005.
- Hasskarl, J. 2018. « Everolimus ». *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer* 211: 101-23. doi:10.1007/978-3-319-91442-8\_8.
- Haute Autorité de Santé. Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique. « Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique - Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR) ». *Haute Autorité de Santé*. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272162/fr/classification-en-six-categories-des-images-mammographiques-en-fonction-du-degre-de-suspicion-de-leur-caractere-pathologique-correspondance-avec-le-systeme-birads-de-l-american-college-of-radiology-acr](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272162/fr/classification-en-six-categories-des-images-mammographiques-en-fonction-du-degre-de-suspicion-de-leur-caractere-pathologique-correspondance-avec-le-systeme-birads-de-l-american-college-of-radiology-acr) (9 février 2024).
- Hilton, H. N. 2018. « Estrogen and Progesterone Signalling in the Normal Breast and Its Implications for Cancer Development ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 466: 2-14. doi:10.1016/j.mce.2017.08.011.

- Hong, Y. H., C. Park, H. Paik, K-H. Lee, J. R. Lee, W. Han, S. Park, S. Chung, et H. J. Kim. 2023. « Fertility Preservation in Young Women With Breast Cancer: A Review ». *Journal of Breast Cancer* 26(3): 221-42. doi:10.4048/jbc.2023.26.e28.
- Howard, F. A., F. M. Hall, et M. L. Steer. 1976. « Preoperative Localization of Nonpalpable Breast Lesions Demonstrated by Mammography | New England Journal of Medicine ». [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197607292950506?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197607292950506?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) (9 juillet 2024).
- Hudson-Phillips, S., K. Cox, P. Puja, et W. Al-Sarakbi. 2023. « Paget's Disease of the Breast: Diagnosis and Management ». *British Journal of Hospital Medicine*. doi:10.12968/hmed.2022.0439.
- Ignatiadis, M., B. Rack, F. Rothé, S. Riethdorf, C. Decraene, H. Bonnefoi, C. Dittrich, et al. 2016. « Liquid Biopsy-Based Clinical Research in Early Breast Cancer: The EORTC 90091-10093 Treat CTC Trial ». *European Journal of Cancer* 63: 97-104. doi:10.1016/j.ejca.2016.04.024.
- Iliodromiti, S., R. A. Anderson, et S. M. Nelson. 2015. « Technical and Performance Characteristics of Anti-Müllerian Hormone and Antral Follicle Count as Biomarkers of Ovarian Response ». *Human Reproduction Update* 21(6): 698-710. doi:10.1093/humupd/dmu062.
- Institut National du Cancer. Facteurs de risque. « Age - Facteurs de risque ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age> (3 janvier 2024).
- Institut National du Cancer. Agonistes de la LH-RH. « Agonistes de la LH-RH - Hormonothérapie ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Agonistes-de-la-LH-RH> (17 juin 2024).
- Institut National du Cancer. Anatomie du sein. « Anatomie du sein - Cancer du sein ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein> (3 janvier 2024).
- Institut National du Cancer. Anti-œstrogènes. « Anti-œstrogènes - Hormonothérapie ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-oestrogenes> (17 juin 2024).
- Institut National du Cancer. Cancer du sein chez l'homme. « Cancer du sein chez l'homme - Cancer du sein ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Cancer-du-sein-chez-l-homme> (9 février 2024).
- Institut National du Cancer. Chimiothérapie. « Chimiothérapie - Cancer du sein ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie> (20 juin 2024).
- Institut National du Cancer. Effets secondaires - Chimiothérapie. « Effets secondaires - Chimiothérapie ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires> (9 juillet 2024).
- Institut National du Cancer. Le cancer du sein. « Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents ». <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein> (13 octobre 2023).

- Institut National du Cancer. Les maladies du sein. « Les maladies du sein - Cancer du sein ». *Les maladies du sein*. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein> (3 janvier 2024).
- Institut National du Cancer. Les rayonnements en radiothérapie. « Les rayonnements en radiothérapie ». <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-rayonnements-en-radiotherapie> (9 juillet 2024).
- Institut National du Cancer. Chirurgie. « Tumorectomie et quadrantectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie> (20 juin 2024).
- Institut National du Cancer. Types et stades des cancers. « Types et stades des cancers ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers> (20 juin 2024).
- Irelli, A., M. M. Sirufo, L. Morelli, C. D'Ugo, L. Ginaldi, et M. De-Martinis. 2020. « Neuroendocrine Cancer of the Breast: A Rare Entity ». *Journal of Clinical Medicine* 9(5): 1452. doi:10.3390/jcm9051452.
- Iwamoto, T., Y. Kajiwara, Y. Zhu, et S. Iha. 2020. « Biomarkers of Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer ». *Chinese Clinical Oncology* 9(3): 27. doi:10.21037/cco.2020.01.06.
- Jacobs, A. T., D. M. Castaneda-Cruz, M. M. Rose, et L. Connelly. 2022. « Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes ». *Biochemical Pharmacology* 204: 115209. doi:10.1016/j.bcp.2022.115209.
- Jeffries, D. O., L. A. Dossett, et J. M. Jorns. 2017. « Localization for Breast Surgery: The Next Generation ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 141(10): 1324-29. doi:10.5858/arpa.2017-0214-RA.
- Jeggo, P. A., L. H. Pearl, et A. M. Carr. 2016. « DNA Repair, Genome Stability and Cancer: A Historical Perspective ». *Nature Reviews. Cancer* 16(1): 35-42. doi:10.1038/nrc.2015.4.
- Jesinger, R. A. 2014. « Breast Anatomy for the Interventionalist ». *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 17(1): 3-9. doi:10.1053/j.tvir.2013.12.002.
- Jiao, X., T. Meng, Y. Zhai, L. Zhao, W. Luo, P. Liu, et Y. Qin. 2021. « Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies ». *Frontiers in Endocrinology* 12: 601752. doi:10.3389/fendo.2021.601752.
- Jing, L., C. Zhang, W. Li, F. Jin, et A. Wang. 2019. « Incidence and Severity of Sexual Dysfunction among Women with Breast Cancer: A Meta-Analysis Based on Female Sexual Function Index ». *Supportive Care in Cancer* 27(4): 1171-80. doi:10.1007/s00520-019-04667-7.
- Joneja, U., et J. Palazzo. 2022. « The Spectrum of Mucinous Lesions of the Breast ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 147(1): 19-29. doi:10.5858/arpa.2022-0054-RA.
- Kamińska, M., T. Ciszewski, K. Łopacka-Szatan, P. Miotła, et E. Starosławska. 2015. « Breast cancer risk factors ». *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review* 14(3): 196-202. doi:10.5114/pm.2015.54346.

- Kanadys, W., A. Barańska, M. Malm, A. Błaszczuk, M. Polz-Dacewicz, M. Janiszewska, et M. Jędrych. 2021. « Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010 ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(9): 4638. doi:10.3390/ijerph18094638.
- Karnoub, A. E., et R. A. Weinberg. 2007. « Chemokine Networks and Breast Cancer Metastasis ». *Breast Disease* 26(1): 75-85. doi:10.3233/BD-2007-26107.
- Kauer-Dorner, D., et D. Berger. 2018. « The Role of Brachytherapy in the Treatment of Breast Cancer ». *Breast Care* 13(3): 157-61. doi:10.1159/000489638.
- Kelsey, T. W., P. Wright, S. M. Nelson, R. A. Anderson, et W. H. B. Wallace. 2011. « A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause ». *PLoS One* 6(7): e22024. doi:10.1371/journal.pone.0022024.
- Kennedy, L. B., et A. K. S. Salama. 2020. « A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 70(2): 86-104. doi:10.3322/caac.21596.
- Kim, S. H., H. H. Kim, et W. K. Moon. 2020. « Automated Breast Ultrasound Screening for Dense Breasts ». *Korean Journal of Radiology* 21(1): 15-24. doi:10.3348/kjr.2019.0176.
- Koh, C-H, N. Bhoo-Pathy, K-L. Ng, R. S. Jabir, G-H. Tan, M-H. See, S. Jamaris, et N. A. Taib. 2015. « Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer ». *British Journal of Cancer* 113(1): 150-58. doi:10.1038/bjc.2015.183.
- Kontomanolis, E. N., A. Koutras, A. Syllaios, D. Schizas, A. Mastoraki, N. Garmpis, M. Diakosavvas, et al. 2020. « Role of Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review ». *Anticancer Research* 40(11): 6009-15. doi:10.21873/anticancer.14622.
- Korde, L. A., M. R. Somerfield, L. A. Carey, J. R. Crews, N. Denduluri, E. S. Hwang, S. A. Khan, et al. 2021. « Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline ». *Journal of Clinical Oncology* 39(13): 1485-1505. doi:10.1200/JCO.20.03399.
- Kuroda, H., T. Jamiyan, R. Yamaguchi, A. Kakumoto, A. Abe, O. Harada, et A. Masunaga. 2021. « Tumor-infiltrating B cells and T cells correlate with postoperative prognosis in triple-negative carcinoma of the breast ». *BMC Cancer* 21(1): 286. doi:10.1186/s12885-021-08009-x.
- Kwiatkowski, F., M-A. Mouret-Reynier, M. Duclos, F. Bridon, T. Hanh, I. Van-Praagh-Doreau, A. Travade, et al. 2017. « Long-term improvement of breast cancer survivors' quality of life by a 2-week group physical and educational intervention: 5-year update of the 'PACThe' trial ». *British Journal of Cancer* 116(11): 1389-93. doi:10.1038/bjc.2017.112.
- Kwiatkowski, F., M-A. Mouret-Reynier, M. Duclos, A. Leger-Enreille, F. Bridon, T. Hahn, I. Van-Praagh-Doreau, et al. 2013. « Long Term Improved Quality of Life by a 2-Week Group Physical and Educational Intervention Shortly after Breast Cancer Chemotherapy Completion. Results of the "Programme of Accompanying Women after Breast Cancer Treatment Completion in Thermal Resorts" (PACThe) Randomised Clinical Trial of 251 Patients ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 49(7): 1530-38. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.021.

- Ladoire, S., G. Mignot, S. Dabakuyo, L. Arnould, L. Apetoh, C. Rébé, B. Coudert, et al. 2011. « In Situ Immune Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Predicts Survival ». *The Journal of Pathology* 224(3): 389-400. doi:10.1002/path.2866.
- Lambertini, M., F.A. Peccatori, I. Demeestere, F. Amant, C. Wyns, J-B. Stukenborg, S. Paluch-Shimon, et al. 2020. « Fertility Preservation and Post-Treatment Pregnancies in Post-Pubertal Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines† ». *Annals of Oncology* 31(12): 1664-78. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.006.
- Lautner, M., H. Lin, Y. Shen, C. Parker, H. Kuerer, S. Shaitelman, G. Babiera, et I. Bedrosian. 2015. « Disparities in the Use of Breast-Conserving Therapy Among Patients With Early-Stage Breast Cancer ». *JAMA surgery* 150(8): 778-86. doi:10.1001/jamasurg.2015.1102.
- Lee, A. Y. S. 2022. « CD20+ T Cells: An Emerging T Cell Subset in Human Pathology ». *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]* 71(10-11): 1181-89. doi:10.1007/s00011-022-01622-x.
- Leplège, A., E. Ecosse, A. Verdier, et T. V. Perneger. 1998. « The French SF-36 Health Survey: Translation, Cultural Adaptation and Preliminary Psychometric Evaluation ». *Journal of Clinical Epidemiology* 51(11): 1013-23. doi:10.1016/S0895-4356(98)00093-6.
- Li, D., W. Lai, D. Fan, et Q. Fang. 2021. « Protein Biomarkers in Breast Cancer-Derived Extracellular Vesicles for Use in Liquid Biopsies ». doi:10.1152/ajpcell.00048.2021.
- Li, Y., H. Zhang, Y. Merkher, L. Chen, N. Liu, S. Leonov, et Y. Chen. 2022. « Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer ». *Journal of Hematology & Oncology* 15: 121. doi:10.1186/s13045-022-01341-0.
- Li, Z., H. Wei, S. Li, P. Wu, et X. Mao. 2022. « The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC8801368/> (5 octobre 2023).
- Lim, S. Z., K. W. Ong, B. K. T. Tan, S. Selvarajan, et P. H. Tan. 2016. « Sarcoma of the Breast: An Update on a Rare Entity ». *Journal of Clinical Pathology* 69(5): 373-81. doi:10.1136/jclinpath-2015-203545.
- Limaiem, F., et F. Ahmad. 2023. « Mucinous Breast Carcinoma ». In *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538334/> (3 janvier 2024).
- Limaiem, F., M. Khan, et S. Lotfollahzadeh. 2023. « Lobular Breast Carcinoma ». In *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554578/> (3 janvier 2024).
- Limaiem, F., et M. Mlika. 2023a. « Medullary Breast Carcinoma ». In *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542292/> (3 janvier 2024).
- Limaiem, F., et M. Mlika. 2023b. « Tubular Breast Carcinoma ». In *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542223/> (3 janvier 2024).
- Litton, J. K., H. S. Rugo, J. Ettl, S. A. Hurvitz, A. Gonçalves, K-H. Lee, L. Fehrenbacher, et al. 2018. « “Talazoparib for Advanced Germline BRCA-mutated Breast Cancer” ». *The New England journal of medicine* 379(8): 753-63. doi:10.1056/NEJMoa1802905.

- Liu, F., R. Lang, J. Zhao, X. Zhang, G. A. Pringle, Y. Fan, D. Yin, et al. 2011. « CD8+ Cytotoxic T Cell and FOXP3+ Regulatory T Cell Infiltration in Relation to Breast Cancer Survival and Molecular Subtypes ». *Breast Cancer Research and Treatment* 130(2): 645-55. doi:10.1007/s10549-011-1647-3.
- Liu, L., Y. Yang, Q. Guo, B. Ren, Q. Peng, L. Zou, Y. Zhu, et Y. Tian. 2020. « Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review ». *Radiation Oncology (London, England)* 15: 17. doi:10.1186/s13014-020-1463-1.
- Loibl, S., F. André, T. Bachelot, C. H. Barrios, J. Bergh, H. J. Burstein, L. M. J. Cardoso, et al. 2023. « Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up† ». *Annals of Oncology*: S0923753423051049. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016.
- Loibl, S., C. Jackisch, A. Schneeweiss, S. Schmatloch, B. Aktas, C. Denkert, H. Wiebringhaus, et al. 2017. « Dual HER2-Blockade with Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer: A Subanalysis of Data from the Randomized Phase III GeparSepto Trial ». *Annals of Oncology* 28(3): 497-504. doi:10.1093/annonc/mdw610.
- van-Loon, F. H. J., L. W. E. van-Hooff, H. D. de-Boer, S. S. H. A. Koopman, M. P. Buijs, H. H. M. Korsten, A. T. M. D. van-Daele, et A. R. A. Bouwman. 2019. « The Modified A-DIVA Scale as a Predictive Tool for Prospective Identification of Adult Patients at Risk of a Difficult Intravenous Access: A Multicenter Validation Study ». *Journal of Clinical Medicine* 8(2): 144. doi:10.3390/jcm8020144.
- Lord, C. J., et A. Ashworth. 2017. « PARP Inhibitors: Synthetic Lethality in the Clinic ». *Science* 355(6330): 1152-58. doi:10.1126/science.aam7344.
- Lou, C., F. Jin, Q. Zhao, et H. Qi. 2022. « Correlation of serum NLR, PLR and HALP with efficacy of neoadjuvant chemotherapy and prognosis of triple-negative breast cancer ». *American Journal of Translational Research* 14(5): 3240-46.
- Lowes, S., A. Bell, R. Milligan, S. Amonkar, et A. Leaver. 2020. « Use of Hologic LOCALizer radiofrequency identification (RFID) tags to localise impalpable breast lesions and axillary nodes: experience of the first 150 cases in a UK breast unit ». *Clinical Radiology* 75(12): 942-49. doi:10.1016/j.crad.2020.08.014.
- Lubecka, K., L. Kurzava, K. Flower, H. Buvala, H. Zhang, D. Teegarden, I. Camarillo, et al. 2016. « Stilbenoids Remodel the DNA Methylation Patterns in Breast Cancer Cells and Inhibit Oncogenic NOTCH Signaling through Epigenetic Regulation of MAML2 Transcriptional Activity ». *Carcinogenesis* 37(7): 656-68. doi:10.1093/carcin/bgw048.
- Lusho, S., X. Durando, Y. Bidet, I. Molnar, M. Kossai, M. Bernadach, N. Lacrampe, et al. 2020. « PERCEPTION Trial Protocol: Comparison of Predictive and Prognostic Capacities of Neutrophil, Lymphocyte, and Platelet Counts and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer ». *Medicine* 99(50): e23418. doi:10.1097/MD.00000000000023418.
- Lusho, S., X. Durando, M-A. Mouret-Reynier, M. Kossai, N. Lacrampe, I. Molnar, F. Penault-Llorca, N. Radošević-Robin, et C. Abrial. 2021. « Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated With Favorable Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: A Study on 120 Patients ». *Frontiers in Oncology* 11: 678315. doi:10.3389/fonc.2021.678315.

- Madad-Zadeh, S., T. François, A. Comptour, M. Canis, N. Bourdel, et A. Bartoli. 2023. « SurgAI3.8K: A Labeled Dataset of Gynecologic Organs in Laparoscopy with Application to Automatic Augmented Reality Surgical Guidance ». *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 30(5): 397-405. doi:10.1016/j.jmig.2023.01.012.
- Magbanua, M. J. M., L. B. Swigart, H-T. Wu, G. L. Hirst, C. Yau, D. M. Wolf, A. Tin, et al. 2021. « Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival ». *Annals of Oncology* 32(2): 229-39. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.007.
- Makki, J. 2015. « Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance ». *Clinical Medicine Insights. Pathology* 8: 23-31. doi:10.4137/CPath.S31563.
- Malhotra, H., P. Kowtal, N. Mehra, R. Pramank, R. Sarin, T. Rajkumar, S. Gupta, et al. 2020. « Genetic Counseling, Testing, and Management of HBOC in India: An Expert Consensus Document from Indian Society of Medical and Pediatric Oncology ». *JCO Global Oncology* 6: JGO.19.00381. doi:10.1200/JGO.19.00381.
- Mann, R. M., A. Athanasiou, P. A. T. Baltzer, J. Camps-Herrero, P. Clauser, E. M. Fallenberg, G. Forrai, et al. 2022. « Breast Cancer Screening in Women with Extremely Dense Breasts Recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) ». *European Radiology* 32(6): 4036-45. doi:10.1007/s00330-022-08617-6.
- Mansoori, B., A. Mohammadi, S. Davudian, S. Shirjang, et B. Baradaran. 2017. « The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review ». *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 7(3): 339-48. doi:10.15171/apb.2017.041.
- Marrazzo, E., F. Frusone, F. Milana, A. Sagona, W. Gatzemeier, E. Barbieri, A. Bottini, et al. 2019. « Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis ». *The Breast : official journal of the European Society of Mastology* 49: 87-92. doi:10.1016/j.breast.2019.11.002.
- Masuda, N., S-J. Lee, S. Ohtani, Y-H. Im, E-S. Lee, I. Yokota, et K. Kuroi. 2017. « Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy | New England Journal of Medicine ». [https://www.nejm-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa1612645?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa1612645?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov) (17 juin 2024).
- McGhee, D. E., et J. R. Steele. 2020. « Breast Biomechanics: What Do We Really Know? » *Physiology* 35(2): 144-56. doi:10.1152/physiol.00024.2019.
- McKinnon, E., et P. Xiao. 2015. « Metaplastic Carcinoma of the Breast ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 139(6): 819-22. doi:10.5858/arpa.2013-0358-RS.
- Mego, M., H. Gao, E. Cohen, S. Anfossi, A. Giordano, T. Sanda, M. T. Fouad, et al. 2016. « Circulating Tumor Cells (CTC) Are Associated with Defects in Adaptive Immunity in Patients with Inflammatory Breast Cancer ». *Journal of Cancer* 7(9). doi:10.7150/jca.13098.
- von-Minckwitz, G., C-S. Huang, M. S. Mano, S. Loibl, E. P. Mamounas, M. Untch, N. Wolmark, et al. 2019. « Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 380(7): 617-28. doi:10.1056/NEJMoa1814017.

- Mokhtari-Hessari, P., et A. Montazeri. 2020. « Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018 ». *Health and Quality of Life Outcomes* 18: 338. doi:10.1186/s12955-020-01591-x.
- Monrigal, E., J. Dauplat, P. Gimbergues, G. Le-Bouedec, M. Peyronie, J-L. Achard, P. Chollet, et al. 2011. « Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Results of a 20 years single institution study ». *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 37(10): 864-70. doi:10.1016/j.ejso.2011.07.009.
- Montemurro, F., I. Nuzzolese, et R. Ponzzone. 2020. « Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer? » <https://www.tandfonline-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/epdf/10.1080/14656566.2020.1746273?needAccess=true> (9 janvier 2024).
- Monticciolo, D. L., M. S. Newell, L. Moy, B. Niell, B. Monsees, et E. A. Sickles. 2018. « Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR ». *Journal of the American College of Radiology* 15(3, Part A): 408-14. doi:10.1016/j.jacr.2017.11.034.
- Moolhuijsen, L. M. E., et J. A. Visser. 2020. « Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 105(11): 3361-73. doi:10.1210/clinem/dgaa513.
- Moore, H. C. F., J. M. Unger, K-A. Phillips, F. Boyle, E. Hitre, D. Porter, P. A. Francis, et al. 2015. « Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy ». *The New England Journal of Medicine* 372(10): 923-32. doi:10.1056/NEJMoa1413204.
- Morganti, S., B. L. Bychkovsky, P. D. Poorvu, A. C. Garrido-Castro, A. Weiss, C. C. Block, A. H. Partridge, et al. 2023. « Adjuvant Olaparib for Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Early Breast Cancer: Evidence and Controversies ». *The Oncologist* 28(7): 565-74. doi:10.1093/oncolo/oyad123.
- Morgenroth, A., E. Tinkir, A. T. J. Vogg, R. A. Sankaranarayanan, F. Baazaoui, et F. M. Mottaghy. 2019. « Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer ». *Breast Cancer Research : BCR* 21: 116. doi:10.1186/s13058-019-1205-1.
- Morris, A. D., R. D. Morris, J. F. Wilson, J. White, S. Steinberg, P. Okunieff, R. Arriagada, et al. 1997. « Breast-Conserving Therapy vs Mastectomy in Early-Stage Breast Cancer: A Meta-Analysis of 10-Year Survival ». *The Cancer Journal from Scientific American* 3(1): 6-12.
- Mourgues, C., L. Gerbaud, S. Leger, C. Auclair, F. Peyrol, M. Blanquet, F. Kwiatkowski, A. Leger-Enreille, et Y-J. Bignon. 2014. « Positive and Cost-Effectiveness Effect of Spa Therapy on the Resumption of Occupational and Non-Occupational Activities in Women in Breast Cancer Remission: A French Multicentre Randomised Controlled Trial ». *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society* 18(5): 505-11. doi:10.1016/j.ejon.2014.04.008.
- Nabholtz, J-M., C. Abrial, M-A. Mouret-Reynier, M-M. Dauplat, B. Weber, J. Gligorov, A-M. Forest, et al. 2014. « Multicentric Neoadjuvant Phase II Study of Panitumumab Combined with an Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy in Operable Triple-Negative Breast Cancer: Identification of Biologically Defined Signatures Predicting Treatment Impact ». *Annals of*

- Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 25(8): 1570-77.  
doi:10.1093/annonc/mdu183.
- Nabholtz, J-M., N. Chalabi, N. Radosevic-Robin, M. M. Dauplat, M-A. Mouret-Reynier, I. Van Praagh, V. Servent, et al. 2016. « Multicentric Neoadjuvant Pilot Phase II Study of Cetuximab Combined with Docetaxel in Operable Triple Negative Breast Cancer ». *International Journal of Cancer* 138(9): 2274-80. doi:10.1002/ijc.29952.
- Narezkina, A., H. K. Narayan, et A. E. Zemljic-Harpf. 2021. « Molecular mechanisms of anthracycline cardiovascular toxicity ». *Clinical Science* 135(10): 1311-32. doi:10.1042/CS20200301.
- Narod, S. A. 2011. « Hormone Replacement Therapy and the Risk of Breast Cancer ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 8(11): 669-76. doi:10.1038/nrclinonc.2011.110.
- Nathan, M. R., et P. Schmid. 2017. « A Review of Fulvestrant in Breast Cancer ». *Oncology and Therapy* 5(1): 17-29. doi:10.1007/s40487-017-0046-2.
- National Institutes of Health. 2001. « Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69(3): 89-95.  
doi:10.1067/mcp.2001.113989.
- Nazari, S. S., et P. Mukherjee. 2018. « An overview of mammographic density and its association with breast cancer ». *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* 25(3): 259-67. doi:10.1007/s12282-018-0857-5.
- Nelson, H. D., B. Zakher, A. Cantor, R. Fu., J. Griffin, E. S. O'Meara, D. S. M. Buist, et al. 2012. « Risk Factors for Breast Cancer for Women Aged 40 to 49 Years: A Systematic Review and Meta-analysis: *Annals of Internal Medicine*: Vol 156, No 9 ». [https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org) (27 septembre 2023).
- Neves-Rebello-Alves, L., D. Dummer-Meira, L. Poppe-Meriguetti, M. Correia-Casotti, D. do-Prado-Ventorim, J. Ferreira-Figueiredo-Almeida, V. Pereira-de-Sousa, et al. 2023. « Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End ». *Genes* 14(7): 1364.  
doi:10.3390/genes14071364.
- Ng, C. G., S. Mohamed, K. Kaur, A. H. Sulaiman, N. Z. Zainal, N. A. Taib, et MyBCC Study Group. 2017. « Perceived Distress and Its Association with Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients ». *PLOS ONE* 12(3): e0172975. doi:10.1371/journal.pone.0172975.
- Nie, Q.-Y., Y. Hu, X.-F. Hou, et G.-L. Tang. 2022. « Biosynthesis of DNA-Alkylating Antitumor Natural Products ». *Molecules* 27(19): 6387. doi:10.3390/molecules27196387.
- Nielsen, T. O., S. C. Y. Leung, D. L. Rimm, A. Dodson, B. Acs, S. Badve, C. Denkert, et al. 2020. « Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group ». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 113(7): 808-19. doi:10.1093/jnci/djaa201.
- Noël, G., et D. Antoni. 2022. « Organs at Risk Radiation Dose Constraints ». *Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique* 26(1-2): 59-75.  
doi:10.1016/j.canrad.2021.11.001.

- Núñez, C. 2019. « Blood-based protein biomarkers in breast cancer ». *Clinica Chimica Acta* 490: 113-27. doi:10.1016/j.cca.2018.12.028.
- Nussey, S., et S. Whitehead. 2001. *Endocrinology: An Integrated Approach*. Oxford: BIOS Scientific Publishers. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22/> (3 janvier 2024).
- Oduwole, O. O. 2021. « The Roles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Testosterone in Spermatogenesis and Folliculogenesis Revisited ». *International Journal of Molecular Sciences* 22(23): 12735. doi:10.3390/ijms222312735.
- Ogino, M. H., et P. Tadi. 2023. « Cyclophosphamide ». In *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/> (10 janvier 2024).
- Olsson, E., C. Winter, A. George, Y. Chen, J. Howlin, M-H. E. Tang, M. Dahlgren, et al. 2015. « Serial Monitoring of Circulating Tumor DNA in Patients with Primary Breast Cancer for Detection of Occult Metastatic Disease ». *EMBO molecular medicine* 7(8): 1034-47. doi:10.15252/emmm.201404913.
- OMS. Ménopause. « Ménopause ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/menopause> (2 août 2024).
- Onagi, H., Y. Horimoto, A. Sakaguchi, D. Ikarashi, N. Yanagisawa, T. Nakayama, T. Nakatsura, et al. 2022. « High platelet-to-lymphocyte ratios in triple-negative breast cancer associates with immunosuppressive status of TILs ». *Breast Cancer Research : BCR* 24: 67. doi:10.1186/s13058-022-01563-7.
- Orditura, M., G. Galizia, A. Diana, C. Saccone, L. Cobellis, J. Ventriglia, F. Iovino, et al. 2016. « Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for prediction of distant metastasis-free survival (DMFS) in early breast cancer: a propensity score-matched analysis ». *ESMO Open* 1(2): e000038. doi:10.1136/esmoopen-2016-000038.
- O'Shaughnessy, J., J. Thaddeus Beck, et M. Royce. 2018. « Everolimus-Based Combination Therapies for HR+, HER2- Metastatic Breast Cancer ». *Cancer Treatment Reviews* 69: 204-14. doi:10.1016/j.ctrv.2018.07.013.
- « Overview | Menopause: Diagnosis and Management | Guidance | NICE ». 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (15 août 2024).
- Padmanabhan, V., et R. C. Cardoso. 2020. « Neuroendocrine, autocrine, and paracrine control of follicle-stimulating hormone secretion ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 500: 110632. doi:10.1016/j.mce.2019.110632.
- Palmirotta, R., D. Lovero, P. Cafforio, C. Felici, F. Mannavola, E. Pellè, D. Quaresmini, M. Tucci, et F. Silvestris. 2018. « Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology ». *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 10: 1758835918794630. doi:10.1177/1758835918794630.
- Paluch-Shimon, S., F. Cardoso, A. H. Partridge, O. Abulkhair, H. A. Azim, G. Bianchi-Micheli, M. -J. Cardoso, et al. 2020. « ESO–ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4) ». *Annals of Oncology* 31(6): 674-96. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.284.

- Paluch-Shimon, S., F. Cardoso, A. H. Partridge, O. Abulkhair, H. A. Azim, G. Bianchi-Micheli, M. J. Cardoso, et al. 2022. « ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5) ». *Annals of Oncology* 33(11): 1097-1118. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.007.
- Pandya, S., et R. G. Moore. 2011. « Breast Development and Anatomy ». *Clinical Obstetrics and Gynecology* 54(1): 91. doi:10.1097/GRF.0b013e318207ffe9.
- Pantel, K., et C. Alix-Panabières. 2019. « Liquid Biopsy and Minimal Residual Disease — Latest Advances and Implications for Cure ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 16(7): 409-24. doi:10.1038/s41571-019-0187-3.
- Papakonstantinou, A., N. S. Gonzalez, I. Pimentel, A. Suñol, E. Zamora, C. Ortiz, M. Espinosa-Bravo, et al. 2022. « Prognostic value of ctDNA detection in patients with early breast cancer undergoing neoadjuvant therapy: A systematic review and meta-analysis ». *Cancer Treatment Reviews* 104: 102362. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102362.
- Paraskevi, T. 2012. « Quality of Life Outcomes in Patients with Breast Cancer ». *Oncology Reviews* 6(1): e2. doi:10.4081/oncol.2012.e2.
- Passildas, J., O. Collard, A-M. Savoye, J. Dohou, A. Ginzac, E. Thivat, X. Durando, et al. 2019. « Impact of Chemotherapy-Induced Menopause in Women of Childbearing Age With Non-Metastatic Breast Cancer – Preliminary Results From the MENOCOR Study ». *Clinical Breast Cancer* 19(1): e74-84. doi:10.1016/j.clbc.2018.10.003.
- Patterson, A. D., F. J. Gonzalez, G. H. Perdew, et J. M. Peters. 2018. « Molecular Regulation of Carcinogenesis: Friend and Foe ». *Toxicological Sciences* 165(2): 277-83. doi:10.1093/toxsci/kfy185.
- Peigné, M., et C. Decanter. 2014. « Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review ». *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E* 12: 26. doi:10.1186/1477-7827-12-26.
- Penault-Llorca, F., C. Abrial, I. Raoufils, A. Cayre, M-A. Mouret-Reynier, M. Leheurteur, X. Durando, et al. 2008. « Comparison of the Prognostic Significance of Chevallier and Sataloff's Pathologic Classifications after Neoadjuvant Chemotherapy of Operable Breast Cancer ». *Human Pathology* 39(8): 1221-28. doi:10.1016/j.humpath.2007.11.019.
- Penault-Llorca, F., et A. Cayre. 2004. « [Assessment of HER2 status in breast cancer] ». *Bulletin Du Cancer* 91 Suppl 4: S211-215.
- Penault-Llorca, F., F. Kwiatkowski, A. Arnaud, C. Levy, M. Leheurteur, L. Uwer, O. Derbel, et al. 2020. « Decision of Adjuvant Chemotherapy in Intermediate Risk Luminal Breast Cancer Patients: A Prospective Multicenter Trial Assessing the Clinical and Psychological Impact of EndoPredict® (EpClin) Use (UCBG 2-14) ». *Breast (Edinburgh, Scotland)* 49: 132-40. doi:10.1016/j.breast.2019.10.013.
- Penault-Llorca, F., et N. Radošević-Robin. 2016. « Biomarkers of Residual Disease after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer ». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 13(8): 487-503. doi:10.1038/nrclinonc.2016.1.
- Penault-Llorca, F., et N. Radošević-Robin. 2017. « Ki67 Assessment in Breast Cancer: An Update ». *Pathology* 49(2): 166-71. doi:10.1016/j.pathol.2016.11.006.

- Perakis, S., et M. R. Speicher. 2017. « Emerging Concepts in Liquid Biopsies ». *BMC medicine* 15(1): 75. doi:10.1186/s12916-017-0840-6.
- Perou, C. M., T. Sørli, M. B. Eisen, M. van-de-Rijn, S. S. Jeffrey, C. A. Rees, J. R. Pollack, et al. 2000. « Molecular Portraits of Human Breast Tumours ». *Nature* 406(6797): 747-52. doi:10.1038/35021093.
- Peter Savas, Roberto Salgado, Carsten Denkert, Christos Sotiriou, Phillip K. Darcy, Mark J. Smyth, et Sherene Loi. 2016. « Clinical Relevance of Host Immunity in Breast Cancer: From TILs to the Clinic ». *Nature Reviews Clinical Oncology* 13(4): 228-41. doi:10.1038/nrclinonc.2015.215.
- Peterson, L. L., et J. A. Ligibel. 2018. « Physical Activity and Breast Cancer: An Opportunity to Improve Outcomes ». *Current Oncology Reports* 20(7): 50. doi:10.1007/s11912-018-0702-1.
- Philadelpho, F., M. J. G. Calas, G. de-Almeida-Coutinho-Carneiro, I. C. Silveira, A. B. R. Vaz, A. M. C. Nogueira, A. Bergmann, et F. P. P. L. Lopes. 2021. « Comparison of Automated Breast Ultrasound and Hand-Held Breast Ultrasound in the Screening of Dense Breasts ». *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades De Ginecologia E Obstetricia* 43(3): 190-99. doi:10.1055/s-0040-1722156.
- Piruzan, E., N. Vosoughi, S. R. Mahdavi, L. Khalafi, et H. Mahani. 2021. « Target Motion Management in Breast Cancer Radiation Therapy ». *Radiology and Oncology* 55(4): 393-408. doi:10.2478/raon-2021-0040.
- Pizot, C., M. Boniol, P. Mullie, A. Koechlin, M. Boniol, P. Boyle, et P. Autier. 2016. « Physical Activity, Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Prospective Studies ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 52: 138-54. doi:10.1016/j.ejca.2015.10.063.
- Platt, J., et T. Zhong. 2018. « Patient-Centered Breast Reconstruction Based on Health-Related Quality-of-Life Evidence ». *Clinics in Plastic Surgery* 45(1): 137-43. doi:10.1016/j.cps.2017.08.011.
- Poorolajal, J., F. Heidarimoghis, M. Karami, Z. Cheraghi, F. Gohari-Ensaf, F. Shahbazi, B. Zareie, P. Ameri, et F. Sahraei. 2021. « Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies ». *Journal of Research in Health Sciences* 21(3): e00520. doi:10.34172/jrhs.2021.57.
- Powers-Smith, C. E., et V. Prasad. 2021. « Targeted Cancer Therapies ». *Alkaline phosphatase* 103(3).
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2015. « Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion ». *Fertility and Sterility* 103(3): e9-17. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.093.
- Qaseem, A., J. S. Lin, R. A. Mustafa, C. A. Horwitch, et T. J. Wilt. 2019. « Screening for Breast Cancer in Average-Risk Women: A Guidance Statement From the American College of Physicians ». *Annals of Internal Medicine* 170(8): 547-60. doi:10.7326/M18-2147.
- Qi, X., J. Chen, S. Wei, J. Ni, L. Song, C. Jin, L. Yang, et X. Zhang. 2023. « Prognostic Significance of Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) in Patients with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis ». *BMJ open* 13(11): e074874. doi:10.1136/bmjopen-2023-074874.

- Qian, B., et J. W. Pollard. 2010. « Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis ». *Cell* 141(1): 39-51. doi:10.1016/j.cell.2010.03.014.
- Radecka, B., et M. Litwiniuk. 2016. « Breast Cancer in Young Women ». *Ginekologia Polska* 87(9): 659-63. doi:10.5603/GP.2016.0062.
- Radosevic-Robin, N., M. Béguinot, et F. Penault-Llorca. 2017. « Évaluation de l'infiltrat immun dans le cancer du sein - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com.proxy.insermbiblio.inist.fr/science/article/pii/S0007455116303423?via%3Dihub> (7 mai 2024).
- Razdan, S. N., V. Patel, S. Jewell, et C. M. McCarthy. 2016. « Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: A systematic review of patient reported outcomes ». *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 25(6): 1409-21. doi:10.1007/s11136-015-1181-6.
- Razeti, M. G., D. Soldato, L. Arecco, A. Levaggi, S. Puglisi, C. Solinas, E. Agostinetti, et al. 2023. « Approaches to Fertility Preservation for Young Women With Breast Cancer ». *Clinical Breast Cancer* 23(3): 241-48. doi:10.1016/j.clbc.2023.01.006.
- Recchia, K., A. S. Jorge, L. V. de-Figueiredo-Pessôa, R. C. Botigelli, V. C. Zugaib, A. F. de-Souza, D. dos-Santos-Martins, et al. 2021. « Actions and Roles of FSH in Germinative Cells ». *International Journal of Molecular Sciences* 22(18): 10110. doi:10.3390/ijms221810110.
- Reina-Campos, M., N. E. Scharping, et A. W. Goldrath. 2021. « CD8+ T Cell Metabolism in Infection and Cancer ». *Nature Reviews. Immunology* 21(11): 718-38. doi:10.1038/s41577-021-00537-8.
- Robson, M., S-A. Im, E. Senkus, B. Xu, S. M. Domchek, N. Masuda, S. Delaloge, et al. 2017. « Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation ». *New England Journal of Medicine* 377(6): 523-33. doi:10.1056/NEJMoa1706450.
- Romero-Cordoba, S., E. Meneghini, M. Sant, M. V. Iorio, L. Sfondrini, B. Paolini, R. Agresti, E. Tagliabue, et F. Bianchi. 2019. « Decoding Immune Heterogeneity of Triple Negative Breast Cancer and Its Association with Systemic Inflammation ». *Cancers* 11(7): 911. doi:10.3390/cancers11070911.
- Rosen, L. E., et P. Gattuso. 2017. « Neuroendocrine Tumors of the Breast ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 141(11): 1577-81. doi:10.5858/arpa.2016-0364-RS.
- Roux, P., S. Knight, M. Cohen, J-M. Classe, C. Mazouni, M-P. Chauvet, F. Reyat, et al. 2019. « Tubular and Mucinous Breast Cancer: Results of a Cohort of 917 Patients ». *Tumori Journal* 105(1): 55-62. doi:10.1177/0300891618811282.
- Rubis, G. De, S. R. Krishnan, et M. Bebawy. 2019. « Liquid Biopsies in Cancer Diagnosis, Monitoring, and Prognosis ». *Trends in Pharmacological Sciences* 40(3): 172-86. doi:10.1016/j.tips.2019.01.006.
- Ruggeri, M., E. Pagan, V. Bagnardi, N. Bianco, E. Gallerani, K. Buser, M. Giordano, et al. 2019. « Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: Baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European Centers ». *The Breast* 47: 85-92. doi:10.1016/j.breast.2019.07.001.

- Russo, J., Y. F. Hu, I. D.C.G. Silva, et I. H. Russo. 2001. « Cancer Risk Related to Mammary Gland Structure and Development ». *Microscopy Research and Technique* 52(2): 204-23. doi:10.1002/1097-0029(20010115)52:2<204::AID-JEMT1006>3.0.CO;2-F.
- Russo, M., et A. Bardelli. 2017. « Lesion-Directed Therapies and Monitoring Tumor Evolution Using Liquid Biopsies ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 7(2): a029587. doi:10.1101/cshperspect.a029587.
- Sant, M., A. Bernat-Peguera, E. Felip, et M. Margelí. 2022. « Role of ctDNA in Breast Cancer ». *Cancers* 14(2): 310. doi:10.3390/cancers14020310.
- Sataloff, D. M., B. A. Mason, A. J. Prestipino, U. L. Seinige, C. P. Lieber, et Z. Baloch. 1995. « Pathologic Response to Induction Chemotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Breast: A Determinant of Outcome ». *Journal of the American College of Surgeons* 180(3): 297-306.
- Schmid, P., J. Cortes, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kümmel, J. Bergh, C. Denkert, et al. 2020. « Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer ». *New England Journal of Medicine* 382(9): 810-21. doi:10.1056/NEJMoa1910549.
- Schneeweiss, A., S. Chia, T. Hickish, V. Harvey, A. Eniu, R. Hegg, C. Tausch, et al. 2013. « Pertuzumab plus Trastuzumab in Combination with Standard Neoadjuvant Anthracycline-Containing and Anthracycline-Free Chemotherapy Regimens in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer: A Randomized Phase II Cardiac Safety Study (TRYPHAENA) ». *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 24(9). doi:10.1093/annonc/mdt182.
- Schneider, H. P., L. A. Heinemann, H. P. Rosemeier, P. Potthoff, et H. M. Behre. 2000. « The Menopause Rating Scale (MRS): Comparison with Kupperman Index and Quality-of-Life Scale SF-36 ». *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society* 3(1): 50-58. doi:10.3109/13697130009167599.
- Schnitt, S. J. 2021. « Diagnosis of ductal carcinoma in situ in an era of de-escalation of therapy ». *Modern Pathology* 34: 1-7. doi:10.1038/s41379-020-00665-x.
- Schwab, F. D., D. J. Huang, S. M. Schmid, A. Schötzau, et U. Güth. 2015. « Self-detection and clinical breast examination: Comparison of the two “classical” physical examination methods for the diagnosis of breast cancer ». *The Breast* 24(1): 90-92. doi:10.1016/j.breast.2014.11.008.
- Seliktar, N., C. Polek, A. Brooks, et T. Hardie. 2015. « Cognition in Breast Cancer Survivors: Hormones versus Depression ». *Psycho-Oncology* 24(4): 402-7. doi:10.1002/pon.3602.
- Shapiro, B. S., D. F. Dinges, E. C. Orne, N. Bauer, L. B. Reilly, W. G. Whitehouse, K. Ohene-Frempong, et M. T. Orne. 1995. « Home Management of Sickle Cell-Related Pain in Children and Adolescents: Natural History and Impact on School Attendance ». *Pain* 61(1): 139-44. doi:10.1016/0304-3959(94)00164-A.
- Shrikhande, L., B. Shrikhande, et A. Shrikhande. 2020. « AMH and Its Clinical Implications ». *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India* 70(5): 337-41. doi:10.1007/s13224-020-01362-0.
- Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, et Ahmedin Jemal. 2019. « Cancer Statistics, 2019 ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69(1): 7-34. doi:10.3322/caac.21551.

- da-Silva, J. L., N. C. Cardoso-Nunes, P. Izetti, G. G. de-Mesquita, et A. C. de-Melo. 2020. « Triple Negative Breast Cancer: A Thorough Review of Biomarkers ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 145: 102855. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.102855.
- Sinn, H-P., et H. Kreipe. 2013. « A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition ». *Breast Care* 8(2): 149-54. doi:10.1159/000350774.
- Sokolova, A., et S. R. Lakhani. 2021. « Lobular carcinoma in situ: diagnostic criteria and molecular correlates ». *Modern Pathology* 34: 8-14. doi:10.1038/s41379-020-00689-3.
- Sonnenschein, C., et A. Soto. 2016. « Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms ». *Progress in biophysics and molecular biology* 122(1): 70-76. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2016.07.004.
- Sopik, V. 2021. « International Variation in Breast Cancer Incidence and Mortality in Young Women ». *Breast Cancer Research and Treatment* 186(2): 497-507. doi:10.1007/s10549-020-06003-8.
- Sprangers, M. A., M. Groenvold, J. I. Arraras, J. Franklin, A. te-Velde, M. Muller, L. Franzini, et al. 1996. « The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality-of-Life Questionnaire Module: First Results from a Three-Country Field Study ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 14(10): 2756-68. doi:10.1200/JCO.1996.14.10.2756.
- Stamatiades, G. A., et U. B. Kaiser. 2018. « Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: signaling and gene expression ». *Molecular and cellular endocrinology* 463: 131-41. doi:10.1016/j.mce.2017.10.015.
- Stanton, A. L. 2012. « What Happens Now? Psychosocial Care for Cancer Survivors after Medical Treatment Completion ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(11): 1215-20. doi:10.1200/JCO.2011.39.7406.
- Starek-Świechowicz, B., B. Budziszewska, et A. Starek. 2023. « Alcohol and breast cancer ». *Pharmacological Reports* 75(1): 69-84. doi:10.1007/s43440-022-00426-4.
- Stordal, B. 2022. « Breastfeeding reduces the risk of breast cancer: A call for action in high-income countries with low rates of breastfeeding ». *Cancer Medicine* 12(4): 4616-25. doi:10.1002/cam4.5288.
- Streuli, I., T. Fraise, C. Pillet, V. Ibecheole, P. Bischof, et D. de-Ziegler. 2008. « Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids ». *Fertility and Sterility* 90(2): 395-400. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.023.
- Sudarsa, I. W., D. G. Subawa, P. A. T. Adiputra, et I. B. T. W. Manuaba. 2019. « Correlation of CD8+ Expression, Foxp3+ Expression, and CD8+/Foxp3+ Ratio with Triple Negative Breast Cancer Stage in Sanglah General Hospital ». *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 7(10): 1593-96. doi:10.3889/oamjms.2019.453.
- Sukumar, J., K. Gast, D. Quiroga, M. Lustberg, et N. Williams. 2021. « Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development ». *Expert review of anticancer therapy* 21(2): 135-48. doi:10.1080/14737140.2021.1840984.

- Sun, Y-S., Z. Zhao, Z-N. Yang, F. Xu, H-J. Lu, Z-Y. Zhu, W. Shi, et al. 2017. « Risk Factors and Preventions of Breast Cancer ». *International Journal of Biological Sciences* 13(11): 1387-97. doi:10.7150/ijbs.21635.
- Sung, H., J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, et F. Bray. 2021. « Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71(3): 209-49. doi:10.3322/caac.21660.
- Symmans, W. F., F. Peintinger, C. Hatzis, R. Rajan, H. Kuerer, V. Valero, L. Assad, et al. 2007. « Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival after Neoadjuvant Chemotherapy ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(28): 4414-22. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823.
- Talaulikar, V. 2022. « Menopause Transition: Physiology and Symptoms ». *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 81: 3-7. doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003.
- Tan, Y., R. Sun, L. Liu, D. Yang, Q. Xiang, L. Li, J. Tang, et al. 2021. « Tumor suppressor DRD2 facilitates M1 macrophages and restricts NF- $\kappa$ B signaling to trigger pyroptosis in breast cancer ». *Theranostics* 11(11): 5214-31. doi:10.7150/thno.58322.
- Tarrasch, R., M. Laudon, et N. Zisapel. 2003. « Cross-Cultural Validation of the Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) in Insomnia Patients ». *Human Psychopharmacology* 18(8): 603-10. doi:10.1002/hup.534.
- Tesch, M. E., et A. H. Partridge. 2022. « Treatment of Breast Cancer in Young Adults ». *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. doi:10.1200/EDBK\_360970.
- Thierry, A. R., S. El-Messaoudi, P. B. Gahan, P. Anker, et M. Stroun. 2016. « Origins, Structures, and Functions of Circulating DNA in Oncology ». *Cancer and Metastasis Reviews* 35(3): 347-76. doi:10.1007/s10555-016-9629-x.
- Thomas, H. R., B. Hu, B. Boyraz, A. Johnson, V. I. Bossuyt, L. Spring, et R. B. Jimenez. 2023. « Metaplastic Breast Cancer: A Review ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 182: 103924. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.103924.
- Trabert, B., M. E Sherman, N. Kannan, et F. Z. Stanczyk. 2019. « Progesterone and Breast Cancer ». *Endocrine Reviews* 41(2): 320-44. doi:10.1210/endrev/bnz001.
- Trayes, K. P., et S. E. H. Cokenakes. 2021. « Breast Cancer Treatment ». *American Family Physician* 104(2): 171-78.
- Turner, N. C., C. Swift, B. Jenkins, L. Kilburn, M. Coakley, M. Beaney, L. Fox, et al. 2023. « Results of the C-TRAK TN Trial: A Clinical Trial Utilising CtDNA Mutation Tracking to Detect Molecular Residual Disease and Trigger Intervention in Patients with Moderate- and High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 34(2): 200-211. doi:10.1016/j.annonc.2022.11.005.
- Turner, N., H-L. Wong, A. Templeton, S. Tripathy, T. W. Rogers, M. Croxford, I. Jones, et al. 2016. « Analysis of Local Chronic Inflammatory Cell Infiltrate Combined with Systemic Inflammation Improves Prognostication in Stage II Colon Cancer Independent of Standard Clinicopathologic Criteria ». *International Journal of Cancer* 138(3): 671-78. doi:10.1002/ijc.29805.

- Tutt, A. N. J., J. E. Garber, B. Kaufman, G. Viale, D. Fumagalli, P. Rastogi, R. D. Gelber, et al. 2021. « Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1* - or *BRCA2* -Mutated Breast Cancer ». *New England Journal of Medicine* 384(25): 2394-2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215.
- van-Uden, D. J. P., H. W. M. van-Laarhoven, A. H. Westenberg, J. H. W. de de-Wilt, et C. F. J. M. Blanken-Peeters. 2015. « Inflammatory breast cancer: An overview ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 93(2): 116-26. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.09.003.
- Uijen, M. J. M., Y. H. W. Derks, R. I. J. Merckx, M. G. M. Schilham, J. Roosen, B. M. Privé, S. a. M. van-Lith, et al. 2021. « PSMA Radioligand Therapy for Solid Tumors Other than Prostate Cancer: Background, Opportunities, Challenges, and First Clinical Reports ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48(13): 4350-68. doi:10.1007/s00259-021-05433-w.
- Vahidfar, N., A. Aghanejad, H. Ahmadzadehfar, S. Farzanehfar, et E. Eppard. 2021. « Theranostic Advances in Breast Cancer in Nuclear Medicine ». *International Journal of Molecular Sciences* 22(9): 4597. doi:10.3390/ijms22094597.
- Valet, M., et P. Narbonne. 2022. « Formation of benign tumors by stem cell deregulation ». *PLOS Genetics* 18(10): e1010434. doi:10.1371/journal.pgen.1010434.
- Venkatesh, P., et A. Kasi. 2023. « Anthracyclines ». In *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538187/> (10 janvier 2024).
- Veysièrè, H., M. Dressaire, R. Pete, C. Pinard, I. Molnar, C. Abrial, A. Ginzac, X. Durando, et M. Tekath. 2023. « RFID trial: localization of non-palpable breast lesions using radiofrequency identification tags or wire ». *BMC Cancer* 23: 679. doi:10.1186/s12885-023-11190-w.
- Von-Minckwitz, G., M. Procter, E. de-Azambuja, D. Zardavas, M. Benyunes, G. Viale, T. Suter, et al. 2017. « Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer ». *The New England journal of medicine* 377(2). doi:10.1056/NEJMoa1703643.
- Walker, J., C. H. Hansen, P. Martin, S. Symeonides, R. Ramessur, G. Murray, et M. Sharpe. 2014. « Prevalence, Associations, and Adequacy of Treatment of Major Depression in Patients with Cancer: A Cross-Sectional Analysis of Routinely Collected Clinical Data ». *The Lancet Psychiatry* 1(5): 343-50. doi:10.1016/S2215-0366(14)70313-X.
- Wang, H., et X. Mao. 2020. « Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer ». *Drug Design, Development and Therapy* 14: 2423-33. doi:10.2147/DDDT.S253961.
- Wang, J., R. Gong, C. Zhao, K. Lei, X. Sun, et H. Ren. 2023. « Human FOXP3 and Tumour Microenvironment ». *Immunology* 168(2): 248-55. doi:10.1111/imm.13520.
- Wang, J., S. Wang, X. Song, W. Zeng, S. Wang, F. Chen, et H. Ding. 2016. « The Prognostic Value of Systemic and Local Inflammation in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma ». *OncoTargets and Therapy* 9: 7177-85. doi:10.2147/OTT.S113307.
- Wang, L., D. L. Simons, X. Lu, T. Y. Tu, S. Solomon, R. Wang, A. Rosario, et al. 2019. « Connecting Blood and Intratumoral Treg Cell Activity in Predicting Future Relapse in Breast Cancer ». *Nature Immunology* 20(9): 1220-30. doi:10.1038/s41590-019-0429-7.
- Wang, Y, Y Li, N Zhang, et Q Yang. 2022. « Chemotherapy-Induced Amenorrhea and Its Prognostic Significance in Premenopausal Women With Breast Cancer: An Updated Meta-Analysis -

- PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC9022106/> (30 août 2024).
- Wang-Lopez, Q., N. Chalabi, C. Abrial, N. Radosevic-Robin, X. Durando, M-A. Mouret-Reynier, K-E. Benmamar, et al. 2015. « Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? » *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 95(1): 88-104. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.02.011.
- Wariss, B. R., K. de-Souza-Abrahão, S. S. de-Aguiar, A. Bergmann, et L. C. S. Thuler. 2017. « Effectiveness of four inflammatory markers in predicting prognosis in 2374 women with breast cancer ». *Maturitas* 101: 51-56. doi:10.1016/j.maturitas.2017.04.015.
- Watanabe, J., M. Saito, Y. Horimoto, et S. Nakamoto. 2020. « A Maintained Absolute Lymphocyte Count Predicts the Overall Survival Benefit from Eribulin Therapy, Including Eribulin Re-Administration, in HER2-Negative Advanced Breast Cancer Patients: A Single-Institutional Experience ». *Breast Cancer Research and Treatment* 181(1): 211-20. doi:10.1007/s10549-020-05626-1.
- Wei, B., M. Yao, C. Xing, W. Wang, J. Yao, Y. Hong, Y. Liu, et P. Fu. 2016. « The Neutrophil Lymphocyte Ratio Is Associated with Breast Cancer Prognosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis ». *OncoTargets and Therapy* 9: 5567-75. doi:10.2147/OTT.S108419.
- Weston, A., et C. C. Harris. 2003. « Multistage Carcinogenesis ». In *Holland-Frei Cancer Medicine. 6th Edition*, BC Decker. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13982/> (12 juin 2024).
- Willson, M. L., L. Burke, T. Ferguson, D. Ghersi, A. K. Nowak, et N. Wilcken. 2019. « Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019(9): CD004421. doi:10.1002/14651858.CD004421.pub3.
- Winters, S., C. Martin, D. Murphy, et N. K. Shokar. 2017. « Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening ». In *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier, 1-32. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.07.002.
- World Health Organization. 2014. *WHO Position Paper on Mammography Screening*. Geneva: World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/137339> (14 février 2024).
- Wu, H-J., et P-Y. Chu. 2021. « Epigenetic Regulation of Breast Cancer Stem Cells Contributing to Carcinogenesis and Therapeutic Implications ». *International Journal of Molecular Sciences* 22(15): 8113. doi:10.3390/ijms22158113.
- Xiang, Y., N. Zhang, H. Lei, J. Wu, W. Wang, H. Zhang, et X. Zeng. 2023. « Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a negative prognostic biomarker for luminal A breast cancer ». *Gland Surgery* 12(3): 415-25. doi:10.21037/gs-23-80.
- Yasir, M., M. Khan, et S. Lotfollahzadeh. 2023. « Mammary Paget Disease ». In *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563228/> (3 janvier 2024).
- Yazaki, S., T. Shimoi, M. Yoshida, H. Sumiyoshi-Okuma, M. Arakaki, A. Saito, S. Kita, et al. 2023. « Integrative prognostic analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, CD8, CD20, programmed cell death-ligand 1, and tertiary lymphoid structures in patients with early-stage triple-negative breast cancer who did not receive adjuvant chemotherapy ». *Breast Cancer Research and Treatment* 197(2): 287-97. doi:10.1007/s10549-022-06787-x.

- Yin, L., J-J. Duan, X-W. Bian, et S-C. Yu. 2020. « Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress ». *Breast Cancer Research : BCR* 22: 61. doi:10.1186/s13058-020-01296-5.
- Yin, Y., C. Butler, et Q. Zhang. 2021. « Challenges in the Application of NGS in the Clinical Laboratory ». *Human Immunology* 82(11): 812-19. doi:10.1016/j.humimm.2021.03.011.
- Yohe, S., et B. Thyagarajan. 2017. « Review of Clinical Next-Generation Sequencing ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 141(11): 1544-57. doi:10.5858/arpa.2016-0501-RA.
- Yoo, T-K. 2021. « Liquid Biopsy in Breast Cancer: Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA ». In *Translational Research in Breast Cancer*, éd. D-Y. Noh, W. Han, et M. Toi. Singapore: Springer, 337-61. doi:10.1007/978-981-32-9620-6\_17.
- Yoon, C. I., S. Park, Y. J. Cha, H. S. Lee, S. J. Bae, C. Cha, D. Y. Lee, S. G. Ahn, et J. Jeong. 2019. « Associations between absolute neutrophil count and lymphocyte-predominant breast cancer ». *The Breast : official journal of the European Society of Mastology* 50: 141-48. doi:10.1016/j.breast.2019.09.013.
- Yoshida, R. 2021. « Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis ». *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* 28(6): 1167-80. doi:10.1007/s12282-020-01148-2.
- Yuan, W-H., H-C. Hsu, Y-Y. Chen, et C-H. Wu. 2020. « Supplemental breast cancer-screening ultrasonography in women with dense breasts: a systematic review and meta-analysis ». *British Journal of Cancer* 123(4): 673-88. doi:10.1038/s41416-020-0928-1.
- Zaveri, S., H. A. Lillemoe, M. Teshome, C. R. Reyna, T. J. Vreeland, A. B. Francescatti, L. Zheng, et al. 2023. « Operative Standards for Sentinel Lymph Node Biopsy and Axillary Lymphadenectomy for Breast Cancer: Review of the American College of Surgeons Commission on Cancer Standards 5.3 and 5.4 ». *Surgery* 174(3): 717-21. doi:10.1016/j.surg.2023.04.007.
- Zavos, A., et A. Valachis. 2016. « Risk of Chemotherapy-Induced Amenorrhea in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis ». <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.3109/0284186X.2016.1155738?needAccess=true&role=button> (17 juillet 2023).
- Zhang, A., X. Wang, C. Fan, et X. Mao. 2021. « The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer ». *Frontiers in Endocrinology* 12: 687244. doi:10.3389/fendo.2021.687244.
- Zhang, H., et Y. Peng. 2022. « Current Biological, Pathological and Clinical Landscape of HER2-Low Breast Cancer ». *Cancers* 15(1): 126. doi:10.3390/cancers15010126.
- Zhang, Y-N., K-R. Xia, C-Y. Li, B-L Wei, et B. Zhang. 2021. « Review of Breast Cancer Pathological Image Processing ». *BioMed Research International* 2021: 1994764. doi:10.1155/2021/1994764.
- Zhao, M., H. Xing, J. He, X. Wang, et Y. Liu. 2023. « Tumor Infiltrating Lymphocytes and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Relation to Pathological Complete Remission to Neoadjuvant Therapy and Prognosis in Triple Negative Breast Cancer ». *Pathology, Research and Practice* 248: 154687. doi:10.1016/j.prp.2023.154687.

- Zhou, Y., et Q. Tian. 2021. « The Prognostic Significance of TILs as a Biomarker in Triple-Negative Breast Cancer: What Is the Role of TILs in TME of TNBC? »
- Zhu, J. W., P. Charkhchi, S. Adekunte, et M. R. Akbari. 2023. « What Is Known about Breast Cancer in Young Women? » *Cancers* 15(6): 1917. doi:10.3390/cancers15061917.
- Zigmond, A. S., et R. P. Snaithe. 1983. « The Hospital Anxiety and Depression Scale ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67(6): 361-70. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.