



Cours St-Paul janvier 2023

Que faut-il retenir ?

Sommaire

1. Gynécologie-obstétrique, endocrinologie et cancer du sein
2. Gériatrie, pharmacologie et cancer du sein
3. Nouvelles thérapies, nouvelles toxicités
4. Palmarès 2022
5. Chirurgie
6. Traitements ciblant HER2 en phase métastatique
7. Traitement adjuvant systémique des cancers RH+/HER2- en dehors de la chimiothérapie
8. Pathologies à risque de cancer du sein
9. Prise en charge en cas de mutation germinale BRCA
10. Imagerie personnalisée
11. Cancers du sein RH+ métastatiques : stratégie au-delà de la positivité des RH
12. Décision médicale partagée
13. Radiothérapie en phase métastatique
14. Formes histologiques particulières
15. Maladie oligométastatique
16. Traitement systémique des cancers du sein triple négatifs
17. Génétique et génomique tumorale

1. Gynécologie-obstétrique, endocrinologie et cancer du sein





- › Fréquence : 0,2 à 3,8 % des cancers du sein, en augmentation avec l'augmentation des grossesses > 40 ans. Environ 500 cancers du sein associés à la grossesse / an en France
- › Découverte post-natale fréquente (masse non explorée pendant la grossesse, stade souvent N+)
- › Pas (ou très peu) de modifications du bilan par rapport à une femme non enceinte – pas d'ACR3
 - › Mammographie indispensable
 - › IRM (non injectée) possible mais décubitus ventral difficile à partir d'un certain terme et images difficiles à interpréter
 - › TEP-scanner possible (protocole low dose, irradiation foetale minimale)
 - › Scintigraphie osseuse à éviter (réalisée uniquement si suspicion de métastases osseuses pouvant modifier la prise en charge)
- › Arrêt de la grossesse si elle doit provoquer un retard important au traitement de référence (cancer inflammatoire au 1^e trimestre par exemple) ou si pronostic maternel réservé
- › Poursuite si absence de modification du traitement; parfois traitement optimisé plutôt que optimal pour tenir compte des contrindications de certains traitements au cours de la grossesse
- › **Préservation de la fertilité** : a priori pas de stimulation en situation néoadjuvante (congélation du cortex ovarien ou prélèvement d'ovocytes immatures), mais moins bons résultats que le prélèvement après stimulation (possible aux autres stades). Attitude différente dans d'autres pays (stimulation à tous les stades)
- › Ne pas hésiter à adresser au réseau CALG <http://cancer-grossesse.aphp.fr/>, possibilité de soumettre des dossiers en ligne

→ **La grossesse ne doit pas modifier le bilan du cancer du sein. La décision de poursuivre ou arrêter la grossesse doit toujours être discutée avec la patiente**



Cancer du sein et grossesse



- Historiquement, cancer pendant la grossesse considéré comme de moins bon pronostic; en fait souvent associé à plus de facteurs de mauvais pronostic (RH-, stades plus avancés) mais pas de différences de survie par rapport à la femme non enceinte après ajustement sur facteurs de confusion, si traitement identique
- Données contradictoires sur les différences de caractéristiques moléculaires entre femmes enceintes et non enceintes. Une donnée concordante : diminution des TILs pendant la grossesse puis augmentation ++ pendant l'allaitement
- Plusieurs recommandations publiées sur traitement pendant la grossesse (Peccatori F et al., *Annals Oncol* 2013; 24(6): vi160-70; Loibl S et al., *JAMA Oncol* 2015; 1(8): 1145-53)
- Pas de traitement systémique au 1^e trimestre
- Le trastuzumab** peut provoquer un **oligohydramnios** (sauf au tout début de la grossesse)
- Le tamoxifène** peut entraîner **des malformations majeures**
- L'immunothérapie** (IO) peut provoquer des **avortements spontanés**
- Pas de thérapie ciblée ni IO : quel est l'impact du retard au traitement? Pas de données

Traitements autorisés et contraindiqués pendant la grossesse

	Prenatal period			Postnatal period
	First trimester	Second trimester	Third trimester	
SURGERY	✓	✓	✓	✓
RADIOTHERAPY	⊖	✗	✗	✓
CHEMOTHERAPY	✗	✓	✓	✓
ENDOCRINE THERAPY	✗	✗	✗	✓
TARGETED THERAPY	✗	✗	✗	✓

Legend: ✓ Allowed as safe, ✗ Contraindicated, ⊖ Only in selected cases

Poggio et al. *Cancers* 2020; 12:3616



Cancer du sein et grossesse



- Chimiothérapie (CT) possible aux 2^e et 3^e trimestres – plutôt **carboplatine que cisplatine et éviter le 5FU**; utilisation possible des schémas dose dense. Calculer la posologie en fonction du poids réel, ne pas diminuer les doses par rapport à la femme non enceinte, arrêter la CT à 35-37 semaines de grossesse. On peut reprendre la CT quelques jours après l'accouchement
- GCSF** : peu de données, ne semble pas provoquer de malformations. Très peu de neutropénies pendant la grossesse
- La prématurité a plus d'impact sur les nouveaux nés que la chimiothérapie (*Amant F et al., Lancet Oncol 2012; 13(3):256-64*)
- Etude POSITIVE** : arrêt de l'HT pour permettre une grossesse chez des femmes avec cancer du sein RH+ au stade précoce, break ≤2 ans autorisé (*Partridge SABCS 2022*) : à 3 ans, 8,9 % de rechutes locales et 4,5 % de rechutes à distance, similaire aux études TEXT/SOFT. 74 % des femmes ont eu une grossesse, 76 % ont repris l'HT à la fin de l'étude

	N	%
Total offspring	365	100%
Low birth weight (<2500g)		
Yes	29	8%
No	334	92%
Missing/Unknown	2	0.5%
Birth defects		
Yes	8	2%
No	350	96%
Missing/Unknown	7	2%

	N	% of 497	% of 368
Secondary endpoint population	497	100%	
At least one on trial pregnancy	368	74%	100%
At least one live birth (full-term or preterm)	317	64%	86%
At least one miscarriage	93	19%	25%
At least one elective abortion	16	3%	4%
At least one stillbirth/neonatal death	1/1	0.2% / 0.2%	0.3% / 0.3%

Note: 110 women had more than one pregnancy, and may contribute information to more than one row

- Delivery**
 - Vaginal 66%
 - Cesarean section 34%
- Pregnancy complications**
 - 11% of pregnancies
 - Most common:
 - Hypertension/preeclampsia 3%
 - Diabetes 2%

Partridge et al. SABCS 2022 abstract#GS4-09

→ Ces grossesses doivent être surveillées attentivement et enregistrées pour accumuler des données

2. Gériatrie, pharmacologie et cancer du sein

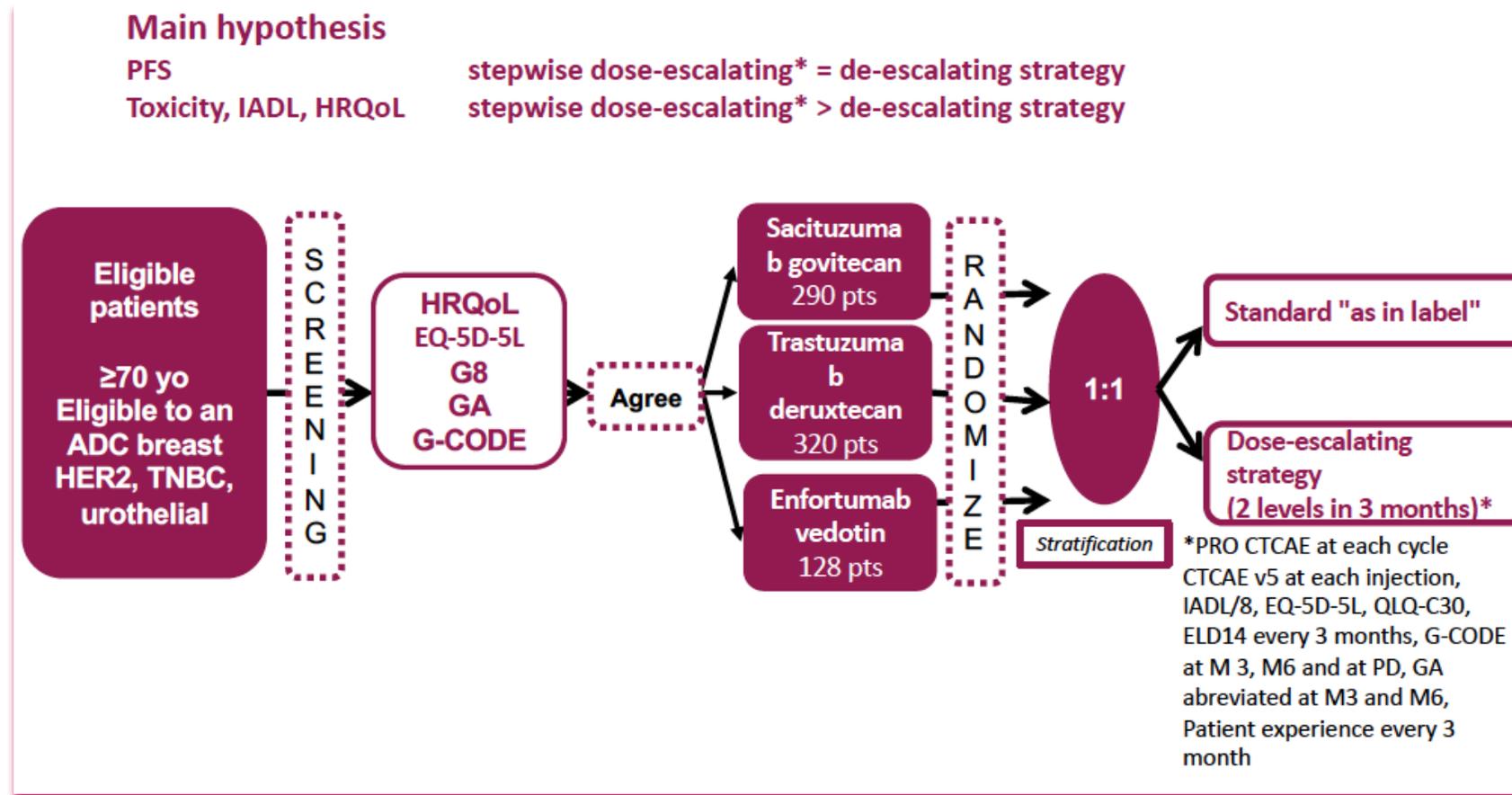




Anticorps drogue-conjugués (ADC) et immunothérapie



- › **ADC** : Etude PRESAGE (PlatefoRme EScAlade âGe cancEr). Etude de type ombrelle (plusieurs traitements possibles, à introduire en fonction des AMMs)





Inhibiteurs de checkpoints immunitaires

- › Efficacité similaire quel que soit l'âge dans la plupart des études
- › Toxicité en vraie vie : registre REISAMIC : plus de toxicité liée à l'immunité grade ≥ 2 chez les > 70 ans (33 % vs 25 %)
- › Etude ELDERS (cancer bronchique non à petites cellules ou mélanome). 140 patients inclus (Gomez et al., ESMO OPEN 2021)

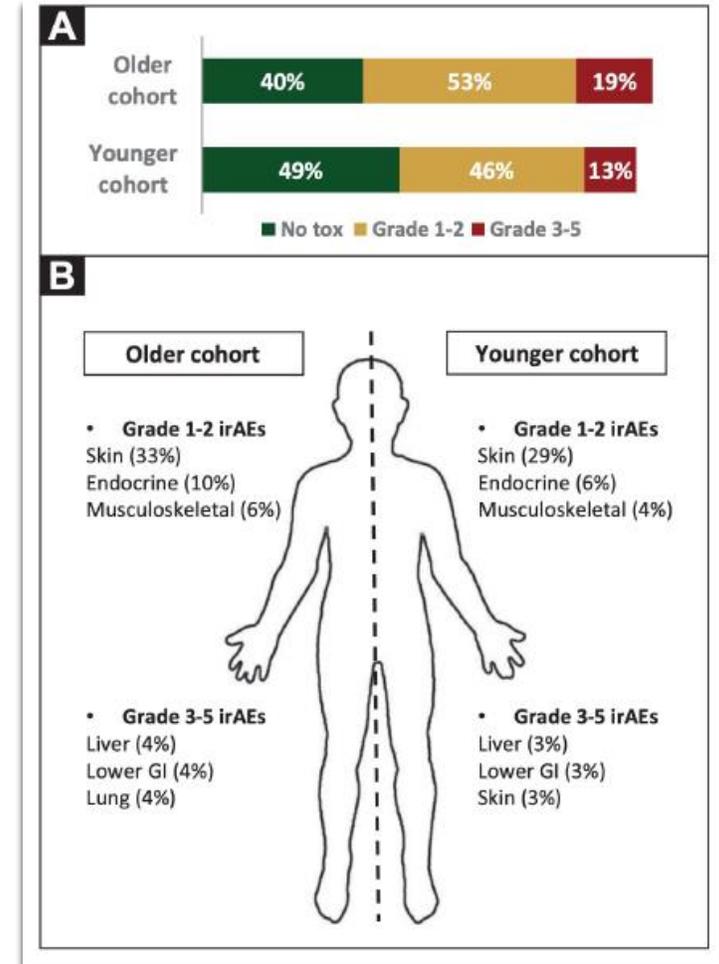
n = 140

	Older (n=70)	Younger (n=70)	
Age, median	75y	62y	p < 0.001
PS 2	27%	16%	
Comorbidity grade 3-4	77%	56%	p 0.008
Polypharmacy	61%	37%	p 0.004

Etude ELDERS

	Older cohort (n = 70)	Younger cohort (n = 70)	P value
irAEs incidence			
irAEs any grade, n (%)	42 (60.0)	36 (51.4)	0.395
irAEs grade 3-5, n (%)	13 (18.6)	9 (12.9)	0.353
Toxic death, n (%)	1 (1.4)	0 (0.0)	0.999
CPI discontinuation (toxicity related) n (%)	13 (18.6)	10 (14.3)	0.494
Immunosuppressants use (PO/IV)			
Steroids, n (%)	20 (28.6)	17 (24.3)	0.565
Median duration, weeks (range)	22 (1-32)	8 (1-52)	0.208
Intiliximab, n (%)	1 (1.4)	1 (1.4)	0.999
Mycophenolate, n (%)	2 (2.9)	2 (2.9)	0.999
AEs incidence			
AEs grade 3-5, n (%)	19 (27.1)	16 (22.9)	0.558
Hospital admission n (%)	34 (48.6)	35 (50.0)	0.866
Hospital admission causes			
irAE related, n (%)	14 (20.0)	10 (14.3)	0.369
Other causes, n (%)	27 (38.6)	25 (35.7)	0.726
Hospital hotline use n (%)	44 (62.9)	35 (50.0)	0.125

Gomez F et al., ESMO OPEN 2021

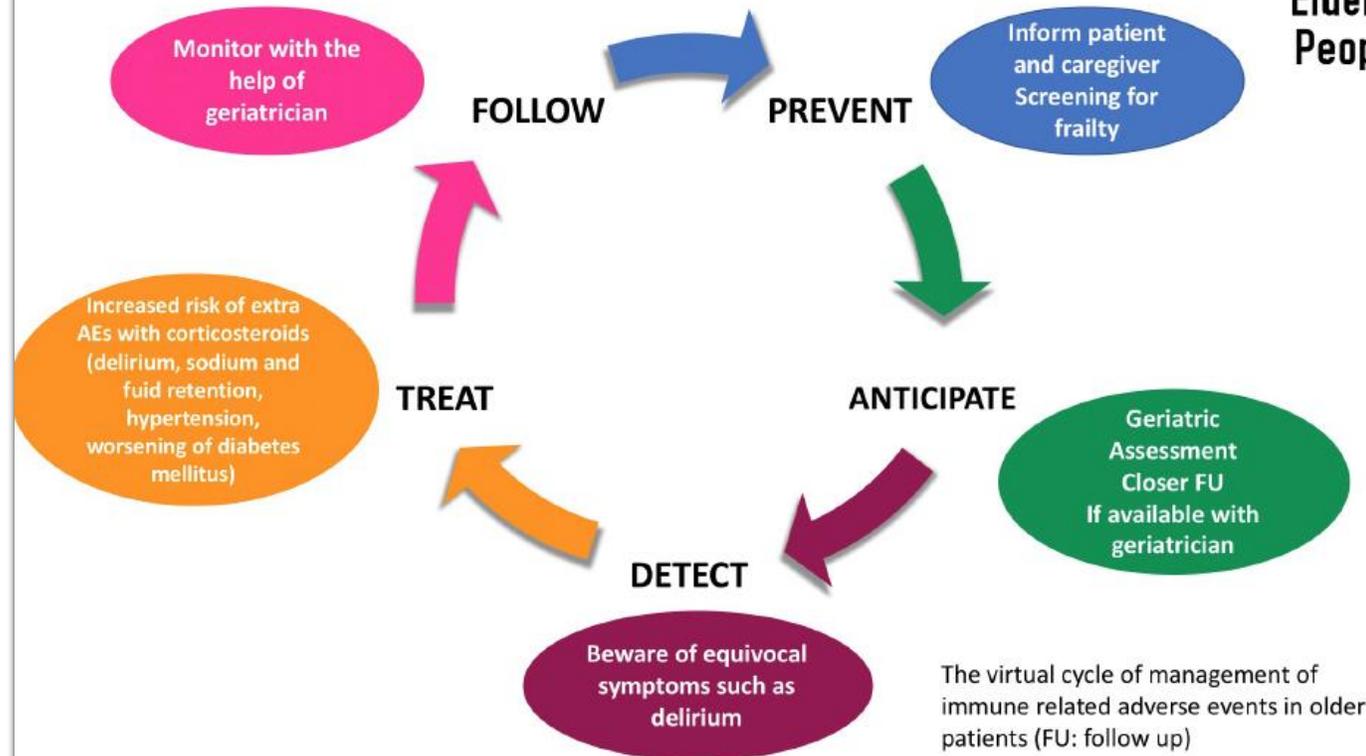




Comment prévenir la toxicité?



Elderly
People



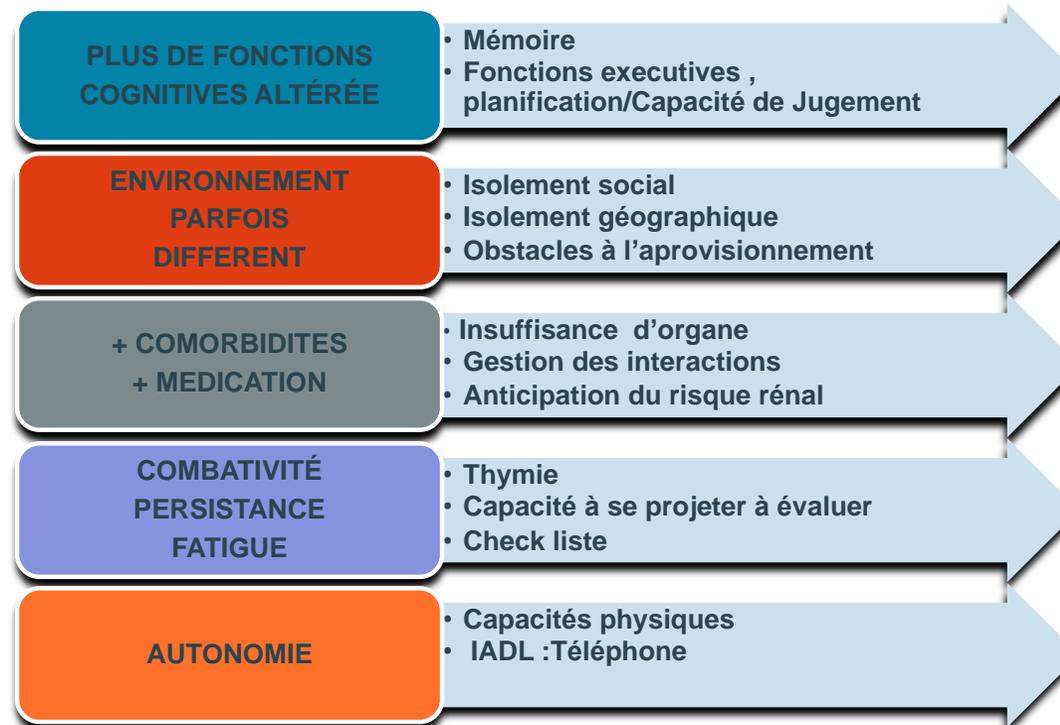


Anticorps drogue-conjugués (ADC) chez les femmes âgées



- › Augmentation de la population très âgée : la question de la toxicité dans cette population est de plus en plus critique
- › Peu de personnes très âgées dans les essais randomisés contrôlés
- › Attention aux toxicités de grade 2 persistantes qui génèrent des complications en cascade
- › Importance de l'évaluation gériatrique. Le G-CODE (Geriatric Core Data sEt) devrait être renseigné dans les études cliniques

Problématique sujet âgé





› Inhibiteurs de CDK4/6 :

- › **Etude PALOMAGE** : cohorte prospective française visant à évaluer la faisabilité du traitement par palbociclib chez les femmes de 70 ans et plus atteintes d'un cancer du sein avancé. Cohorte A : 1^e ligne, cohorte B : ≥2^e ligne. Initiation du palbociclib à 125 mg/jour chez 86,4 % des femmes < 80 ans et 62,6 % des femmes ≥80 ans. L'escalade de dose peut être pertinente chez les sujets âgés. Très peu d'arrêts de traitement pour toxicité. Tolérance non impactée par âge et/ou facteurs de fragilité si on respecte les précautions et ajustements de dose

Evènements indésirables, étude PALOMAGE

Données de tolérance	Population (N = 787)	Cohorte A (N = 387)	Cohorte B (N = 400)
Patientes avec ≥ 1 effet secondaire (ES) (%)	70,0	65,6	74,3
Patientes avec ES de grade 3 et 4 (%)	43,1	40,6	45,5
Patientes avec ≥ 1 ES grave (%)	22,9	18,9	26,8
Patientes avec ≥ 1 réduction de dose (%)	23,4	22,5	24,3
Patientes avec un arrêt définitif en raison d'un ES (%)	5,8	6,5	5,3

- › **Trastuzumab** : risque cardiaque. Données rassurantes pour le T-DM1 en vraie vie (*Cil I et al., Tumori Journal 2022; 108(1): 19-25*)

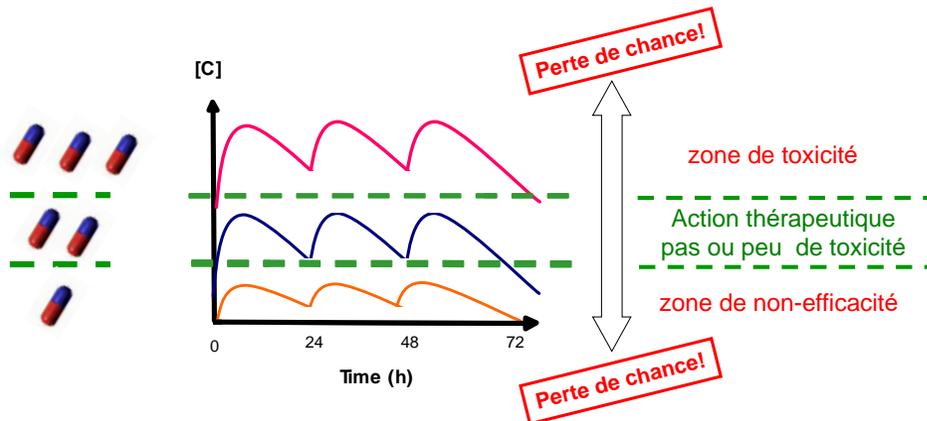
- **Nécessité d'études spécifiques – intérêt des observatoires en vraie vie**
- **Nécessité d'une vigilance accrue et d'une collaboration entre soignants**
- **Nécessité d'études pharmacologiques et d'études d'escalade de dose**



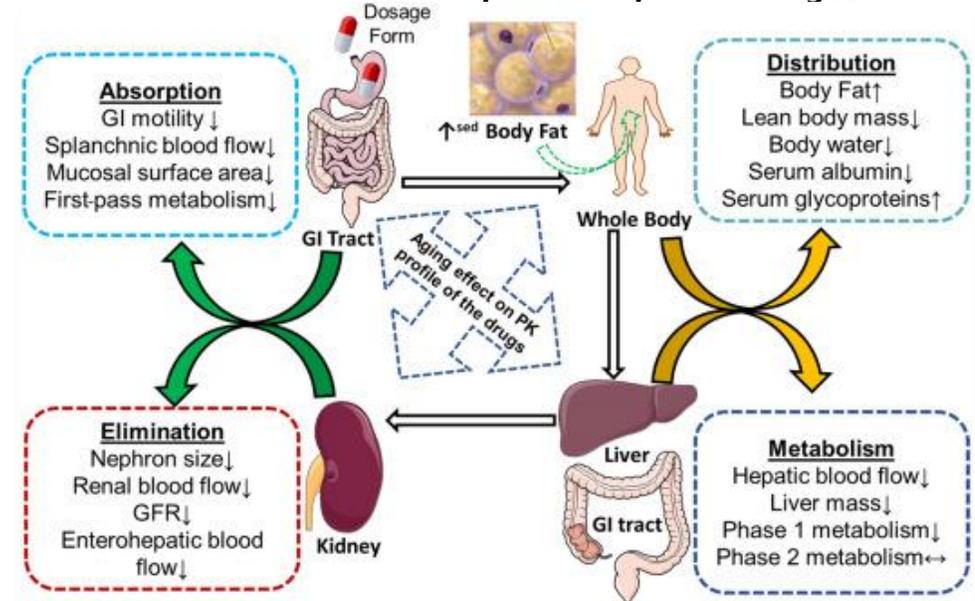
Aide à la prise en charge par le monitoring pharmacologique



- › La dose standard n'est pas toujours adéquate pour un patient donné. Or il existe une relation directe entre exposition plasmatique et efficacité / tolérance
- › Variabilité de la PK en vraie vie (comorbidités, polymédication incontrôlée y compris phytothérapie/compléments alimentaires, hygiène de vie, âge (diminution de l'élimination), non-respect des conditions de prise.....)
- › Exemples dans le cancer du sein : interactions entre iCDK4/6 et autres médicaments par compétition au niveau du CYP450 sous-unité 3A4 ou P-gp; tucatinib substrat et inhibiteur du CYP450-3A
- › Possibilité de personnalisation des doses par le monitoring des concentrations plasmatiques des médicaments



Particularités métaboliques de la personne âgée

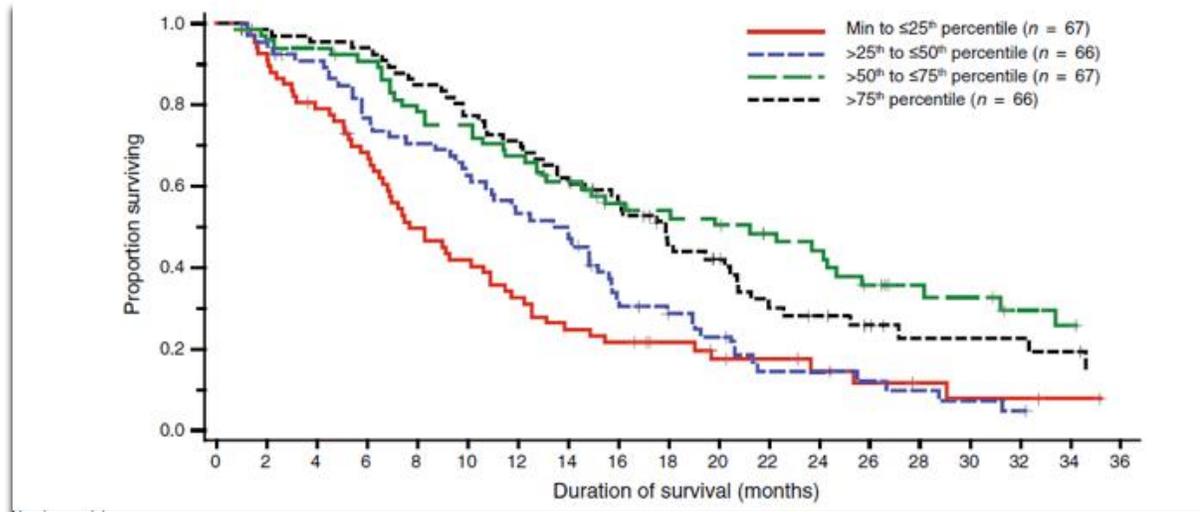




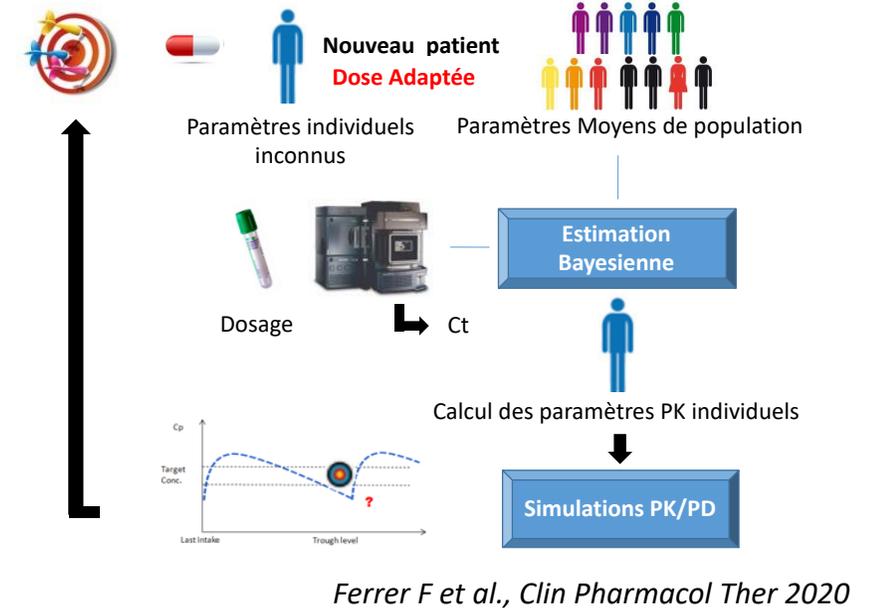
Aide à la prise en charge par le monitoring pharmacologique



- › Posologie guidée par la PK : prélèvement sanguin, envoi au laboratoire, dosage des concentrations et simulation permettant de connaître la bonne dose si besoin → outil de modélisation pour savoir quelle dose choisir
 - › Ex : amélioration de l'efficacité du sunitinib avec adaptation de posologie basée sur dosages plasmatiques (Ferrer F et al., *Pharmaceuticals* 2021; 14(6): 494)
- › Variabilité aussi avec les anticorps: impact de l'exposition au trastuzumab sur la survie



Cosson V et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014



YOU CAN'T
IMPROVE
WHAT YOU
DON'T
MEASURE.

→ Ne pas hésiter à demander des dosages en cas de doute sur la bonne exposition (efficacité insuffisante, toxicité importante, patient peu compliant, polymédication etc....)



- › Fréquence de la sarcopénie chez la personne âgée
 - › Modification du volume de dilution
 - › Augmentation de l'exposition
 - › Augmentation possible de la toxicité

- › Intérêt de l'activité physique adaptée

- › Présentation souvent atypique des toxicités chez la personne âgée : chutes, déshydratation, dénutrition, escarres, confusion : y penser et nécessité de surveillance renforcée

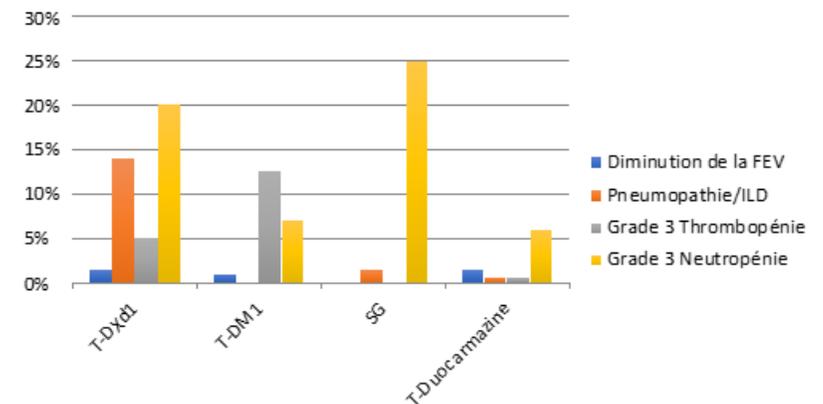
- › Importance de la multidisciplinarité et d'un parcours de soins coordonné spécifique

3. Nouvelles thérapies, nouvelles toxicités





- › Par rapport aux anciennes générations, les nouveaux ADC contiennent plus de molécules de CT par molécule d'Ac et il y a de plus en plus de linkers cleavables ce qui augmente l'effet bystander (passage de la membrane pour détruire les cellules adjacentes)
 - › Augmentation potentielle de la toxicité
- › Utilisation des ADC de + en + précocement dans les lignes de traitement, extension des indications
- › Importance de la prévention des toxicités
 - › Alopécie, asthénie et nausées : prévenir la patiente et prescrire un traitement anti émétique efficace d'emblée
 - › Diarrhée sous *sacituzumab govitécan* : SN-38 métabolisé par l'enzyme UGT1A1. Donc risque accru de neutropénies fébriles et diarrhée chez les sujets homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (13% dans l'étude ASCENT). Mais pas de recommandation de recherche systématique de cette mutation pour les cancers du sein. Tavaux en cours pour mieux préciser l'impact de certains facteurs comme le taux d'albumine ou l'obésité
- › Evènements indésirables graves les plus fréquents avec les ADC



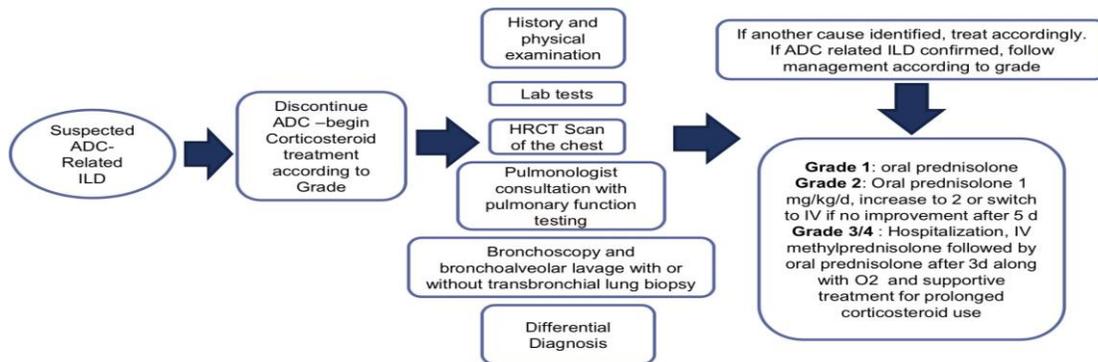
Linhenan A et al Breast Cancer Targets and Therapy 2021



- › Pneumopathie interstitielle diffuse (PID). Au scanner, opacités diffuses en verre dépoli/ condensation alvéolaire bilatérale/opacités réticulaires ou micronodulaires
- › Analyse poolée de 9 études T-DXd (1150 patients dont 245 avec cancer du sein (Powell et al., ESMO OPEN 2022) : 177 PID dont 76 (43 %) de grade 1, parmi lesquelles 47 réintroductions avec 3 récurrences de PID (grade 1). Pour les patientes avec cancer du sein, 38 cas de PID dont 79 % étaient de grade 1 ou 2. Incidence cumulée : plateau au bout de 12 mois.
- › Recommandations de prise en charge

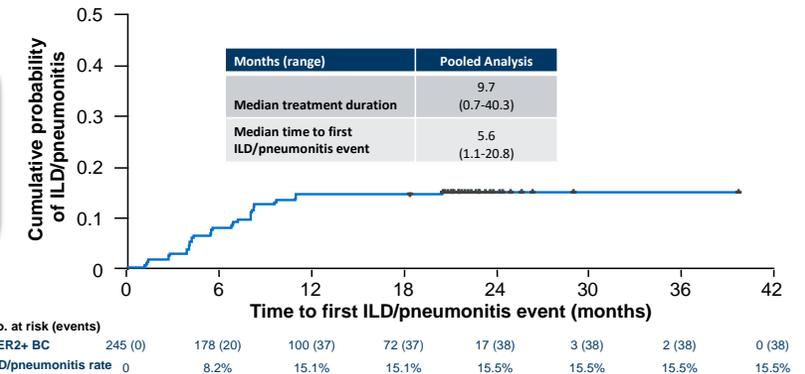
Incidence cumulée des PID, femmes traitées par T-DXd pour cancer du sein

Diagnostic Algorithm for Interstitial Lung Disease (ILD) Associated with anti-HER 2 ADCs



Tarantino et al, JAMA, 2021

- Among 38 patients who had ILD/pneumonitis, most events occurred in the first 12 months of treatment
- 42% of patients were on treatment for ≥12 months



Powell et al., ESMO OPEN 2022

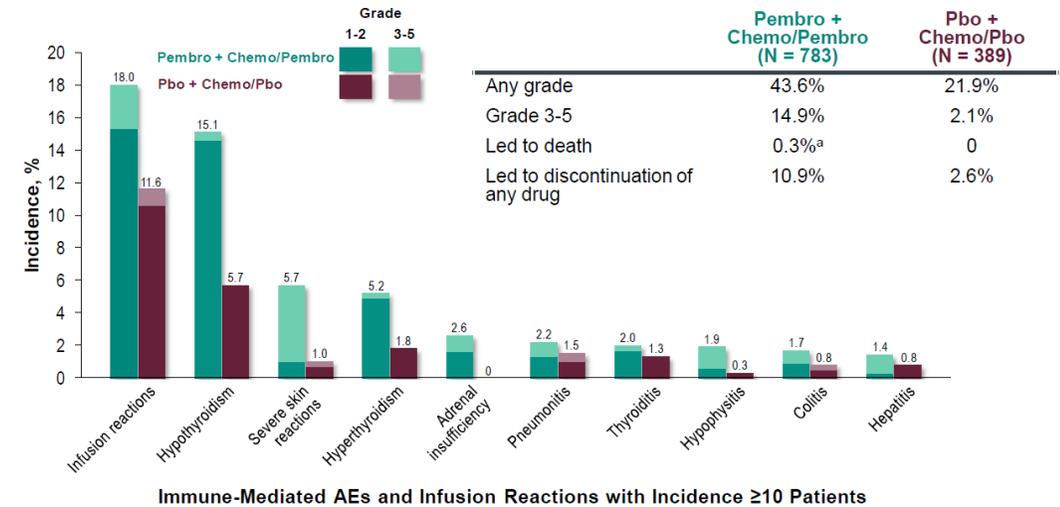
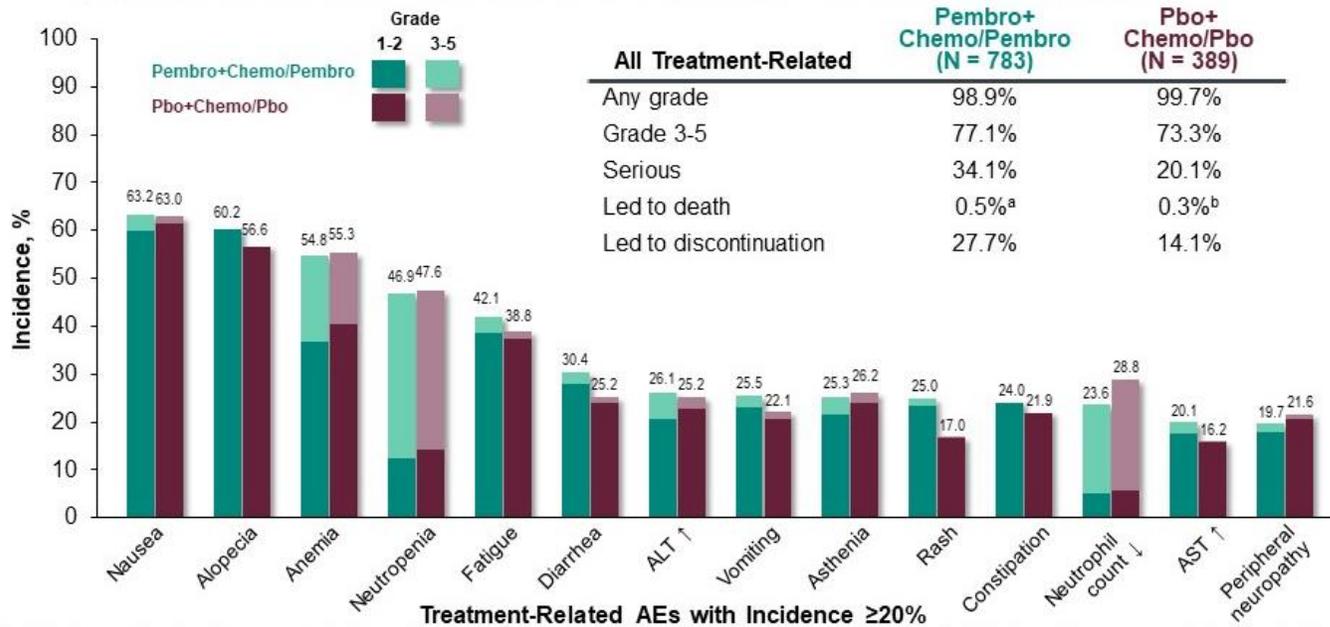
- En cas de PID, réintroduire le T-DXd uniquement si grade 1. Si PID < 28 jours : même dose, si >28 jours mais <49 jours : concession posologique, si PID > 49 jours pas de réintroduction
- Comment faudra-t-il surveiller les patientes qui ont un traitement au long-cours ?



› Profil de tolérance du pembrolizumab dans le cancer du sein **localisé**

Els liés à l'immunité, étude KEYNOTE-522 (néoadjuvant)

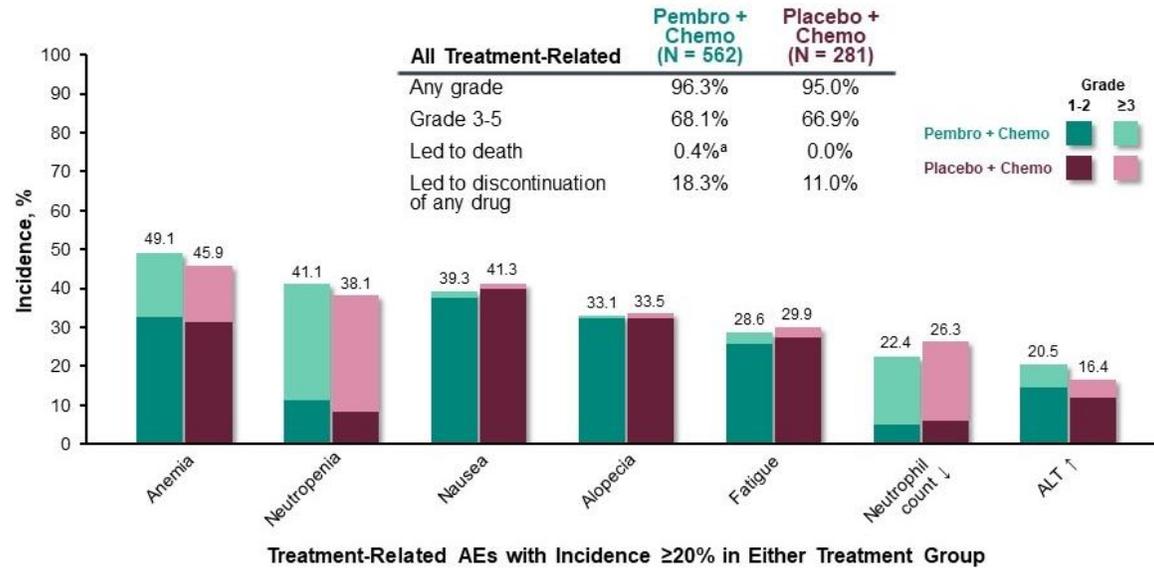
Tolérance globale, étude KEYNOTE-522 (néoadjuvant + adjuvant)



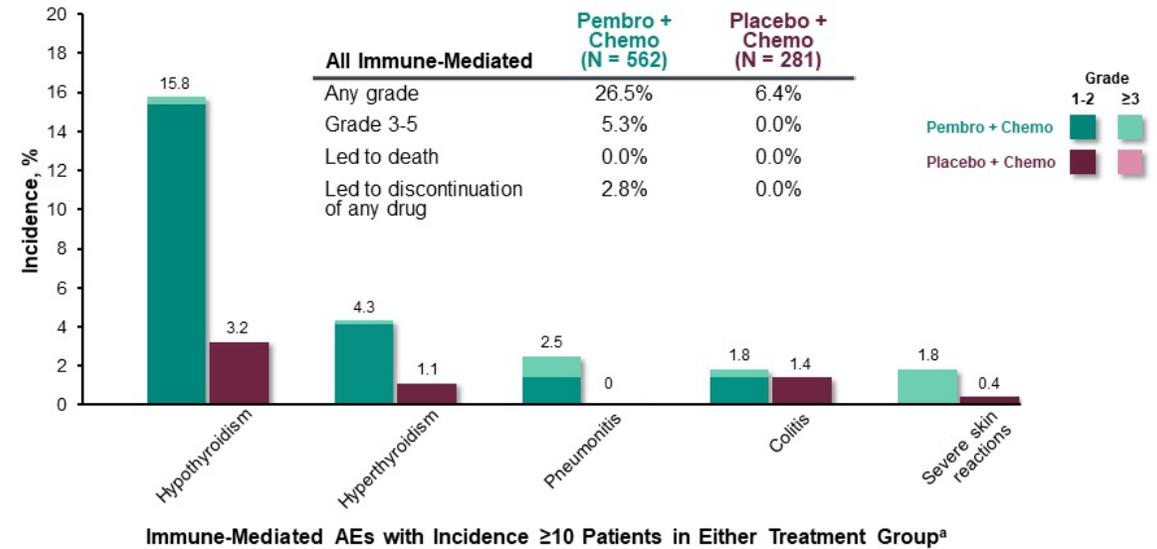


› Profil de tolérance du pembrolizumab dans le cancer du sein **avancé**

Tolérance globale, étude KEYNOTE-355 (métastatique)



Els liés à l'immunité, étude KEYNOTE-355





Plusieurs recommandations pour la prise en charge des toxicités de l'IO (ESMO, STIC, ASCO)



Annals of Oncology 28 (Supplement 4):i119–i142, 2017
doi:10.1093/annonc/mdx225

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

J. B. A. G. Haanen¹, F. Carbone², C. Robert³, K. M. Kerr⁴, S. Peters⁵, J. Larkin⁶ & K. Jordan⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

Open access

Position article and guidelines



Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events

Julie R Brahmer,¹ Hamzah Abu-Sbeih,² Paolo Antonio Ascierto,³ Jill Brufsky,⁴ Laura C Cappelli,⁵ Frank B Cortazar,^{6,7} David E Gerber,⁸ Lamy Hamad,⁹ Eric Hansen,¹⁰ Douglas B Johnson,¹¹ Mario E Lacouture,¹² Gregory A Masters,¹³ Jarushka Naidoo,^{1,14} Michele Nanni,¹⁰ Miguel-Angel Perales,¹² Igor Puzanov,¹⁰ Bianca D Santomasso,¹⁵ Satish P Shanbhag,^{5,16} Rajeev Sharma,¹⁰ Dimitra Skondra,¹⁷ Jeffrey A Sosman,¹⁸ Michelle Turner,¹ Marc S Ernstoff¹⁹

Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Bryan J. Schneider, MD¹; Jarushka Naidoo, MD^{2,3}; Bianca D. Santomasso, MD, PhD⁴; Christina Lacchetti, MHS⁵; Sherry Adkins, MS⁶; Milan Anadkat, MD⁷; Michael B. Atkins, MD⁸; Kelly J. Brassil, PhD⁹; Jeffrey M. Caterino, MD, MPH¹⁰; Ian Chau, MD¹¹; Marianne J. Davies, DNP¹²; Marc S. Ernstoff, MD¹³; Leslie Fecher, MD¹⁴; Monalisa Ghosh, MD¹⁵; Ishmael Jayesimi, DO, MS¹⁶; Jennifer S. Mammen, MD, PhD¹⁷; Aung Naing, MD¹⁸; Loretta J. Nastoupil, MD¹⁹; Tanyanika Phillips, MD²⁰; Laura D. Porter, MD²¹; Cristina A. Reichner, MD²²; Carole Seigel, MBA²³; Jung-Min Song, MSN, RN, CNS²⁴; Alexander Spira, MD, PhD²⁵; Maria Suarez-Almazor, MD²⁶; Umang Swami, MD²⁷; John A. Thompson, MD²⁸; Praveen Vikas, MD²⁹; Yinghong Wang, MD³⁰; Jeffrey S. Weber, MD, PhD³¹; Pauline Funchain, MD³²; and Kathryn Bollin, MD³³

Puzanov I et al. *J Immunother Cancer* 2017 Nov 21;5(1):95. Brahmer J et al. *J Immunother Cancer* 2021
Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10; 36(17):1714-1768.
Haanen J et al. 2017 *Ann Oncol Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142.*

- Détection précoce et suivi : rôle de l'infirmière de pratique avancée (IPA)++. Documenter grade/imputabilité. Identifier l'urgence véritable
- Bilan pour exploration adaptée, adressage (réseau de spécialistes, RCP)
- Déclaration des EIs liés à l'immunité
- Après une toxicité liée à l'IO, le risque d'une nouvelle toxicité est plus important



4. Palmarès 2022



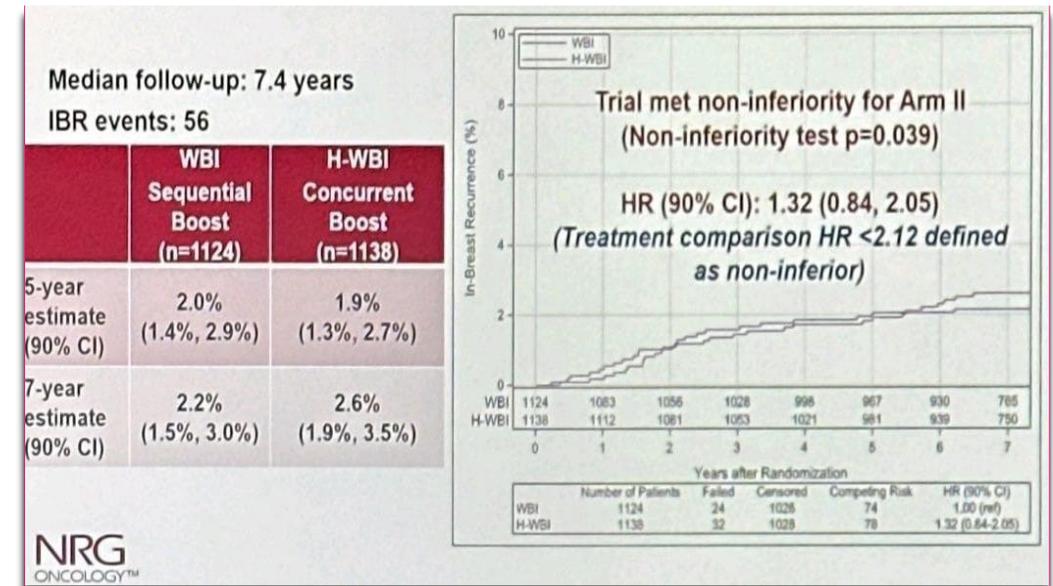


- › **Radiothérapie** : la RT après ganglion sentinelle (GS)+ est une alternative au curage avec moins de lymphoedème. Le nombre de ganglions + / nb de ganglions prélevés reste une indication de RT de l'aisselle (règle des 50 %) (étude AMAROS, résultats à 10 ans) (Bartels S et al., ASCO 2022)
- › **Hypofractionnement** : étude RTOG 1005, phase III randomisée RT hypofractionnée avec boost intégré vs RT standard+ boost séquentiel (Vicini FA et al., ASTRO 2022)
- › Validation de la signature « Profile » pour éviter la RT adjuvante dans une méta-analyse de 3 essais randomisés contrôlés (Krug D et al., SABCS 2022)

→ **L'hypofractionnement extrême est un changement de pratique majeure avec le Fast Forward 15=5 séances pour la RT mammaire seule sans les ganglions. Hypofractionnement modéré = 15 séances incluant le boost**

→ **L'hypofractionnement avec boost intégré peut devenir le standard dans le cancer du sein au stade précoce à haut risque avec chirurgie conservatrice**

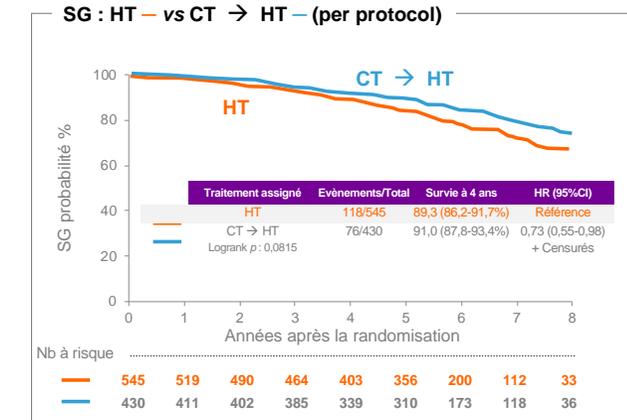
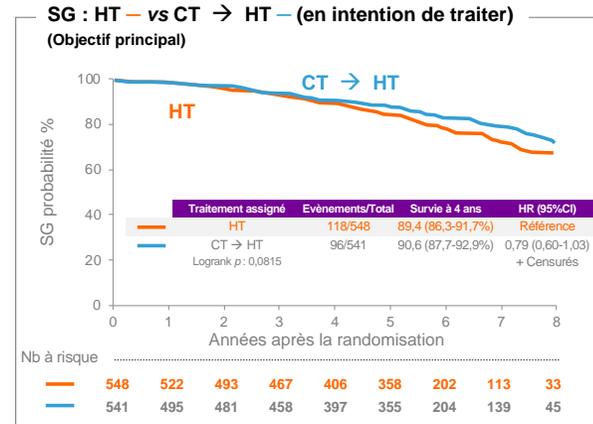
Résultats étude RTOG 1005





Stade précoce

- Etude **ASTER 70s** : traitement adjuvant selon l'index grade génomique (GGI) chez les femmes > 70 ans (Brain E et al., ASCO 2022, abstr #500).
Bénéfice modéré de la CT pour la survie globale dans la population per protocol (PP) mais pas en ITT (20 % des femmes randomisées dans le bras CT l'ont refusée).
Moins de rechutes locales et moins de métastases à distance en PP



Suivi médian
5,94 ans

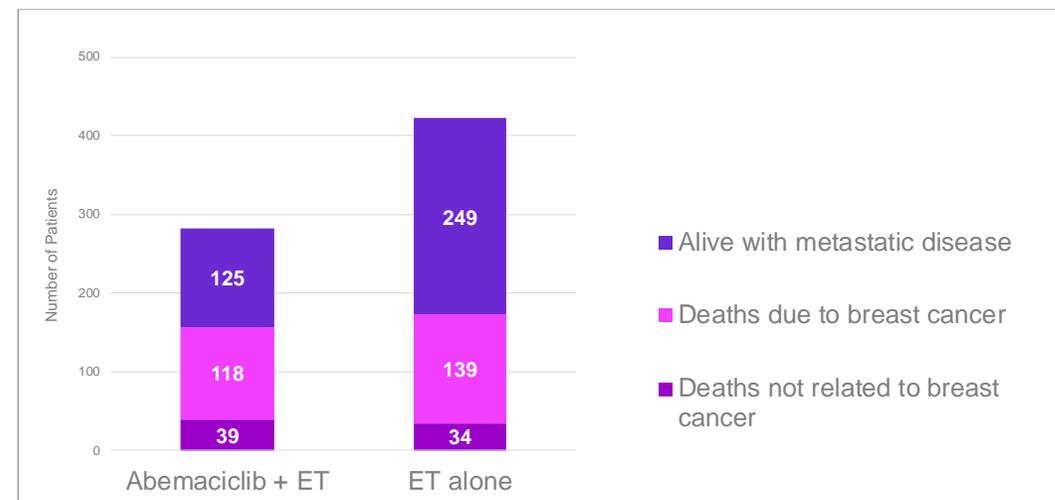
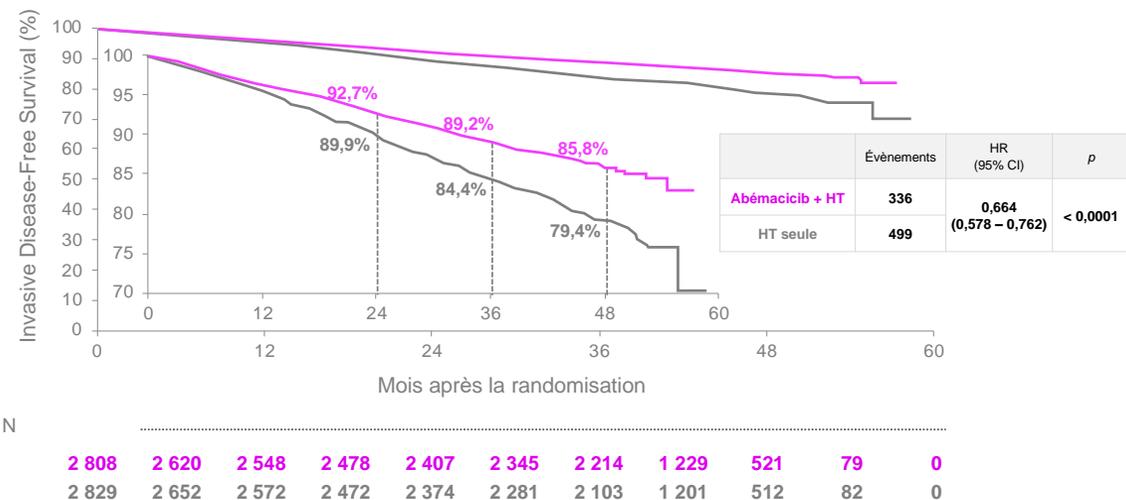
SG à 4 ans	89,3 (86,2-91,7)
SG à 4 ans	91,0 (87,8-93,4)
HR	0,73 (0,55-0,98)
p	0,03

- Etude **GIM2** (Del Mastro L et al., ESMO 2022, abstr #1340) : Supériorité du schéma dose dense en SG et survie sans maladie, dans les tumeurs RH+ et RH- (bénéfices plus importants dans les tumeurs RH-)
- Etude **ASTRRA** : femmes préménopausées tamoxifène ± gosérelène (Jeong K et al., ASCO 2022 abstr #506). Bénéfice de la bithérapie après 8 ans de suivi sur la survie sans rechute (84,1 % vs 78,1 %)
- Etude **DATA** : 3 ou 6 ans d'anastrozole chez des femmes ménopausées ayant reçu 2 à 3 ans de tamoxifène avant la randomisation (Tjan-Heijnen V et al., ESMO 2022, abstr #1330). Bénéfice en survie sans récurrence pour les patientes RH+, pN+ et tumeur > 2cm (différence de 13,6 % à 10 ans) mais pas de différence en SG



Stade précoce

↳ **Etude MonarchE** (Johnston S et al., SABC2022 abstr #GS1-09) : Cancer du sein RH+/HER2-, N+ à haut risque (défini sur facteurs clinico-pathologiques pour la cohorte 1 ou Ki67 pour la cohorte 2). Randomisation HT + abémaciclib vs HT seule. Suivi médian 42 mois (au 01/07/2022). Diminution de 33,6 % du risque de maladie invasive, bénéfice absolu à 4 ans de 6,4 % (2,8 % à 2 ans et 4,8 % à 3 ans). Bénéfices dans tous les sous-groupes prédéfinis, plus marqué pour les tumeurs < 2 cm. Diminution de 34,1 % du risque de métastases, bénéfice absolu à 4 ans de 5,9 % (2,5 % à 2 ans et 4,1 % à 3 ans).



→ Les indications de chimiothérapie et dose-dense restent basées sur risque élevé et pN+

→ Suppression fonction oestrogénique si < 45 ans, au moins 7-8 ans d'IA si pN+; bénéfices de l'abémaciclib lié principalement à la diminution de la survenue de métastases.



Stade avancé

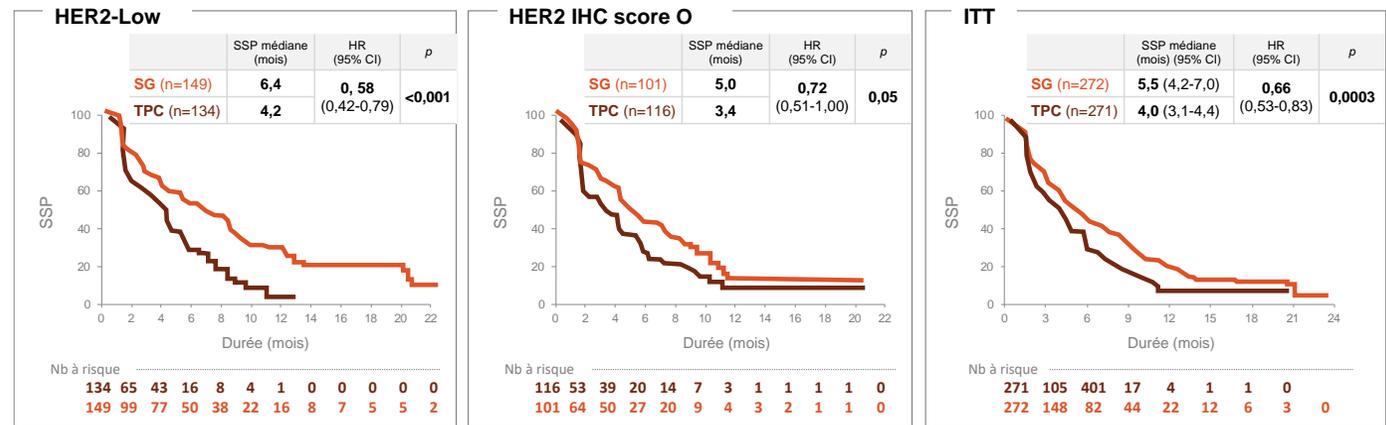
› **Etude TROPiCS-02** (Rugo H et al., ASCO 2022, abstr #LBA1001, ESMO 2022, abstr #LBA76; Schmid P et al., ESMO 2022, abstr #214MO) : Sacituzumab govitécan vs CT au choix dans les cancers RH+/HER2- métastatiques en 3^e ou 4^e ligne. Amélioration statistiquement significative de la SSP (HR=0,66, IC95%: 0,53-0,83) et de la SG (HR=0,79, IC95% : 0,65-0,96, gain de 3,2 mois).

› **Etude DESTINY-Breast 04** (Modi S et al., ASCO 2022, abstr #LBA3) : T-DXd vs CT au choix dans les cancers du sein HER2 faible, ≥ 2^e ligne. Allongement de la SSP (HR=0,50, IC95%: 0,40-0,63) et de la SG (HR=0,64, IC95%: 0,49-0,84)

› **Etude PALOMA-2** (Finn R et al., ASCO 2022, abstr #LBA1003) : palbociclib + létrozole vs placebo + létrozole chez des femmes ménopausées, cancer RH+/HER2- : pas de bénéfice en SG mais bénéfiques dans la population hormonosensible

› **Etude MAINTAIN** (Kalinsky K et al., ASCO 2022, abstr #LBA1004) : ribociclib + switch HT vs placebo + switch HT. Bénéfice en SSP (médianes de 5,29 vs 2,76 mois, HR=0,57, IC95%: 0,39-0,95). Bénéfice dans la population *ESR1* WT (HR=0,30, IC95%: 0,15-0,62) mais pas dans la population *ESR1* muté.

SSP selon statut HER2, étude TROPiCS-02





Stade avancé

- › **Etude AMEERA 3** : amcenestrant (SERD oral provoquant la dégradation du récepteur aux estrogènes) vs HT au choix, cancer RH+/HER2- (Tolaney, S et al., ESMO 2022, abstr #212MO). Etude négative, pas de bénéfice en SSP. Dans la population avec mutation ESR1, SSP numériquement en faveur de l'amcenestrant (HR=0,9, 95% CI; 0,57-1,44)
- › **Etude aceIERA BC** : giredestrant (SERD oral non stéroïdien) vs monoHT au choix (Jimenez M et al., ESMO 2022 abstr, #211MO). Amélioration non significative de la SSP dans le sous-groupe ESR1 muté (5,3 vs 3,5 mois, HR=0,60, IC95%: 0,35-1,03)
- › **Etude EMERALD** : élacestrant vs HT au choix (Bardia A et al., SABCS 2022, abstr #GS3-01): amélioration de la SSP dans la population totale (HR=0,70) et avec ESR1 muté (HR=0,55).
- › **Etude SERENA-2** : camizestrant (3 doses différentes) vs fulvestrant. Bénéfice en SSP (7,2 et 7,7 mois pour les 2 doses analysées vs 3,7 mois dans le bras contrôle). En sous-groupes, pas de bénéfice dans la population non mutée ESR1
- › **Etude CAPitello-291** : capivasertib vs fulvestrant (Turner NC et al., SABCS 2022, abstr #GS3-04). Altérations de la voie AKT chez 41 % des patients. Allongement de la SSP chez les patients avec altération (HR=0,50, IC95%: 0,38-0,65) et dans la population sans altération (HR=0,70, IC95%: 0,56-0,88). Bénéfices dans tous les sous-groupes y compris administration préalable de iCDK4/6. Fréquence élevée des diarrhées (72,4 %) et nausées (34,6 %)

- Résultats cohérents pour les anticorps drogue-conjugués
- Tableau contrasté pour les iCDK4/6 selon les molécules
- Tableau contrasté pour les SERD selon les molécules et le statut ESR1
- Résultats préliminaires encourageants pour le ciblage PIK3CA/AKT



HER2 faible

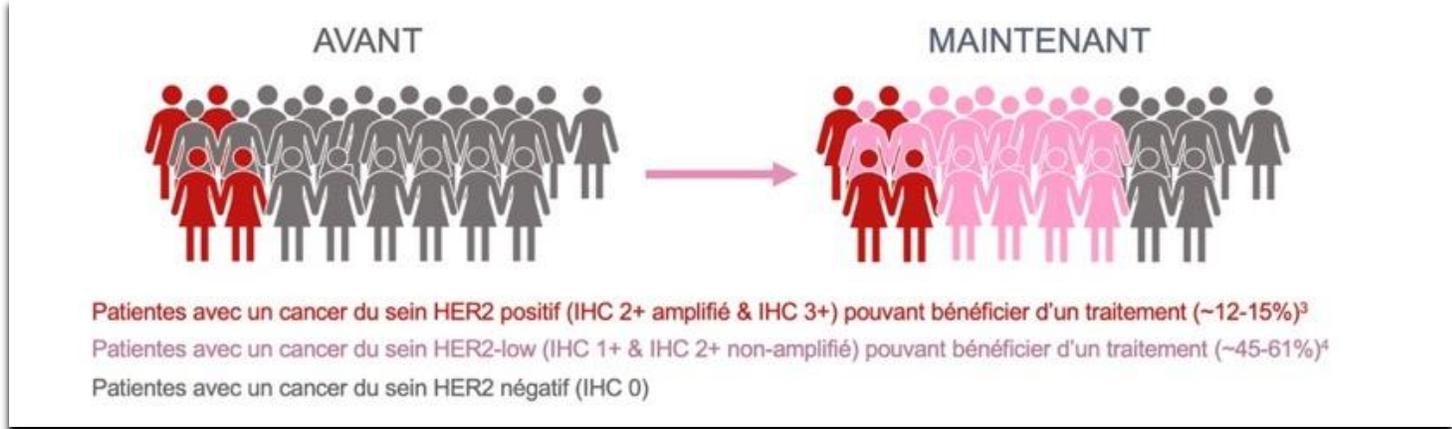
- Augmentation ++ du nb de patientes pouvant bénéficier d'un traitement anti HER2 (HER2 faible = 45-61 %)
- Mise à jour des recommandations du GEPFICS en 2021 (%)

Rendu des résultats

IHC	HIS		GEFPICS 2014	ASCO/CAP 2018	GEFPICS 2021
	Nombre moyen de copies de HER2 par noyaux	Ratio HER2/CEP17			
Score 0			Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif (score 0)
Score 1+			Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif (score 1+)
Score 2+	< 4		Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif (score 2+ non amplifié)
		< 2	Statut HER2 équivoque	Statut HER2 négatif + commentaire si confirmation par un second lecteur	Statut HER2 négatif (score 2+ non amplifié) si confirmation par un second lecteur
	≥ 4 et < 6	≥ 2	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif (score 2+ amplifié)
Score 3+	≥ 6		Statut HER2 positif	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif (score 2+ amplifié)
			Statut HER2 positif	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif (score 3+)



Catégorie HER2 faible



Il faut réévaluer le statut au stade métastatique car peut varier au cours du temps

→ Perspectives : HER2 « ultralow » vs 0 ?



Signatures moléculaires

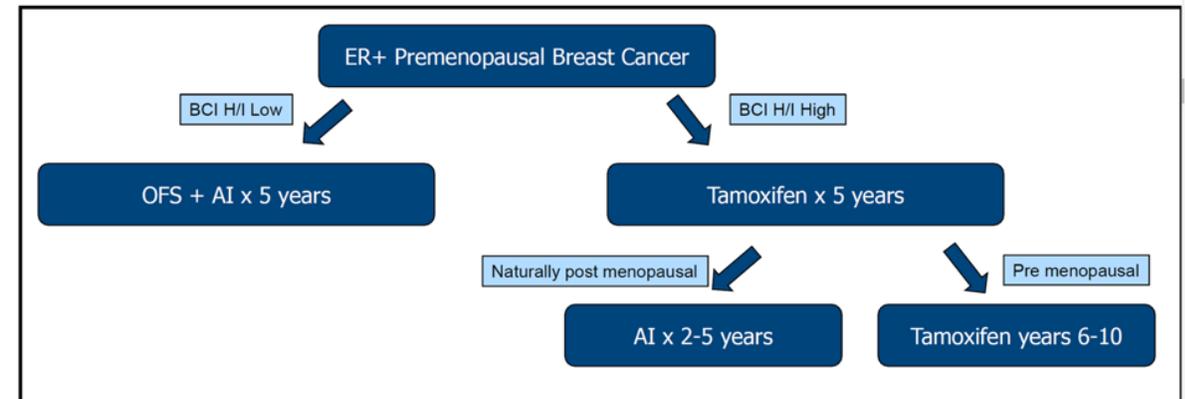
- Recommandations ASCO (André F et al., *J Clin Oncol* 2022; 40:16, 1816-1837)
- Actualisation de TAILORx** (Sparano J et al., *SACS* 2022) : bénéfique de la CT absent pour RS 11-15, marginal pour RS 16-20, clair pour RS 21-25. Bénéfice dans la population 41-50 ans
- Etude IDEAL** : utilité de la signature MammaPrint pour prédire le bénéfice d'une HT prolongée (Liefers G-J et al., *SABCS* 2022, *abstr #GS5-10*) → bénéfique dans la population à risque faible mais pas dans la population à haut risque
- Etude SOFT** : statut BCI élevé prédictif du bénéfice de la suppression ovarienne contrairement au statut BCI faible qui n'est pas prédictif (O'Reagan R et al., *SABCS* 2022)

→ Toujours pas de biomarqueurs pour prédire l'efficacité de pembrolizumab, sacituzumab govitécan, iCDK4/6

Recommandation ASCO 2022

ER+ and HER2-	Premenopausal or Age ≤ 50 Years (evidence quality/strength of recommendation)	Postmenopausal or Age > 50 Years (evidence quality/strength of recommendation)
Node-negative	Oncotype DX (high/strong)	Oncotype DX (high/strong) MammaPrint ^a (intermediate/strong) EndoPredict (intermediate/moderate) Prosigna (intermediate/moderate) Ki67 ^b (intermediate/moderate) IHC4 ^b (intermediate/moderate) BCI ^c (intermediate/moderate)
1-3 positive nodes	Insufficient evidence to recommend a biomarker for use	Oncotype DX (high/strong) MammaPrint ^a (intermediate/strong) EndoPredict (intermediate/moderate) Ki67 ^b (intermediate/strong) IHC4 ^b (intermediate/moderate) BCI ^c (intermediate/moderate)
≥ 4 positive nodes	Insufficient evidence to recommend a biomarker for use	
HER2+ (ER+ or ER-)	No mature evidence to recommend use of any other biomarker for this patient population	
ER-/HER2-	No mature evidence to recommend use of any other biomarker for this patient population	

Proposition d'algorithme basé sur le Breast Cancer Index

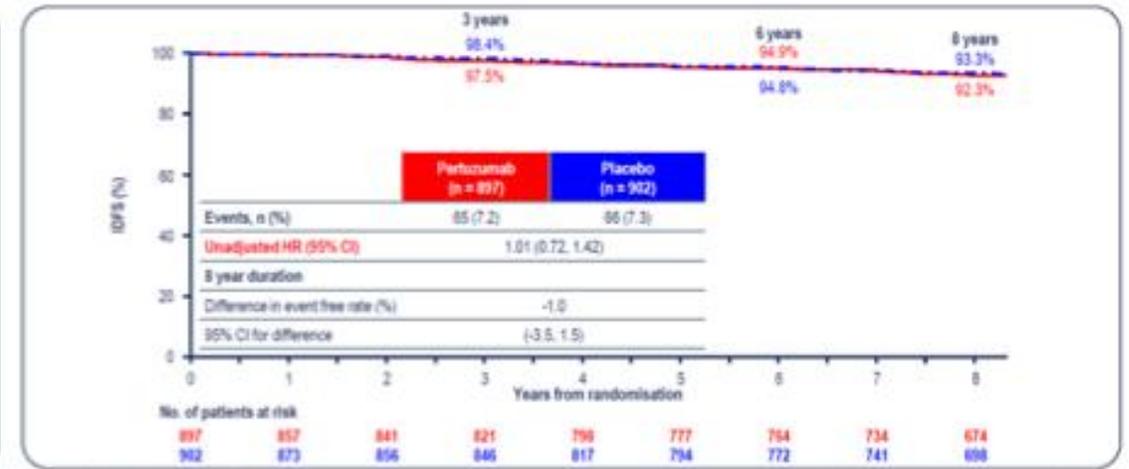
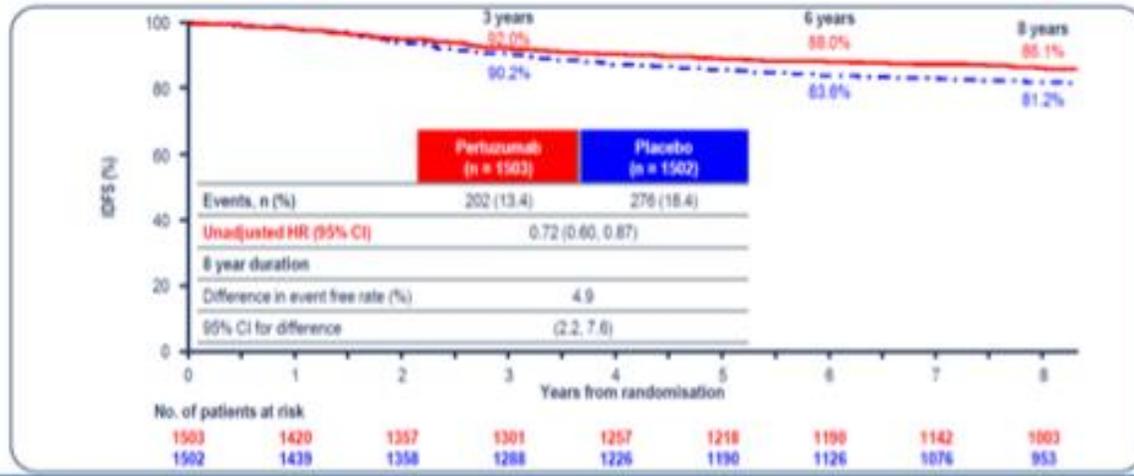




Stade précoce

- Actualisation de l'étude APHINITY (suivi médian de 8,4 ans) (Loibl S et al., ESMO Virtual Plenary 2022) : pas de bénéfice pour l'addition du pertuzumab au trastuzumab en adjuvant en ITT (bénéfice pour la population N+ et pour la population RH+)

Survie sans maladie invasive, cohortes N+ et N-, étude APHINITY



- Etude IMpassion050 (ajout de l'atézolizumab en néoadjuvant) : pas d'amélioration du taux de pCR (Huober et al., J Clin Oncol 2022)
- Etude KAILTIN T-DM1 vs trastuzumab en adjuvant : pas de bénéfice (Krop et al., J Clin Oncol 2022)

→ Pas de changement des pratiques, insuffisance de données pour la désescalade



Stade avancé

- › **Actualisation étude DESTINY-Breast02** : T-DXd vs traitement au choix, cancer du sein HER2+ prétraité par T-DM1 (*Krop I et al., SABCS 2022, abstr #GS2-01*). Bénéfice en SSP (HR=0,36, IC95% : 0,28-0,45) et en SG (HR=0,66, IC95%: 0,20-0,86). Taux de réponse objective 69,7 % vs 29,2 %.
- › **Actualisation SG de l'étude DESTINY-Breast03** : T-DXd vs T-DM1 (*Hurvitz SA et al., SABCS 2022, abstr#GS2-02*). Taux de SG à 2 ans 77,4 % vs 69,9 %, HR=0,64, IC95%: 0,47-0,87), bénéfiques dans tous les sous-groupes prédéfinis. Médiannes de SSP 28,8 vs 6,8 mois, HR=0,33, IC95%: 0,26-0,43), taux de réponse objective 78,5 % vs 35,0 %.
- › **Publication étude HER2CLIMB** (tucatinib) (*Lin N et al., JAMA Oncol 2022*)
- › **Etude MonarcHER** : cancer du sein RH+/HER2+. Allongement numérique mais non statistiquement significatif de la SG (*André F et al., ESMO 2022, abstr #LBA18*)

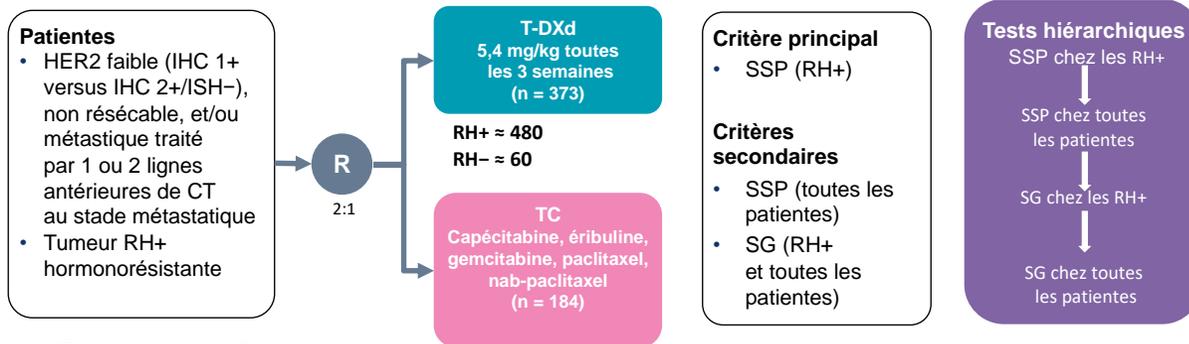
Proposition de stratégie thérapeutique, cancer du sein HER avancé

1 st line	Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab > HP maintenance +/- endocrine therapy
2 nd line	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) Consider capecitabine, trastuzumab & tucatinib if brain metastases
3 rd line	Trastuzumab emtansine (T-DM1) Capecitabine, trastuzumab & tucatinib
≥ 4 th line	Chemotherapy + margetuximab Chemotherapy + trastuzumab Capecitabine + neratinib Capecitabine + lapatinib



Etude DESTINY-Breast04

› Présentation ASCO 2022 et publication simultanée (Modi S et al., N Engl J Med 2022; 387: 9-20)



Facteurs de stratification

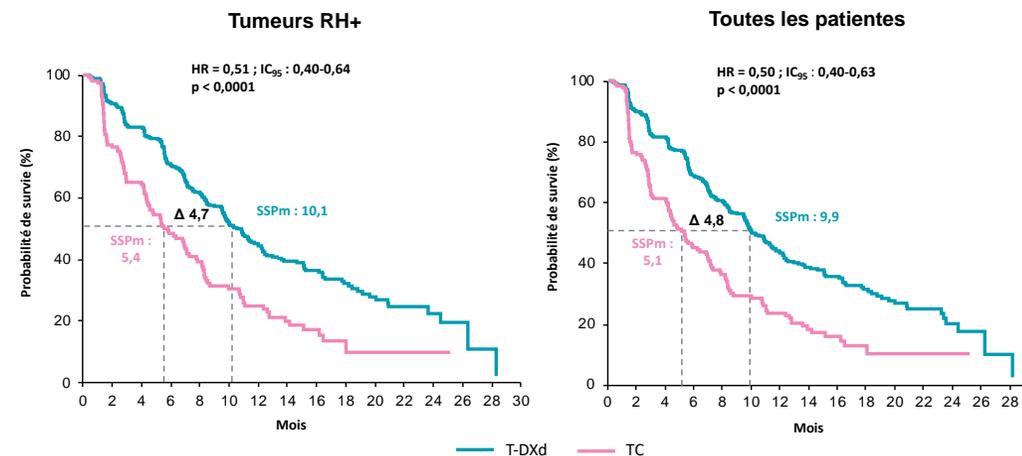
- Statut HER2 évalué de manière centralisée (IHC 1+ versus IHC 2+/ISH-)
- 1 ou 2 lignes antérieures de chimiothérapie
- RH+ (avec ou sans traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6)
Cohorte RH-

Limite d'arrêt pour la première analyse intermédiaire de la SG :

limite d'efficacité pour la supériorité : $p < 0,0075$

Statut RH+ : 89 %
 Statut HER2 1+/2+ : 58 % / 42 %
 ≥ 3 lignes préalables : 62 %

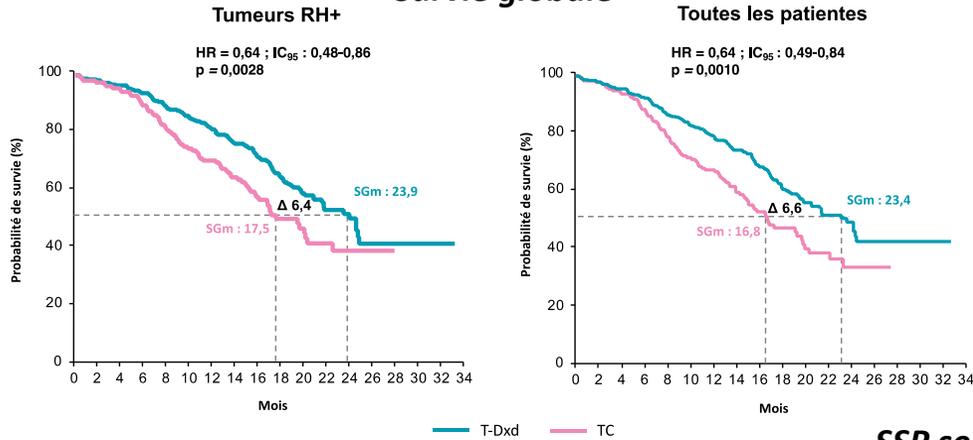
Survie sans progression



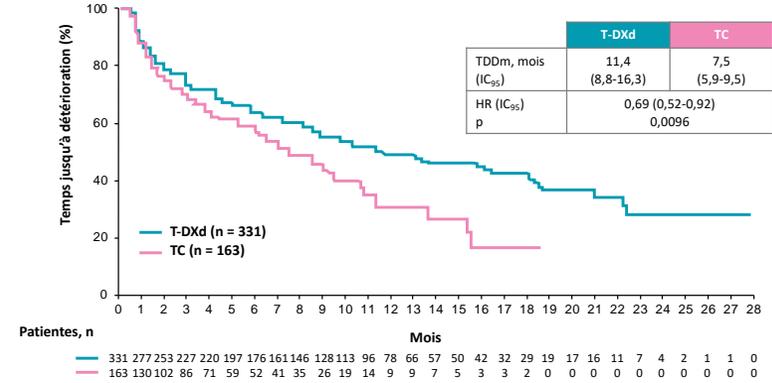


Etude DESTINY-Breast04

Survie globale



Délai jusqu'à détérioration de la qualité de vie



Ueno N et al., ESMO 2022 abstr. #2170

SSP selon caractéristiques de l'échantillon tumoral

Subgroup	T-DXd	TPC	T-DXd	TPC	Hazard Ratio (95% CI)
Tumor location					
Primary (n = 196)	96/136	43/60	9.6 (7.1-11.3)	4.2 (1.6-6.4)	0.47 (0.32-0.70)
Metastases (n = 359)	145/235	84/124	10.9 (9.5-12.3)	5.4 (4.3-7.1)	0.50 (0.38-0.66)
Specimen type					
Biopsy (n = 448)	189/299	103/149	10.9 (9.6-12.0)	5.3 (4.2-6.9)	0.46 (0.35-0.59)
Excision/resection (n = 108)	53/73	24/35	7.5 (5.7-9.9)	3.0 (1.4-11.0)	0.57 (0.33-1.0)
Archival tissue (n = 482)	203/324	109/158	10.3 (8.6-12.0)	5.3 (4.2-7.0)	0.48 (0.37-0.61)
Newly obtained tissue (n = 75)	40/49	18/26	9.7 (5.6-10.9)	4.8 (2.8-6.9)	0.57 (0.30-1.1)
Tumor specimen collection date					
2013 and earlier (n = 29)	11/19	9/10	7.0 (2.8-NE)	6.8 (1.4-11.1)	0.78 (0.24-2.54)
2014-2018 (n = 175)	76/126	33/49	11.4 (9.5-15.1)	4.3 (1.6-7.0)	0.44 (0.28-0.70)
2019 or later (n = 310)	137/203	75/107	9.8 (8.4-11.3)	5.1 (4.1-7.1)	0.49 (0.37-0.66)
Missing (n = 43)	19/25	10/18	6.6 (2.8-10.8)	2.8 (1.2-8.3)	0.54 (0.20-1.4)

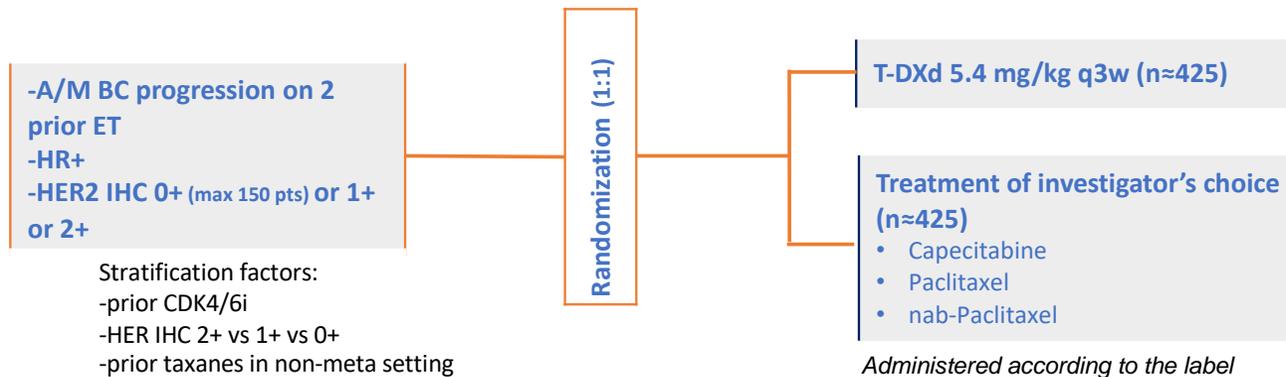
Hazard Ratio (T-DXd vs TPC)

Prat A et al., SABCS 2022



Etude en cours DESTINY-Breast06 : T-DXd vs choix de l'investigateur chez des patientes avec cancer du sein HER2 faible non résécable et/ou métastatique en 1^e ligne de CT au stade avancé

Study Design



Primary Endpoint

- Progression-free survival (PFS) BICR in HER2 low

Key secondary Endpoints

- OS HER2 low
- PFS ITT
- OS ITT

Secondary Endpoints

- PFS, investigator assessed HER2low
- Confirmed objective response rate (ORR) and Duration of response (DOR) HERlow and ITT



Stade localisé

- › Bénéfice de l'ajout du carboplatine en néoadjuvant sur pCR, SSR et SG (*Nair et al., SABCS 2022*)
- › Capécitabine ajoutée au traitement standard : résultats à 15 ans de FINxx montre un bénéfice global en SG (*Joensuu et al., J Clin Oncol 2022*) et méta-analyse confirme bénéfique en SG dans le CSTN (*Van Mackelenbergh Eur J Cancer 2022*)
- › **Etude Keynote-522** : bénéfice majeur du pembrolizumab dans le sous-groupe RCB2 mais pas dans les autres sous-groupes (*Puztai et al., ASCO 2022*). Faut-il continuer le pembrolizumab dans les autres sous-groupes ?
- › Bénéfice en SG pour le durvalumab en néoadjuvant (sans durvalumab en adjuvant), étude GeparNuevo (*Loibl S et al., Ann Oncol 2022*)

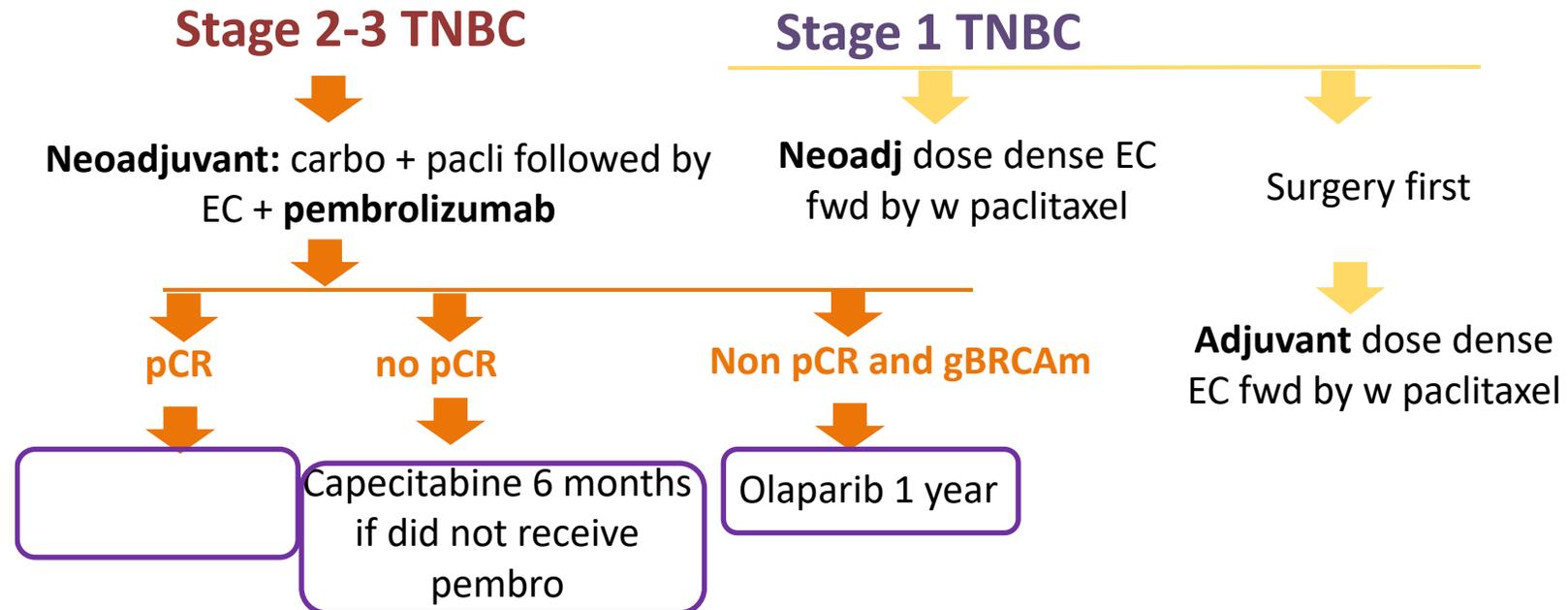
Survie selon pCR, étude durvalumab GeparNuevo

Table 1. Survival analysis of the different therapy arms overall and in patients with and without pCR					
Endpoint	Category	Durvalumab 3-year rates % (95% CI)	Placebo 3-year rates % (95% CI)	HR (durvalumab versus placebo) (95% CI), log-rank P value	HR (pCR versus non-pCR) (95% CI), log-rank P value
IDFS	Overall	85.6 (76.0-91.6)	77.2 (66.3-85.0)	0.48 (0.24-0.97), 0.036	—
DDFS	Overall	91.7 (83.3-95.9)	78.4 (67.6-86.0)	0.31 (0.13-0.74), 0.005	—
OS	Overall	95.2 (87.8-98.2)	83.5 (73.2-90.1)	0.24 (0.08-0.72), 0.006	—
IDFS	Non-pCR	76.3 (59.3-86.9)	69.7 (53.4-81.2)	0.67 (0.29-1.54), 0.346	0.34 (0.16-0.73), 0.004
	pCR	95.5 (83.0-98.8)	86.1 (69.8-94.0)	0.22 (0.05-1.06), 0.038	
DDFS	Non-pCR	84.3 (68.3-92.6)	71.9 (55.8-83.0)	0.48 (0.18-1.25), 0.124	0.28 (0.11-0.69), 0.003
	pCR	100 (100-100)	86.1 (69.8-94.0)	n.a., n.a.	
OS	Non-pCR	92.0 (77.1-97.3)	78.8 (63.2-88.4)	0.30 (0.08-1.09), 0.053	0.27 (0.09-0.81), 0.012
	pCR	100 (100-100)	88.9 (73.1-95.7)	n.a., n.a.	

- › Bénéfice en SG de l'olabarib adjuvant dans l'étude OlympiA (*Geyer et al., Ann Oncol 2022*)
- › **Etude NEOSTAR** : sacituzumab govitécan néoadjuvant (*Spring et al., ASCO 2022*) : étude non comparative, taux de pCR de 75 % dans la population *BRCAM*.
- › Meilleur pronostic des tumeurs avec TILs très élevés (mais augmentation des seconds cancers) (*De Jong et al., J Clin Oncol 2022*)



Proposition d'arbre décisionnel, adapté des recommandations ASCO, NCCN et ESMO



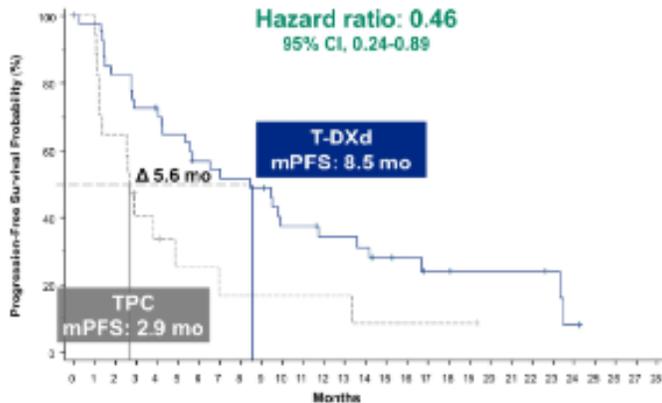


Stade avancé

Etude DESTINY-Breast04 : analyse exploratoire dans la population RH-

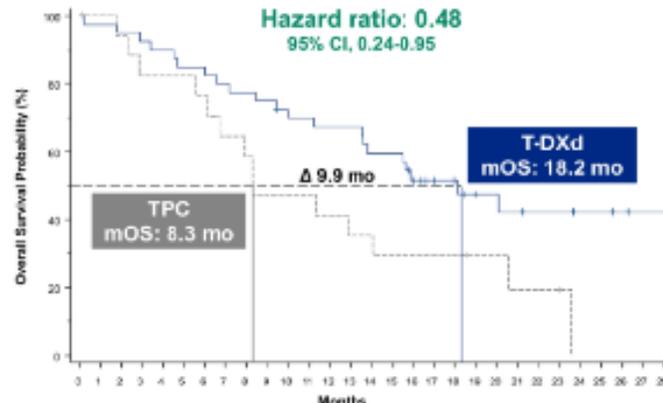
PFS

Hazard ratio: 0.46
95% CI, 0.24-0.89

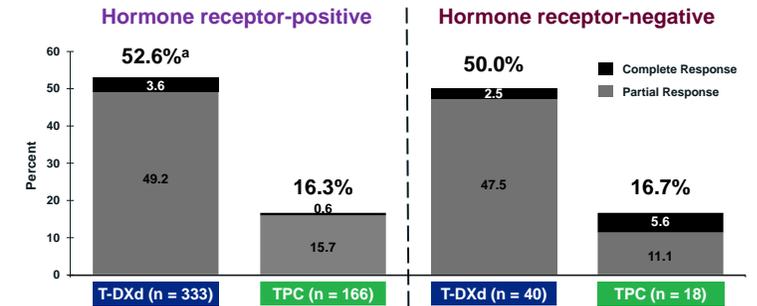


OS

Hazard ratio: 0.48
95% CI, 0.24-0.95



Confirmed Objective Response Rate



Progressive Disease, %	7.8	21.1	12.5	33.3
Not Evaluable, %	4.2	12.7	7.5	5.6
Clinical Benefit Rate ^b , %	71.2	34.3	62.5	27.8
Duration of Response, months	10.7	6.8	8.6	4.9

Modi S et al., ASCO 2022



Therapy sequencing in mTNBC

1st line

Chemotherapy +/- Pembrolizumab

PARPi if gBRCA1/2 mutation

2nd line +

Sacituzumab govitecan

PARPi if gBRCA1/2 mutation

Trastuzumab deruxtecan if HER2 low

Chemotherapy

What is activity of T-DXd after sacituzumab govitecan?

Telli et al, SABCS Year in Review 2022



5. Chirurgie



Que reste-t-il des indications de curage axillaire?



- › **Curage d'emblée** : tumeurs cN1 / cT4 - inflammatoires / échec du GS
- › **Curage après GS** : dépend du type de chirurgie (conservatrice ou mastectomie) et du stade N (clinique, échographique et au GS)

Chir 1ère	cT N0	usN	GS			
Conservateur	cT0-1-2	usN0 ou 1usN1	pN1 macro	≤2 et R+macro	CA	
				> 2	CA	
Mastectomie	cT0-1-2	usN0 ou 1usN1	pN1 macro	≤ 2 R-	CA	si PMRT: GS
					CA	pas PMRT: CA
				> 2	CA	
Conservateur	cT3 N0	usN0 ou 1usN1	pN0/pN0(i+)		CA	GS
					CA	GS
			pN1 macro	≤2 R-	CA	GS
				> 2	CA	
Mastectomie	cT3 N0	usN0 ou 1usN1	pN0/pN0(i+)		CA	GS
					CA	GS
			pN1 macro	≤ 2 R-	CA	si PMRT: GS
					CA	pas PMRT: CA
	> 2	CA				

→ La tendance est à la désescalade
→ Résultats de l'étude SERC
attendus pour savoir si l'on peut encore
réduire les indications de CA

CA : curage axillaire, GS : ganglion sentinelle, US : échographie, PMRT : radiothérapie post mastectomie



- › Problématique : éviter un curage axillaire inutile mais ne pas exposer la patiente à un risque de rechute
- › Avant CTNA on pratique échographie axillaire \pm ponction biopsie
 - › Attitude différente selon envahissement ou non avant la CTNA
- › Absence d'envahissement axillaire prouvé avant CTNA : prélèvement GS et si négatif, pas de curage axillaire. Dans l'étude GANEA 2, sans RT en cas de GS négatif, 0,23 % de récurrence axillaire à 3 ans (*Classe JM et al., Breast Cancer Res Treat 2018*)
- › Envahissement axillaire prouvé avant CTNA
 - › Pose d'un clip sur le ganglion envahi : permet de déterminer la réponse pathologique à la CTNA, diminution ++ du taux de faux négatifs
 - › Après CTNA résection de ce ganglion \pm GS
 - › Si ypN0 : pas de chirurgie axillaire complémentaire
 - › Si ypN1 : curage axillaire

→ Etude GANEA 4 en cours vise à définir précisément le risque d'envahissement ganglionnaire axillaire pour identifier les patientes chez qui tout geste complémentaire serait inutile (GANEA 5)

→ Si plus d'un ganglion suspect à l'échographie, on ne clippe que le plus suspect et/ou le plus accessible

→ Le GS avant CTNA n'est pas très informatif



Changement des indications de curage axillaire avec les nouveaux traitements adjuvants?



- 2 essais d'escalade : MonarchE et OlympiA et un essai de désescalade : RXponder
- MonarchE** : inclusion de patientes à haut risque, 60 % avec ≥ 4 N+ mais pas de données sur le type de prise en charge chirurgicale axillaire
- OlympiA** : pas d'information non plus sur la prise en charge axillaire
- Rxponder** : inclusion de patientes RH+/HER2- avec 1 à 3 N+, stratification sur le type de chirurgie axillaire (curage vs GS)

→ Les essais en adjuvant apportent peu d'informations sur la prise en charge chirurgicale

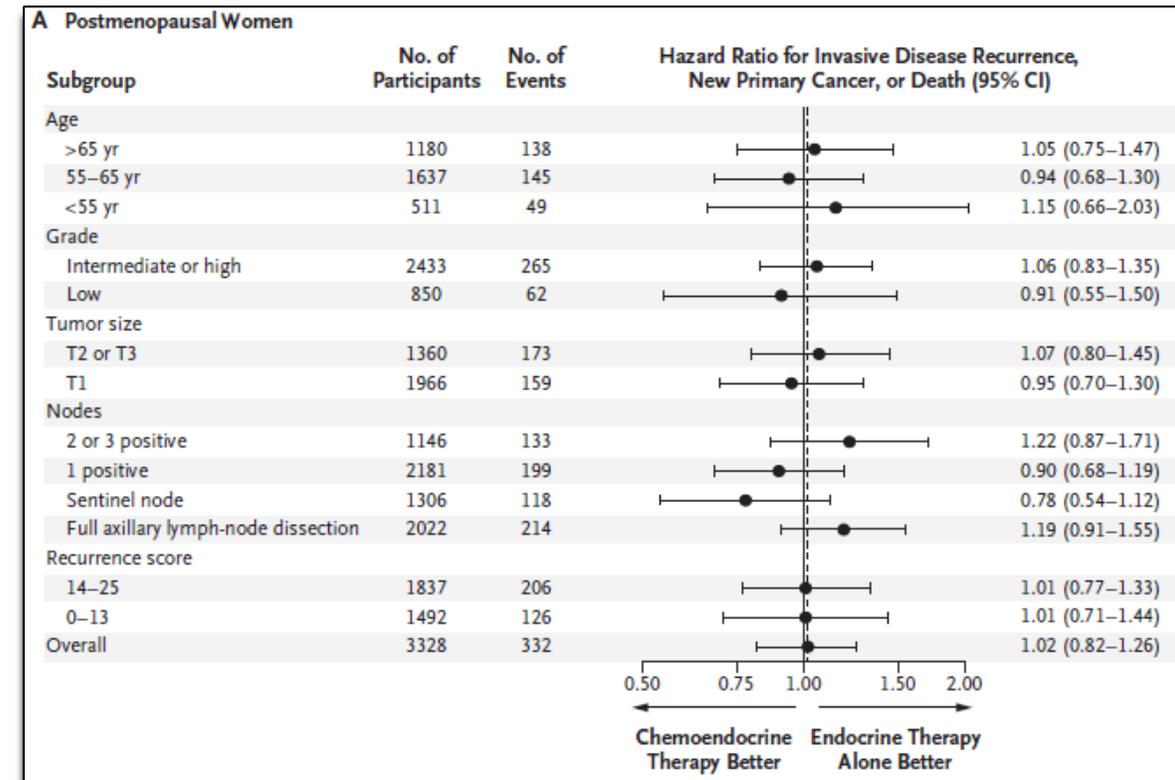
→ Les patientes avec un envahissement massif (≥ 4 N+) ont dans la très grande majorité un curage axillaire

→ Les patientes avec un envahissement à 1-3 N+ sont identifiées grâce aux explorations notamment US

→ Patientes à haut risque: orientation vers la prise en charge néoadjuvante +++

Ces essais peuvent questionner sur l'évaluation du creux axillaire mais ne modifient pas le traitement chirurgical

Analyse en sous-groupes, étude RXponder





COURS
ST-PAUL

Unité de Recherche Plaies et Cicatrisation en oncologie (URPC)



- › Service au service des autres services pour prise en charge directe ou avis externe
 - › Prise en charge des plaies complexes (chroniques ou postopératoires) et des plaies spécifiques (ex : radionécrose)
 - › Accès aux nouvelles technologies, ex : thérapies à pression négative
 - › Recherche translationnelle
- › File active : environ 550 patients/an
- › Accueil des étudiants
- › Multidisciplinarité
- › Mission de soins, recherche et formation

URPC

Marguerite.nicodeme@curie.fr IPA

Elodie.labeledade@curie.fr IDE stomathérapeute

Maxime.cheron@curie.fr IDE P&C

Hedi.chabanol@curie.fr Pédicure-podologue

Adeline.giganti@curie.fr Cheffe de projet PhD

Isabelle.fromantin@curie.fr IDE PhD HDR





- › Évolution majeure des pratiques depuis 10 ans
- › Actuellement, tendance à la reconstruction immédiate quel que soit le traitement adjuvant avec pose de prothèse devant le muscle. Meilleurs résultats esthétiques
- › Chirurgie différée : risque d'insuffisance de couverture cutanée
- › Priorité en cas de reconstruction immédiate : ne pas retarder le traitement adjuvant
- › Importance du dialogue avec le chirurgien oncologue avant l'intervention

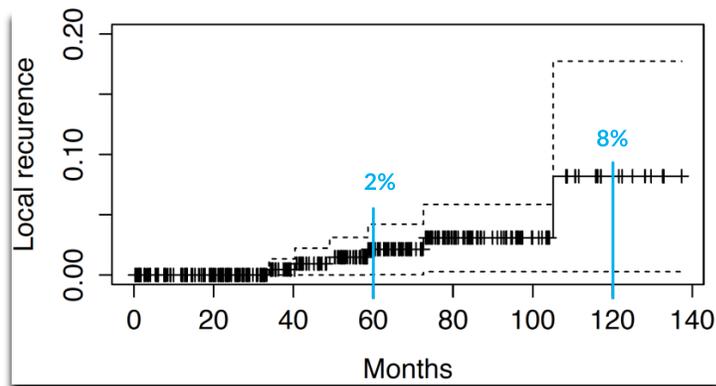


- › En dehors de la tumorectomie et de la mastectomie, 3^e voie en cas de tumeur volumineuse = oncoplastie : comblement immédiat de la zone de tumorectomie pour reconstruire le sein sans nécessité de prothèse. Utilisé dès les années 1990
- › Plusieurs techniques possibles, notamment selon le quadrant considéré et le volume du sein excisé (niveau 1 si <20 %, niveau 2 si 20-50 %) (*Clough K et al., Ann Surg Oncol 2010*)
- › Ne modifie pas la séquence thérapeutique
- › Mais plus de complications par rapport à la tumorectomie, liées au décollement
 - › Taux de complications « acceptable » pour oncoplastie de niveau 2 \approx 10-15 %. Les plus fréquentes = nécrose graisseuse et désunion cicatrice (*Piper M et al., Ann Plast Surg 2016*)
 - › Retard au traitement : 4,6 % pour 492 oncoplasties de niveau 2 entre 2005 et 2020
- › De plus en plus (trop ?) utilisée. Les indications doivent rester « raisonnables » : l'oncoplastie est destinée à diminuer le taux de mastectomie, pas à privilégier une indication esthétique
 - › Grosses tumeurs, carcinome canalaire in situ, carcinome lobulaire invasif, réponse partielle après CT, ou difficulté anatomique en raison de la localisation ou du ratio volume de la tumeur/volume de la glande mammaire
- › L'oncoplastie peut représenter environ 7-10 % des interventions si les indications thérapeutiques sont respectées

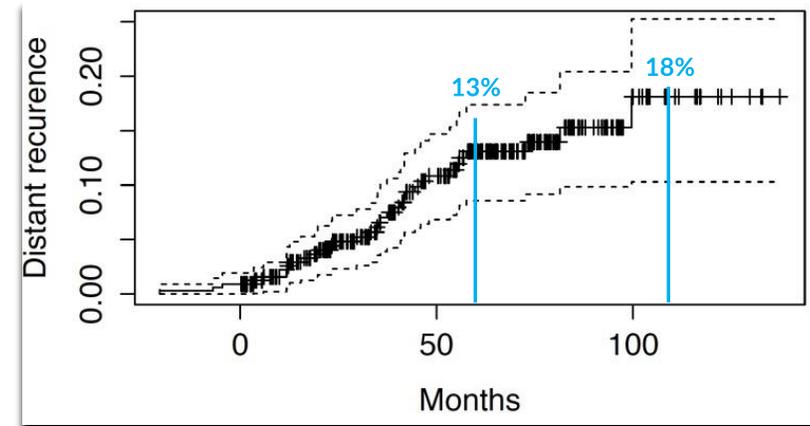


- › **Enquête française réalisée auprès de 25 centres** (Clough K et al., *Ann Surg Oncol* 2015; 22(11): 3504-11)
 - › 13 212 cancers du sein : mastectomies 28 %, tumorectomies 72 % dont oncoplastie de niveau 2 : 11 %
- › **Résultats à long terme** (Clough K et al., *Ann Surg* 2018;268(1):165-71)
 - › Étude prospective 349 patientes consécutives, oncoplasties de niveau 2 uniquement, suivi médian de 5 ans
 - › Taille tumorale moyenne 26 mm, marges envahies 12,6 %: 1/3 de réexcisions et taux de conservation mammaire 92 %
 - › Rechutes locales à 5 ans : 2,1 %

Rechutes locales



Rechutes à distance



- **Technique à réaliser par des chirurgiens expérimentés, dans le respect des bonnes indications**
- **Développement de nouvelles techniques (lambeau perforant)**



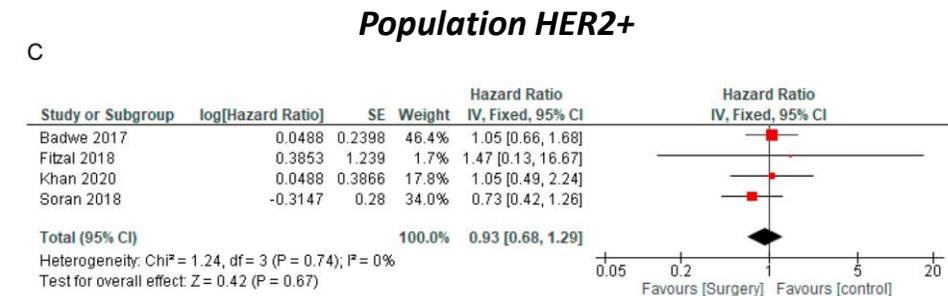
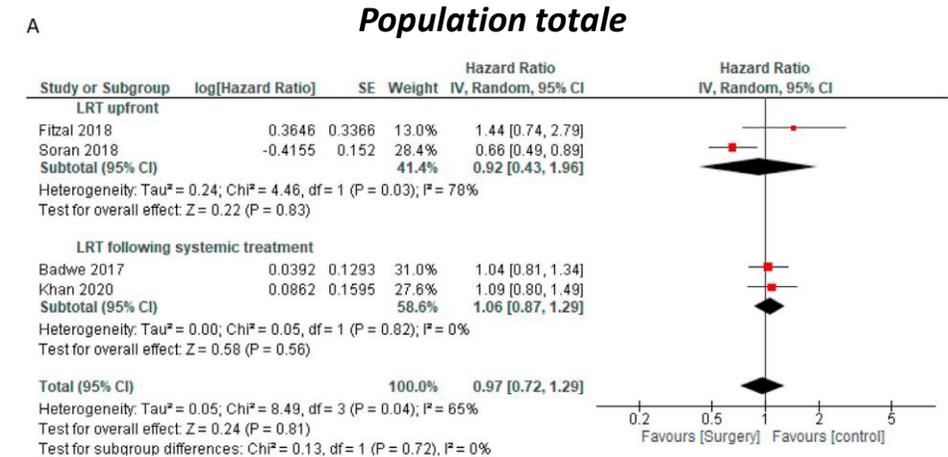
COURS
ST-PAUL

6. Traitements ciblant HER2 en phase métastatique





- 5 à 10 % des cancers du sein sont métastatiques *de novo*; 35 à 50 % des cancers métastatiques sont métastatiques d'emblée
- Dans les modèles animaux, le traitement de la tumeur primitive allonge la survie
- Recommandations** : pas de traitement locorégional pour l'ASCO; possible selon les cas pour l'ESMO (métastases osseuses exclusives, cancers RH+/HER2-, âge < 55 ans, oligométastases et bonne réponse au traitement systémique)
- Etudes rétrospectives** : corrélation entre traitement de la tumeur primitive et allongement de la SG, y compris après ajustement (*Thomas A et al., JAMA surgery 2016; 151(5): 424-31*)
- 3 études randomisées dont 2 négatives en SG (*Khan SA et al., J Clin Oncol 2022; 40: 978-87* et *Badwe R et al., Lancet Oncol 2015; 16: 1380-88*); 1 positive avec des biais méthodologiques (*Soran A et al., Ann Surg Oncol 2018; 25: 3141-49*)
- Méta-analyse 2021 (*Reinhorn D et al., Breast 2021; 58: 173-81*) : pas de bénéfice en SG ni pour la population totale ni pour la sous-population HER2+



Reinhorn D et al., Breast 2021

→ Pas d'allongement de la SG montré dans les études prospectives : absence réelle de bénéfice ou problème de sélection des patientes qui pourraient en bénéficier ?



Discussion

- › La SG n'est pas forcément le bon critère. Il faudrait redéfinir ce qu'on appelle « bénéfice » dans ce contexte
- › Le traitement de la tumeur primitive permet d'obtenir le contrôle local et d'éviter les complications locorégionales qui peuvent être délétères pour la patiente
 - › Pas de bénéfice sur la qualité de vie dans les études qui l'ont évaluée mais quelle est la pertinence des échelles de qualité de vie dans cette situation ?
- › Biais des études rétrospectives : seules les femmes chez qui on attendait un bénéfice ont été probablement opérées (i.e., celles qui ont très bien répondu au traitement systémique)
 - › Il faudrait pouvoir mieux cibler les patientes éligibles au traitement local
- › Importance de la décision partagée : question à discuter avec la patiente



Métastases cérébro-méningées



- › Le principal facteur prédictif de métastases cérébrales (MC) est moins le statut HER2+ que le statut RH-
- › La survenue de MC n'est pas toujours corrélée à la survenue d'autres métastases
- › Il faut absolument avoir un contrôle local pour éviter les symptômes (impact ++ sur la qualité de vie)
 - › La chirurgie doit toujours être envisagée
 - › La RT stéréotaxique est efficace sur les MC jusqu'à 3 cm
- › La RT *in toto* doit être évitée en raison des séquelles cognitives
- › En cas de MC, la barrière hématoencéphalique devient perméable et les traitements peuvent pénétrer y compris les grosses molécules (ce n'est pas le cas pour la méningite carcinomateuse)
- › L'efficacité intracérébrale est corrélée à l'efficacité systémique : privilégier le traitement le plus actif au niveau systémique

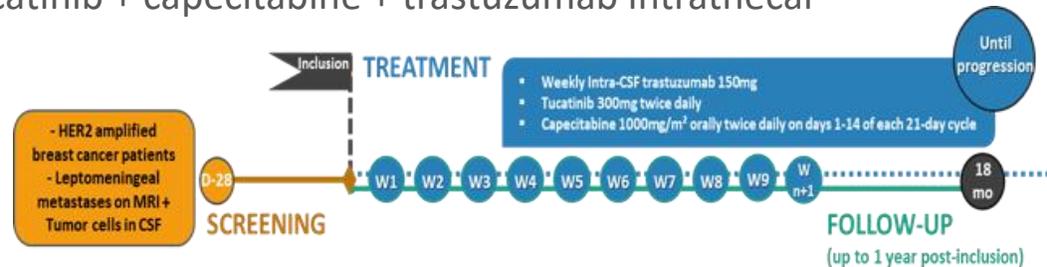
Traitement	N	TRO	SSP, mois	ref
Lapatinib + capécitabine	50, post RT	20%	3,6	Lin 2009
	45, pré RT	66%	5,6	Bachelot 2013
T-DM1	126 (59 post RT)	21%	5,5	Montemurro 2020 (KAMILLA subgroup analysis)
Nélatinib + capécitabine	37 (surtout post RT)	49%	5,5	Freedman 2019
Trastuzumab + capécitabine	56 (34 post RT)	20%	4,1 (SSP-SNC)	Lin 2020 (HER2CLIMB)
Tucatinib + trastuzumab + capécitabine	118 (74 post RT)	47%	9,5 (SSP-SNC)	
T-DXd	15 (9 post RT)	73%	14	Bartsch 2022



Métastases cérébro-méningées



- › **Métastases méningées** : très mauvais pronostic (SG \approx 5 mois pour les cancers HER2+)
- › Pas d'études randomisées, pas de recommandations. Possibilité de :
 - › Trastuzumab intrathécal (SG médiane de 7,9 à 10,5 mois) (*Kumthekar P et al., Neuro Oncol 2022; noac195*)
 - › RT crâniospinale (SG médiane 8 mois)
 - › Traitement systémique par tucatinib + trastuzumab + capécitabine : SG médiane de 11,9 mois, étude de phase II chez 17 patientes (*Murthy SABCS 2021: Abst#PD4-02*)
 - › T-DXd : SG à 1 an de 87 % dans une série rétrospective de 17 patientes (*Yamanaka SABCS 2022: Abst#PD7-01*)
- › Etude de phase II en cours tucatinib + capécitabine + trastuzumab intrathécal

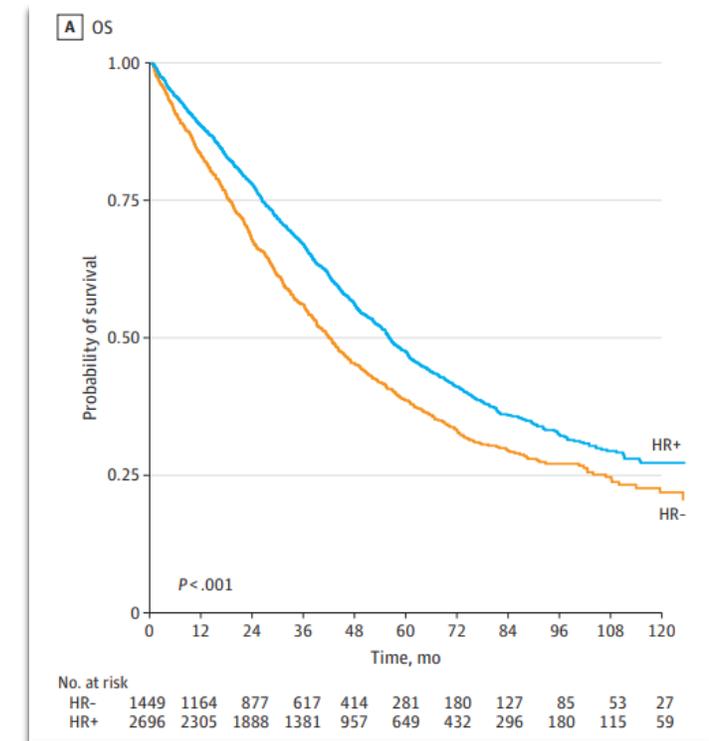


- Le pronostic des MC des cancers du sein HER2+ s'est amélioré
- On ne change pas le traitement systémique en cas d'évolution cérébrale isolée et contrôlée par un traitement local
- La présence de MC contrôlées n'influence pas le choix du traitement systémique
- Indication de traitement systémique lorsque les MC ne sont plus contrôlées par le traitement local, lorsque l'on veut éviter l'irradiation cérébrale *in toto* et si on doit modifier le traitement systémique car progression systémique concomitante
- Le pronostic des atteintes méningées reste très sombre avec peu d'options thérapeutiques



- › **Recommandation ESMO : maintenance par trastuzumab + pertuzumab à l'issue de la CT [I, A] et ajout de l'HT si le cancer est RH+ [II, A]**
- › **Maintenance par HT : pas d'études randomisées mais études en vie réelle montrant le bénéfice d'une HT en maintenance :**
 - › **Cohorte registHER** (Tripathy D et al., *The Oncologist* 2013)
 - › **Cohorte ESME 2008-2017** (Carausu M et al., *JAMA Open* 2022) : Maintenance associée à un allongement de la SSP (HR, 0,70; IC95% 0,60-0,82; $p < 0,001$) si débutée dans les 2 ans suivant la chimiothérapie, et à un allongement de la SG (HR 0,47; IC95% 0,39-0,57; $p < 0,001$) si débutée dans les 6 mois suivant la chimiothérapie
 - › Inhibiteurs de CDK4/6 :
 - › **Etude MONARCHER** : amélioration significative de la SSP, non significative de la SG (Tolaney, S et al., *Lancet Oncol* 2020; 21: 763-75; André F et al., *ESMO 2022 abstr LBA2806*);
 - › **Etude PATINA** en cours, NCT02947685

SG avec ou sans HT de maintenance, cohorte ESME



Carausu M et al., *JAMA Open* 2022



› Maintenance par trastuzumab + pertuzumab

- › Intérêt de la voie sous-cutanée (SC) pour le traitement au long cours
- › Préférence des patientes pour l'HAD et la voie SC (*Pailler C et al. Bull Cancer 2016 et O'Shaughnessy J et al., Eur J Cancer 2021*)
- › Non infériorité démontrée de la voie SC dans l'étude FeDeriCa (*Tan A et al., Lancet Oncol 2021*)
- › Chez les longs répondeurs, peut-on arrêter le traitement ?
 - › Dans l'étude CLEOPATRA environ 16 % de patientes stables à 8 ans, dans la cohorte registHER, probabilité plus élevée d'être long répondeur si maladie RH+, réponse complète et métastatique d'emblée (*Yardley D et al., BJC 2014*)
 - › Rechute à l'arrêt du traitement dans environ la moitié des cas (très petites cohortes): on ne peut pas recommander l'arrêt du traitement anti HER2
 - › Possibilité d'espacement des doses: pas de recommandation mais l'omission d'une injection de temps à autre est acceptable
- › Quid de la maintenance avec les anticorps drogue conjugués ? Relais par trastuzumab + pertuzumab ?

- Bonne tolérance et efficacité de la voie sous-cutanée au long cours
- Pas d'arrêt du traitement anti HER2 car on ne sait pas identifier dans quel cas il serait possible sans entraîner de rechute
- Question du traitement au long cours par ADC de + en + fréquente

All patients (N = 160)

Preferred method of administration, n (%)	
Total number of respondents	160
SC	136 (85.0)
IV	22 (13.8)
No preference	2 (1.3)
How strong is this preference—SC?, n (%)	
Total number of respondents	136
Very strong	92 (67.6)
Fairly strong	34 (25.0)
Not very strong	10 (7.4)
Main reasons for the preference—SC, n (%) ^a	
Total number of responses	282
Feels less emotionally distressing	46 (16.3)
Requires less time in the clinic	119 (42.2)
Lower level of injection site pain	32 (11.3)
Feels more comfortable during administration	73 (25.9)
Other reason	12 (4.3)
How strong is this preference—IV?, n (%)	
Total number of respondents	22
Very strong	12 (54.5)
Fairly strong	2 (9.1)
Not very strong	8 (36.4)
Main reasons for the preference—IV, n (%) ^a	
Total number of responses	42
Feels less emotionally distressing	7 (16.7)
Requires less time in the clinic	2 (4.8)
Lower level of injection site pain	11 (26.2)
Feels more comfortable during administration	14 (33.3)
Other reason	8 (19.0)

O'Shaughnessy J et al., Eur J Cancer 2021



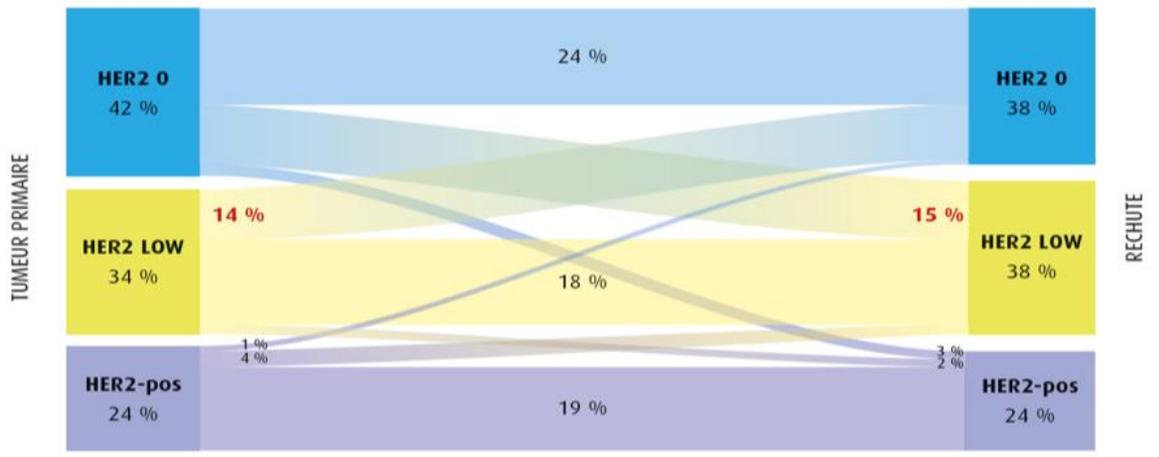
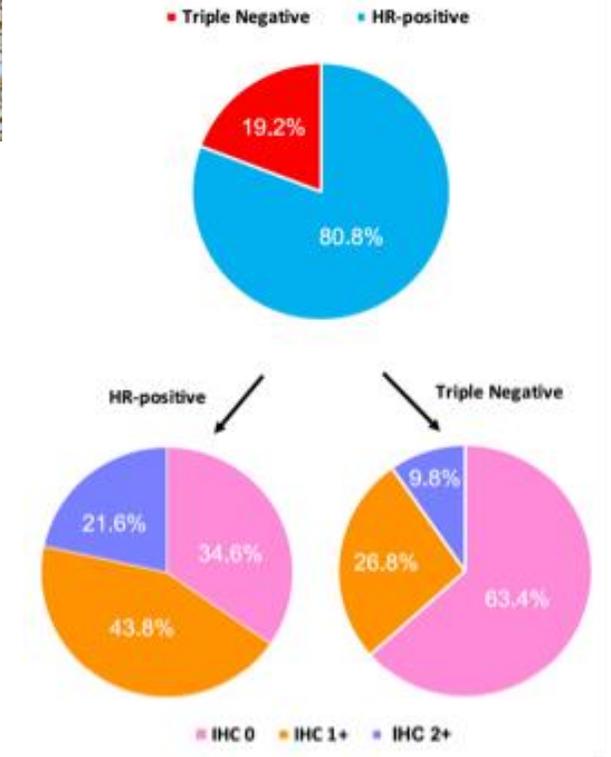
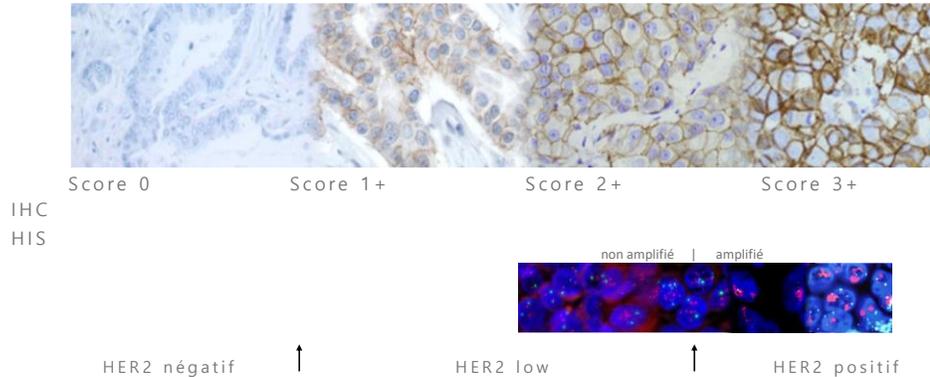
HER2 faible: définition anatomopathologique



HER2 faible : 1+ en IHC ou 2+ en IHC sans amplification en hybridation *in situ*; représente 45-55 % des cancers du sein tout venant; les 4/5^e sont RH+

Question du seuil : historiquement, pas d'enjeu pour différencier 0 et 1+ mais maintenant la distinction est importante pour catégoriser en HER2 faible ou non (avec implications thérapeutiques)

Variation possible du statut au cours du temps



Schettini F, et al. NPJ Breast Cancer 2021;7(1):1.



HER2 faible: définition anatomopathologique

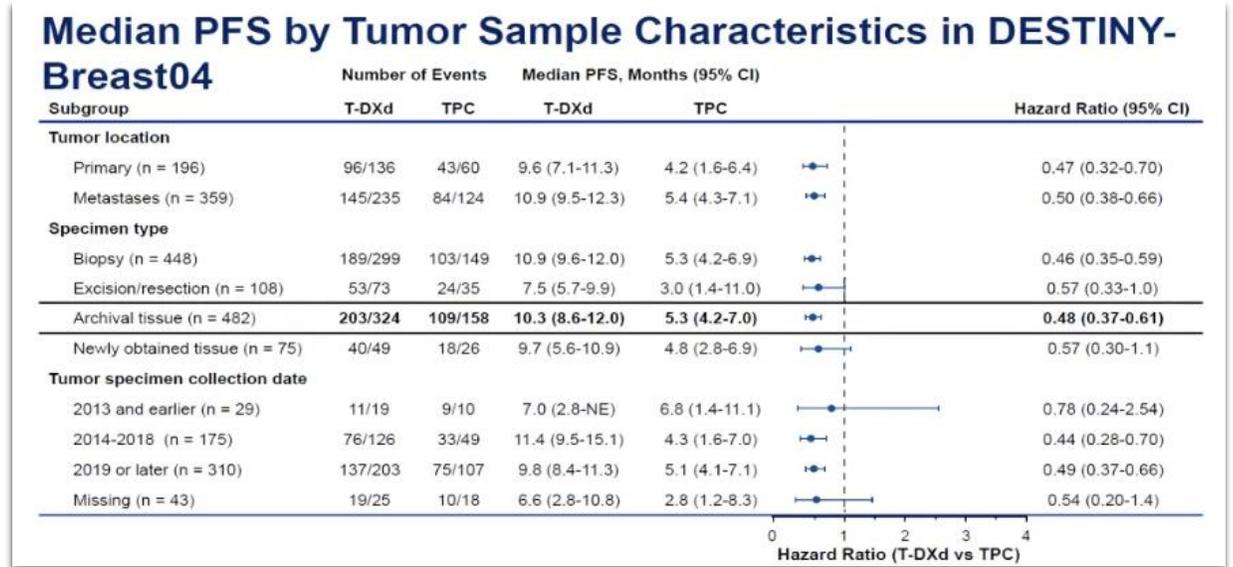


- › Dans l'étude DESTINY Breast 04, bénéfiques du traitement chez les patientes HER2 faible, que le statut ait été déterminé sur la tumeur primitive ou une métastase

	Patientes RH+ (88,7% ; n=494)		Patientes RH- (11,3% ; n=63)		Toutes patientes (n= 557)	
	T-DXd (n=331)	Autre traitement (n=163)	T-DXd (n=42)	Autre traitement (n=21)	T-DXd (n=373)	Autre traitement (n=184)
Réponse au traitement	52,6%	16,3%	50%	16,7%	52,3%	16,3%
Durée médiane de la réponse	10,7 mois	6,8 mois	8,6 mois	4,9 mois	10,7 mois	6,8 mois
Durée médiane PFS	10,1 mois	5,4 mois	8,5 mois	2,9 mois	9,9 mois	5,1 mois
Durée médiane OS	23,9 mois	17,5 mois	18,2 mois	8,3 mois	23,4 mois	16,8 mois

Modi S, et al. NEJM 2022; 387: 9-20

- › Perspective : comment identifier les patientes qui répondent au traitement dans la catégorie « ultralow » ?



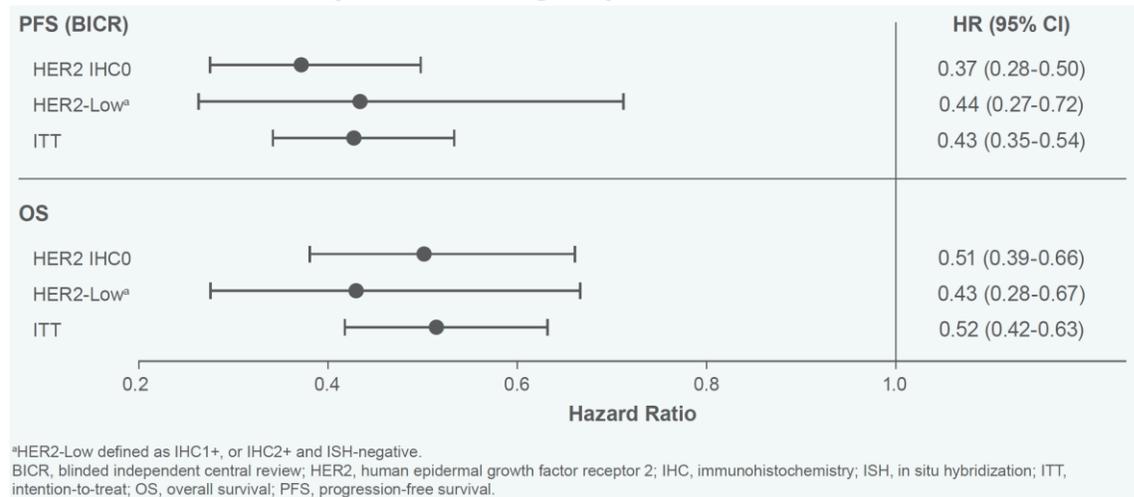
Prat A, et al., SABCS 2022

- Définition probablement évolutive de la catégorie HER2 faible
- En cas de discordance entre tumeur primitive et métastase (l'une HER2- l'autre HER2 faible), on considère le statut HER2 faible pour le traitement
- Le T-DXd est-il efficace quel que soit le statut HER2 ?



- › **Anticorps anti HER2** : pas de bénéfices dans la population HER2 faible
- › **Anticorps drogue conjugués** : effet bystander
- › **Etude DESTINY Breast 04** : T-DXd chez des patientes avec statut HER2 1+ ou 2+ non amplifié, métastatiques, $\geq 2^{\text{e}}$ ligne
 - › Bénéfice en SSP et en SG dans la population totale, en sous-groupes RH+ et RH-, et dans tous les autres sous-groupes d'intérêt, avec des Hazard Ratios de l'ordre de 0,5 (*Modi S, et al. NEJM 2022; 387: 9-20*)
- › **Etude ASCENT** : sacituzumab govitécan chez des patientes avec cancer du sein triple négatif $\geq 3^{\text{e}}$ ligne
 - › Bénéfice en SSP et SG dans le sous-groupe HER2 faible

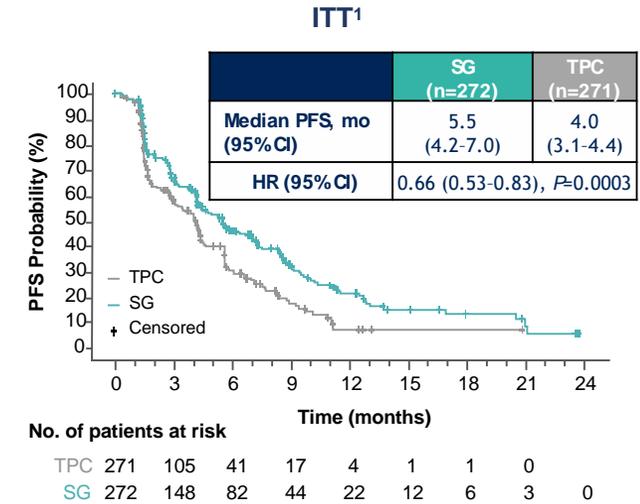
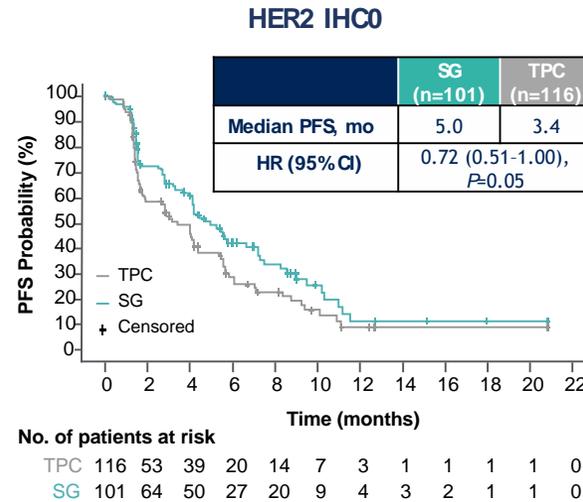
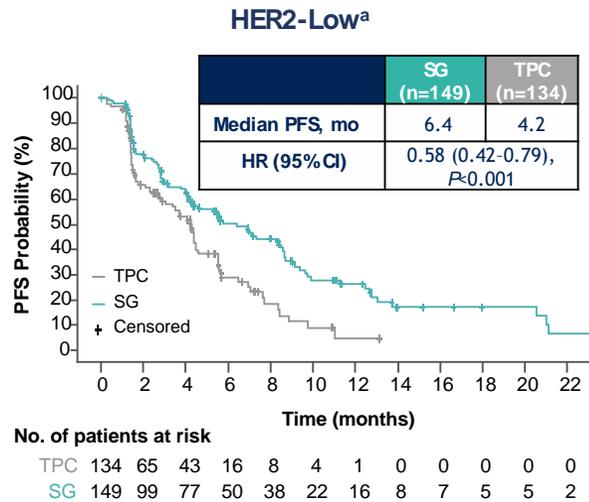
Analyses en sous-groupes, étude ASCENT



Hurvitz et al., ESMO Breast Cancer 2022



- › Etude TROPiCS-02 : sacituzumab govitécan chez des patientes avec cancer du sein RH+/HER2- ≥ 3^e ligne
 - › Amélioration de la SSP quel que soit le statut HER2 (0 ou faible)



RugoH et al., ESMO 2022 abstract#LBA76

- Efficacité du T-DXd : bénéfique avec niveau de preuve plus élevé dans la population RH+, ≥ L2
- Efficacité du sacituzumab govitécan : bénéfique avec niveau de preuve plus élevé dans la population « triple négative », ≥ L3
- Profil de toxicité différent des 2 molécules



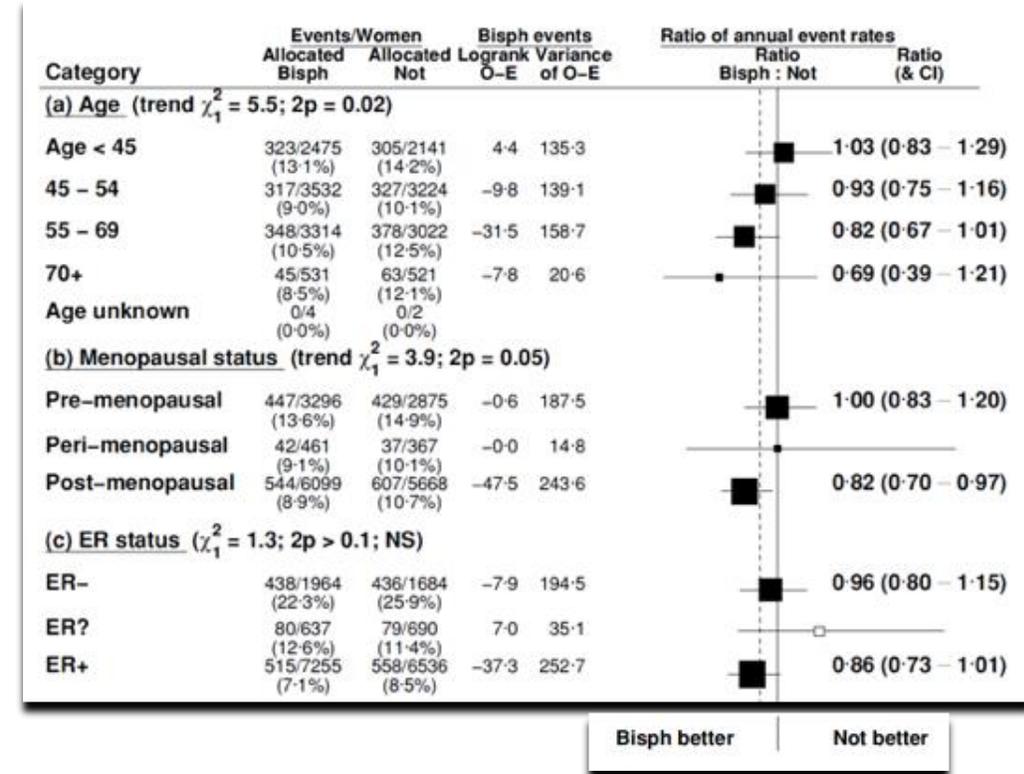
COURS
ST-PAUL

7. Traitement adjuvant systémique des cancers RH+/HER2- en dehors de la chimiothérapie





- › Méta-analyse de données individuelles : bénéfique des BP mais uniquement chez les femmes ménopausées → dans cette population, diminution de 18 % du risque de décès spécifique (EBCTCG, *Lancet* 2015; 386: 1353-61). Plus spécifiquement :
 - › Bénéfice pour les femmes avec tumeur RH+
 - › Bénéfice apporté surtout par le clodronate (HR : 0,65)
 - › Bénéfice dès la 1^e année
 - › Diminution des métastases à distance (notamment métastases osseuses), mais pas des rechutes locales
- › Etudes avec objectif principal de survie
 - › **NSABP B-34** (Paterson A et al., *Lancet Oncol* 2012) : clodronate vs placebo pendant 3 ans : bénéfique chez les ≥50 ans
 - › **GAIN** (Von Minckwitz G et al., *J Clin Oncol* 2013) : pas de bénéfices, quel que soit le statut ménopausique
 - › **AZURE** (Coleman R et al., *Lancet Oncol* 2014) : bénéfique à la limite de la significativité chez les femmes ménopausées
 - › **SWOG S0307** (Kizub DA et al., *Supp Care Cancer* 2020) : plus d'ostéonécrose de la mâchoire avec l'acide zolédronique (1,26 %) qu'avec le clodronate (0,36 %) ou l'ibandronate (0,77 %)
 - › **D-CARE** (Coleman R et al., *Lancet Oncol* 2019) : pas de bénéfice en survie sans métastases osseuses pour le dénosumab



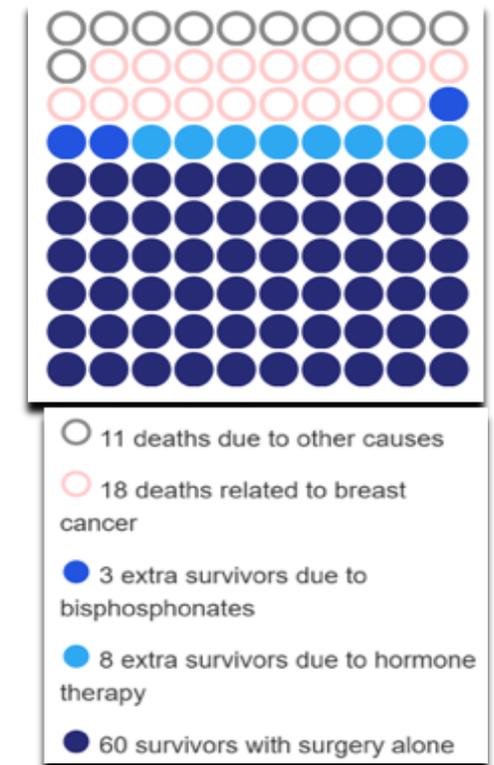
EBCTCG, *Lancet* 2015



Recommandations *(Eisen A et al., J Clin Oncol 2022)*

- › Un bisphosphonate adjuvant doit être proposé, en complément du traitement adjuvant systémique, chez une patiente ménopausée, quel que soit le statut des RH et de HER2.
- › Le traitement par bisphosphonate doit débuter précocement.
- › Les options possibles sont :
 - › Clodronate oral = 1600 mg/j - 2 à 3 ans
 - › Ibandronate oral = 50 mg/j - 3 ans
 - › Acide zolédronique IV = 4 mg, 1x/6 mois - 3 ans ou 1x/3 mois - 2 ans
- › Absence d'indication du dénosumab dans cette indication
- › Outil de prédiction du bénéfice : <https://breast.predict.nhs.uk/>

Exemple de prédiction du bénéfice des traitements

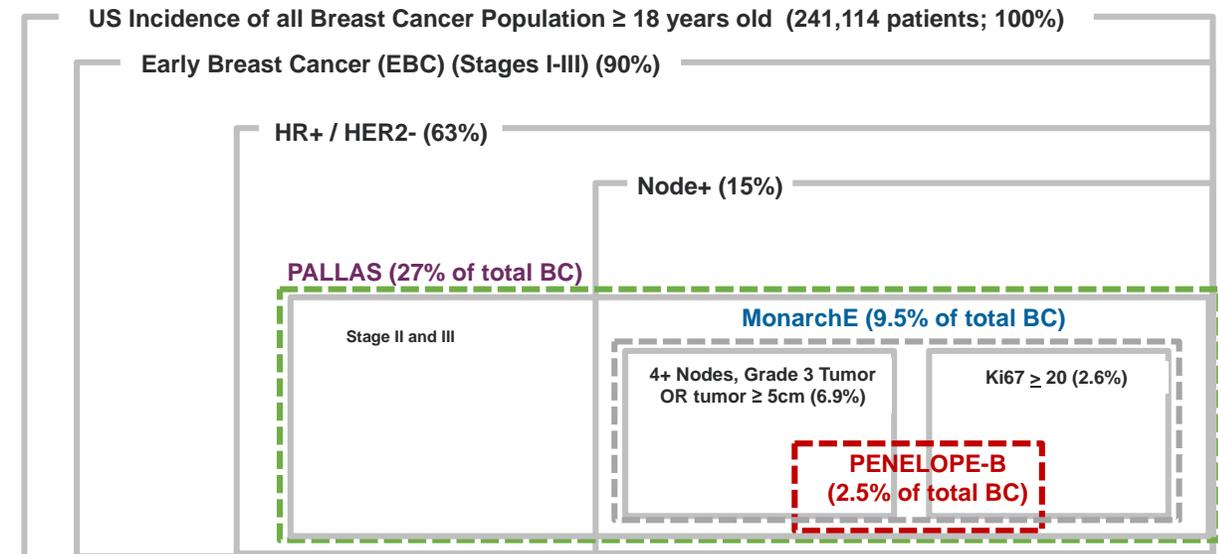


- Les bisphosphonates sont peu prescrits dans la pratique clinique en traitement adjuvant
- Il faudrait pouvoir sélectionner les patientes à haut risque de rechute



- › Evaluation du niveau de risque : facteurs cliniques, grade, Ki67 et résultats du traitement néoadjuvant (RCB et CPS-EG)
- › Population des études cliniques limitée à des sous-groupes de la population RH+
- › **Etude PENELOPE B** : palbociclib chez des patientes avec maladie résiduelle après CTNA : étude négative (critère principal: survie sans maladie invasive) (*S. Loibl, et al., SABCS® 2020, Abs #GS1-02*)
- › **Etude PALLAS** (palbociclib + HT vs HT seule) : étude négative
- › **Etude MonarchE** : abémaciclib + HT vs HT seule chez des patientes avec cancer à haut risque défini par critères clinico-pathologiques (cohorte 1) ou Ki67 (cohorte 2) (*Johnston S et al., Lancet 2023; 24(1): 77-90*)
 - › CTNA 37 %; CT adjuvante : 58 %
 - › Ménopausées 57 %
 - › Traitement par IA 68 %, tamoxifène 31 %

Population des études cliniques vs population globale avec cancer du sein



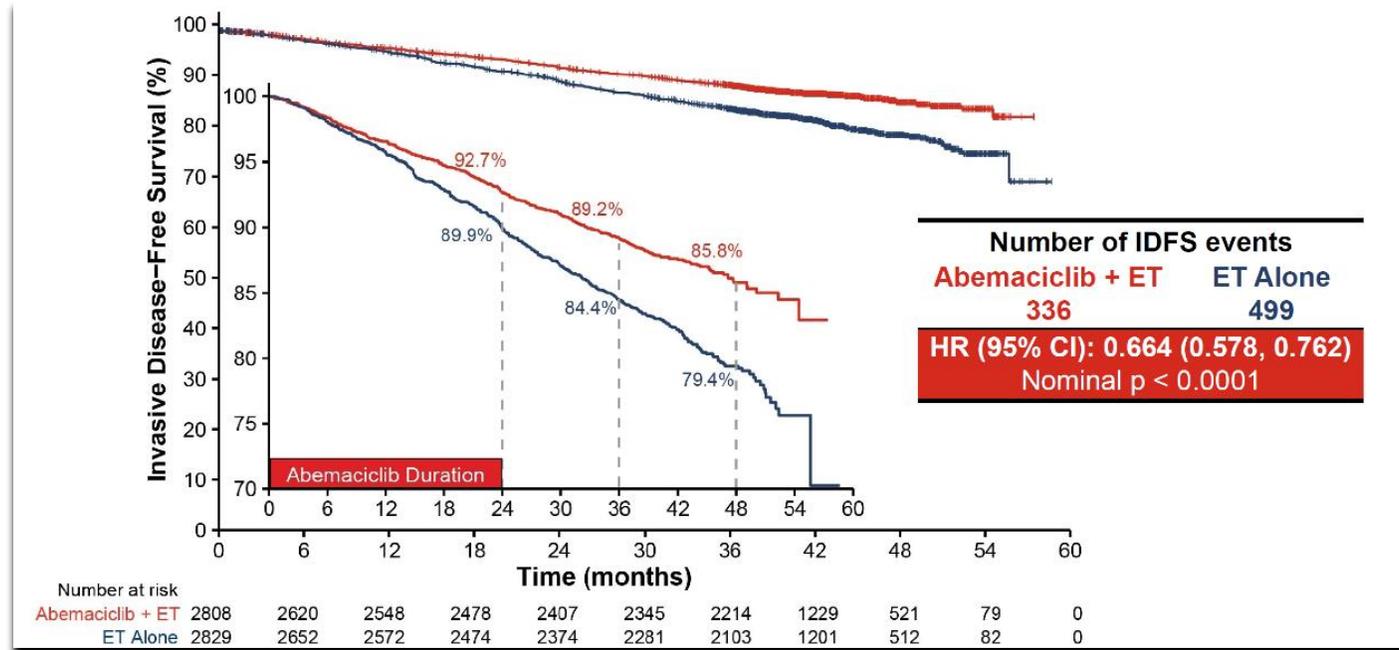


Les inhibiteurs de CDK4/6



- › Etude MonarchE : bénéfique en survie sans rechute invasive, sans rechute à distance, données de SG immatures

Survie sans rechute invasive, étude MonarchE

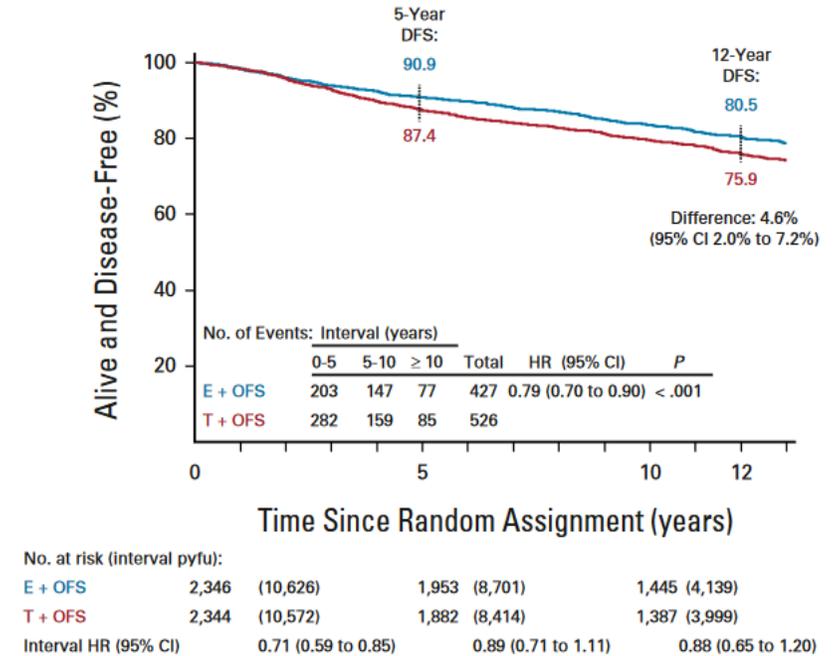


- Résultats de l'étude NATALEE en attente : ribociclib + HT (IA + agoniste LHRH) dans le cancer du sein RH+/HER2-
- Que faire lors des rechutes post iCDK en adjuvant ?
- La survie globale est-elle le bon critère ?



- › L'HT est suboptimale chez les femmes jeunes : historiquement non éligibles aux IA, suppression fonction ovarienne (SFO) peu répandue et adhésion plus faible au traitement (impact sur qualité de vie)
- › **Ajout d'une SFO** : bénéfique en SG à 8 ans, plus prononcé chez les femmes jeunes. Mais majoration des toxicités (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale...), effet à long terme non documenté sur dysfonction cognitive et pathologies cardiovasculaires
- › Quelle HT en association à la SFO ? Analyse combinée des études SOFT et TEXT en faveur de l'exémestane pour la SSP après 14 ans de suivi, pas de bénéfice en SG (Pagani O et al., ASCO 2022); Méta-analyse (EBCTCG Lancet Oncol 2022; 23: 382-92) : bénéfique IA vs tamoxifène pour survie sans rechute et survie sans rechute à distance
- › **Thérapies ciblées** : étude MonarchE : bénéfique de l'abémaciclib chez les femmes non ménopausées avec HR de 0,58 (vs 0,73 chez les ménopausées)
- › **Extension du traitement par HT** : peu de données chez les femmes jeunes pour sélectionner les patientes éligibles. Risques associés au traitement prolongé : pour tamoxifène → cancer de l'endomètre et événements thrombo-emboliques, pour IA → ostéoporose et fracture, pour SFO → syndrome métabolique, dépression, anxiété

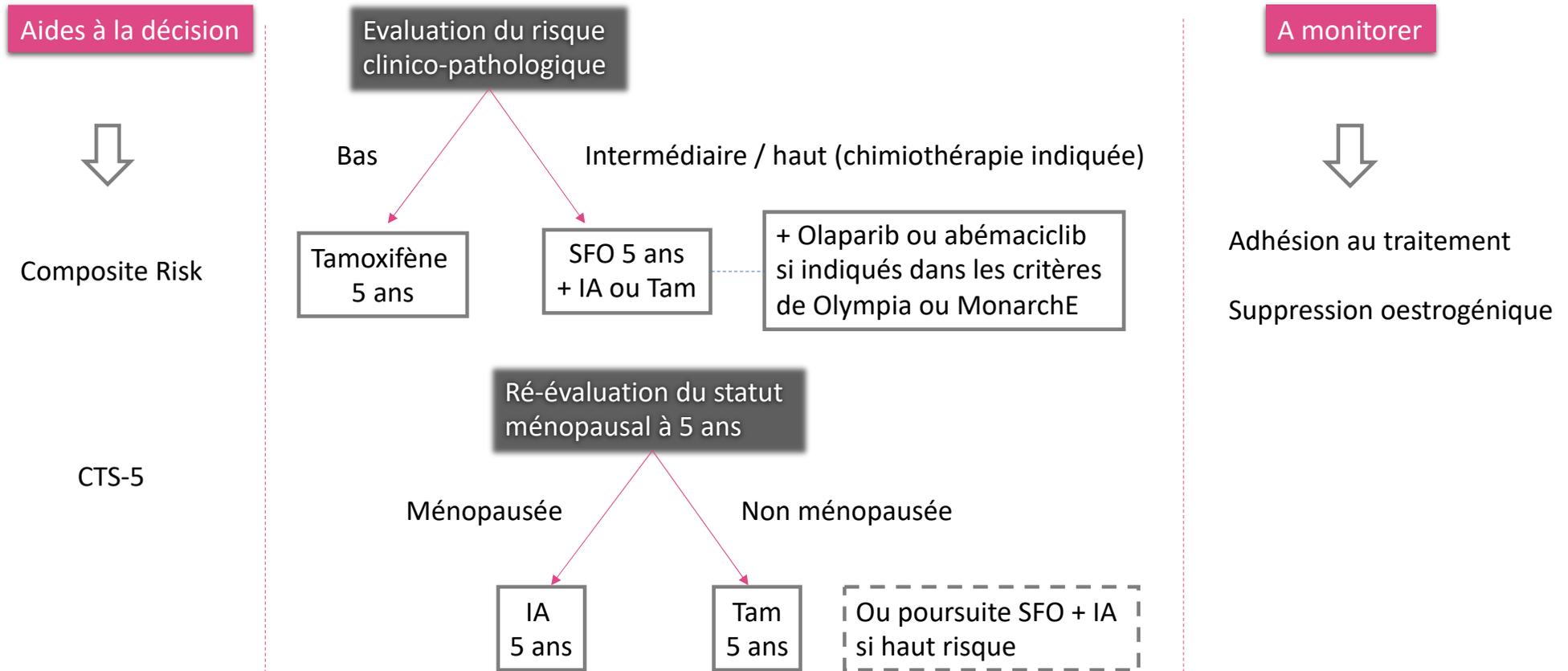
Survie sans progression, SOFT et TEXT



Pagani O et al., ASCO 2022

Traitement antihormonal de la femme jeune

Traitement antihormonal des femmes jeunes: recommandations ESO-ESMO



Paluch-Shimon S et al., Ann Oncol 2022; 33(1): 1097-118

8. Pathologies à risque de cancer du sein





Rappel histologique des lésions à risque

- › 2 types en imagerie :
 - › Masses et désorganisation architecturale : papillomes typiques et atypiques
 - › Calcifications : métaplasie cylindrique atypique (MCA), hyperplasie canalaire atypique (HCA) et néoplasies lobulaires (hyperplasie lobulaire atypique et carcinome lobulaire in situ (CLIS) classique)
- › Lésions à risque : catégorie B3 sur le compte rendu anatomopathologique
- › Projet IRIS : second avis numérique sur des cas de lésions frontières /lésions à risque du sein
- › Nécessité d'une bonne communication entre le radiologue et le pathologiste
- › Selon les cas, surveillance active ou intervention chirurgicale :
 - › Ne pas surtraiter : dans la MCA, 75 % des pièces opératoires ne présentent pas de lésion plus sévère
 - › Ne pas sous-estimer le risque
 - › Cas de papillomes atypiques
 - › Continuum entre HCA et carcinome canalaire *in situ*
 - › La surveillance active peut être plus lourde pour la patiente que la chirurgie
 - › Nécessité d'une bonne concertation chirurgien-radiologue-pathologiste en amont de la chirurgie en RCP/utilisation du nomogramme NOMAT



› Recommandations (Rageth C et al., *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174(2): 279-96)

	Diagnostic sur microbiopsie	Diagnostic sur macrobiopsie
Hyperplasie canalaire atypique	Chirurgie	Chirurgie, surveillance possible selon certains critères et discussion RCP
Métaplasie atypique plane	Macrobiopsie pour compléter exérèse de l'image radiologique	Surveillance si exérèse complète de la cible
CLIS classique	Chirurgie ou macrobiopsie pour retirer toute la cible	Chirurgie ou surveillance type haut risque si cible retirée
Lésion papillaire	A retirer par macrobiopsie	
Tumeur phyllode	Chirurgie	Surveillance dans lésion complètement réséquées si TP bénigne
Cicatrice radiaire	Macrobiopsie ou chirurgie de la lésion visible	Surveillance si exérèse complète de la cible

› Problème de variabilité inter observateurs pour identifier la présence d'atypies

› Etude NOMAT01 : validation du modèle de prédiction publié en 2013 (Uzan C et al., *Ann Surg Oncol* 2021; 28(4): 2138-45)

En appliquant le modèle sur cette population au seuil de 10% pour décider d'opérer, 58% des patientes ne seraient pas opérées (avec 2 cancers invasifs manqués et 16 CIC).

Le modèle permet d'identifier des patientes à plus faible risque (surveillance)

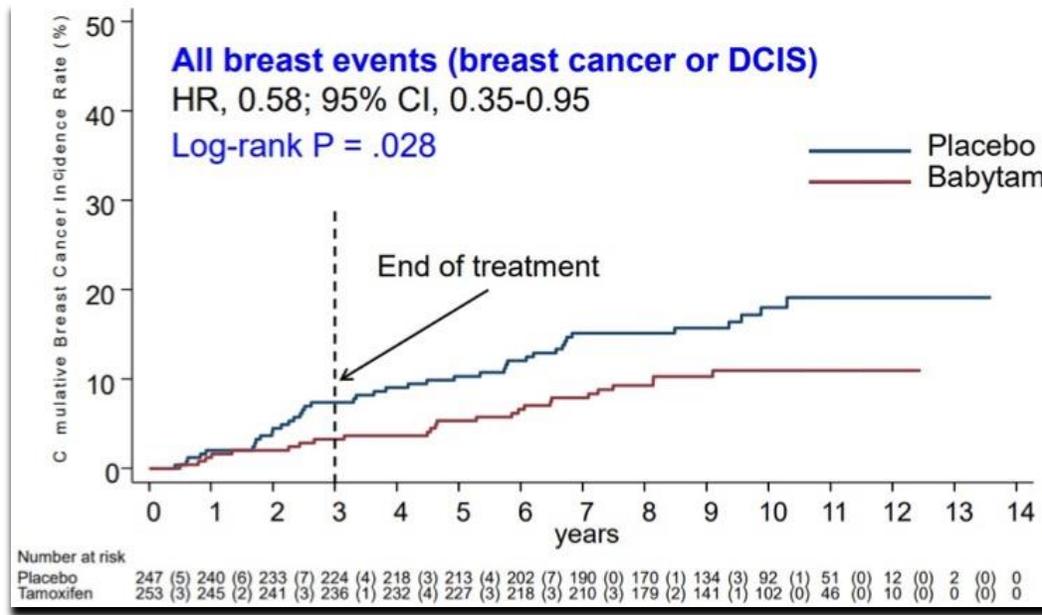
	VPN	Se	Spe	VPP
Seuil 20%	82% (44-87)	20 (9-31)	88 (84-92)	28 (14-42)
Seuil 10%	89 (84-94)	65 (52-78)	67 (61-73)	31 (23-39)



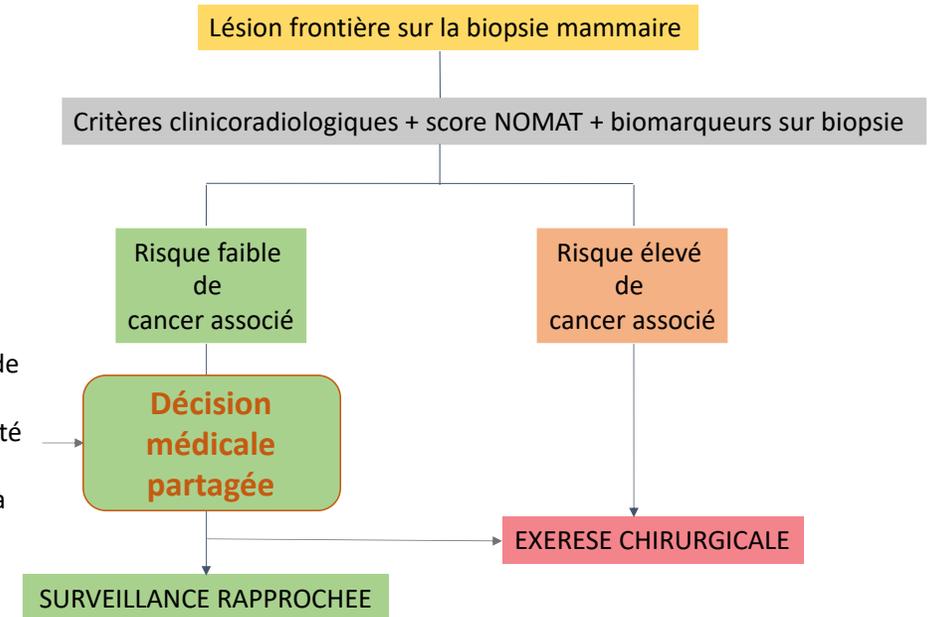
Lésions atypiques: qui faut-il opérer?



- Ne pas opérer peut-être anxiogène (Salviat F et al., Breast Cancer Res Treat 2021; 187: 597-9)
- Prévention par HT : étude TAM 01 (De Censi A et al., SABCS 2022)



*Préférences de la patiente
*Score d'anxiété
*Score d'intolérance à l'incertitude



- En analyse de sous-groupes, bénéfiques pour les DCIS, moins net pour lésions atypiques

- Les incontournables du radiologue : taille du foyer (sur agrandissement), nombre de foyers, densité mammaire
- Macrobiopsie > microbiopsie; MMG post macrobiopsie : lésion résiduelle ? Position du clip ?
- Résécabilité par macrobiopsie ? Profondeur, taille, distance au mamelon



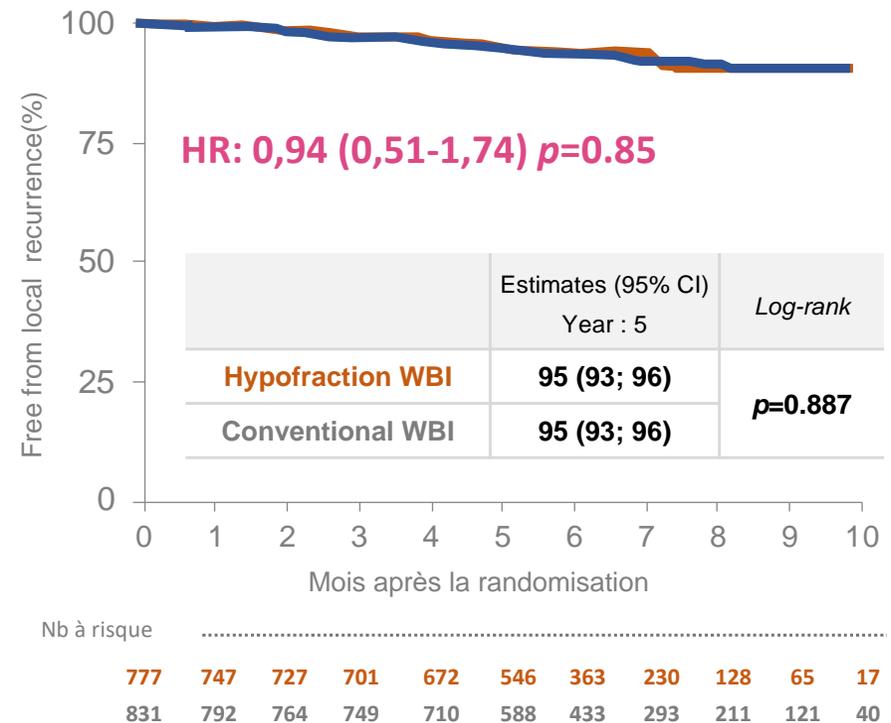
› Traitement standard :

- › Bénéfice en contrôle local (HR: 0,49, IC95% 0,41-0,58, $p < 0,00001$) (Goodwin A et al. Cochrane Database Syst Rev 2009)
- › Bénéfice dans tous les sous-groupes, peu de toxicités tardives (cardiopulmonaires)

› Désescalade :

- › Hypofractionnement : efficacité similaire (Chua B et al., Lancet 2022; 400: 431-40)
- › Au Royaume Uni, application du schéma 26 Gy/5 fractions pour les DCIS aussi
- › Irradiation partielle en peropératoire : plusieurs techniques différentes, non validé, à proposer uniquement dans le cadre d'un essai clinique

Randomisation toutes les patientes



Chua B et al., 2022

→ Désescalade possible pour les bas risques : < 2,5 cm, grade intermédiaire/bas, marges > 3 mm



Omission :

- › ECOG E5194 (n=670) : étude non comparative comprenant 2 cohortes. 25 % de rechutes locales pour les grade III <1 cm à 12 ans (vs 14 % pour les grades I et II ≤2,5 cm).
- › RTOG 9804 (n=629) : augmentation des rechutes locales dans le bras sans RT (*McCormick et al., J Clin Oncol 2021; 39: 3574-82*)
- › Nécessité de définir une population à très bas risque pour une éventuelle omission
 - › DCISionRT : score ≤ 3
 - › Oncotype DCIS : score < 39 : pas de bénéfice de la RT

Table 2 Comparison of oncotype DCIS score and DCISionRT assays

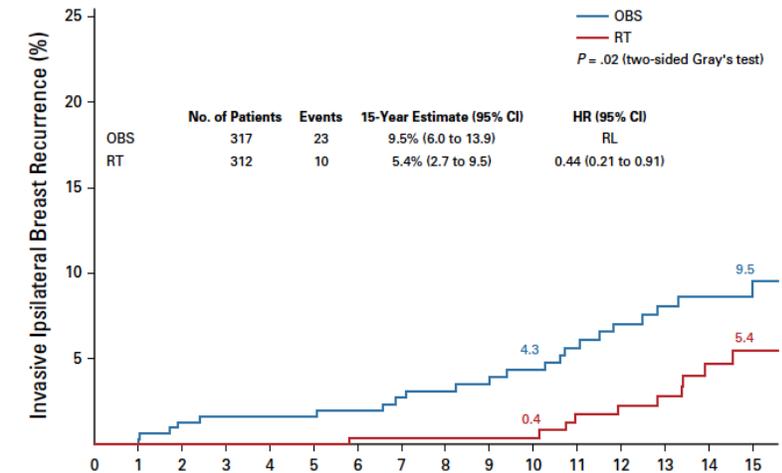
Assay	Oncotype DCIS score	DCISionRT
Technique	Genomic molecular assay to quantify expression of a 12-gene panel to determine ODX-DCIS score ²⁵	Immunohistochemical assay of 7 biomarkers plus 4 CPF (age, tumor size, margin status, palpability) to calculate DCISionRT score ²⁶
Risk groups	Low: <39 Intermediate: 39-54 High: ≥55-100	Low: 0-3 Elevated: >3-10
Information provided to clinician	ODX-DCIS score 10-year estimated risk of IBR and i-IBR without RT	DCISionRT score 10-year estimated risk of IBR and i-IBR without RT and predicted absolute risk reduction with RT
Use of CPF	Patient age, tumor size and year of diagnosis (>2000) used to determine 10-year IBR and i-IBR estimates	Patient age, tumor size, margin status and palpability used in the calculation of the DCISionRT score
Cost	>\$4600 ⁶⁴	\$1010 ^{65,67}

Abbreviations: DCIS, ductal carcinoma in situ; ODX, Oncotype DX; CPF, clinic-pathologic features; IBE, in-breast recurrence; iIBR, invasive in-breast recurrence; RT, radiation therapy.

* Base price from manufacturer.

Knowlton C et al., Semin Radiat Oncol 2022; 32(3): 189-97

Rechute locale ipsilatérale étude RTOG 9804



McCormick et al. 2021



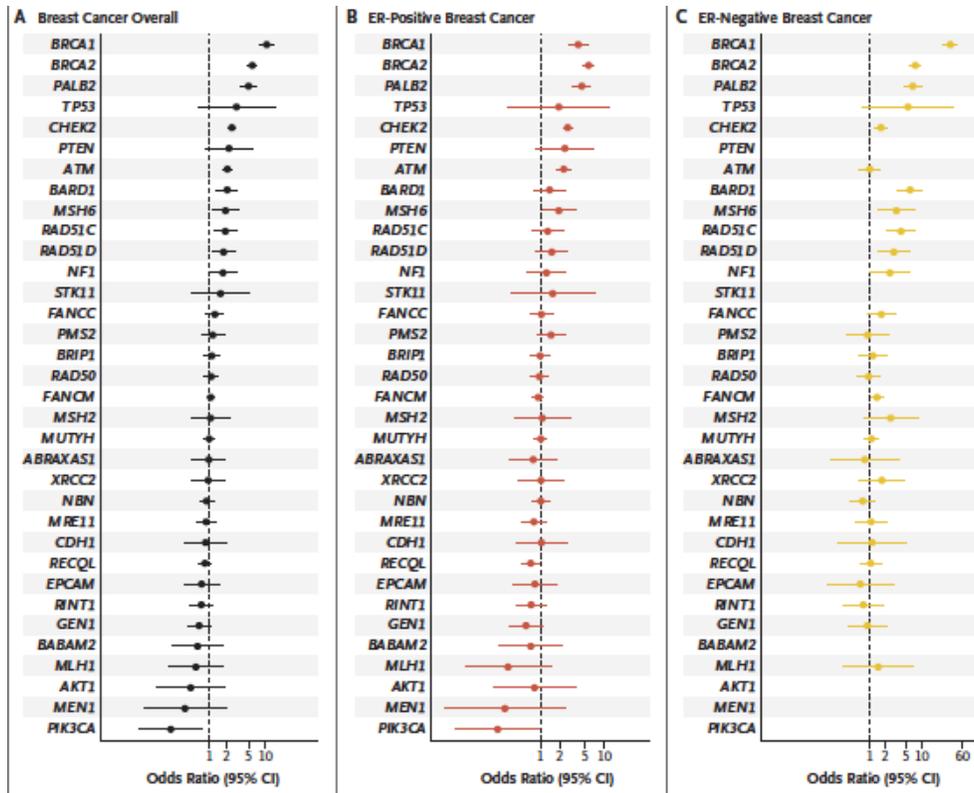
COURS
ST-PAUL

9. Prise en charge en cas de mutation germinale BRCA



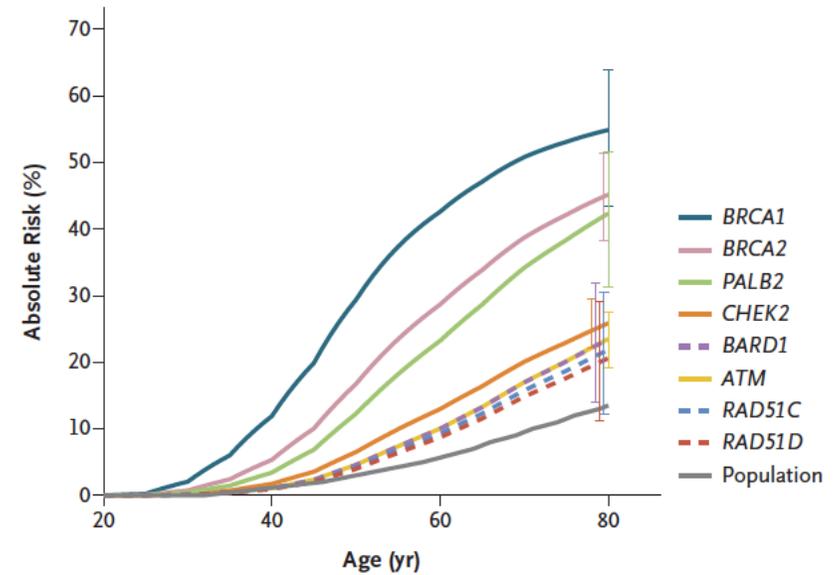


- › Plusieurs gènes de prédisposition en dehors de *BRCA*. Les plus fréquents : *PALB2*, *CHEK2* et *ATM*
- › Fréquence et type de cancer du sein variables selon le gène. Augmentation du risque avec l'âge, sans plateau. Autres cancers associés (pancréas, ovaire...)



BCAC, *N Engl J Med* 2021; 384(5): 4428-39

Risque absolu de cancer du sein au cours du temps





› Qui tester ?

- › Age ≤ 45 ans, ≤ 60 ans pour TNBC; K sein bilatéral, ethnie juive Ashkénaze
- › Antécédent perso ou familial de K ovaire, pancréas, prostate
- › Antécédent familial : 1 K sein < 50 ans ou 2 K sein
- › Suspicion de prédisposition génétique et ancien test négatif ($<$ NGS)
- › K sein métastatique et potentielle indication de PARPi

Panel INCa : 13 gènes

BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD 51C, RAD51D, TP53, CDH1, PTEN, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

› Surveillance et dépistage : IRM mammaire + mammographie (recommandation INCa)

- › Si haut risque *BRCA1/2, PALB2* : à partir de 30 ans
- › Si risque intermédiaire *ATM, CHEK2, BARD1* : à partir de 40 ans
- › Si syndrome : *TP53* \rightarrow à partir de 20 ans, *PTEM, CDH1* \rightarrow à partir de 30 ans
- › Pas de recommandations pour la surveillance après mastectomie pour une patiente mutée *BRCA*

› Mastectomie prophylactique ?

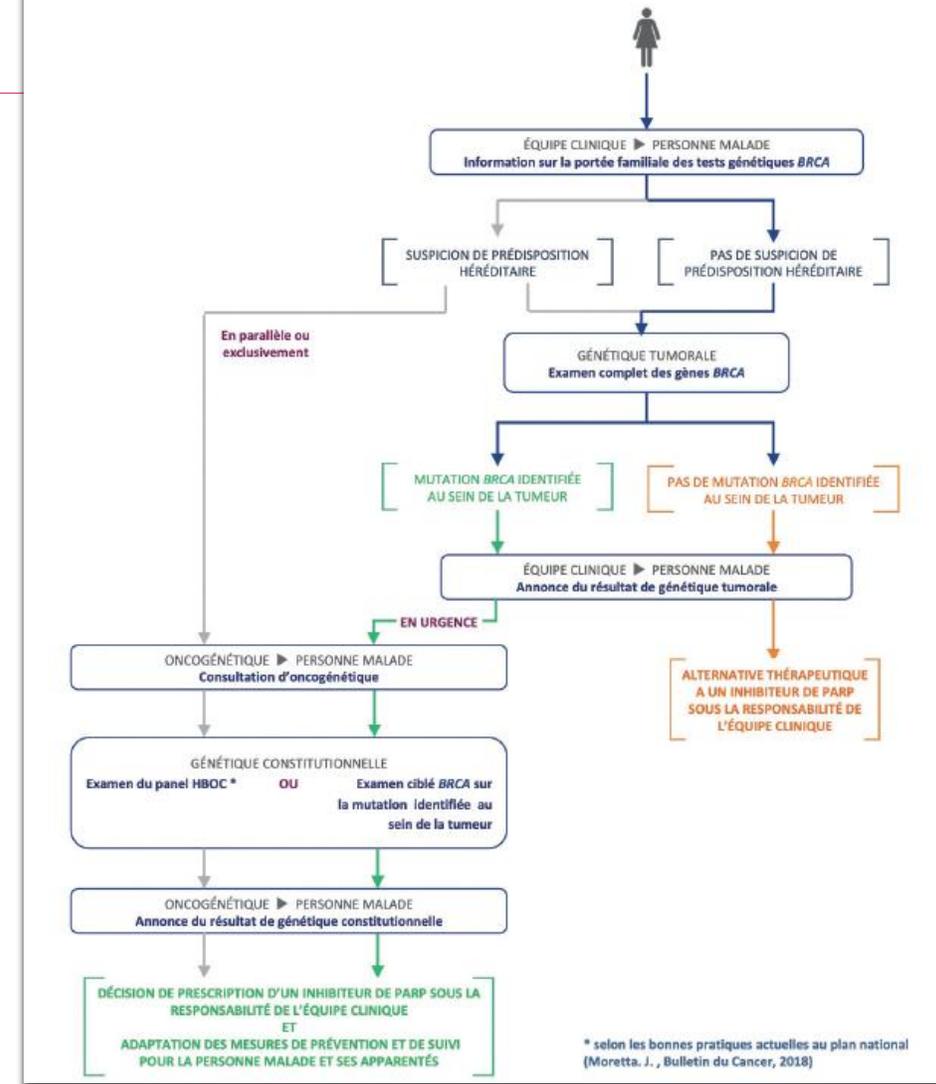
- › Pas d'étude randomisée. Revue Cochrane : 61 études observationnelles / 15 077 patientes (*Carbine et al., 2018*). Biais méthodologiques ++. Mastectomie prophylactique bilatérale (BRRM) : \downarrow mortalité par cancer du sein; mastectomie controlatérale (CRRM) : pas de \neq de la mortalité par cancer du sein (ajustement PSO)
- › QoL : impact favorable sur l'anxiété mais défavorable sur image corporelle et QoL sexuelle
- › Tenir compte du pronostic de la maladie en cas de cancer du sein, CRRM considérée uniquement chez les patientes à haut risque. Nécessité d'études prospectives

Tests à visée théranostique

- › Analyse constitutionnelle en vue de la prescription d'un PARPi
- › AMM pour olaparib et talazoparib en situation métastatique (résultats des études OlympiAD et EMBARCA respectivement)
- › Accès précoce pour olaparib dans le cancer au stade précoce. Objectif : mise à disposition du résultat *BRCA* pour la prescription d'olaparib entre 2 et 12 semaines après la fin du traitement local
- › **Qui tester?**
 - › Indication théranostique exclusive :
 - › Après CTNA, selon la réponse histologique: triple négatif non pCR; RH+ non pCR et score CPS-EG ≥ 3
 - › En adjuvant : triple négatif \geq pN1 ou \geq pT2; RH+ \geq pN2
 - › Au stade métastatique : tout cancer HER2-
- › **Quand?**
 - › Dès que l'indication théranostique est connue : adressage au plus tôt pour analyse constitutionnelle



FIGURE 2. PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE EN VUE D'UNE PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE

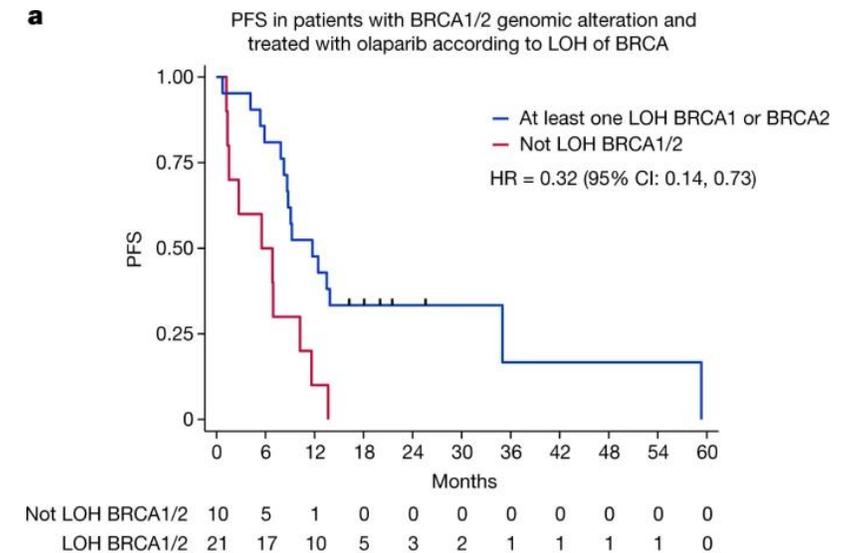


Que faire en cas de mutation *BRCA* tumorale?



- › Les mutations somatiques (tumorales) isolées de *BRCA* (*sBRCA*) sont très rares dans le cancer du sein.
 - › Très peu de résultats pour ces patientes dans les essais cliniques
- › **Etude TBRC048** : traitement par olaparib chez 54 patientes dont 27 avec *sBRCA1/2* : taux de réponse objective de 50 % et médiane de SSP de 6,3 mois dans la population *sBRCA1/2* (Tung et al., *J Clin Oncol* 2020); 38(36) : 4274-82
- › **Etude RUBY** (Patsouris A et al., *Eur J Cancer* 2021) : traitement par rucaparib de patientes avec score LOH ≥ 18 ou *sBRCA1/2* (n=5). Moins bons résultats pour les patientes avec *sBRCA1/2* vs score LOH élevé
- › **Etude SAFIRO2** (André F et al., *Nature* 2022; 610: 343-8) : 8 patientes avaient une mutation somatique de *BRCA1/2* uniquement, pas de résultats détaillés pour ce sous-groupe

Survie sans progression, étude SAFIRO2



- Mutation *sBRCA1/2* en situation (néo)adjuvante : sels de platine pour les tumeurs TN. Place du dose dense ? Traitement par PARPi en adjuvant pour les haut risques. Tracking de la maladie résiduelle
- Mutation *sBRCA1/2* en situation métastatique: PARPi en 1^e ligne ou après platine pour les tumeurs TN; PARPi après une ligne d'HT par inhibiteur de CDK4/6 pour les tumeurs RH+/HER2-
- Perspectives: association avec IO, anti-ATR, anti-PI3K; inhibition sélective de PARP1.....

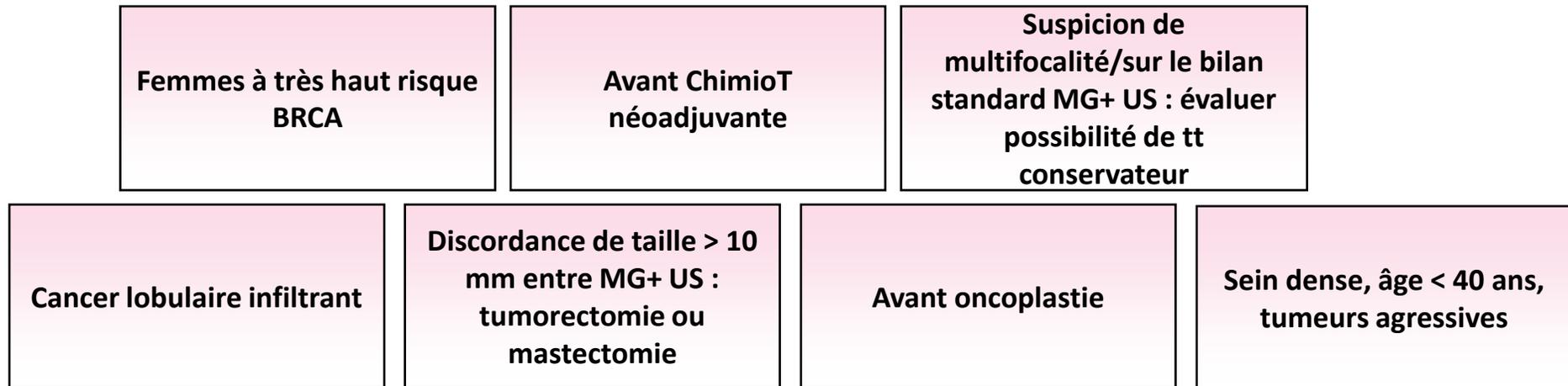
10. Imagerie personnalisée





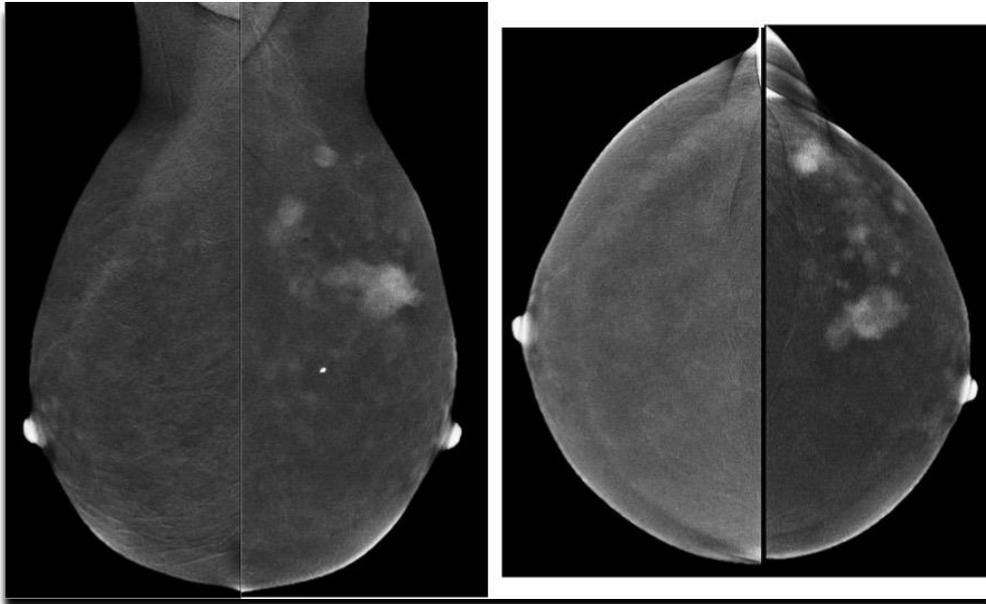
- › Taille de la lésion : mammographie/échographie
- › Creux axillaire : l'échographie ± cytoponction ou biopsie reste le meilleur examen. Permet de distinguer atteinte limitée (< 3 ganglions) et atteinte étendue (>3)
- › Détection de lésions additionnelles : multifocales (même quadrant), multicentriques (quadrants différents), ou controlatérales : l'IRM permet de détecter plus de lésions mais risque de faux positifs.
- › Pas d'IRM pré thérapeutique systématique pour les CCIS isolés de moins de 3 cm

Quand faut-il proposer une IRM?





- › **Angiomammographie** : mammographie numérique réalisée après injection de produit de contraste iodé; extraction de « l'imagerie d'iode » par soustraction d'images; détection, comme en IRM, des rehaussements tumoraux. Performances presque équivalentes à celles de l'IRM pour le bilan d'extension et plus confortable pour les patientes



• Avantages

- Moins de rehaussement de fond
- Moins de faux positifs
- Apport de la BE en plus des clichés RE : microcalcifications CCIS ++
- Organisation facilitée des RV si on a la technique
- Rapide
- Meilleur ressenti des femmes
- Biopsie guidée angio plus simple qu'une biopsie IRM
- Homogénéisation de la prise en charge dans une seule équipe

• Inconvénients

- Lésions axillaires ou très profondes parfois non visibles
- Lésions et implants mammaires
- Faux négatifs possibles sur CCIS bas grade, CLI < 5 mm
- Pas d'analyse de la cinétique de RH
- Analyse 2D seulement
- Dose
- Injection PDC iodé : savoir maîtriser les risques des agents de contraste

HAS : intérêt de l'angiomammographie:

Pour toutes les femmes :

- Bilan d'extension du cancer du sein
- Bilan avant et en cours de chimiothérapie néo adjuvante

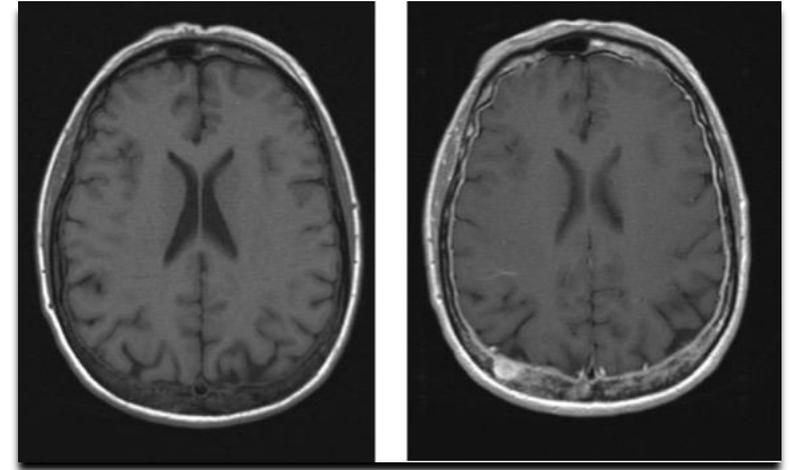
Indication supplémentaire en cas de CI à l'IRM :

- Impasse diagnostique, recherche de primitif, suspicion de récurrence, ...

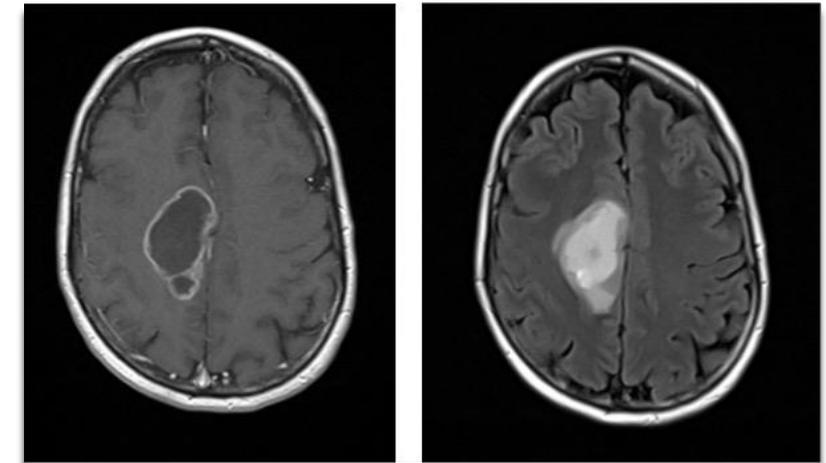
- **Echographie axillaire systématique +/- ponction**
- **Attention aux faux positifs de la TEP-TDM (vaccination anti covid)**
- **IRM mais respecter bonnes indications, angiomammographie en alternative**
- **Bilan complet évite les reprises chirurgicales et permet de décider de CTNA ou non**

- › Atteinte du SNC dans 19 % à 49 % des cas selon les sous-types de cancer; évolution pas toujours parallèle à celle de l'atteinte systémique
- › Impact important sur la qualité de vie si métastases SNC non contrôlées
- › Atteinte méningée : 5 % des cancers du sein. Atteinte leptoméningée (méningite carcinomateuse) ou pachyméningite (par contiguïté d'une atteinte osseuse)
- › Lésions médullaires rares mais le cancer du sein est la 2^e cause de métastases méningées
- › Attention au piège des remaniements post-thérapeutiques (leucopathie post radique après RT de l'encéphale *in toto*, radionécrose après radiothérapie stéréotaxique).
 - › Importance de rappeler les antécédents de RT avant l'IRM
 - › La TEP-DOPA permet de différencier radionécrose et reprise évolutive
- › Attention au piège d'une lésion non métastatique (glioblastome)

Ostéose de la voûte crânienne et pachyméningite de contiguïté



Lésion unique chez une femme avec antécédent de cancer du sein : glioblastome



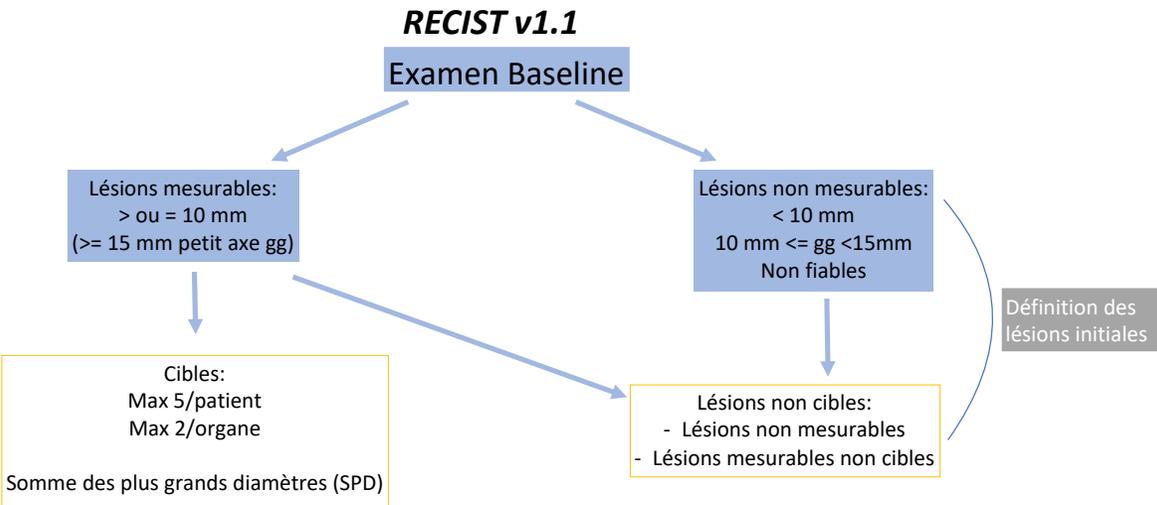


Imagerie en phase métastatique: PERCIST vs RECIST



- › Objectif des critères RECIST ou PERCIST : évaluation objective, reproductible, critères communs d'évaluation, toujours utilisé dans les études cliniques (pas toujours en routine)
- › Nadir (meilleure réponse obtenue) = référence pour la progression

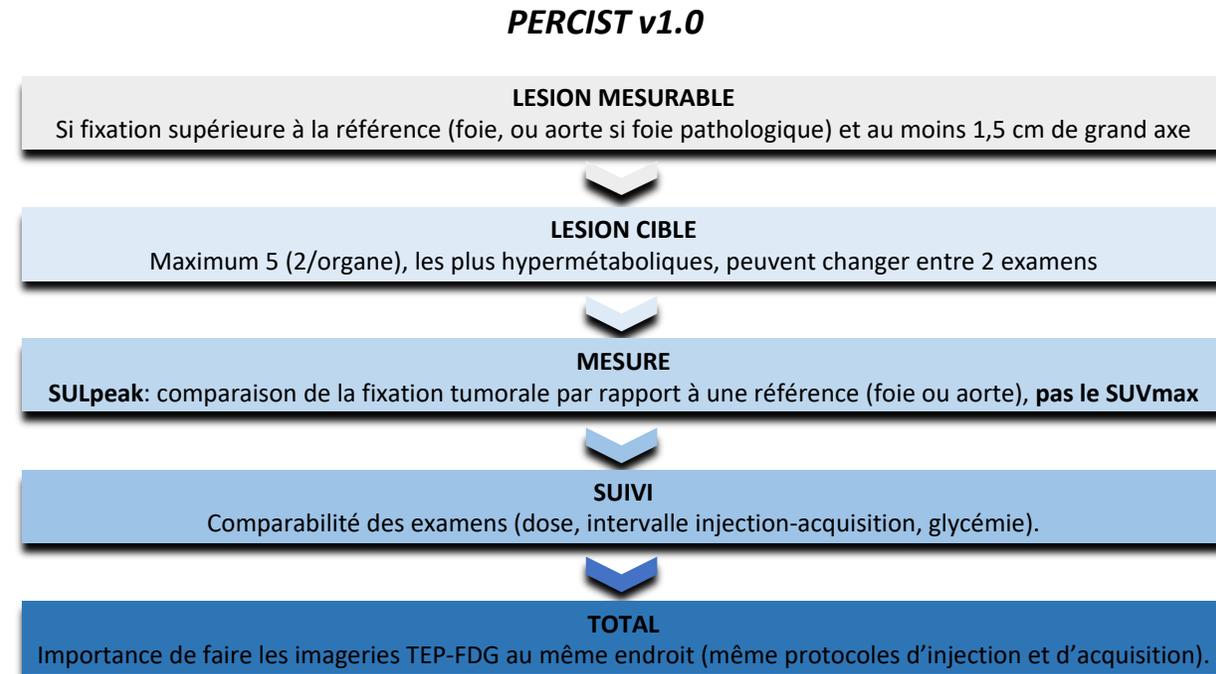
Imagerie morphologique (scanner, IRM) : RECIST



3 éléments pour évaluer l'efficacité

- Lésions cibles (évolution par rapport à la référence)
- Lésions non cibles (évaluation qualitative)
- Nouvelles lésions

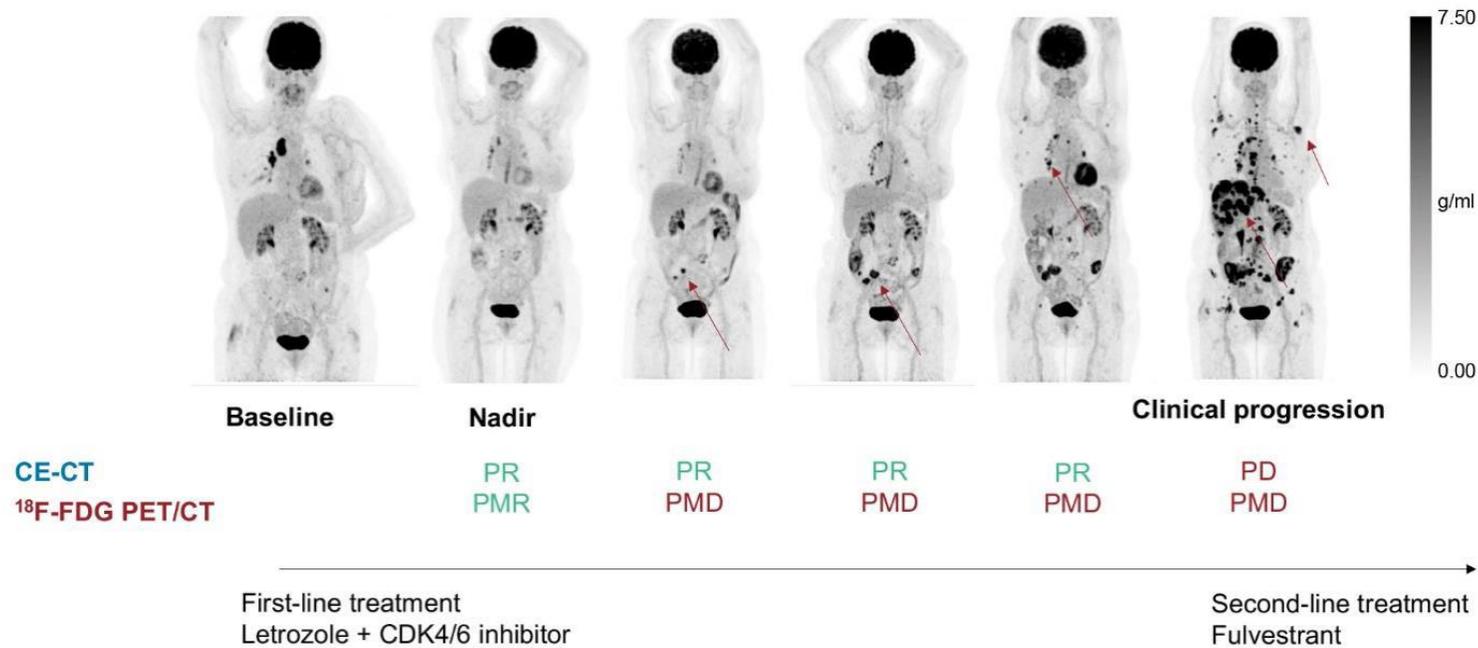
Imagerie fonctionnelle (TEP) : PERCIST



Imagerie en phase métastatique : PERCIST vs RECIST

- Comparaison scanner et TEP
 - TEP mieux corrélée à la survie. Permet souvent de visualiser la progression avant le scanner, donc permet plus souvent d'orienter la thérapeutique (Riedl et al; Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017)

Exemple de progression vue sur la TEP avant le scanner



Vogsen M, et al. J Nucl Med. 2022



Imagerie en phase métastatique: PERCIST vs RECIST

Perspectives

TEP

1. Simplifier PERCIST 1.0 → PERCIST 2.0 ?
2. Nouveaux traceurs
 - Imagerie ciblant le microenvironnement
 - FAP (FAPI)
 - CD8
 - Imagerie ciblant HER2
 - Imagerie ciblant le RE (FluoroEstradiol)
3. Intelligence artificielle (optimisation du work-flow): réduction temps et/ou dose.

TDM

1. iRECIST
 - Immuno seule ou avec chimio ?
2. TDM double énergie
 - Facilite détection lésions (mais pas plus de lésions)
 - Diminution de la dose de PDC
 - Traitement par radio-embolisation
 - Diminution de la vascularisation avant la taille (Cf PERCIST)
3. Intelligence artificielle (cibles, optimisation du work-flow...)

→ **Aspects pratiques : avantage RECIST** : plus simple à appliquer mais privilégier la même modalité d'imagerie, dans le même centre avec le même protocole et demander un résultat avec un score d'évaluation (RECIST ou PERCIST) et toutes les informations (baseline, nadir...)

→ **Selon la littérature : avantage PERCIST** : légère supériorité pour le cancer du sein métastatique, meilleure sensibilité pour détecter les lésions à baseline et détection plus précoce des progressions; changements de paradigme à prévoir avec les nouveaux traceurs)



COURS
ST-PAUL

11. Cancers du sein RH+ métastatiques : stratégie au-delà de la positivité des RH

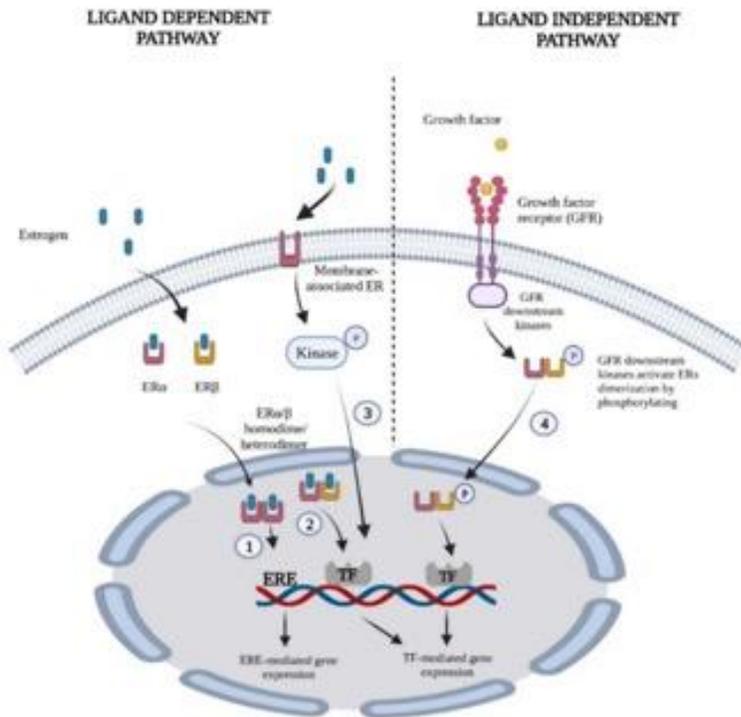




Expression des RH et réponse aux anti-CDK



- › Il existe 2 types de récepteurs aux oestrogènes (RE) : α et β
 - › ER α : gène ESR1, chromosome 6: expression cancers RH +, contrôle croissance, prolifération et tumorigénèse
 - › ER β : gène ESR2, chromosome 14: principal récepteur de la voie de signalisation oestrogénique dans les tissus normaux (expression > à ER α), expression diminuée au cours de la carcinogénèse
- › Grande complexité et multiplicité des voies de signalisation
- › Le niveau des ER (score d'Allred) est prédictif de la réponse à l'HT et pronostique du développement de métastases



- Axe oestrogènes/ER α :
 - rôle oncogénique majeur dans les cancers du sein ER+
- Voie signalisation dépendante oestrogènes
 - (1) Liaison E/ER dans le noyau induit l'expression de nombreux gènes cibles et la régulation de facteurs de transcription (2)
- Voie signalisation ER membranaires
 - (3) induction molécules signalisation (Src, MAPK, PI3K/AKT, ...) régulant transcription des gènes cibles ERs par phosphorylation
- Voie de signalisation indépendante oestrogène
 - (4) Régulation indirecte ER par signalisation voie récepteurs tyrosine kinase (HER2, EGFR, PI3K, ...) par dimérisation et phosphorylation ER et régulation facteurs de transcriptions

- **Discordance de statut** entre tumeur primitive et métastases possible mais peu fréquente
- **Diminution des RH** au cours du temps liée à la pression de sélection du traitements?

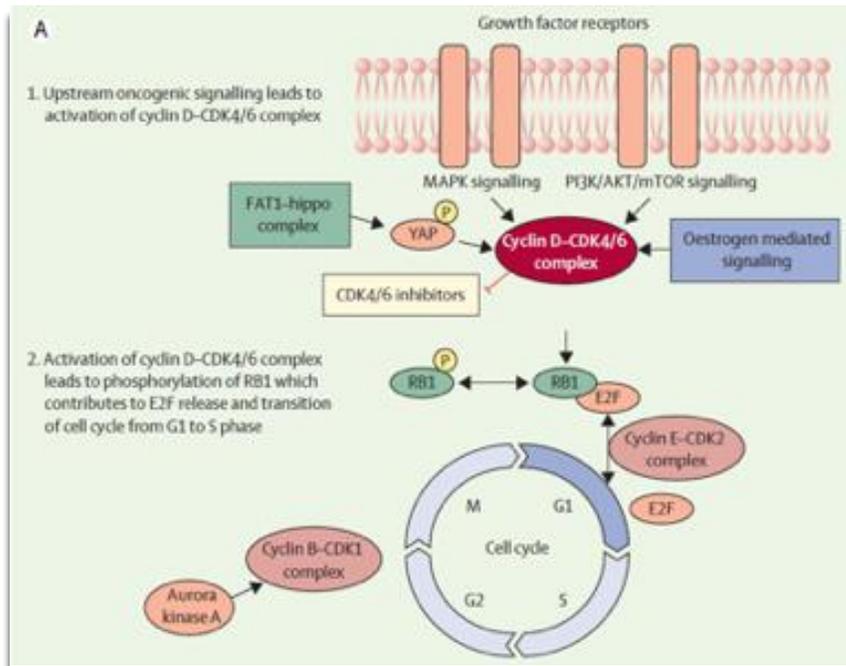
Ozyurt and Opolat, *Cancers* 2022



Expression des RH et réponse aux anti-CDK



- › **Récepteurs à la progestérone (RP)** : même famille que les RE mais rôle moins bien établi dans le K sein
- › Voies de signalisation dépendante de la progestérone :
 - › Dimérisation et activation transcription
 - › Voie non classique par liaison à d'autres facteurs : induction de molécules clés dans la régulation du cycle comme cycline D1 et p21
- › Absence de RP : facteur de mauvais pronostic, associé au sous-type luminal B et à une prolifération tumorale élevée
- › Complexe cycline D1-CDK4/6-RB1 : principal médiateur de la prolifération cellulaire médiée par la signalisation des œstrogènes

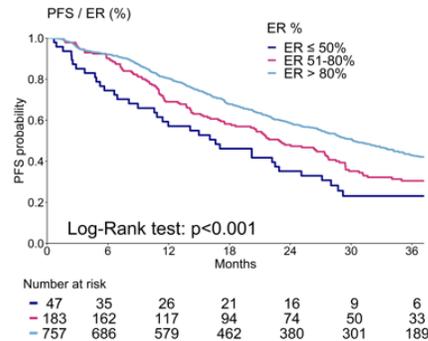


	PALOMA-2 (N=666)	MONARCH-3 (N=328)	MONALEESA-2 (N=668)	MONALEESA-7 (n=672)
Bras de traitement	Palbociclib+Letrozole vs. Placebo+Letrozole	Abemaciclib+IANS vs. Placebo + IANS	Ribociclib+Letrozole vs. Placebo+Letrozole	Ribociclib+ TAM ou IANS + Goséréline vs. Placebo +TAM ou IANS + Goséréline
Statut ménopausique	ménopause	ménopause	ménopause	Pré-ménopause
Médiane de suivi	37,6 mois	26,73 mois	26,4 mois	34,6 mois
SSP médiane (critère principal)	27,6 vs 14,5 mois HR : 0,563 [0,46-0,68] p<0,0001	28,18 vs 14,76 mois HR : 0,540 [0,418-0,698] p=0,000002	25,3 vs 16 mois HR : 0,568 [0,457-0,704] p= 9,63 x 10-8	23,8 vs. 13 mois HR=0,553 [0,44-0,69] (P= 0,0000000983)
Médiane de suivi SG			80 mois	53,5 mois
SG médiane (critère secondaire)	Pas de différence	Données non matures mais tendance en faveur abemaciclib	63,9 vs. 51,4 mois HR=0,76 [0,63-0,93] p=0,004	Updated 56,7 vs. 48 mois HR=0,76 [0,61-0,96]



- Association entre niveaux RE, RP, HER2 et résultats du palbociclib dans l'étude PADA-1 (De la Motte Rouge T et al., ESMO Breast 2022) : le RP est le facteur pronostique le plus important. Positivité PR>80 % identifie un sous-groupe de patientes avec la plus longue SSP (médiane 42,6 mois)

SSP selon le niveau d'expression des RE et RP (étude PADA-1)

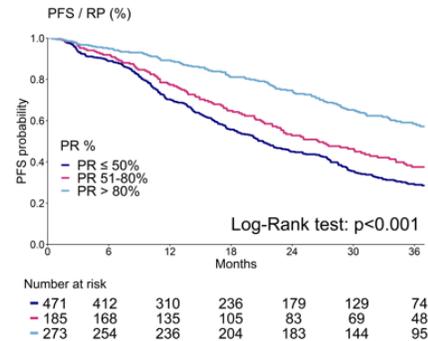


Median PFS by ER subgroups

ER ≤ 50%: 16.6 months, 95%CI [10.8 ; 25.1]

ER 51-80%: 22.9 months, 95%CI [18.6 ; 27.8]

ER > 80%: 30.3 months, 95%CI [27.8 ; 33.5]



Median PFS by PR subgroups:

PR ≤ 50%: 21.1 months, 95%CI [18.6 ; 23.9]

PR 51-80%: 26.6 months, 95%CI [22.5 ; 33.5]

PR > 80%: 42.6 months, 95%CI [39.1 ; NR]

- RE : le niveau de positivité reste un facteur pronostique sous iCDK4/6 mais n'est probablement pas prédictif de l'efficacité de l'iCDK4/6
- RP plus important que RE ? Facteur pronostique sous iCDK4/6. MONALEESA / MONARCH : résultats bras iCDK4/6 quasi identiques quel que soit le statut PR
- Bénéfice iCDK4/6 : catalyseur de l'activité HT? Interaction voie des RH et prolifération reste à mieux comprendre

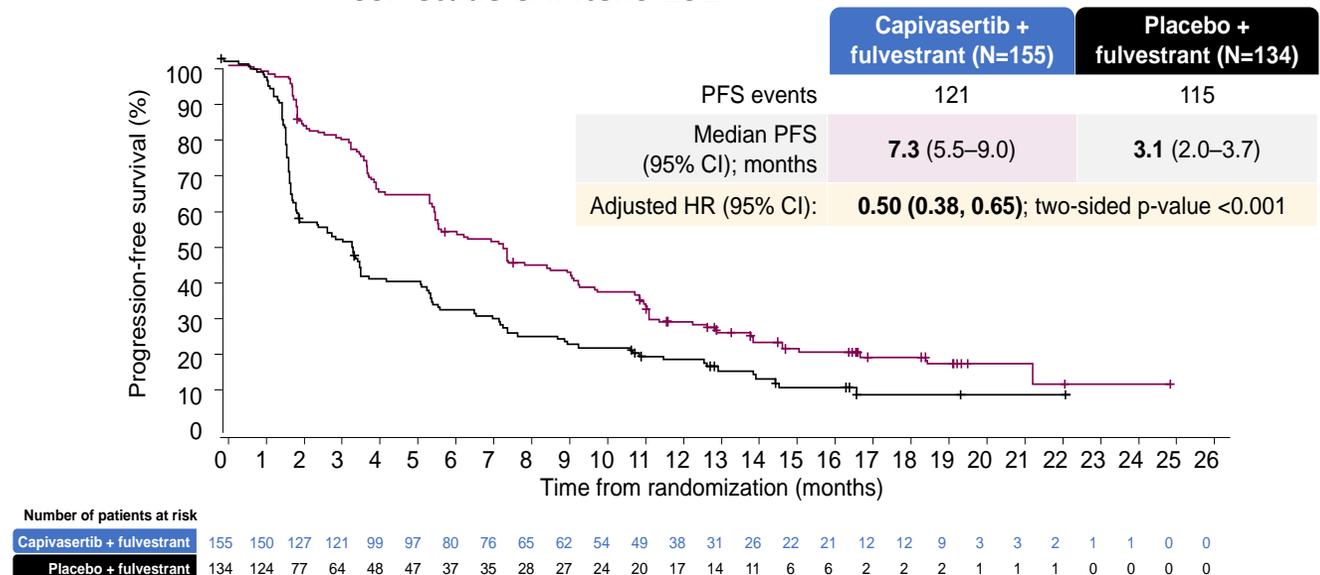
Analyse multivariée, étude PADA-1

Characteristic	n	HR 95%CI	Pvalue
Age at inclusion			0.03
> 61	502	1	
≤ 61	515	1.22 [1.02 ; 1.47]	
Sites of metastases			0.005
Bone only	125	1	
Non-visceral +/- bone	342	1.30 [0.93 ; 1.81]	
Visceral	550	1.44 [1.06 ; 1.95]	
De-Novo metastatic Breast cancer			0.028
Meta de novo: YES	377	1	
Meta de novo: NO	594	1.25 [1.02 ; 1.53]	
PR %			<0.001
PR > 80%	273	1	
PR 51-80%	185	1.93 [1.42 ; 2.49]	
PR ≤ 50%	471	2.48 [1.94 ; 3.07]	
HER2 IHC			<0.001
1+/2+	389	1	
0	503	1.40 [1.15 ; 1.65]	



- › **Etude MAINTAIN** : fulvestrant ou exémestane \pm ribociclib post iCDK (*Kalinsky K et al., ASCO 2022*). Allongement de la SSP avec le ribociclib (HR=0,57, IC95%: 0,39-0,95). Bénéfice non significatif dans population *ESR1m*.
- › Il existe des mécanismes adaptatifs non liés au cycle cellulaire: récepteurs transmembranaires ou voies de conduction du signal ou adaptation du système.
- › Pas d'arguments solides pour utiliser des inhibiteurs de PIK3CA
- › **Inhibiteurs de mTOR** : pas d'étude de phase 3 en post iCDK, pas de résultats préliminaires positifs
- › Etude VERONICA négative pour l'anti BCL2 vénétoclax
- › **Anti PD-(L)1** : pas de gain en survie (étude PACE)
- › Inhibition de AKT :
 - › Etude FAKTION fulvestrant + capivasertib ou placebo (*Jones R et al., ASCO 2022*). Bénéfice en SSP (10,3 vs 4,8 mois, HR=0,56, IC95% : 0,38-0,81) mais pas de bénéfice en l'absence d'altération de la voie AKT. Bénéfice en SG (29,3 vs 23,4 mois, HR=0,66, IC95% : 0,45-0,97)
 - › Etude CAPitello-291 : confirmation du bénéfice de l'inhibiteur de AKT (*Turner NC et al., SABCS 2022, abstr #GS3-04*). Données de SG non matures mais séparation nette des courbes dès le 1^e mois

SSP étude CAPitello-291





Nouveaux anti estrogènes

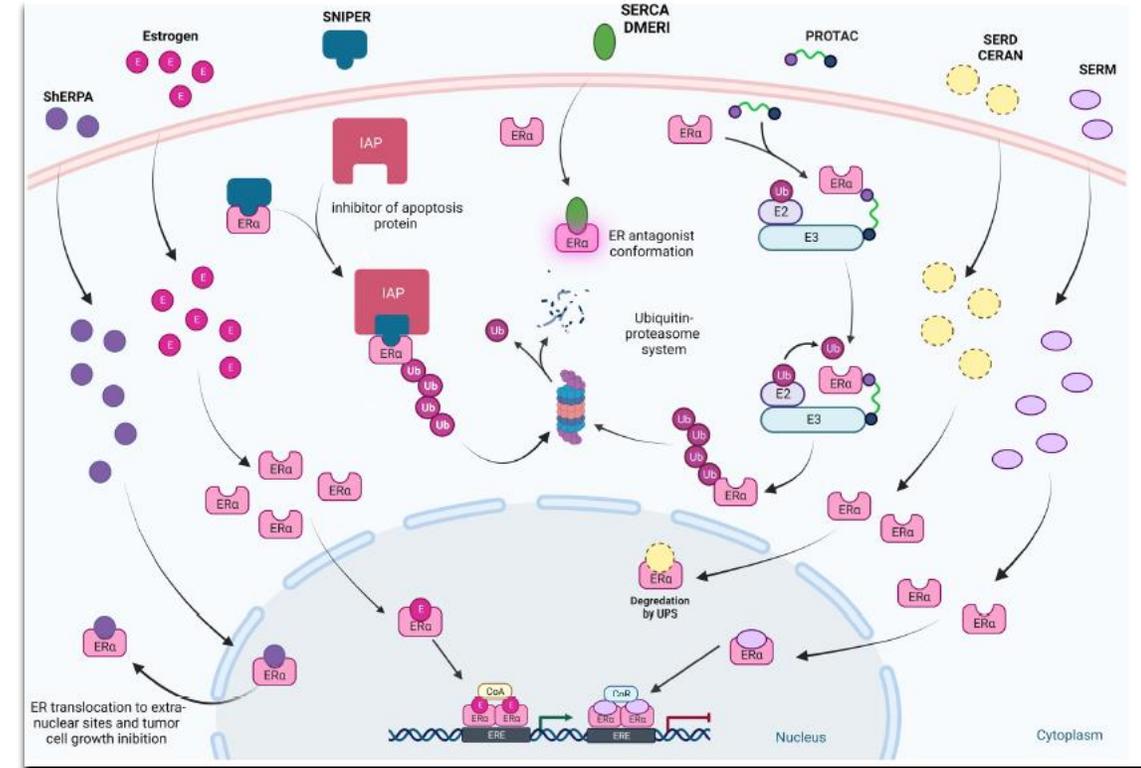
› SERD oraux

- › Bénéfice élacéstrant vs SOC (EMERALD)
- › Amcenestrant vs SOC : étude négative (Tolaney S et al., ESMO 2022)
- › Giredestrant vs SOC : étude négative (Jimenez M et al., ESMO 2022)
- › Camizestrant vs fulvestrant (SERENA-2) : étude positive (Oliveira M et al., SABCS 2022)
- › Imlunestrant + abémaciclib ± IA (étude EMBER) : doublement du taux de réponse avec IA mais pas de gain en survie (Jhaveri et al., SAZBCS 2022, abstr #PD13-12)

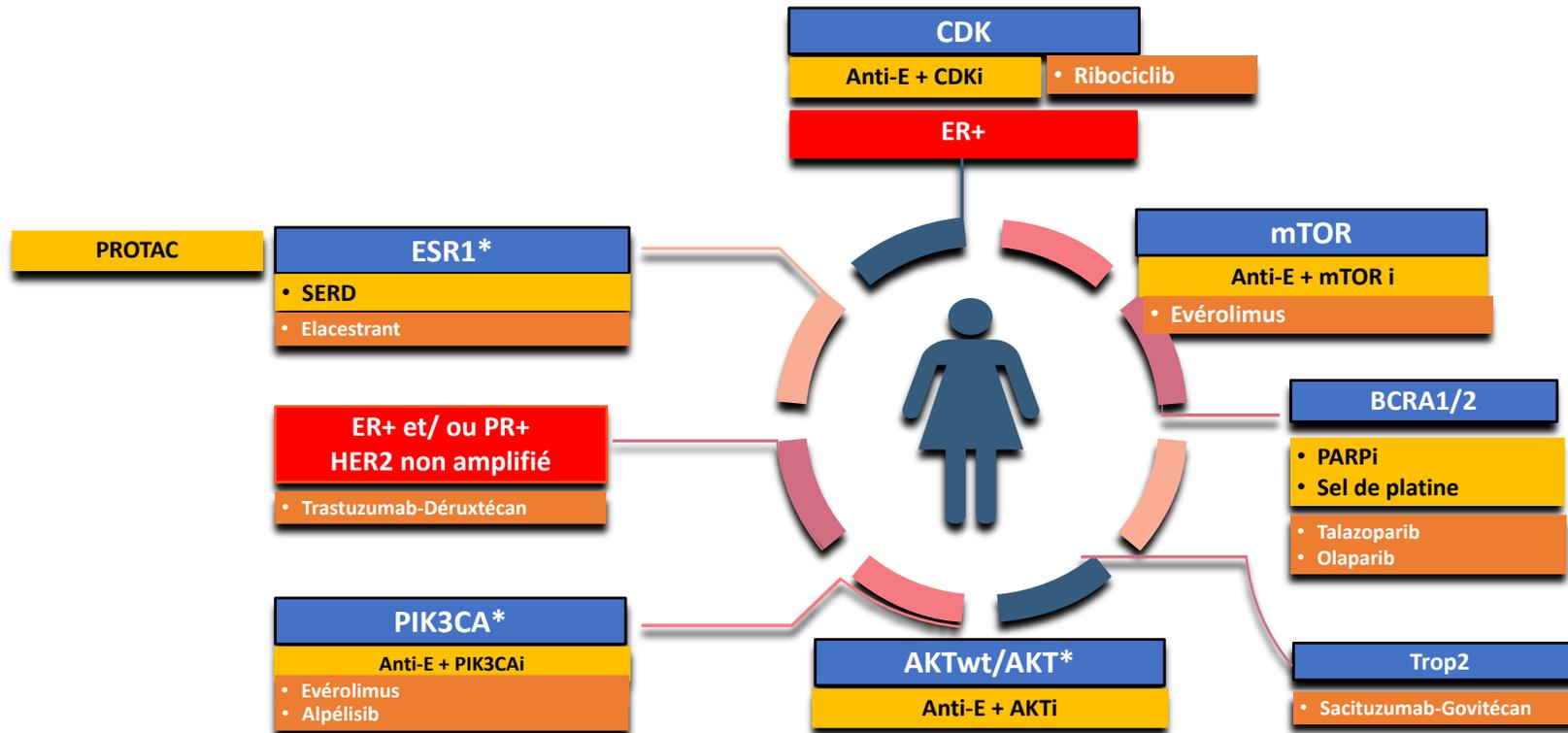
› PROTAC (dégradation du récepteur, envoyé au protéasome)

- › Etude VERITAC phase 1/2 ARV-471, évaluation de 2 doses. Taux de bénéfice clinique 38 % (51,2 % dans la population mutée *ESR1*). SSP médiane 3,7 mois (Hurvitz S et al., SABCS 2022, abstr #GS3-03)

Molécules agissant sur la signalisation du RE



Pgliuca M et al., Critical Rev Oncol/Hematol 2022

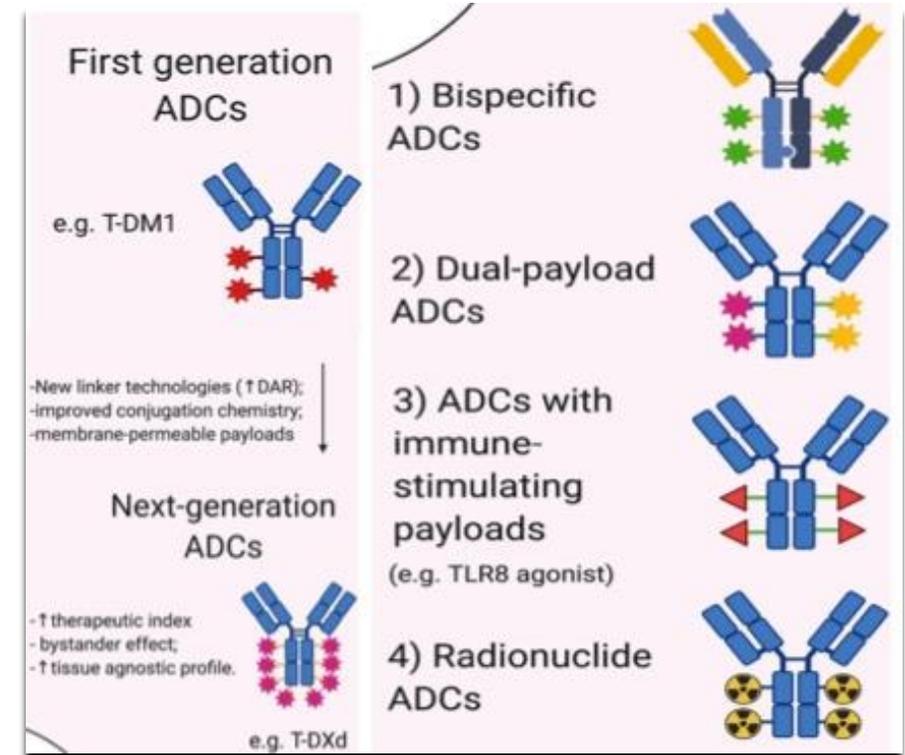


- Les perspectives les plus prometteuses sont les inhibiteurs de AKT et les PROTAC. Pour les SERD oraux : à suivre....
- Reste-t-il une place pour le fulvestant en monothérapie en 2^e ligne? A priori non, plutôt anti-estrogène + thérapie ciblée pour agir sur les mécanismes adaptatifs
- Pas de rationnel pour administrer un CDKi en cas de progression sous CDKi



- › **ADC** = 1 Ac dirigé contre une cible + 1 espaceur « linker » + 1 cytotoxique
 - › T-DXd = trastuzumab (Ac humanisé IgG1 anti-HER2) + espaceur térapeptide (clivage enzymatique lysosomal, 1/2 vie: ~140h) + inhibiteur de topoisomérase 1
 - › Sacituzumab-Govitécan = Ac humanisé IgG1 anti-TROP2 + linker 2 sites : site clivable enzymatique et 1 site hydrolysable à pH neutre (1/2 vie: ~16h) + inhibiteur de topoisomérase 1 (SN38)
 - › Nouveaux ADC: plusieurs molécules de cytotoxiques
- › **T-DXd** : changement de concept majeur en oncologie (anti HER2 actif au-delà des cancers HER2+ → étude DESTINY-Breast04), non redondant avec les traitements existants. Etude DESTINY-Breast06 en cours (1^e ligne, incluant aussi une cohorte « ultralow »)
- › **Sacituzumab-Govitécan** : étude TROPiCS-02. Bénéfice en SSP et SG, quel que soit le statut HER2 faible ou 0. Pas de rôle prédictif de l'expression de TROP2 sur la réponse

ADC actuels et perspectives



→ **Même classe de cytotoxique: résistance croisée entre T-DXd et Sac-Gov?**

12. Décision médicale partagée



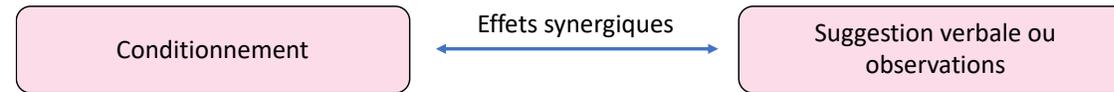


Verbaliser le risque en cancérologie



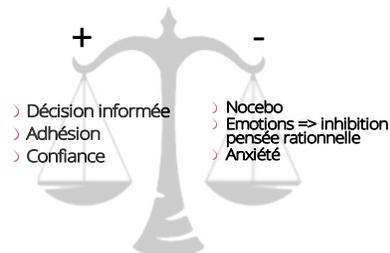
- › **Enjeu légal** : loi du 4 mars 2002 (toute personne a le droit d'être informée) et code de déontologie. Le patient peut s'opposer
- › **Enjeu d'autonomie** : décision partagée (dépend de la qualité de l'information médicale, de la qualité de l'échange d'information et du souhait du patient sur son niveau d'implication)
- › **Enjeu d'adhésion au traitement**
- › **Enjeu de bienfaisance** : effet nocebo
 - › Une possibilité se transforme en réalité
 - › Mécanismes neurobiologiques- Anticipation douloureuse et douleur ont une empreinte cérébrale commune
 - › Variabilité génétique et selon l'état psychologique
 - › Importance de la communication positive

› Nombreux travaux sur l'effet placebo



› Nocebo

- › Bien connu en cancérologie: vomissements anticipés
- › Rôle moins important du conditionnement



- **Tout dire n'est pas toujours le mieux : s'adapter au patient et mettre en place les conditions d'une bonne information**
- **Importance de l'effet nocebo, rôle de la suggestion**
- **Mitiger les éléments négatifs avec les éléments positifs et renforcer le sentiment de contrôle du patient**

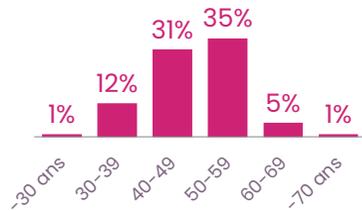


Décision partagée: quelles attentes de la part des patientes?

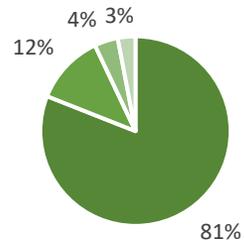


› Enquête en ligne entre le 5 et le 10 janvier 2023, 569 répondants

Age des participants



Stade de la maladie



■ Localisé ■ D'emblée méta ■ Méta après récurrence ■ NSP / Non précisé

Participation à la décision du protocole de soins

Au moment de l'annonce : cancer localisé

1 %



J'ai refusé la proposition du médecin

Au moment de l'annonce : cancer métastatique



J'ai reçu des explications, nous avons discuté les options avec le médecin, j'ai pu exprimer mes préférences, nous avons fait un choix concerté

J'ai reçu des explications et j'ai accepté la proposition de soins

J'aurais souhaité plus d'informations et d'écoute avant que la décision ne soit prise

Je ne souhaitais pas trop d'informations, je m'en suis remise aux recommandations et ai accepté les propositions



Décision partagée: quelles attentes de la part des patientes?



› Enquête en ligne entre le 5 et le 10 janvier 2023, 569 répondants

5 % Préférences quant aux décisions concernant la maladie



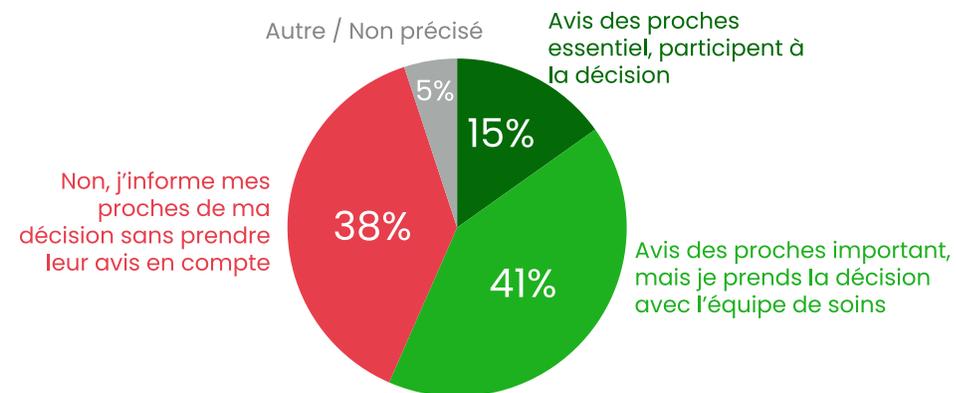
Prises par moi seule après avoir obtenu des infos du médecin

Choix discuté entre le médecin et moi, après la présentation de l'ensemble des options thérapeutiques et le recueil de mes préférences

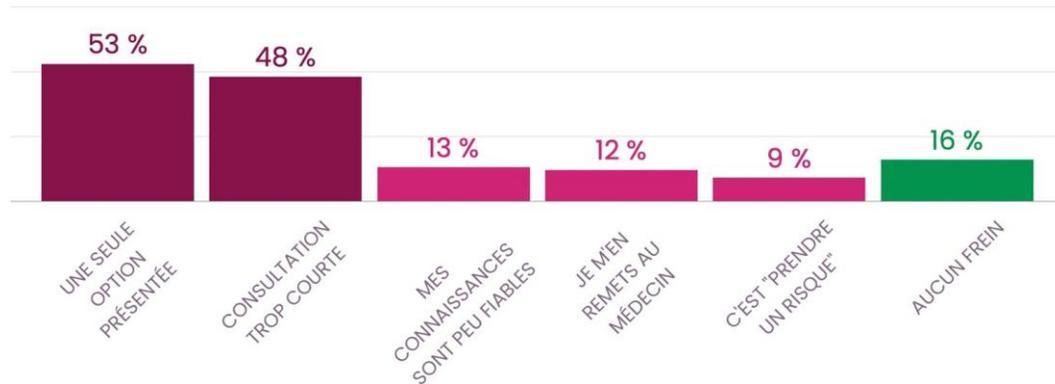
Prises par le médecin après mon accord préalable

Je m'en remets au médecin compte tenu de son expérience et connaissances

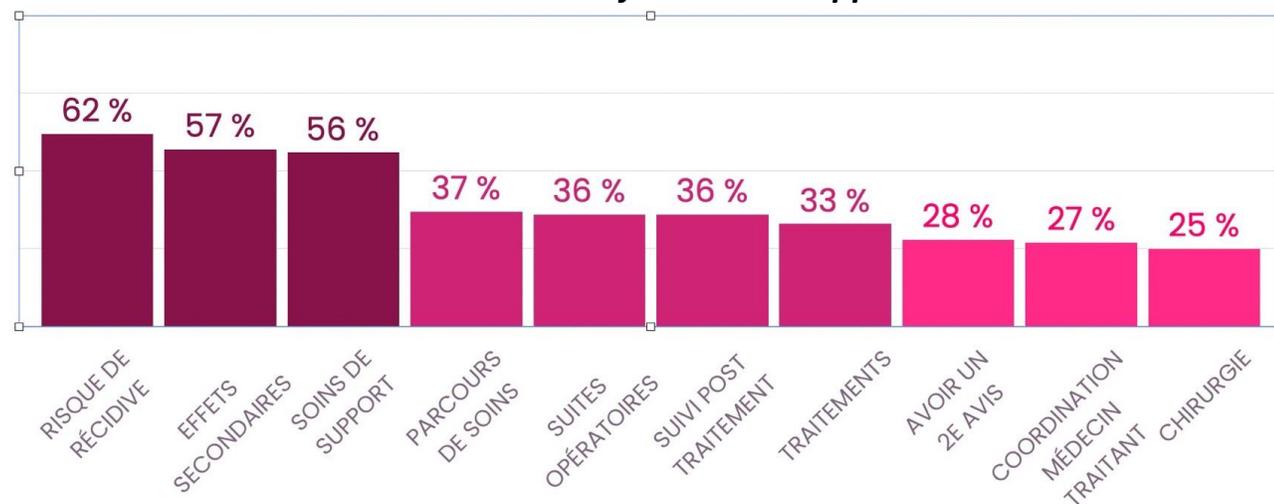
Avis des proches



Freins au partage de la décision



Ressenti d'un besoin d'informations supplémentaires





COURS
ST-PAUL

13. Radiothérapie en phase métastatique





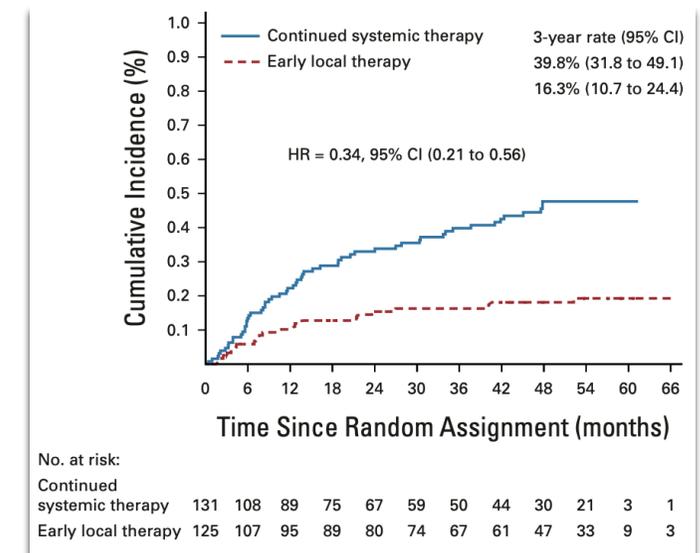
› Traitement de la tumeur primitive

- › Les données rétrospectives montrent un bénéfice en SG mais la méta-analyse de 3 études prospective (chirurgie ou RT) montre une diminution non significative du risque de décès (Gera R et al., *Sci Rep* 2020; 10: 2952)
- › Etude randomisée ECOG ACRIN 2108 : randomisation si pas de progression après 4-8 mois de traitement systémique optimal, traitement locorégional par chirurgie ou RT (Khan SA et al., *J Clin Oncol* 2022;40(9):978-87). Peu de patientes avec maladie oligométastatique, pas de bénéfice en SG du traitement locorégional mais bénéfice en contrôle local

Caractéristiques à l'inclusion, étude ECOG ACRIN 2108

	Registered (n=390)	Not randomized (n=134)	Randomized (n=256)	p
Median Age	56 (25-86)	57 (29-84)	56 (25-86)	0.54
postmenopausal	249 (65.5%)	90 (68.7%)	159 (63.9%)	0.45
pre- or perimenopausal	131 (34.5%)	41 (32.1%)	90 (36.1%)	
missing	10	3	7	
HR+/HER2-	222 (59.2%)	76 (58.5%)	146 (59.6%)	0.07
HR-/HER2-	40 (10.7%)	20 (15.4%)	20 (8.2%)	
HR-/HER2+	113 (30.1%)	34 (26.2%)	79 (32.2%)	
missing	15	4	11	
Oligometastases*				0.001
Yes	47 (12.2%)	6 (4.6%)	41 (16.3%)	
No	337 (87.8%)	126 (95.4%)	211 (83.7%)	
Missing	6	2	4	
Visceral mets only	50 (13.0%)	20 (15.0%)	30 (11.9%)	0.20
Bone mets only	133 (34.6%)	38 (28.6%)	95 (37.7%)	
Soft tissue mets only	15 (3.9%)	8 (6.0%)	7 (2.8%)	
Multiple sites	187 (48.6%)	67 (50.4%)	120 (47.6%)	
Missing	5	1	4	

Rechutes locales, étude ECOG ACRIN 2108



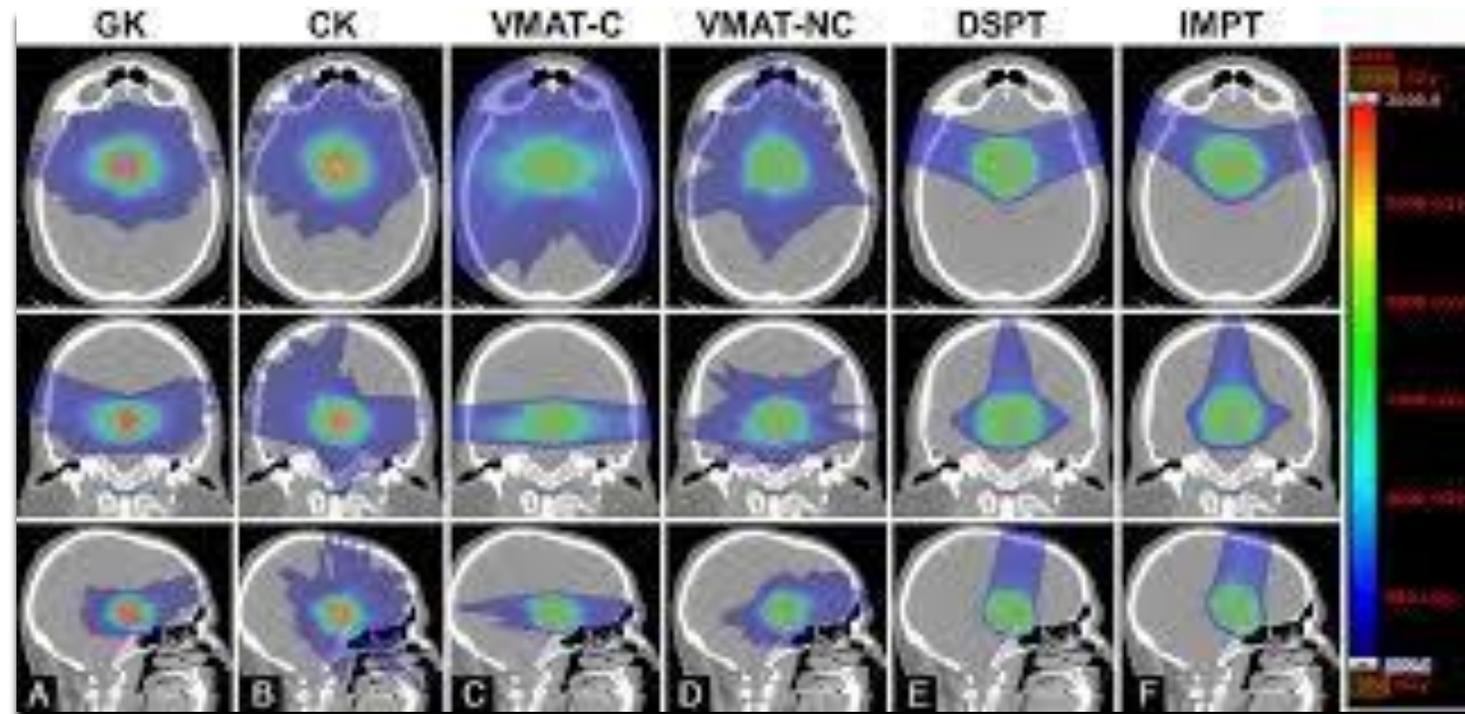
Khan SA et al., *J Clin Oncol* 2022



› Traitement de la maladie oligométastatique

- › RT stéréotaxique (RTS) : une séance de radiochirurgie (SRS) = gamma kniffe, cyber kniffe, accélérateurs de particules et RTS : 1 à 10 séances
- › Croisement de plusieurs faisceaux en un point unique : limite l'exposition des tissus sains et délivre à la cible une très forte dose avec une haute précision

Comparaison dosimétrique

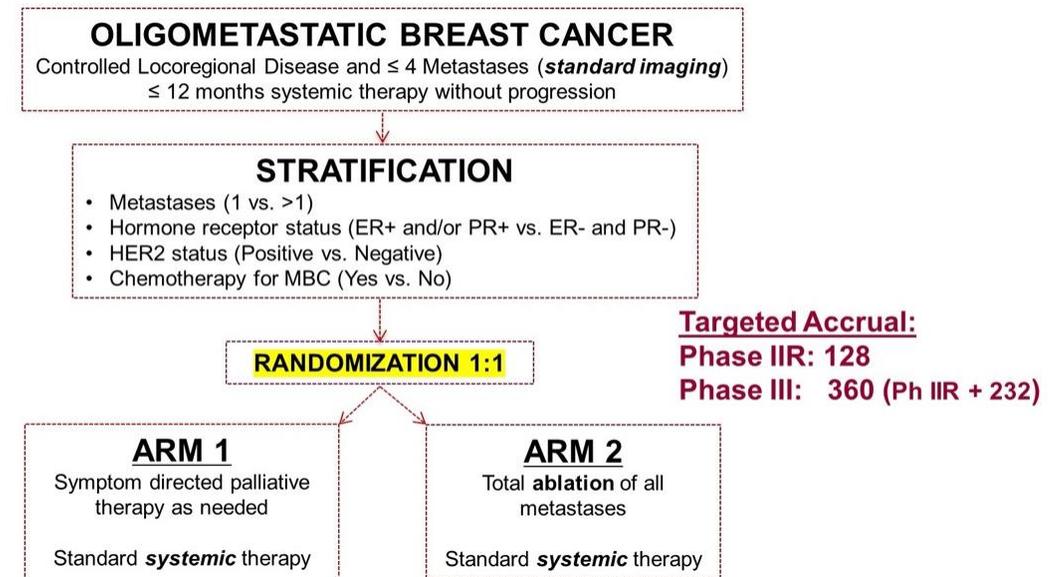




Place de la RT en situation oligométastatique



- › Maladie oligométastatique (OMD) : réalité ou partie émergée de l'iceberg ?
- › Définition: ≤ 5 métastases et ≤ 3 organes atteints : discutable
- › Le pronostic dépend beaucoup de la tumeur primitive, du caractère synchrone ou métachrone, du site des métastases
- › Quel bilan pour affirmer l'OMD ? IRM corps entier, imagerie fonctionnelle.....
- › Bénéfice du traitement local : dépend de la dose. Excellent contrôle local avec RTS
- › Etude NRG-BR002 : essai de phase II/III dans le cancer du sein (*Chmura S et al., ASCO 2022 Abstract#1007*).
60 % de métastases uniques, 79 % de tumeurs RH+/HER2-



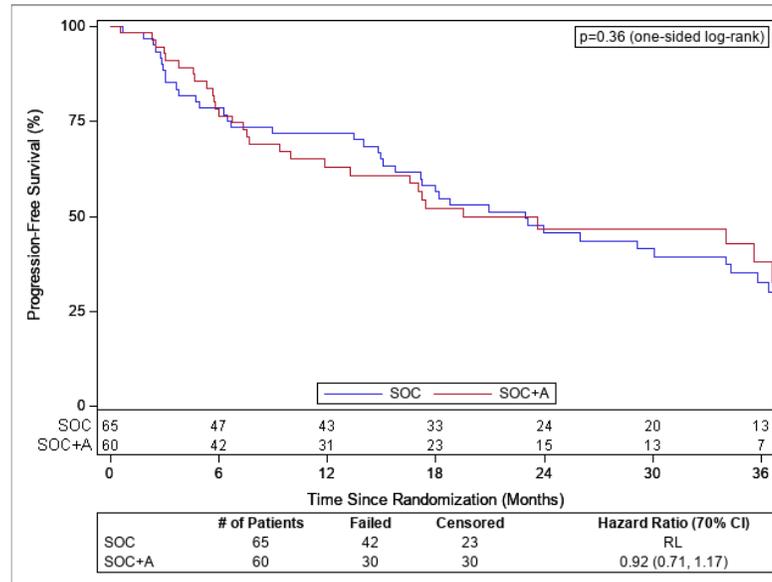


Place de la RT en situation oligométastatique



- Etude négative mais résultats meilleurs que prévu dans le bras contrôle

Survie sans progression



	SOC (n=65)	SOC+A (n=60)
24-month estimate (70% CI)	45.7% (38.9%, 52.5%)	46.8% (39.2%, 54.3%)
36-month estimate (70% CI)	32.8% (26.0%, 39.5%)	38.1% (29.7%, 46.6%)
mPFS		
Design	10.5 months	19 months
Observed	23 months	19.5 months

HR [SOC+A/SOC] (70% CI): 0.92 (0.71, 1.17)

Median Follow-up = 35 months
(min-max: 0.03-62.74)

Objectifs secondaires non atteints (SG, nouvelles métastases, CTC)

- Etude en cours NCT 02089100 Stereo Sein

Chmura S et al., ASCO 2022 Abstract#1007

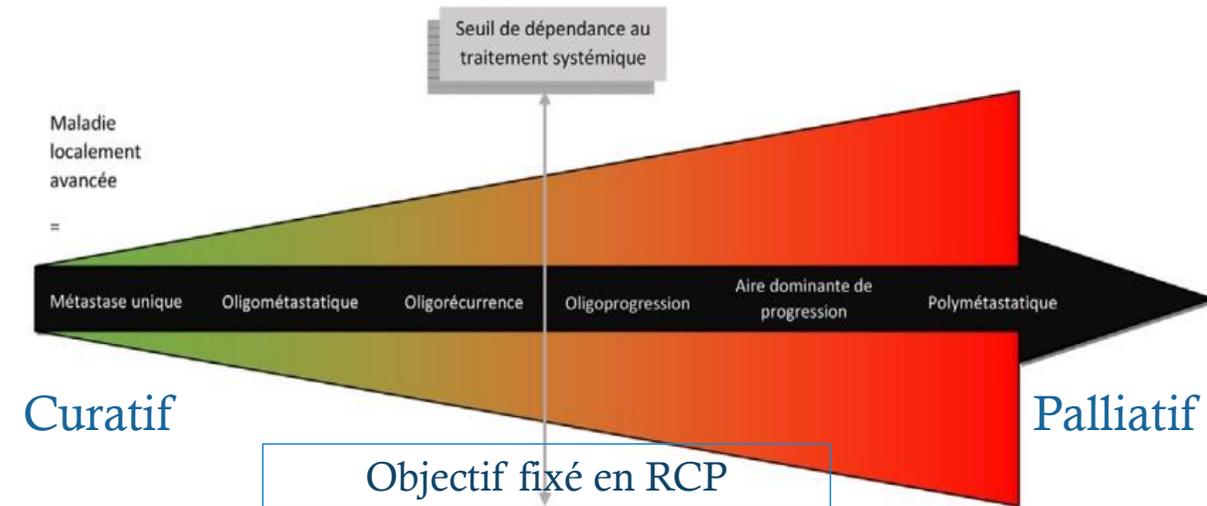
- RT palliative : efficacité et simplicité
- RT stéréotaxique : mieux définir les objectifs : contrôle local? Survie globale ou sans progression? Qualité de vie (RTS cérébrale)?
- Cancers oligométastatiques : entité rare, nécessité d'un bilan d'extension exhaustif, peu d'études publiées et souvent hétérogènes: nécessité d'inclure les patients dans des essais cliniques



Rôle de la radiologie interventionnelle



- › Indications : objectif carcinologique (patient oligométastatique/oligoprogresif) ou palliatif
- › Techniques de radiologie interventionnelle (RI) :
 - › Non vasculaires : destruction tumorale (thermoablation par radiofréquence, cryothérapie...) ou consolidation osseuse (cimentoplastie, vissage)
 - › Vasculaires: embolisation pour les tumeurs hypervasculaires
 - › Nécessité de structures dédiées (bloc, imagerie, anesthésistes...)
- › Récidive locorégionale (parties molles, sternum) : objectif carcinologique
- › Métastases osseuses : consolidation ou thermoablation
- › Oligométastases viscérales
 - › Métastases hépatiques isolées chez 12 à 16 % des patientes : survie améliorée dans des études observationnelles
 - › Thermoablation pulmonaire: pas d'impact négatif sur la fonction pulmonaire



- **Les techniques de RI améliorent rapidement les douleurs et autres symptômes, sans retarder la poursuite/reprise du traitement systémique**
- **Biopsie possible au cours de la même procédure**
- **Ne contreindique pas les autres traitements**



COURS
ST-PAUL

14. Formes histologiques particulières





- › Rarissime en cas de mutation BRCA ou PALB
- › Difficile à repérer sur la mammographie, mieux vu en échographie
- › 11 % des cancers du sein après 75 ans, 2 % avant 35 ans
- › 75 % sont mixtes sur le plan histologique (forme classique + variants)
- › Tumeurs souvent multifocales/multicentriques
- › Très mauvaise réponse à la CT néoadjuvante mais bénéfique de la CT adjuvante
- › Bonne réponse à l'HT
- › Profil métastatique particulier : ovaies, péritoine, méninges
- › Pronostic à 10 ans moins bon que celui des carcinomes canaux. Les TILs dans les CLI sont associés à un mauvais pronostic



Carcinomes apocrines invasifs

Définition (OMS 2019)

Carcinome apocrine

Morphologie

- >90% surface tumorale
- Cellules de grande taille
- Cytoplasme abondant eosinophile et granuleux,
- Noyaux volumineux nucléolés
- Ressemblant aux cellules des glandes apocrines sudorales

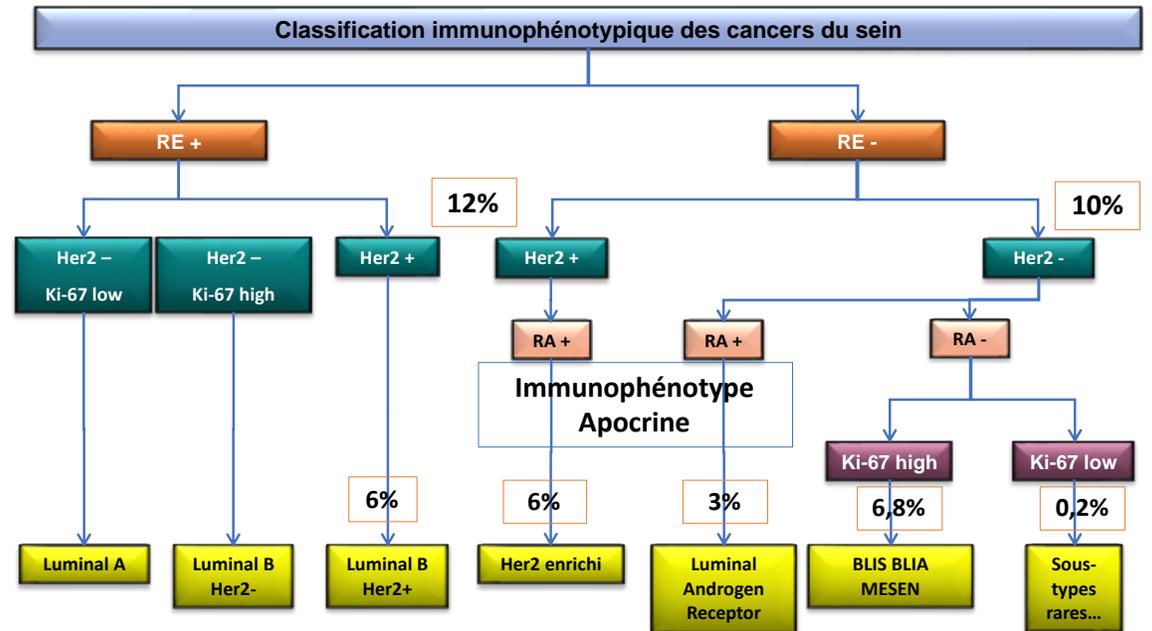
Immunophénotype

- RE-, RP-, RA+
- Her2 3+ dans 30 à 60% des cas

Controverses

- **apocrine-like** : morfo identique mais pas le profil IHC
- **moléculaire apocrine/LAR** : profil IHC identique mais pas forcément morfo

Données Institut Bergonié, 5000 tumeurs



- **≤1 % des carcinomes mammaires, se voit à tout âge. Pas de caractéristiques radio-cliniques particulières**
- **Sous type histologique rare de cancers du sein (définition morphologique + IHC). 2 formes HER2+ et HER2-**
- **Appartiennent à la classe des tumeurs HER2 enrichis (PAM50) et des LAR (Luminal Androgen Receptor). Les LAR sont moins chimiosensibles que les autres CSTN**
- **Etudes contradictoires sur le pronostic**
- **Hormonosensibilité en rapport avec le caractère apocrine. Le futur: combinaison HT et thérapies ciblées**



Diagnostic

- › Rares : 0,3 à 1 % des cancers du sein, généralement 5^e décade.
- › Diagnostic difficile : appliquer la classification OMS 2019 (en attendant une amélioration des critères encore trop subjectifs). Grader sur pièce opératoire. Échantillonnage++, penser à évaluer les marges d'exérèse.
- › Éléments clé du compte-rendu anatomopathologique : surreprésentation stromale, cellularité stromale, atypies, mitoses, limitation, éléments hétérologues, marges d'exérèse
- › Relecture des formes borderlines ou malignes. Place de la biologie moléculaire : aide au diagnostic (et peut-être un jour théranostique ou pronostique)

Traitement

- › Décision en RCP
- › Importance du traitement loco-régional. Dans les formes borderlines/malignes, la mastectomie est associée à une meilleure survie sans rechute locale ou à distance vs traitement conservateur
- › Envahissement ganglionnaire rare mais adénopathies cliniques fréquentes
- › Radiothérapie pour les formes malignes : diminue les rechutes locales
- › Surveillance rapprochée après traitement car récurrences en général précoces (1-2 ans)
- › Importance d'inclure les patientes dans des registres (inter)nationaux



COURS
ST-PAUL

15. Maladie oligométastatique





- › **Définition ABC6** : faible volume métastatique, nombre limité (jusqu'à 5, pas nécessairement dans le même organe) et taille limitée des lésions, potentiellement éligible à un traitement local à visée curative. Dépend de la méthode d'imagerie utilisée pour le bilan ...
 - › Selon une étude hollandaise, le seuil pourrait être à 3 et non 5 (*Steenbruggen et al., JNCI Spectrum 2021*)
- › **OMD synchrone** : diagnostiquée en même temps ou dans les 6 mois après le diagnostic du cancer du sein;
- › **OMD métachrone** : diagnostiquée plus de 6 mois après le cancer du sein
- › **Rationnel du traitement local de l'OMD** : les macrométastases ont une probabilité plus élevée de développer une résistance au traitement et les métastases résiduelles peuvent donner naissance à de nouvelles métastases
- › **Recommandation ABC6** : un traitement local à visée curative peut être envisagé dans certains cas (mais plutôt vu comme une exception). Le traitement doit commencer par une thérapie systémique et on prend la décision du traitement local en fonction de la réponse au traitement systémique



Maladie oligométastatique (OMD)



- › **Etude SABR-COMET** (phase II randomisée, plusieurs types de tumeurs solides, seulement 18 cancers du sein/99 patients) : bénéfique en SG avec une RT à haute dose (*Palma DA et al., ASCO 2022*). 3 décès liés à la RT
- › **Etude NRG-BR002** (phase II/III RT stéréotaxique et/ou chirurgie vs standard, uniquement des cancers du sein) : étude négative mais résultats meilleurs que prévus dans le bras sans traitement local (évolution des pratiques au cours de l'étude)

NRG-BR002

- Uniquement K sein
- Progression des lésions initiales chez 29 % (bras contrôle) vs 9 % (bras RT)
- Taux de nouvelles métastases similaire dans les 2 bras ($\approx 60\%$ à 3 ans)
- RT répétée possible mais rarement faite
- Pas de preuve de la diminution des nouvelles métastases
- 2/3 des clones résistants ont émergé sur de nouveaux sites

SABR-COMET

- Peu de K sein
- Progression des lésions initiales chez 54 % (bras contrôle) vs 37 % (bras RT)
- Taux de nouvelles métastases similaire dans les 2 bras ($\approx 65\%$ à 3 ans)
- RT répétée possible
- Pas de preuve de la diminution des nouvelles métastases
- 50 % des clones résistants ont émergé sur les sites initiaux

- **En attendant les résultats de plusieurs études en cours, le traitement local par RT stéréotaxique continuera à être proposé au cas par cas après discussion multidisciplinaire. Importance de la décision partagée**
- **Dans les études, il faudrait stratifier en fonction de la réponse au traitement systémique ou inclure uniquement les patientes qui ont eu une excellente réponse**
- **Radiosensibilité intrinsèque variable selon les différents types de cancer du sein**
- **Faut-il distinguer oligométastatique ? Oligorésiduel ? Oligoprogression ?**



Etudes en cours

Trial	# of mets	N	Location, PI	NCT#
SABR + standard systemic therapy (OLIGOMA)	1-5	564	Germany, Kathrin Dellas	NCT04495309
SABR + standard systemic therapy (TAORMINA)	1-5	345	Sweden, Barbro Linderholm	NCT05377047
Metastasectomy + standard systemic therapy (OMIT)	1-3, lung or liver only	172	China, Zhimin Shao	NCT04413409
SABR/RT + standard systemic therapy	1-5	170	China, Shu-Lian Wang	NCT04646564
Local therapy + standard systemic therapy in ER+/HER2- (LARA)	1-4	74	Brazil, Renata Bonadio	NCT04698252
SABR + standard systemic therapy in oligometastatic breast or lung cancer	1-5	142	MSKCC, Jonathan Yang	NCT03808337
SABR + standard systemic therapy for oligoprogressive breast or lung cancer	1-5	107	MSKCC, Jillian Tsai	NCT03808662

16. Traitement systémique des cancers du sein triple négatifs





Stratégie générale

- › Mauvais pronostic à partir du stade II : indication de CT à partir du stade pT1bN0 et de CTNA dès le stade II
- › Intérêt du traitement néoadjuvant : stratifier le risque résiduel sur la réponse pathologique (pCR et RCB)

Optimisation du schéma

- › Anthracycline + taxane schéma dose dense. Bénéfice de l'ajout du carboplatine (étude BRIGHTNESS).
- › Ajout de l'IO : 3 études de phase III (KEYNOTE-522, Impassion 031 et NeoTRIP) et 1 étude de phase II (GeparNuevo). Schémas d'IO hétérogènes.
- › Sélection sur statut PD-L1 ? Non pour le pembrolizumab
- › Faut-il poursuivre en adjuvant en cas de pCR ? (bénéfice uniquement dans le sous-groupe RCB2)

Indications de CTNA dans les CSTN

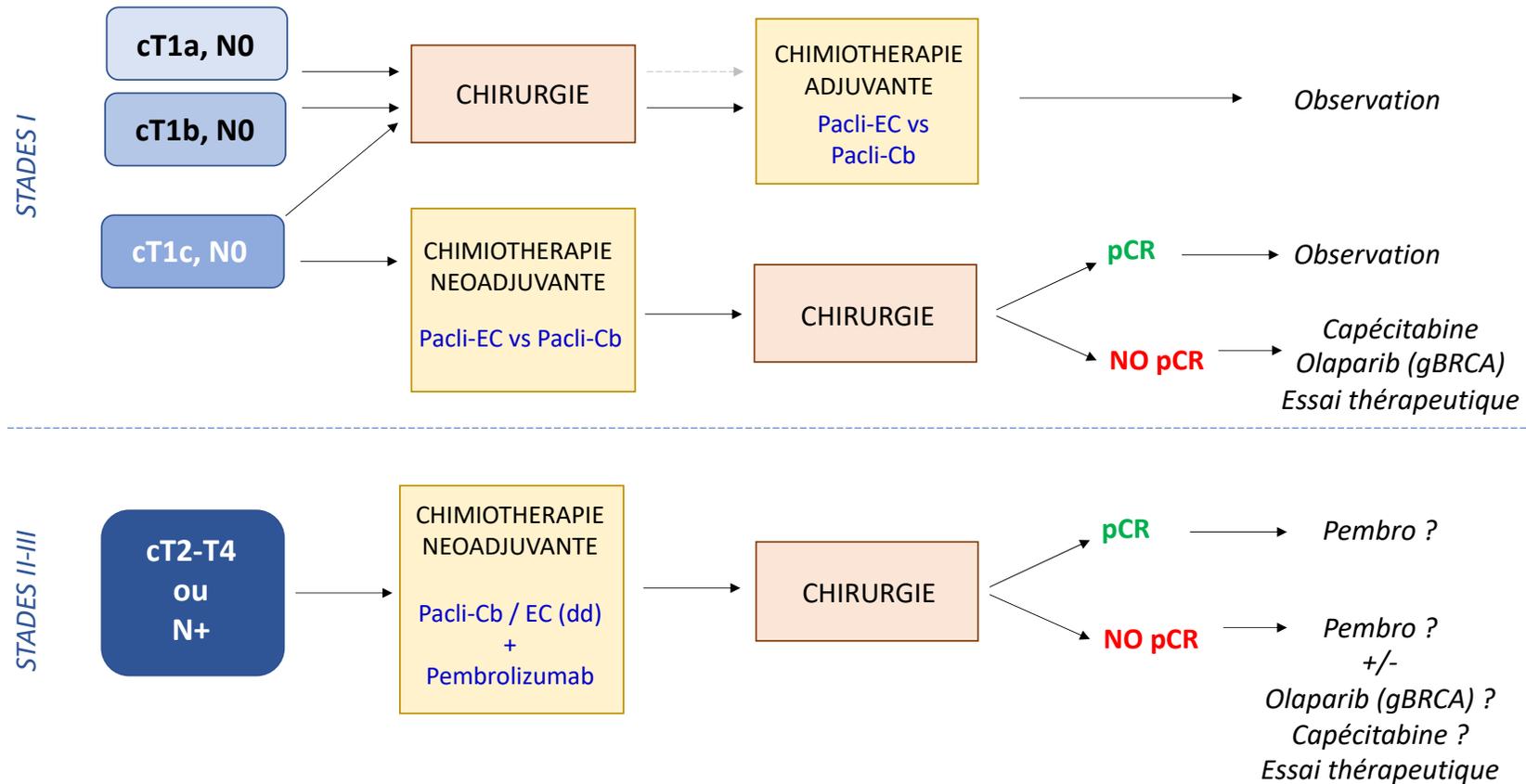
Guideline	Threshold
ESMO 2019	N+ and/or T>2cm
St. Gallen 2021	N+ and/or T>2cm
ASCO	N+ and/or T>1cm

Etude d'immunothérapie en néoadjuvant

	GeparNuevo	IMpassion 031	Keynote 522	NeoTRIP
N	174	333	1174	280
Objectif principal	pCR	pCR	pCR + EFS	EFS
Immunothérapie (durée)	Durvalumab 24-26 semaines	Atezolizumab 1 an	Pembrolizumab 1 an	Atezolizumab 24 semaines
Chimiothérapie	Nab P - ddEC	Nab P - ddAC	P Carbo – AC/EC	Nab P + Carbo
% PD-L1 +	87%	46%	83%	56%
pCR (ITT)	53 vs 44 Δ9%	58 vs 41 Δ17%	65 vs 51 Δ14%	44 vs 41 Δ3%
PD-L1+	- Pré CT durva 2w: 61 vs 41 Δ20%	69 vs 49 Δ20%	69 vs 55 Δ14%	52 vs 48 Δ4%
PD-L1-		48 vs 34 Δ14%	45 vs 30 Δ15%	32 vs 32 Δ0%
EFS HR	0.48 (p=0.036)	0.76 (ns)	0.63 (p=0.00031)	NR

Nouveaux algorithmes en néoadjuvant

Proposition d'arbre décisionnel

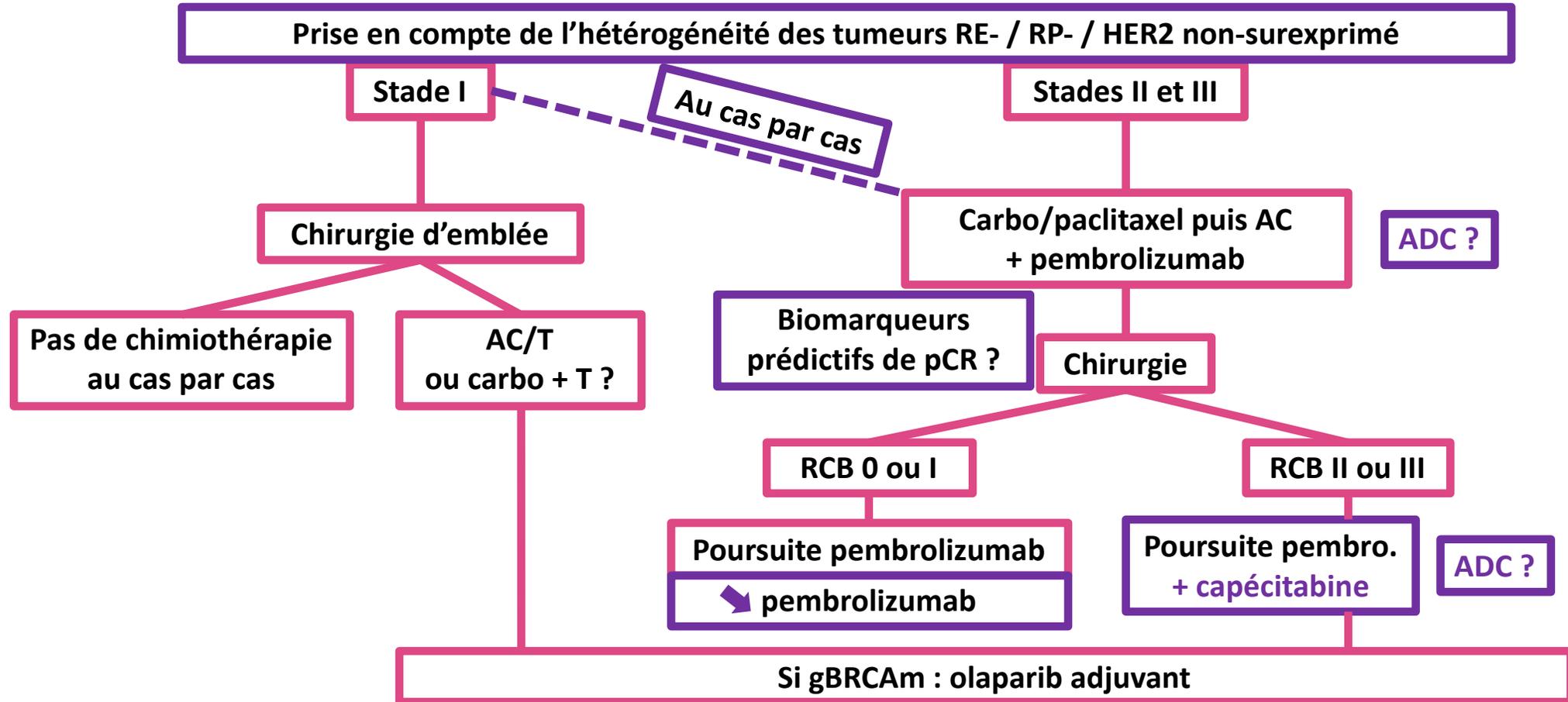




- › Pour les tumeurs pT1b, CT a priori sans anthracyclines. La place des anthracyclines n'est pas tranchée.
- › Bénéfice de la capécitabine : ajout de 8 cycles
- › Pas d'étude pembrolizumab + capécitabine (étude en cours)
- › Olaparib + IO : faisable en métastatique (étude MEDIOLA) mais pas de données en adjuvant
- › Problème : on ne tient pas compte de l'histologie alors que certains sous-types sont chimiorésistants
- › Quid des tumeurs entre 1 et 2 cm ?
- › Pas de biomarqueurs pour prédire la pCR (on a PD-L1, TILs, sous-types moléculaires mais ils ne sont pas intégrés dans les algorithmes)
- › Il n'y a pas d'étude de désescalade du pembrolizumab pour les patientes avec pCR
- › Faut-il remplacer le pembrolizumab par une autre molécule en cas de RCB3 ? Un ADC ? Ajout de l'olaparib à l'issue du pembrolizumab en cas de mutation BRCA
- › Existe-t-il une place pour l'IO adjuvante exclusive ou faut-il réserver l'IO aux cas où la tumeur est encore présente ?
- › Question de la maladie micrométastatique. L'IO postopératoire peut aussi avoir un sens
- › Les RCB1 ont 15 % de risque de rechute à distance à 3 ans. Y a-t-il une place pour l'escalade dans les RCB1 ?

Nouveaux algorithmes en adjuvant

Proposition d'arbre décisionnel

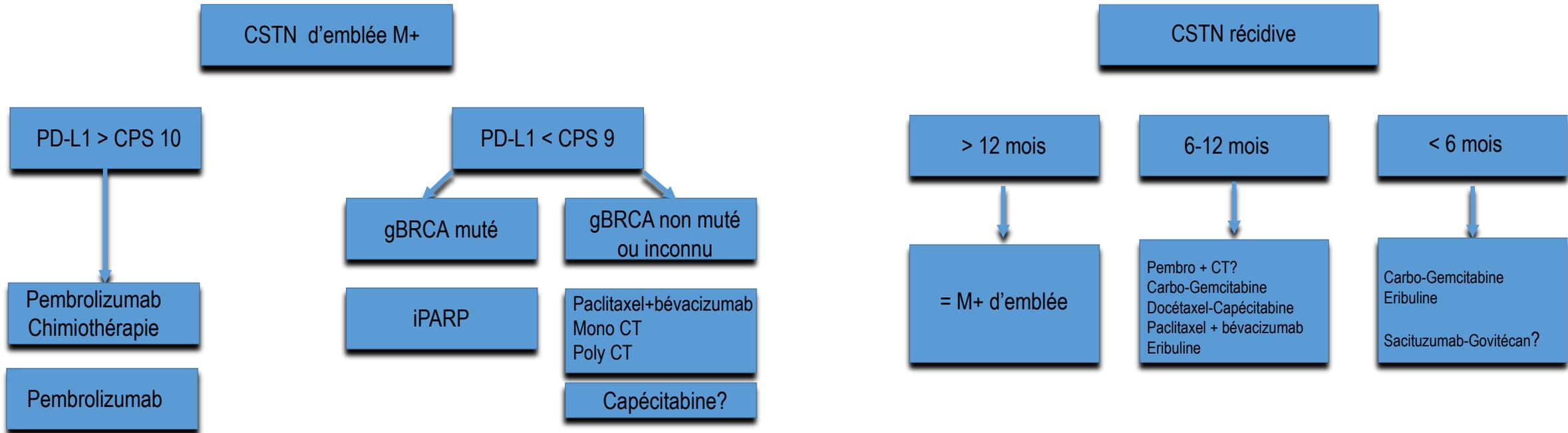




- › Plusieurs situations :
 - › Métastatique *de novo*,
 - › Récidive après ou en l'absence de traitement (néo)adjuvant,
 - › Délai de la récurrence : précoce (<6 mois), intermédiaire (6-12 mois), tardive (>12 mois).
 - › Traitement (néo)adjuvant de plus en plus complexe (CT, IO, iPARP....)
- › Biomarqueurs à prendre en compte : RH, HER2, PD-L1, *BRCA*
- › Etude KEYNOTE-355 pembrolizumab + CT vs placebo + CT, 847 patients randomisés 2:1 (*Cortes et al. N Engl J Med 387;3 July 21, 2022*)
 - › Gain en SSP quel que soit le statut PD-L1, gain en SG uniquement pour les patientes avec CPS ≥ 10
- › **Etude OlympiAD** : gain en SSP pour l'olaparib, pas de gain en SG
- › Etude de phase 2/3 en cours KEYLYNK 009 en 1^e ligne pembrolizumab + olaparib vs pembrolizumab + CT après pembrolizumab + CT
- › Etude ASCENT sacituzumab govitécan : bénéfiques en SSP et SG



Proposition d'arbre décisionnel





Nouveaux algorithmes en situation métastatique 2^e ligne

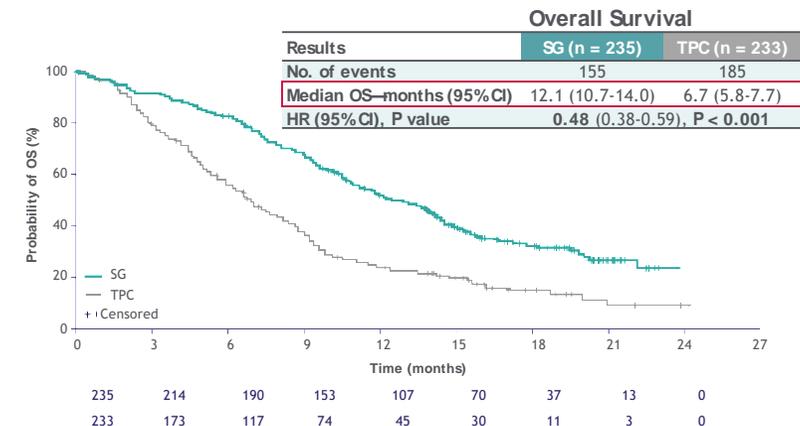
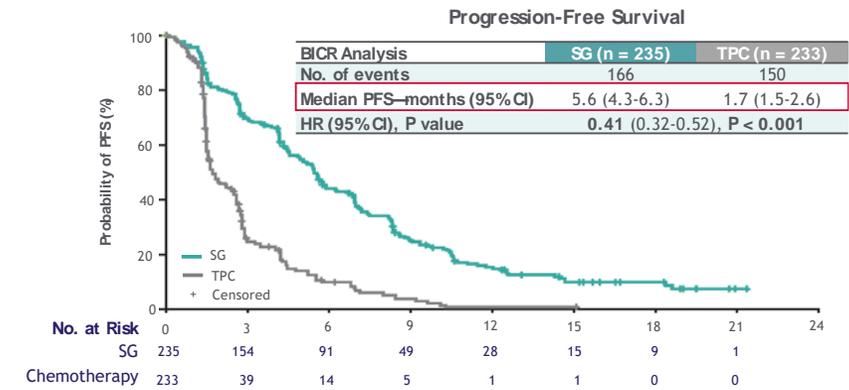
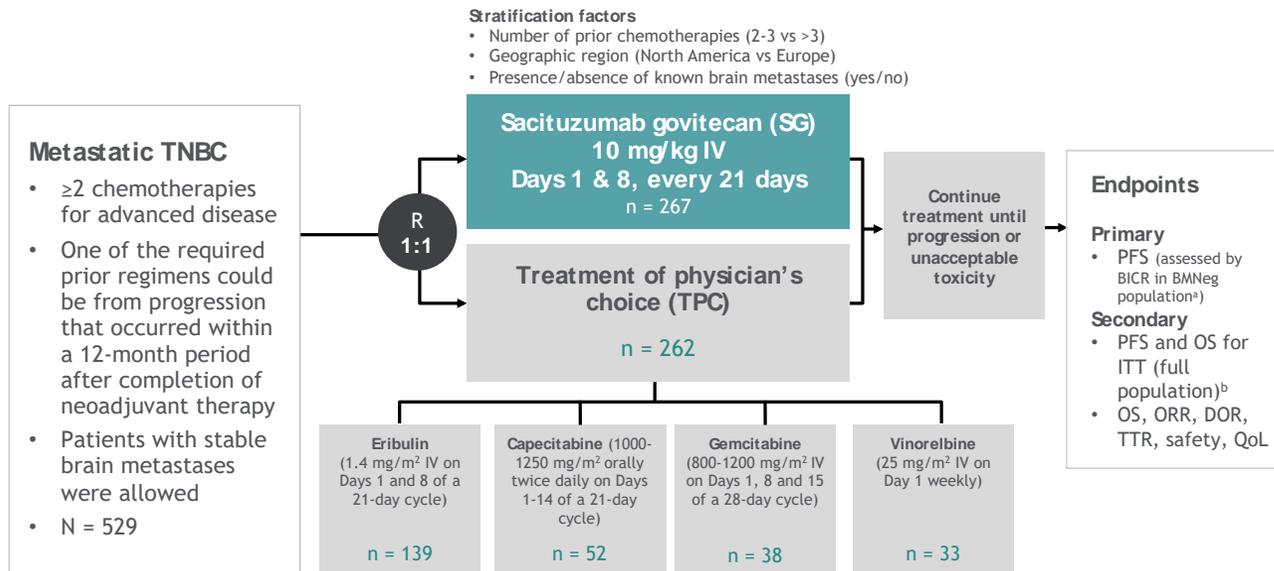


Recommandations ABC6 :

- › Dans le CSTN PD-L1+ avec mutation germinale *BRCA*, la séquence optimale entre iPARP et pembrolizumab + CT n'a pas été testée mais compte tenu du bénéfice en SG avec l'IO le panel considère qu'il s'agit de l'option préférée en 1^e ligne pour la plupart des patientes
- › Le sacituzumab govitécan est l'option préférée pour les CSTN traités par au moins 2 lignes préalables dont l'une au moins en situation métastatique

› Etude ASCENT (*Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-1541; Hurvitz SA, et al. 2020 SABCS*)

Pas de différence selon expression de TROP2 ou statut *BRCA*



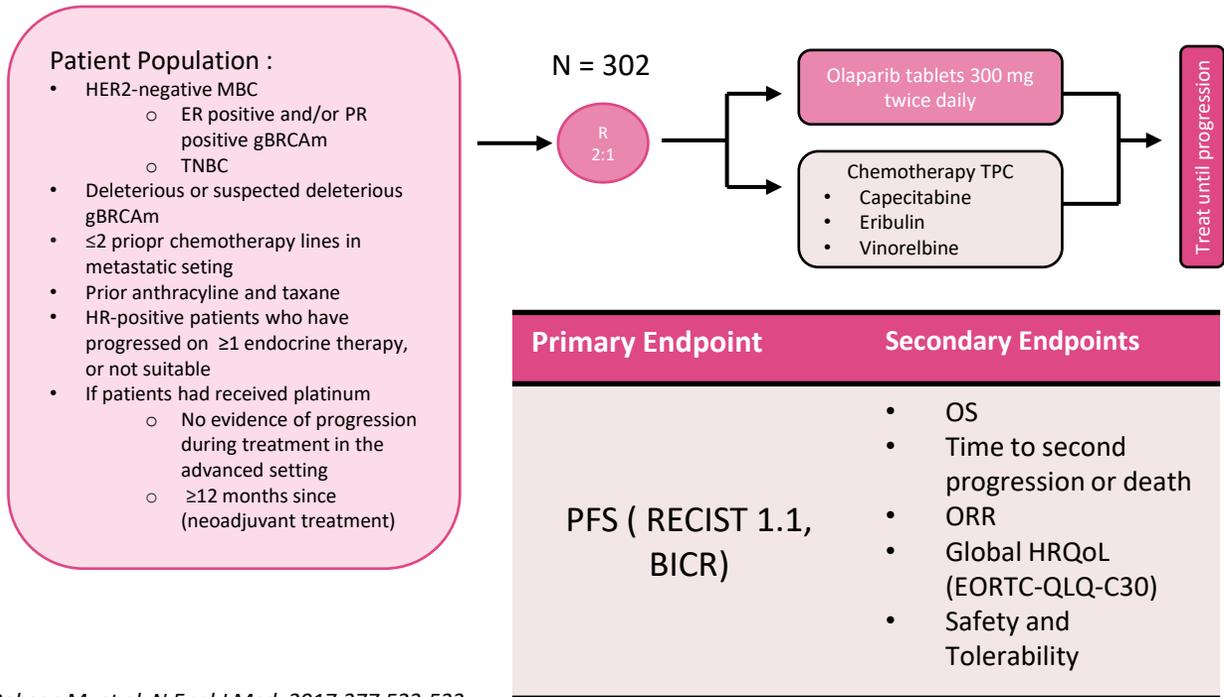


Nouveaux algorithmes en situation métastatique 2^e ligne



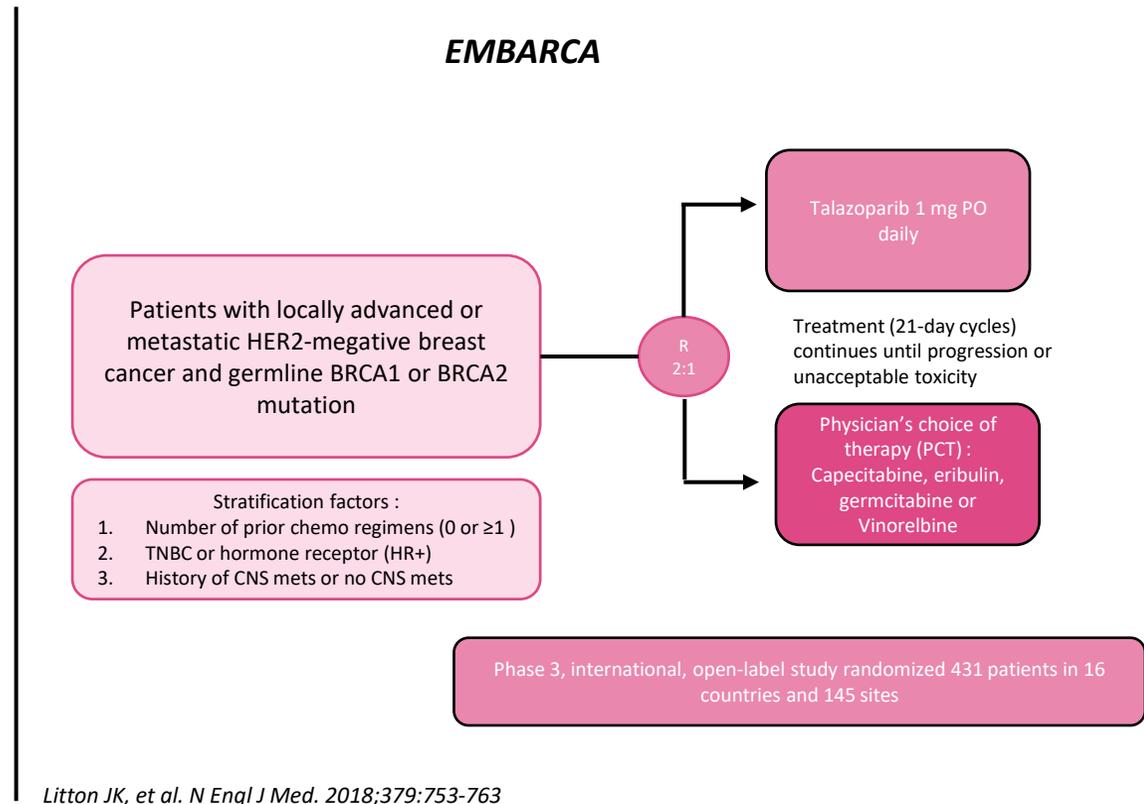
- › **T-DXd** : étude DESTINY-Breast04 (*Modi S et al., ASCO 2022*)
- › **Etudes OlympiAD et EMBARCA (iPARP)** : gain en SSP mais pas en SG pour les 2 études

OlympiAD



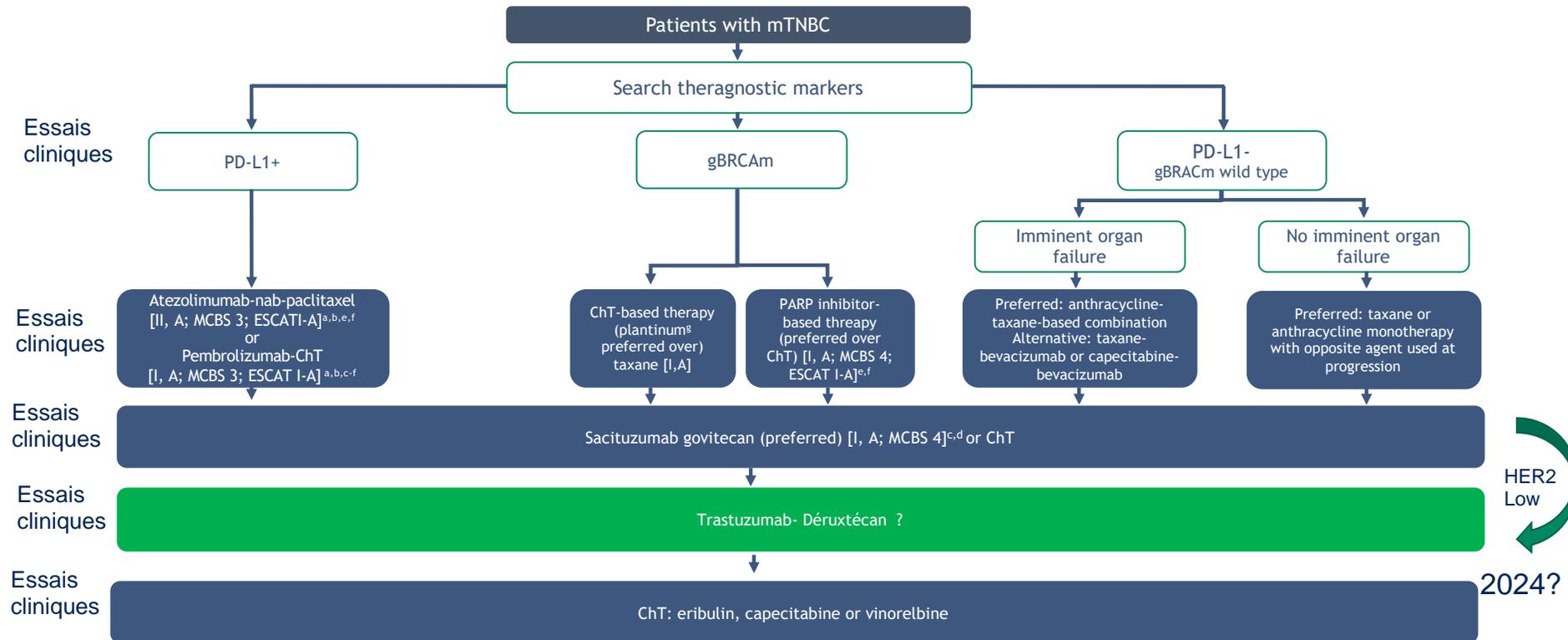
Robson M, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:523-533

EMBARCA





Proposition d'arbre décisionnel





COURS
ST-PAUL

17. Génétique et génomique tumorale

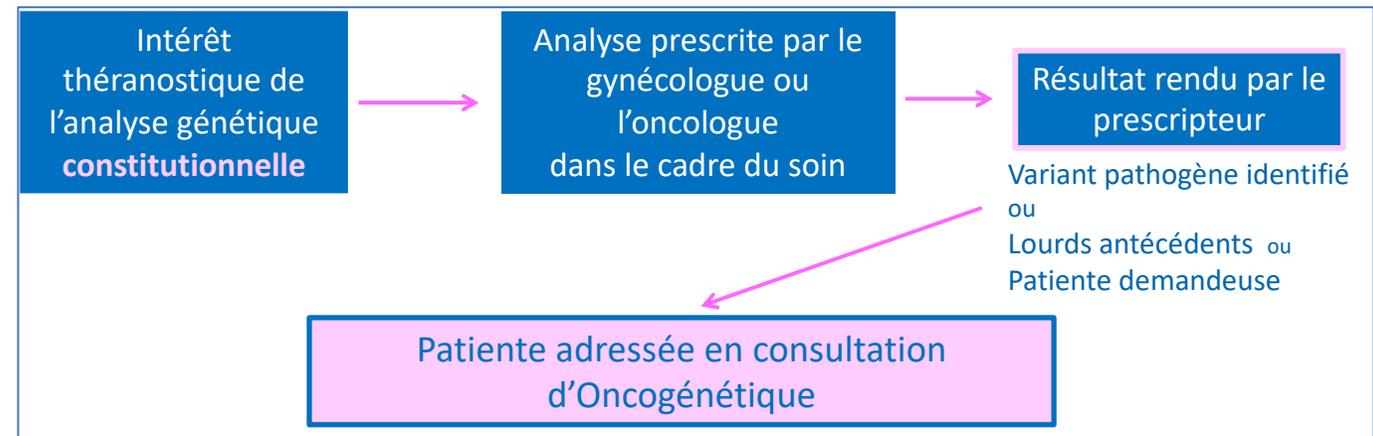




Analyses oncogénétiques à l'heure des inhibiteurs de PARP



- › Pour le cancer du sein, c'est le statut *BRCA1/2* **constitutionnel** qui est déterminant à la différence d'autres tumeurs (ovaire, prostate) – le traitement par inhibiteur de PARP est conditionné par l'existence d'une mutation germinale
- › Mutation *BRCA* germinale concerne $\approx 3\%$ des cancers du sein. Dans ce cas, le risque apparaît < 30 ans. Il faut tester toutes les patientes pour qui l'analyse *BRCA1/2* a un intérêt théranostique
 - › La consultation d'oncogénétique est peu adaptée au contexte du testing dans le cancer du sein (circuit trop lourd)
- › Option « mainstreaming » : analyse constitutionnelle demandée directement par l'oncologue après avoir signé une charte; conseil génétique simplifié délivré par l'oncologue formé par l'équipe d'oncogénétique
- › Un panel complet est testé mais seuls les résultats *BRCA1/2* sont rendus (sauf si un variant pathogène est identifié pour un autre gène)
- › Il est inutile de commencer par tester *BRCA* tumoral car si positif, il faudra quand même tester le statut constitutionnel et si négatif, on devra le tester aussi en cas de contexte évocateur.....



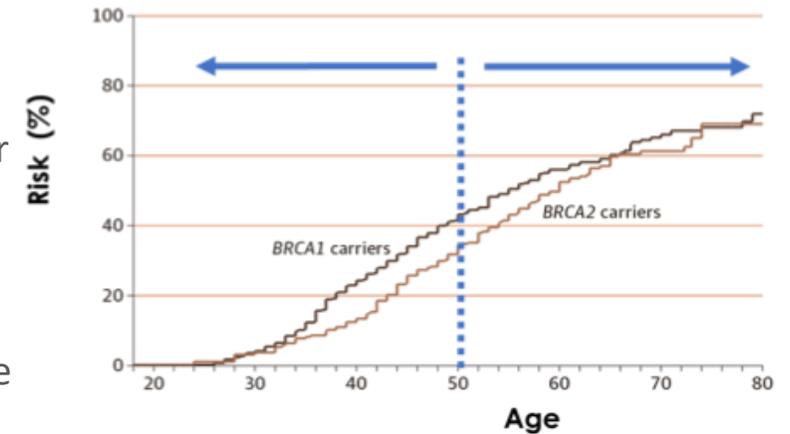


Testing *BRCA* à visée théranostique



- › Les cancers du sein avec mutation *BRCA* sont souvent à haut risque (jeune âge, taille tumorale, statut N+, triple négatif, grade III)
- › Mutation dans $\approx 3,4\%$ des cancers au stade précoce et 4,3 à 9,7 % des cancers métastatiques
- › Testing au stade précoce : ne doit pas dépendre du risque d'existence de la mutation car il y a un **objectif thérapeutique** (perte de chance si on ignore une mutation *BRCA* qui aurait permis un traitement ciblé)
- › Recommandations pour le testing (Pujol P et al., *Eur J Cancer* 2021; 146: 30-47) : qui tester ?
 - › Au stade précoce : les cancers triple négatifs, la plupart des patientes recevant une CT néoadjuvante, les patientes avec statut RH+ et plus de 3 ganglions envahis
 - › Au stade métastatique : toutes les patientes avec cancer triple négatif ou réfractaire à l'HT

Environ 50 % des cancers avec mutation *BRCA* germinale surviennent après 50 ans



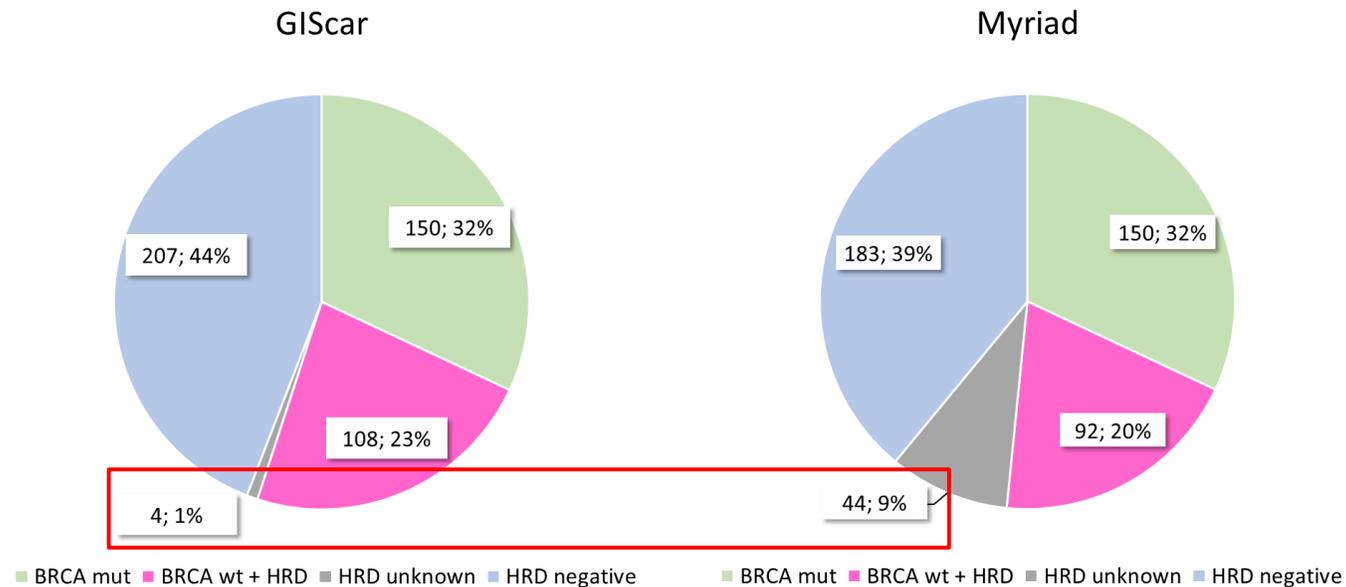
Kuchenbaecker K, et al. *JAMA*. 2017

- La connaissance du statut *BRCA* germinale au diagnostic de cancer du sein au stade précoce est devenue essentielle pour le choix du traitement adjuvant chez les patientes à haut risque
- Le testing doit être réalisé sur ces critères de haut risque, indépendamment des critères d'âge, statut RH et histoire familiale et l'information doit être adaptée à la patiente

Score d'instabilité génomique: GIScar

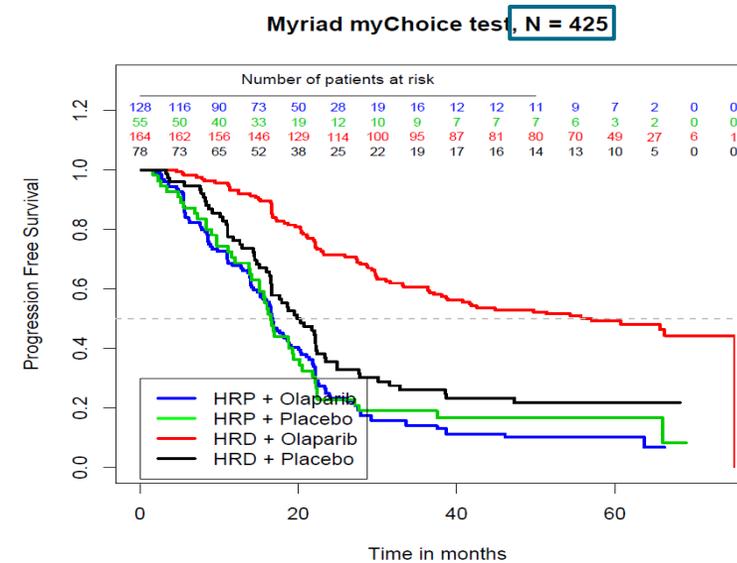
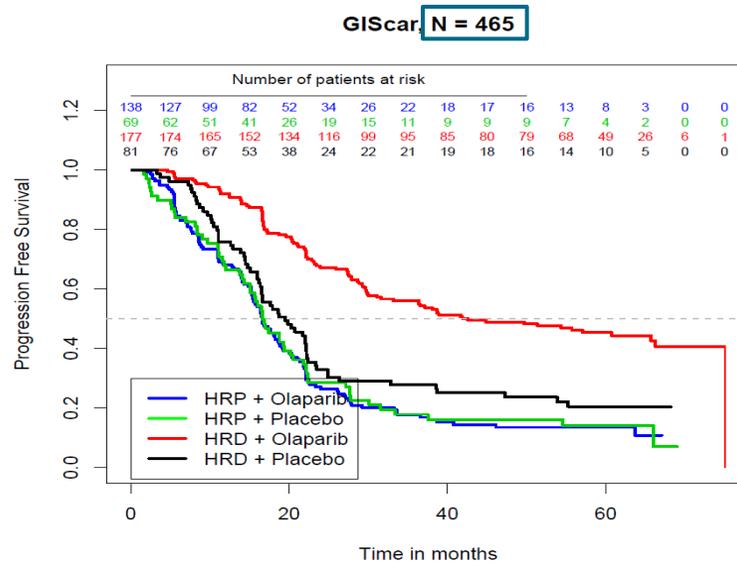


- › Les signatures HRD donnent des scores permettant de quantifier l'instabilité génomique
- › Les plus utilisées en France : myChoice (Myriad genetics), Illumina TSO 500, SOPHiA HRD
- › Développement du score GIScar : analyse en NGS d'un panel de 127 gènes. Séquençage sur NextSeq 500
 - › Etape de validation analytique
 - › Etape de validation clinique sur 469 ADNs de l'essai PAOLA-1





- Etape de validation clinique sur 469 ADN de l'essai PAOLA-1



- Très bonne concordance technique avec Myriad myChoice mais GIScar permet d'identifier de manière hautement significative ($p = 1,8 \times 10^{-16}$) les patientes qui vont bénéficier de l'adjonction de l'olaparib au bévacizumab
- Taux de diagnostic supérieur au test Myriad (non conclusif : 1% vs 9%) et permet à plus de patientes de bénéficier d'un traitement par olaparib (256 vs 240)
- Réalisable dans la plupart des laboratoires de génétique moléculaire des CLCC et des CHU (panel de 127 gènes (Sampleprep Agilent) séquencé sur NextSeq 500 (Illumina))



Centres réalisant la détermination du statut de la recombinaison homologue en France

<i>Amiens</i>
<i>Nice</i>
<i>Toulouse</i>
<i>Caen</i>
<i>Nancy</i>
<i>Nîmes</i>
<i>IPC</i>
<i>Strasbourg</i>
<i>Gustave Roussy</i>

<i>Bordeaux Bergonié</i>
<i>Dijon</i>
<i>Rennes privé</i>
<i>Rennes</i>
<i>Tours</i>
<i>Lille</i>
<i>Poitiers</i>
<i>Lyon CLB</i>
<i>Lyon privé</i>

<i>Clermont Ferrand</i>
<i>Bordeaux</i>
<i>Curie</i>
<i>AP-HP</i>
<i>IHP</i>
<i>Limoges</i>
<i>Montpellier CHU</i>
<i>Montpellier privé</i>



Tests disponibles en France

Approche	Approche	Disponibilité	Commercial Académique	Comparaison clinique	Utilisation
sWGS V2	sWGS Algorithme	France via Curie	Académique	cohorte ENGOT- PAOLA1	Favorable En attente
GIScar	Panel de gènes Algorithme	France via Centre Baclesse	Académique	cohorte ENGOT- PAOLA1	Favorable Communication
SOPHiA DDM HRD Solution	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	cohorte ENGOT- PAOLA1	Favorable Communication
ThermoFisher OncoScan	SNP-array Algorithme	France	Commercial	cohorte ENGOT- PAOLA1	Favorable Communication
Myriad MyChoice	Panel de gènes Algorithme	Etats-Unis France – Hub à Dijon	Commercial	cohorte ENGOT- PAOLA1	Favorable Communication
SeqOne	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	cohorte ENGOT- PAOLA1	Favorable En attente