

Andrea Gombos (andrea.gombos@bordet.be)

1. Cancer du sein non-métastatique

Le bilan initial dans le cadre d'un nouveau diagnostic de cancer du sein doit comporter les éléments suivants :

- Évaluation de la tumeur primitive :
 - o Mammographie/échographie
 - o RMN des seins (recommandé en cas de mutation BRCA, prothèse mammaire, cancer lobulaire, suspicion de cancer multifocal ou multicentrique, discordance entre l'examen clinique et l'imagerie conventionnelle)
 - o Biopsie tru-cut sous échographie ou stéréotaxie : diagnostic du type histologique et immunohistochimie pour les récepteurs hormonaux (RH), HER2 et Ki-67, détection de l'amplification HER2 si indiqué.
 - o Cytologie ou tru-cut des ganglions axillaires suspects cliniquement ou à l'imagerie
- Bilan de généralisation :
 - o Scintigraphie osseuse, radiographie pulmonaire, échographie hépatique
 - o CT scan thoracique et abdominal ou FDG-PET/CT en cas de maladie localement avancé, haut risque ou suspicion de métastase à la distance
- Evaluation cardiaque en cas de décision de traitement par antracyclines/Herceptine
- Test génétique si indiqué

Toute décision de traitement initial doit être prise par une équipe multidisciplinaire et doit prendre en compte l'extension de la tumeur (la taille, le nombre des foyers, l'envahissement ganglionnaire), la biologie de la tumeur et les préférences de la patiente.

Le traitement local le plus souvent employé est une chirurgie conservatrice suivie de la radiothérapie sauf si une mastectomie d'emblée est indiquée (tumeur multicentrique, antécédents de radiothérapie sur le sein ou sur le thorax, préférence de la patiente).

1.1 Tumeurs d'emblée opérables (cT1, N0)

L'indication de traitement adjuvant est basée sur les caractéristiques biologiques de la tumeur (grade, taux d'expression du marqueur de prolifération Ki67, expression des RH, statut HER2), l'extension de la tumeur (taille, ganglions envahis), l'âge de la patiente et les comorbidités.

- La chimiothérapie adjuvante est recommandée dans la majorité des tumeurs triple négatives et HER2 amplifiées excepté les cas sélectionnés avec un risque très bas de récurrence (T1aN0). En cas de tumeurs récepteur hormonaux positifs/HER2-négatives la décision est prise en fonction des risques de récurrence selon les critères cliniques et pathologiques (niveau d'expression des récepteurs hormonaux, prolifération, envahissement ganglionnaire, envahissement vasculaire). En cas d'incertitude les tests génomiques peuvent être utilisés s'ils sont disponibles (Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict). Les protocoles recommandés sont ceux basés sur une administration séquentielle des antracyclines et taxanes (6 à 8 cycles au total). Dans des cas sélectionnés les combinaisons sans antracyclines peuvent être utilisées (quatre cycles de docetaxel-

cyclophosphamide). Les schémas dose-dense utilisant des facteurs de croissance peuvent être utilisés en cas de tumeurs avec une prolifération très élevée. La chimiothérapie n'est généralement pas administrée en parallèle avec l'hormonothérapie et elle est toujours réalisée avant la radiothérapie. Il n'y a pas de données assez solides pour recommander une combinaison à base de platines à titre adjuvant.

- En cas d'expression de récepteurs hormonaux (>1% ou score Allred \geq 2/8) un traitement hormonal est indiqué. Chez les femmes préménopausées le traitement standard est : tamoxifen pendant 5-10 ans. Dans des cas sélectionnés une suppression ovarienne doit être associée (jeune âge, patiente préménopausée après la chimiothérapie adjuvante). Chez les femmes post ménopausées un traitement par un inhibiteur d'aromatase est recommandé, d'emblée ou après 2-3 ans de tamoxifen pour une durée totale de 5 ans. Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander la prolongation au-delà de 5 ans avec un inhibiteur de l'aromatase. Néanmoins au cas par cas un traitement plus long peut être discuté vu le bénéfice clair avec le tamoxifen.
- Dans le cas de cancer du sein HER2 amplifié un an de traitement par Herceptin est recommandé. Ce traitement est remboursé en cas de tumeur \geq 1 cm et/ou envahissement ganglionnaire axillaire. Vu les hauts risques de récurrence de ce type de tumeurs ce traitement peut être considéré même si la tumeur est < 1 cm surtout en cas de RH négatifs. L'Herceptin ne doit pas être administré en parallèle avec les antracyclines compte tenu des risques d'insuffisance cardiaque. Il n'y a pas assez de données pour recommander un schéma adjuvant uniquement à base d'hormonothérapie et Herceptin sans chimiothérapie. Par contre en cas de petites tumeurs sans envahissement ganglionnaire un schéma à base de taxol hebdomadaire et Herceptin peut être prescrit.
- Pour les protocoles de recherche disponibles en situation adjuvante vous pouvez vous référer au tableau 1

1.2 Cancer du sein localement avancé (cT2-4, cN+)

Un traitement préopératoire systémique est recommandé dans les cas où une chirurgie conservatrice n'est pas faisable d'emblée ou en cas de tumeur >2 cm et / ou N+ clinique et caractéristiques biologiques d'agressivité. Quand une décision de chimiothérapie néo-adjuvante est établie il est recommandé d'administrer avant la chirurgie l'entièreté du schéma planifié (généralement une séquence des antracyclines et taxanes). En cas d'amplification HER2 l'Herceptin est débuté en néo-adjuvant en association avec les taxanes et continué en postopératoire pour une durée totale d'un an. En cas de tumeurs lentement prolifératives chez les femmes ménopausées une hormonothérapie par inhibiteur d'aromatase pendant 4 à 6 mois peut permettre une réduction tumorale suffisante. Dans les cancers triple négatifs, surtout chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA le carboplatine peut être intégré en association avec les taxanes dans le traitement néo-adjuvant.

Pour les protocoles de recherche disponibles en situation néo-adjuvante vous pouvez vous référer au Tableau 2.

2. Cancer du sein récidivant/métastatique

Le traitement du cancer du sein métastatique est le plus souvent constitué d'un traitement systémique. La décision du traitement est basée sur les caractéristiques histologiques (RH et HER2) et l'extension de la maladie, la vitesse de progression, le temps écoulé depuis le traitement (néo)adjuvant, l'efficacité et la tolérance des traitements antérieurs et les comorbidités/choix de la patiente. Le but des traitements est de prolonger l'espérance de vie tout en conservant la qualité de celle-ci.

En cas de cancer du sein récidivant après un traitement (néo)adjuvant préalable il est recommandé de biopsier un site métastatique si accessible pour confirmer l'histologie et pour réévaluer l'expression des RH et HER2 en vue de guider les choix thérapeutiques.

Le traitement préférentiel de première intention est une thérapie systémique. En cas de cancer oligométastatique, l'intégration de la chirurgie et de la radiothérapie peut être envisagée si une bonne réponse est obtenue avec un traitement systémique.

Une chirurgie pour le cancer primitif, même dans la présence des métastases peut être recommandée, mais uniquement dans des cas sélectionnés montrant une réponse au traitement systémique et si une résection dans des marges saines est faisable.

2.1 Cancer du sein RH-positif/HER2-négatif

Le traitement de premier choix dans le cancer du sein métastatique de type luminal/HER2 négatif est l'hormonothérapie à l'exception de maladie rapidement progressive, crise viscérale ou hormonorésistance avérée. Chez les femmes postménopausées une séquence de différentes hormonothérapies est utilisée: inhibiteur d'aromatase, faslodex 500 mg, tamoxifen. L'association exemestane et évérolimus (Afinitor-inhibiteur m-TOR) est remboursé en cas de progression sous inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien (letrozole ou anastrozole). Chez les patientes préménopausées une inhibition/suppression ovarienne doit être associée. La place des autres thérapies cyclés (ex inhibiteurs CDK 4/6) sera défini prochainement par les études en cours. Après les traitements hormonaux une monochimiothérapie séquentielle est le traitement de choix incluent des antracyclines, taxanes, capecitabine, eribuline, navelbine, etc. Le choix du traitement doit être individualisé en fonction des traitements précédents, les profils de toxicité et le choix de la patiente et les comorbidités.

2.2 Cancer du sein HER2 amplifié

Durant les deux dernières années la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 positif a changé de manière substantielle. En première ligne une triple combinaison de docetaxel, trastuzumab et pertuzumab est recommandé. A noter que la valeur de cette combinaison en cas de résistance à l'herceptin n'est pas connu et il n'y pas assez de données pour soutenir l'utilisation du pertuzumab au-delà de la première ligne. Le choix préféré en deuxième ligne et au-delà en cas de progression sous au moins une ligne de traitement anti-HER2 est le TDM-1 (Kadcyla). Même si la durée du traitement anti HER2 n'est pas formellement définie il est recommandé de continuer le blocage de cette voie de signalisation durant les lignes ultérieures.

Le choix du partenaire de chimiothérapie se fait de la même manière qu'en cas de cancer du sein HER2 non-amplifié.

L'association hormonothérapie et traitement anti-HER2 reste un choix raisonnable en cas de cancer RH+/HER2 amplifié, maladie lentement évolutive, non-menaçante.

2.2 Cancer du sein triple négatif

Le traitement standard dans le cancer du sein triple négatif est la chimiothérapie. Un traitement séquentiel par un agent seul est recommandé à l'exception d'envahissement viscéral menaçant et nécessité de réponse rapide quand une combinaison peut être prescrite. Une chimiothérapie à base de platine doit faire partie des choix de traitement en cas de mutation BRCA.

Il n'y a pas de preuve assez solide pour recommander une thérapie ciblée seule ou en combinaison avec la chimiothérapie. Vu le bénéfice uniquement en survie sans progression de l'association chimiothérapie plus bévacizumab, celle-ci doit être prescrite uniquement dans des cas sélectionnés.

Pour les études disponibles dans le cancer du sein métastatique veuillez consulter les tableaux 3 à 6

Etudes disponibles dans le cancer du sein localisé :

Patiente candidate pour chirurgie première			
HER2	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1.5 cm D-Beyond (étude « window » avec deux injections de denosumab) 	Chirurgie	POSITIVE (interruption tamoxifen après 18-30 mois pour permettre une grossesse)
Triple négatif	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1.5 cm: D-Beyond (étude « window » avec deux injections de denosumab) 		Treat-CTC (BRCA-négative) Olympia: olaparib vs placebo (BRCA positive, ≥ 2 cm et/ou N+)
Luminal	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1.5 cm: D-Beyond (étude « window » avec deux injections de denosumab) 		Treat-CTC (BRCA-négative) POSITIVE Olympia: olaparib vs placebo (BRCA positive, ≥ 2 cm et/ou N+)

Tableau 1

Patiente candidate pour un traitement néo-adjuvant néo-adjuvant			
HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie standard + Herceptin 	Chirurgie	POSITIVE (interruption tamoxifen après 18-30 mois pour permettre une grossesse)
Triple négatif	<ul style="list-style-type: none"> • Protocole BSMO (paclitaxel+carbo hebdomadaire $\rightarrow 4 \times$ EC-DD) 		Treat-CTC (non-pCR, BRCA-négative) Olympia : olaparib vs placebo (non-pCR, BRCA positive)
Luminal	<ul style="list-style-type: none"> • Luminal B risque intermédiaire /luminal A (T2-T3, No-N1): Lorelei (letrozole+/-GDC0032 pendant 16 semaines) 		Treat-CTC (non-pCR, BRCA-négative) POSITIVE Olympia : olaparib vs placebo (non-pCR, BRCA positive)

Tableau 2

Etudes disponibles dans le cancer du sein métastatique :

Cancer du sein métastatique de type luminal (traitements hormonaux et thérapies ciblés)	
1 ^{ère} ligne	Patientes pre-ménoapausées
	<ul style="list-style-type: none"> • MONALEESA 7 - Tam or NSAI +goserelin +/- Ribociclib (CDK4/6) • AURORA (analyse moléculaire sur une nouvelle biopsie)
	Patientes ménopausées
	<ul style="list-style-type: none"> • SOLAR₁ - fulverstrant +/- Alpelisib – PI3Kα inhibiteur • AURORA (analyse moléculaire sur une nouvelle biopsie)
2 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • SOLAR₁ • PEARL (Aromasin+afinitor/Early PET) - progression sous NSAI ou récurrence < 1 ans après NSAI adjuvant • FINESSE (Lucitanib)
3 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • MILLENIUM (aromasin+MLN0128 – inhibiteur mTORC1/2-) - Progression on Aromasin-Afinitor • FINESSE (Lucitanib) • Abemaciclib pour maladie progressive au niveau cérébral

Tableau 3

Cancer du sein métastatique de type luminal (traitements hormonaux et thérapies ciblés)	
1 ^{ère} ligne	Patientes pre-ménoopausées <ul style="list-style-type: none"> • MONALEESA 7 <ul style="list-style-type: none"> - Tam or NSAI +goserelin +/- Ribociclib (CDK2/6) • AURORA (analyse moléculaire sur une nouvelle biopsie)
	Patientes ménopausées <ul style="list-style-type: none"> • SOLAR1 <ul style="list-style-type: none"> - fulvestrant +/- Alpelisib –PI3Kα inhibiteur • AURORA (analyse moléculaire sur une nouvelle biopsie)
2 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • SOLAR1 • PEARL (Aromasin+afinitor/Early PET) <ul style="list-style-type: none"> - progression sous NSAI ou récidive < 1 ans après NSAI adjuvant • FINESSE (Lucitanib)
3 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • MILLENIUM (aromasin+MLN0128 – inhibiteur mTORC1/2-) <ul style="list-style-type: none"> - Progression on Aromasin-Afinitor • FINESSE (Lucitanib) • Abemaciclib pour maladie progressive au niveau cérébral

Tableau 4

Cancer du sein métastatique triple négatif		★ AURORA en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne
1 ^{ère} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • IMPASSION: Abraxane +/- MPDL3280A (anti-PD-L1) <ul style="list-style-type: none"> • récidive > 12 mo après les taxanes en adjuvant ou M+ d'emblé • BRAVO (Niraparib vs choix de l'investigateur) <ul style="list-style-type: none"> • récidive < 12 mois après taxane/antracycline adjuvant/ BRCA+ • KEYNOTE-086 (PD-L1+): Pembrolizumab ★ 	
2 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • BRAVO - Progression après antracyclines et taxanes / BRCA+ • BT 062 (ADC anti-CD138+DM4) – biopsie: CD 138 + • GO 29674 (phase I) Atezolizumab (anti PD-L1)+agonist Ox40 	
3 th ligne	<ul style="list-style-type: none"> • BRAVO (Niraparib vs choix de l'investigateur) • BT 062 (ADC anti-CD138+DM4) – biopsie: CD 138 + • GO 29674 (phase I) Atezolizumab (anti PD-L1)+agonist Ox40 	
Ligne 4 & 5	<ul style="list-style-type: none"> • BT 062 • Autre phase I selon disponibilité des places • GO 29674 (phase I) Atezolizumab (anti PD-L1)+agonist Ox40 	

Tableau 5

Cancer du sein métastatique HER2 positif	
1 ^{ère} ligne	ZEPHIR (TDM1 + PET – Zirconium) AURORA (analyse moléculaire)
2 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • PANACEA (Herceptin+Pembrolizumab) PD-L1+ • ZEPHIR (TDM1 + PET – Zirconium) • AURORA
3 ^{ème} ligne	<ul style="list-style-type: none"> • PANACEA (Herceptin+Pembrolizumab) PD-L1+ • ZEPHIR (TDM1 + PET – Zirconium) • NALA - Neratinib+Cape vs Lapatinib+Cape
4 th ligne	<ul style="list-style-type: none"> • PANACEA (Herceptin+Pembrolizumab) PD-L1+ • ZEPHIR (TDM1 + PET – Zirconium) • NALA - Neratinib+Cape vs Lapatinib+Cape • SYNTON : ADC anti HER2 (duocarmycin)
5 th ligne	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPHIR (TDM1 + PET – Zirconium) • NALA - Neratinib+Cape vs Lapatinib+Cape • SYNTON : ADC anti HER2 (duocarmycin) • PANACEA (Herceptin+Pembrolizumab) PD-L1+

Tableau 6