



Cours St-Paul janvier 2022

Ce qu'il faut retenir

Diaporama réalisé avec le support institutionnel de





Questions transversales



Covid-19 et cancer du sein : vaccination des patientes

› Période avant vaccination, surmortalité chez les patients atteints de cancer

- › Très nette en onco-hématologie (20-50%)
- › Moins importante pour tumeurs solides; mortalité surtout fréquente chez patients âgés avec comorbidités
- › Taux de mortalité brute chez patientes atteintes de cancer du sein 0,2 à 0,4¹

› Vaccination (vaccins à ARN)

- › Taux de séroconversion faibles en cas d'hémopathie maligne
- › Pour tumeurs solides, séroconversion 60-95% après 2^{ème} dose, taux d'Ac globalement plus faibles que population générale et diminution un peu plus rapide. Différence possible selon les différentes classes thérapeutiques
- › Omicron : trop tôt pour tirer des conclusions mais semble peu préoccupant (peu de formes graves) chez les patientes avec cancer du sein vaccinées
- › Si infection, décaler la CT d'une semaine
- › Possibilité de doser anti-spike : si >260BAU/mL, envisager traitement par Ac même sans caractérisation virale

Données rassurantes chez les patientes avec vaccination complète



Covid-19 et cancer du sein : retard diagnostique et conséquences

- › Plusieurs études sur retard diagnostique et surmortalité estimée : résultats hétérogènes
- › Étude anglaise : diminution de la survie nette à 10 ans de 2 à 8% ¹
- › Étude aux États-Unis : estimation de 2500 à 5000 décès additionnels en 2030 ²
- › Données de vie réelle en France
 - › 92 à 93 % de l'activité de dépistage en 2020 par rapport à 2019 ³
 - › Surmortalité de 1000 à 6000 patients dans les prochaines années ⁴
 - › Données Institut Curie (requête de la base DxPlanning): pas de modification des stades TNM au diagnostic

Après les confinements, rattrapage observé pour les activités de dépistage mais l'impact réel en termes de survie est encore inconnu

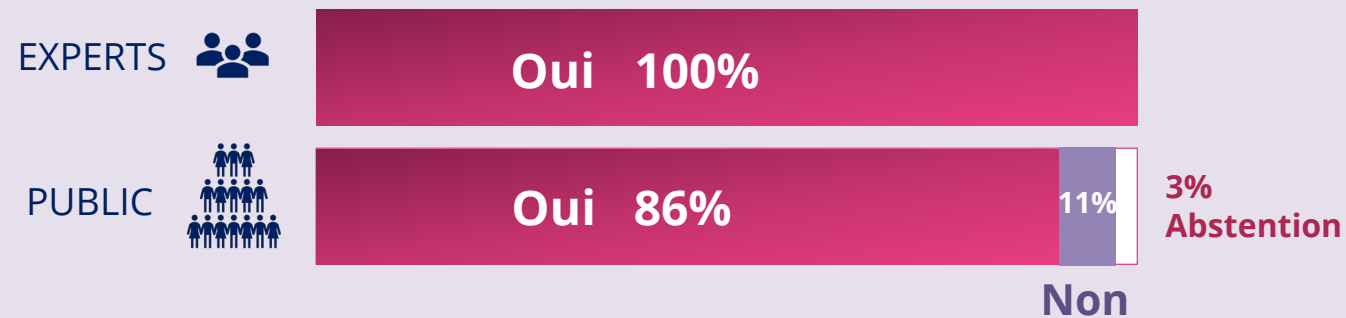
D'après D. Hequet (St Cloud)

1. Maringe C, et al. The Lancet Oncology. 2020;21(8):1023-34. 2. Alagoz O, et al. Journal of the National Cancer Institute. 2021;113(11):1484-94. 3. Vincelet C, et al. Imagerie de la Femme. 2021;31(3):130-5.
4. Blay J-Y, et al. ESMO. 2021;6(4):100174.



1

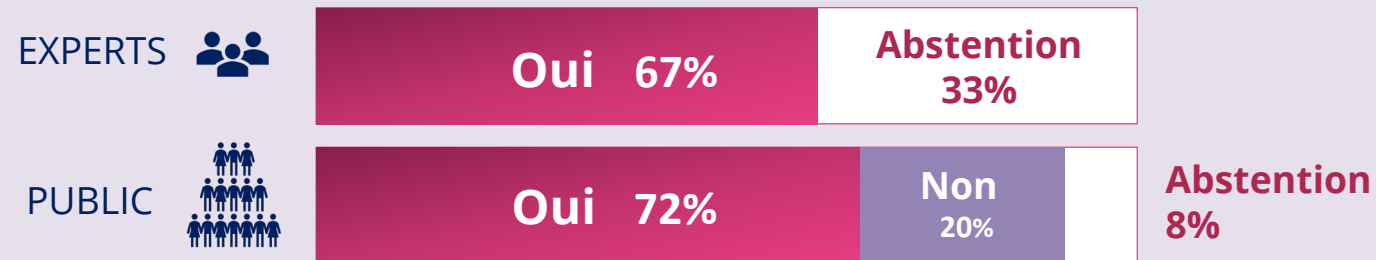
Un antécédent de cancer du sein ou son traitement ne contre-indique pas l'administration d'un vaccin non vivant.





2

La vaccination doit être réalisée idéalement à distance de la lymphopénie.





Soins de bien-être et accompagnement

› Coupeurs de feu

- › Fait partie des soins de confort pour la HAS (interventions non médicamenteuses)
- › 30 à 50 % des patientes traitées par RT y font appel
- › Aucune étude n'a montré d'efficacité ^{1,2} : peut avoir une place dans le parcours de soins

› Méditation en pleine conscience

- › Référentiel AFSOS en cours

› Acupuncture : apporte une aide potentielle pour :

- › Soulager les douleurs liées au cancer ou aux traitements
- › Prévenir ou soulager de nombreux effets indésirables des traitements (troubles digestifs, bouffées de chaleur, syndrome main-pied, fatigue, radiodermite, anorexie, sécheresse buccale ou oculaire)
 - › Sous RT : une séance/semaine
 - › Sous HT : une séance/mois
- › Améliorer les troubles du sommeil
- › Stimuler l'immunité
- › Optimiser l'efficacité du traitement en évitant les interruptions liées à la toxicité ou à un mauvais état général

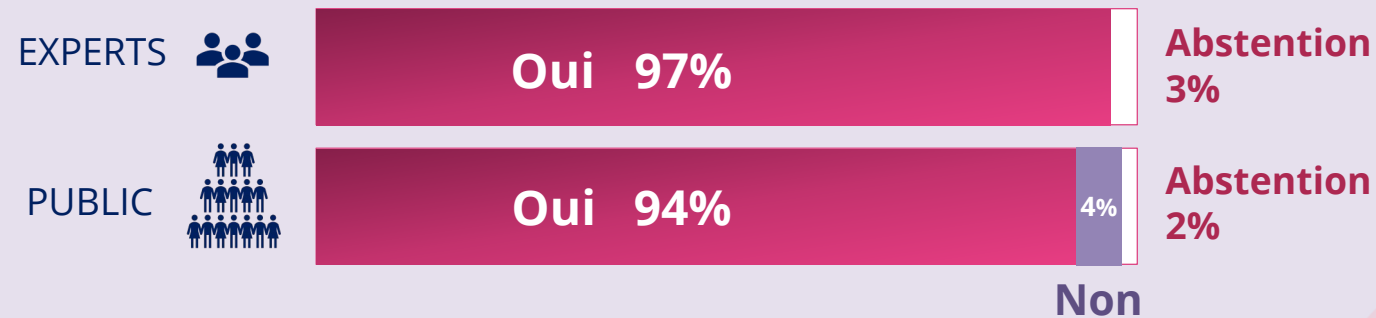


Toxicités et états physiologiques particuliers



3

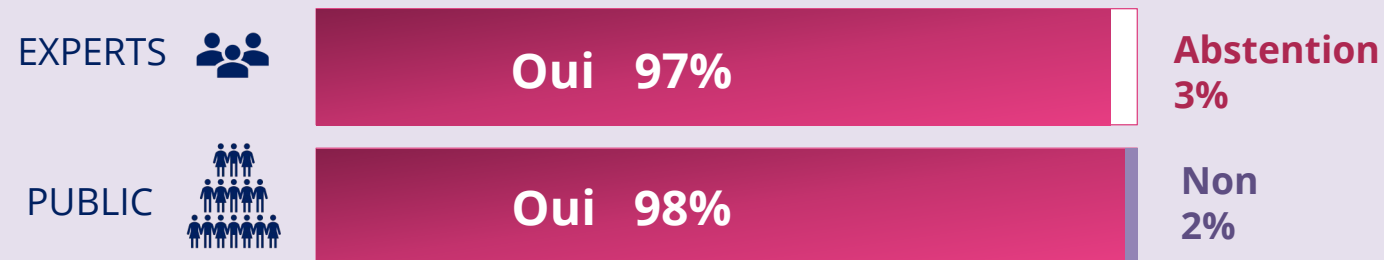
La pratique d'un jeûne pendant la prise en charge ou le suivi d'un cancer du sein, non accompagnée par un(e) nutritionniste et/ou diététicien(ne) est potentiellement dangereuse et non recommandée.





4

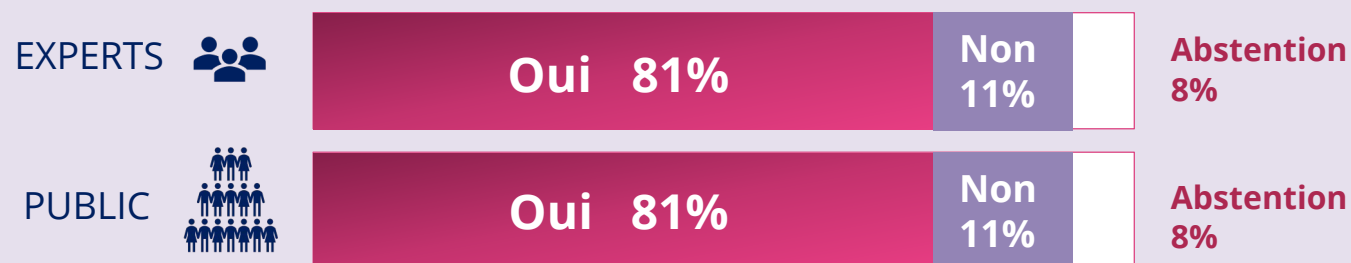
La pratique d'une activité physique encadrée et une évaluation nutritionnelle sont utiles et améliorent le pronostic et la prise en charge des patientes traitées pour un cancer du sein





5

Il n'y a pas de contre-indication à la prise de tension artérielle et aux prélèvements sanguins du côté où il y a eu une exploration axillaire en l'absence de lymphœdème





Toxicités des thérapies ➤ Pneumopathie interstitielle

- › Inflammation de l'interstitium pulmonaire avec désorganisation des structures alvéolaires et altération des échanges gazeux, caractérisée par
 - › Symptômes respiratoires (toux, fièvre et dyspnée)
 - › Anomalies radiographiques
 - › Altération des EFR (syndrome restrictif)
 - › Signes microscopiques d'inflammation et fibrose
- › Effet indésirable de certaines CT, inhibiteurs de mTOR, inhibiteurs de checkpoints immunitaires et anticorps drogue-conjugués (ADC)
 - › Pour les ADC, probablement lié à une capture de la CT par les macrophages alvéolaires, indépendante du ciblage HER2
- › Nécessité de détection précoce (scanner et capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), signes vitaux et fonction respiratoire), confirmation diagnostique, arrêt du traitement **dès le grade 1** jusqu'à résolution totale. Si résolution en moins de 28 jours reprendre à la même dose, si résolution en plus de 28 jours, réduire la dose. En cas de grade ≥ 2 ne pas reprendre le traitement
- › Traitements : corticoïdes, infliximab

D'après B. Pistilli, Villejuif

Toxicités des thérapies ➤ Toxicités immunes

Association chimiothérapie + inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI = pembrolizumab)

- Pas de synergie en termes de toxicité qui est majoritairement due à la CT
- A symptômes identiques :
 - Imputabilité entre CT vs ICI difficile à déterminer
 - Prise en charge différente selon l'imputabilité

Toxicité en lien avec le pembrolizumab : Els dysimmunitaires

- Profil de toxicité spécifique de la classe thérapeutique
- Tous grades (44%¹ et 26%² Keynote-522 et Keynote-355 respectivement)
- Grade 3-5 (25%¹ et 5%² Keynote-522 et Keynote-355 respectivement)

Toxicités dysimmunitaires fréquentes (>10%)

- Thyroïdiennes, cutanées, réaction à la perfusion

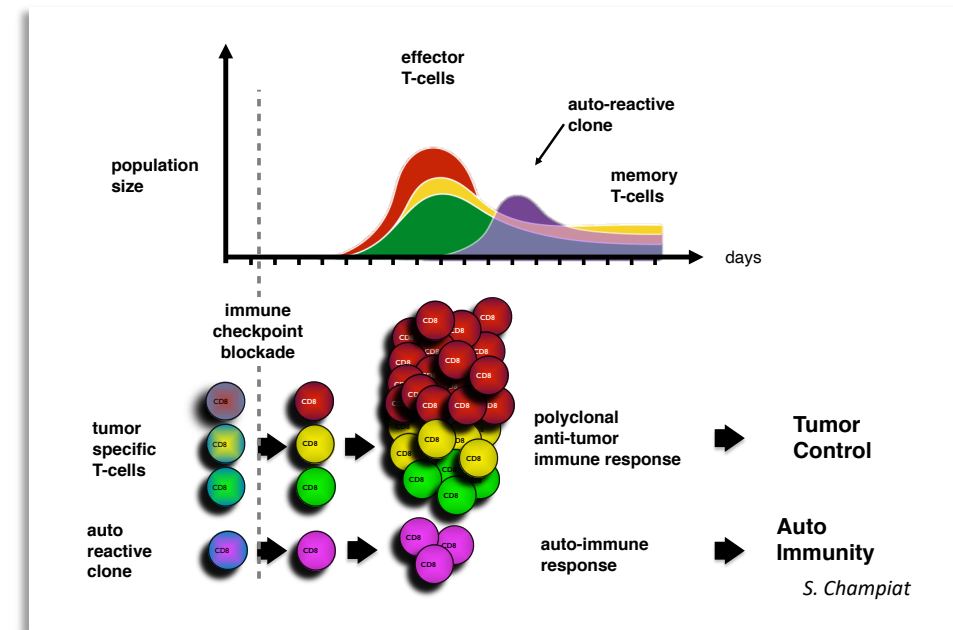
Toxicités dysimmunitaires plus rares et sévères (1-5%)

- Pulmonaire, digestive (colite), hépatique

Toxicités dysimmunitaires très rares, potentiellement fatales

- Myocardite, Guillain Barré, myosite, hypophysite, insuffisance surrénale
- DRESS

Mécanisme des toxicités dysimmunitaires



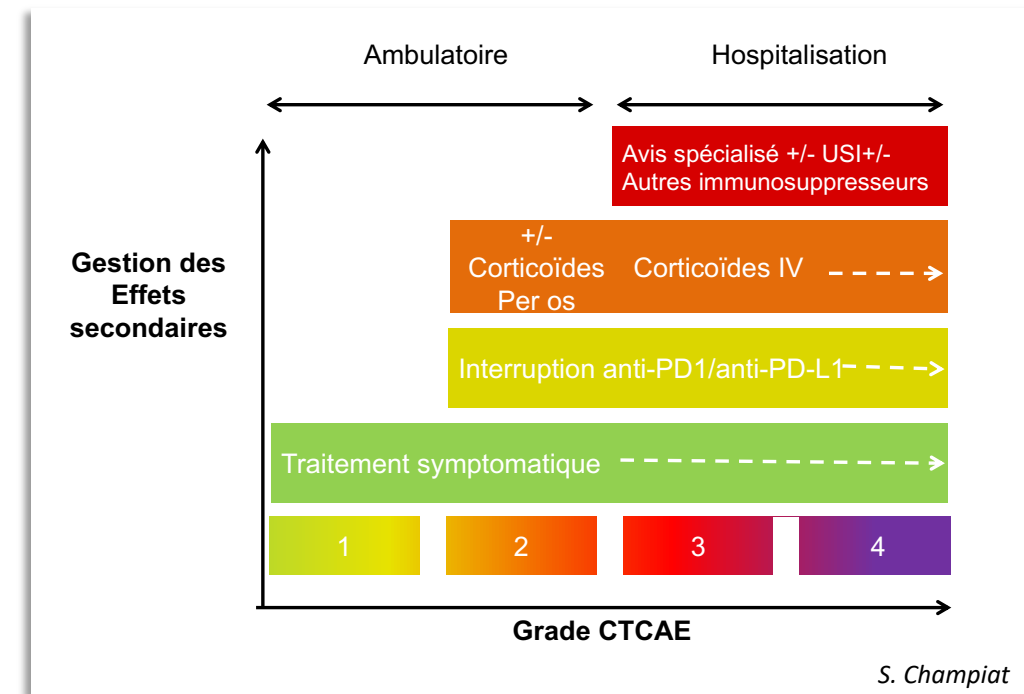
Grading des Els dysimmunitaires

Champiat S et al. Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):559-74.
Haanen J et al. Ann Oncol 2017; 28 (suppl 4): iv119-iv142

Toxicités des thérapies ➤ Toxicités immunes

- › En cas de toxicité sévère :
 - › Détection et prise en charge précoce
 - › Avis spécialisé si G≥3 ou G1-2 d'intérêt
 - › Introduction de la corticothérapie (+ prévention des complications liées à la corticothérapie, ex : pneumocystose...)
 - › Éliminer d'autres étiologies → toxicités liées à la chimiothérapie
 - › Exploration (bilan biologique, biopsie, avis spécialisé, etc.)
- › Toxicités dysimmunitaires très rares à évoquer si symptômes atypiques
- › Éducation thérapeutique
- › Mise en place d'un réseau de spécialistes pour la prise en charge des EI dysimmunitaires

Prise en charge des EI non endocriniens

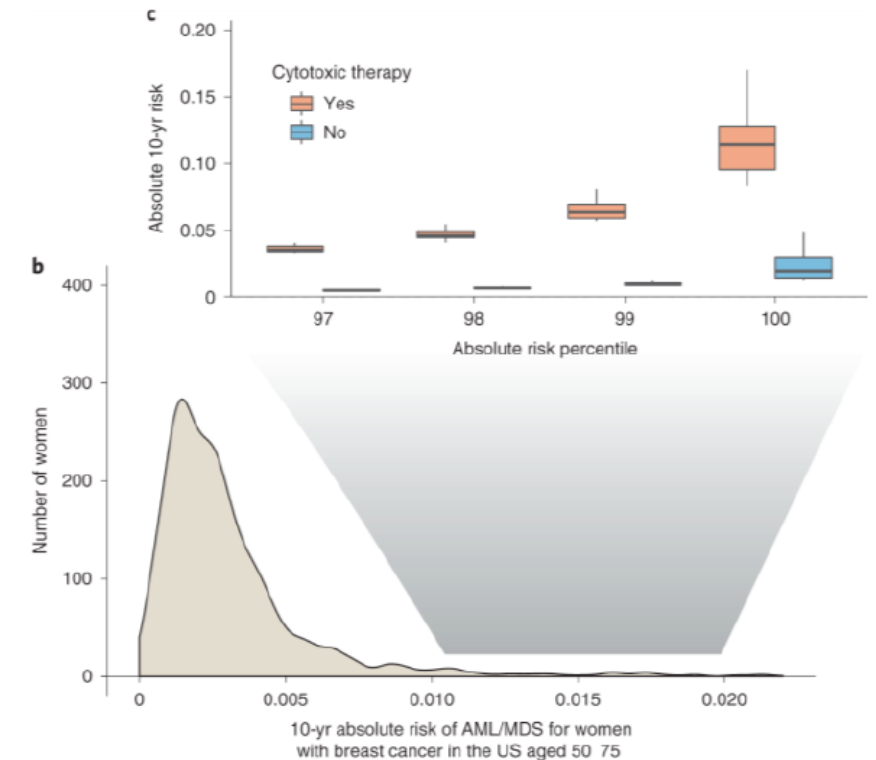


Recommandations sur les toxicités immunes :
 ESMO: Haanen J et al. Annals Oncol 2017
 STIC: Brahmer J et al. J Immunother Cancer 2021
 ASCO: Schneider B et al J Clin Oncol 2021

D'après D. Loirat, Paris

Toxicités des nouvelles thérapies ➤ Hémopathies secondaires

- Il existe un risque d'hémopathie maligne myéloïde lié à la CT, mais risque faible
 - La grande majorité des patientes avec K du sein (96%) ont un risque < 1% à 10 ans
 - Pour les 1 % à risque le plus élevé, augmentation du risque de 9% avec la CT adjuvante
- Vigilance avec les inhibiteurs de PARP (iPARP)
- Les hémopathies malignes liées à un traitement anticancéreux sont de plus mauvais pronostic



D'après J-B Micol, Villejuif



Toxicités des nouvelles thérapies ➤ Toxicité hépatique

- › Hépatotoxicité : problème très fréquent, probablement sous diagnostiqué, complexe en oncologie car souvent multifactoriel mais rarement grave
- › Évaluer la fonction hépatique avant traitement ++
- › Évaluer le risque de toxicité hépatique du traitement
 - › Liver Tox <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
- › Tenir compte des modifications de dose proposés dans les RCP
- › Si anomalies en cours de traitement
 - › Avoir une démarche rigoureuse : préciser le type d'atteinte (cytolytique, choléstatique ou mixte), évaluer l'imputabilité et la sévérité
 - › Éliminer les autres causes +++
 - › Discuter la biopsie hépatique avec hépatologue si grade >2
 - › Arrêter le traitement supposé responsable si grade >1, surveiller le bilan et attendre jusqu'à retour à grade 1
 - › Réintroduction du traitement à discuter avec hépatologue
 - › Diminution de dose à la reprise?

Élévation transaminases :

- Traduit une atteinte hépatique
- Mais ne reflète pas la fonctionnalité du parenchyme hépatique

Reflet de la fonction hépatique :

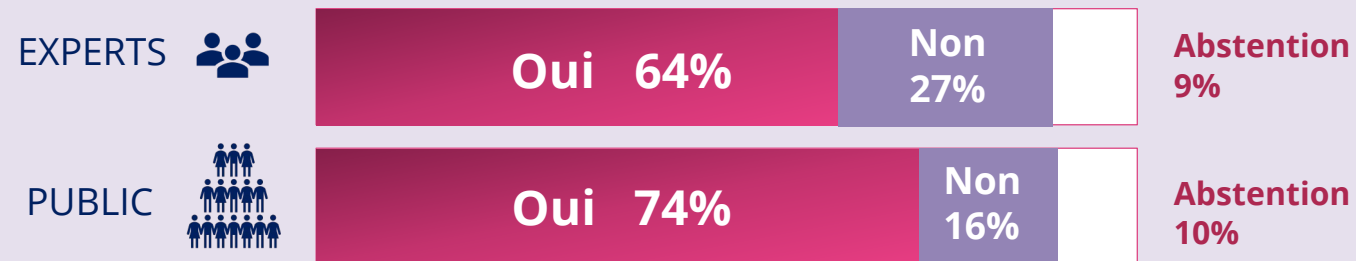
- TP
- Bilirubine
- Albumine
- Encéphalopathie

D'après L. Evesque, Nice



6

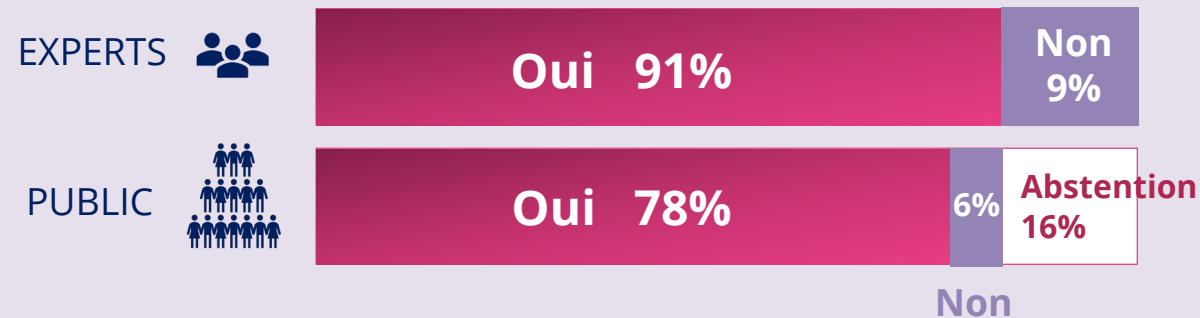
Une préservation de fertilité par stimulation ovarienne est possible chez toutes les femmes indépendamment du type histologique de cancer si cela ne retarde pas la prise en charge.





7

L'utilisation d'agonistes de la LH-RH est possible pendant les traitements (néo)adjuvants, indépendamment du statut RH de la tumeur, à visée de préservation de la fonction ovarienne et de la fertilité.





8

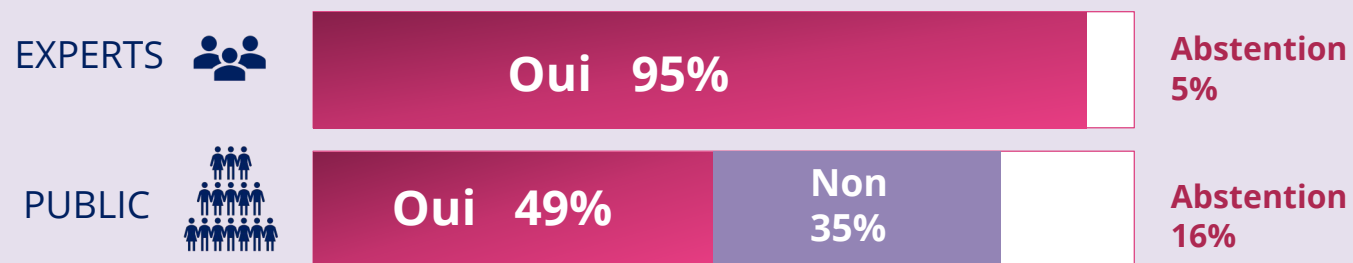
Il faut rappeler à toute patiente souhaitant une grossesse après cancer qu'une période d'arrêt de 9 mois du tamoxifène avant la conception est nécessaire pour éviter tout risque de malformation fœtale.





9

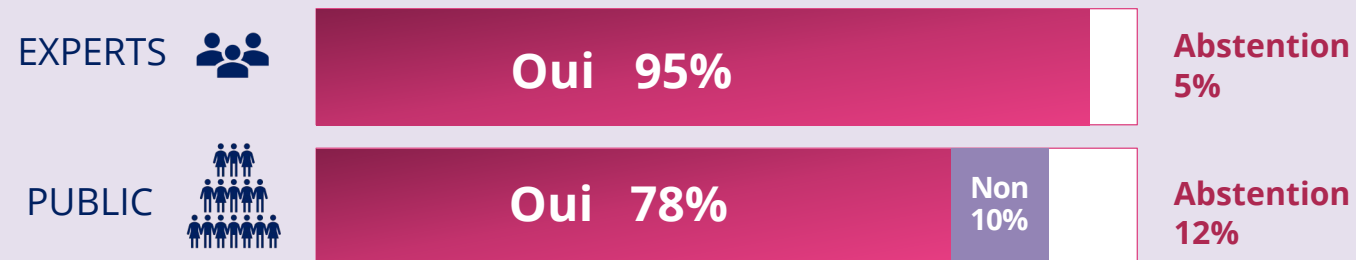
Une imagerie par TEP-TDM est possible pendant la grossesse.





10

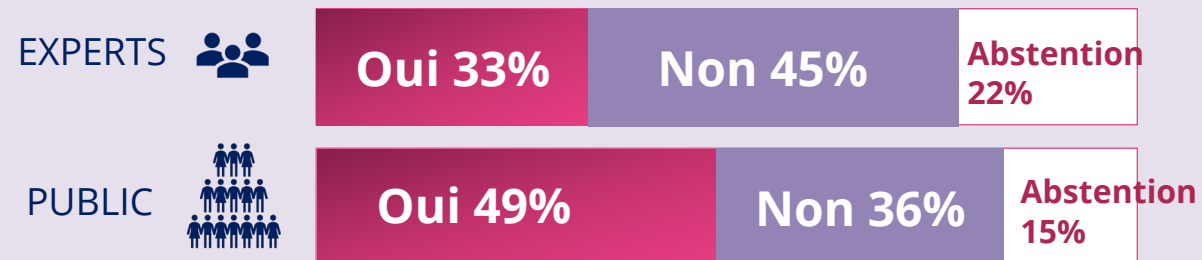
Une imagerie par IRM sans injection est possible pendant la grossesse.





11

Une imagerie par IRM avec injection est possible pendant la grossesse.





Actualités des congrès 2021

› Valeur pronostique des micrométastases ¹

- › 13 773 patientes RH+, suivi médian 61,3 mois
- › Pas d'impact indépendant des micrométastases
- › Pas d'indication de CT sur ce critère
- › L'évaluation du risque de récurrence par signature génomique de 2^{ème} génération doit être calculée en considérant les patientes avec micrométastases comme étant N0

› Valeur pronostique des embolies ²

- › E+ : impact négatif sur survie globale, survie sans maladie et survie sans métastase [HR=1.345, 1.312, 1.415; p<0.0001] (n=17322)
- › E+ : Luminal A-like sous-type sans chimiothérapie (n=5946) impact négatif sur survie globale [HR=1.501, p=0.026], survie sans maladie [HR=1.464, p=0.003]

› Augmentation des indications d'omission de curage axillaire

- › Chirurgie 1^{ère}
- › Après CT néoadjuvante

Recommandations

Chirurgie d'emblée ou avant CNA			
i+ / mi		macro métastase	
		<= 2 GS+ (R+/ > 2 GS+	
cN0 us N0 (cyto/biopsie <0)			
Conservateur	pas de CA	pas de CA	CA
Mastectomie	pas de CA	CA	CA
cN0 N+ cyto / biopsie (< 3 N suspects écho)			
Conservateur	pas de CA	pas de CA	CA
Mastectomie		CA d'emblée	
cN1			
Conservateur		CA d'emblée	
Mastectomie		CA d'emblée	

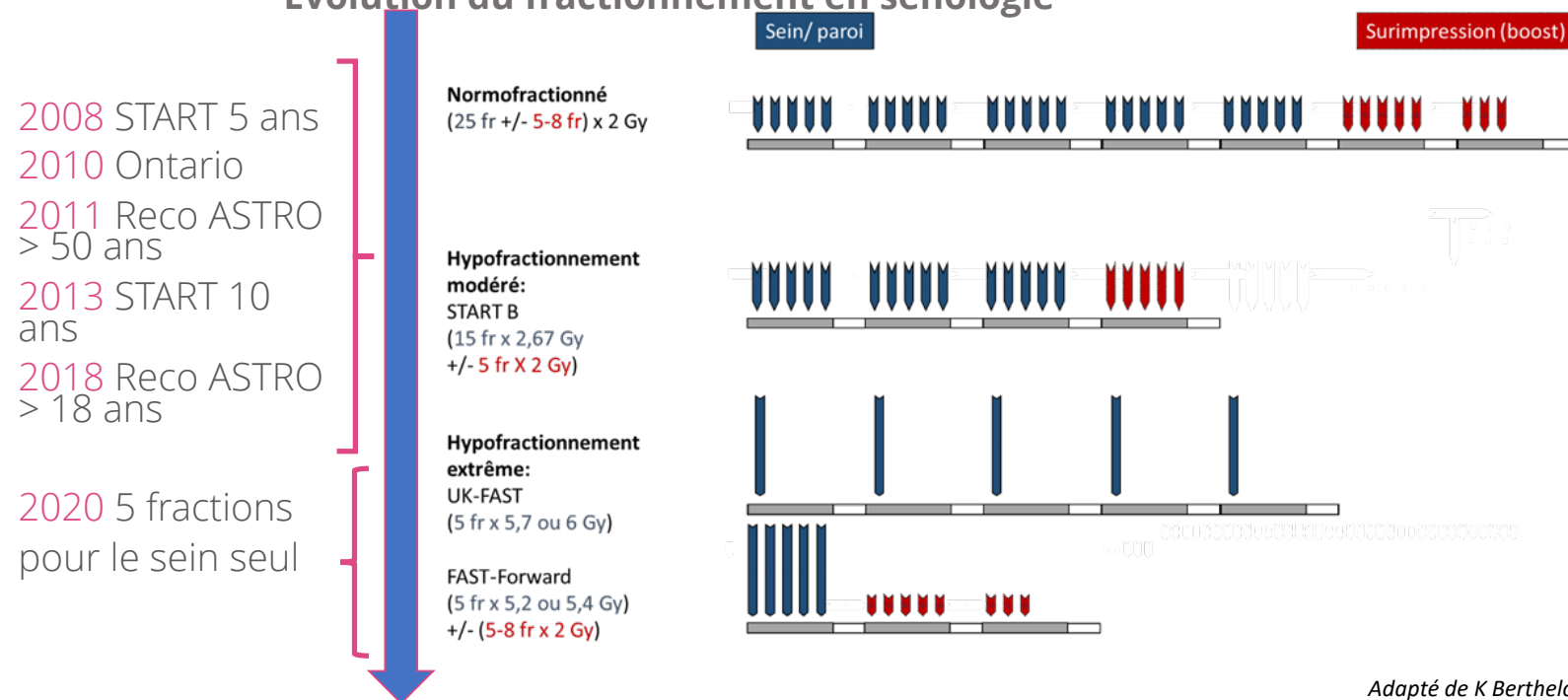
- Augmentation des indications de CT néoadjuvante : cT0-1 N0, HER2 positif / TN
- Changement des pratiques de reconstruction mammaire immédiate (RMI)
 - Augmentation reste modérée (passée de 30% à 40 %), prothèses dans 65 % des cas (meilleurs résultats avec prothèses pré pectorales), utilisation de matrices, conservation du mamelon, augmentation du lipofilling très importante (notamment en cas de prothèse pré-pectorale)
 - Taux de complications significativement associé à consommation de tabac, utilisation de lambeau de grand dorsal (LGD), RMI avec LGD + prothèse, bonnet ≥ C

D'après G. Houvenaeghel, Marseille

Actualités 2021 ➤ En radiothérapie : l'hypofractionnement

- › Évolution du fractionnement : ↓ du nombre de fractions et ↓ dose totale
- › Pour le sein seul :
 - › Hypofractionnement modéré : un nouveau standard en plus du fractionnement classique pour le sein seul
 - › Le schéma 40Gy en 15 fractions et 3 semaines (+/-boost) : à privilégier
- › Pour les aires ganglionnaires : essais en cours (HypoG et Skagen).

Évolution du fractionnement en sénologie



Adapté de K Berthelot
S Bockel Cancer Radiother 2021

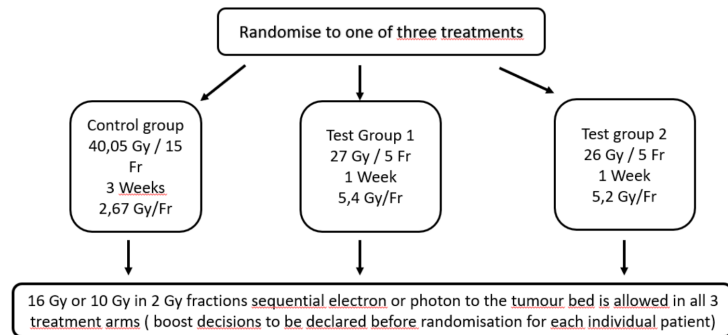
D'après S. Rivera, Villejuif

Actualités 2021 ➤ En radiothérapie : l'hypofractionnement

› Etude Fast Forward ¹, phase III multicentrique, 5 fractions sur 5 jours

- › Objectif principal : contrôle local à 5 ans
- › Non infériorité des bras ultra hypofractionnés
- › Profil de toxicité similaire pour 26 Gy/5 fr et 40 Gy/15 fr
- › En option chez les patientes âgées

Randomisation étude Fast Forward



ISRCTN 19906132

- RT modérément hypofractionnée = second standard actuel pour le sein seul en plus du fractionnement classique
- RT incluant les aires ganglionnaires → attente des résultats de suivi à long terme des essais (HypoG-01, Skagen 1)
- Hypofractionnement extrême +/- boost = option pour irradiation du sein seul dans une population sélectionnée

Actualités 2021 ➤ Pour les cancers RH+ stade précoce

- **MINDACT**¹ : excellent pronostic pour les bas et très bas risques génomiques
- Actualisation **RxPONDER**², bénéfice de la CT chez femmes préménopausées avec suppression ovarienne
- **EBCTCG**³ : bénéfice des IA + agoniste LH-RH chez les femmes non ménopausées
- **ABCSG16**⁴ : pas d'intérêt à prolonger IA au delà de 7 ans
- Actualisation **PALLAS**⁵ : pas de différence dans la survie sans maladie invasive à 4 ans avec le palbociclib
- Actualisation **MonarchE**⁶ : bénéfice maintenu et confirmé de l'abémaciclib quel que soit le Ki67 (mais selon FDA, seuls les Ki67 > 25 % sont éligibles)

→ Confirmations

IA à tous les âges (SFO) ?

IA 7 ans

Signatures : les bas risques

CT avant la ménopause si pN1

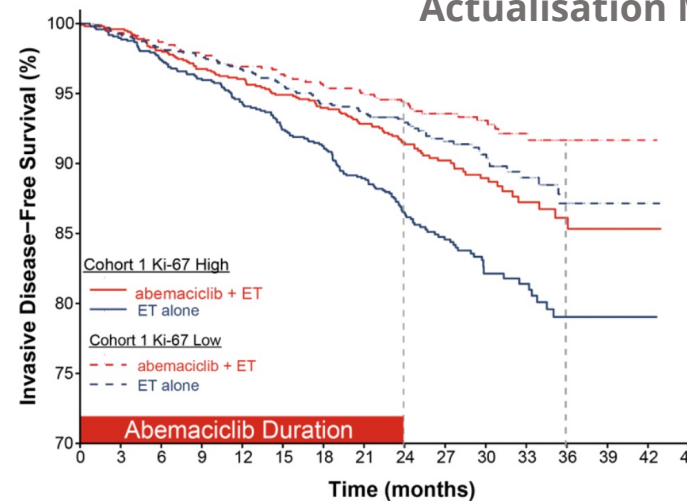
→ Nouveaux traitements

Abémaciclib (selon avis positif du CHMP **24/02/22**)

Abémaciclib + IA limité aux stades précoces RH+, HER2- N+ à fort risque de rechute et Ki67 ≥20%

Olaparib⁷

Actualisation MonarchE



	Abemaciclib + ET	ET alone	HR (95% CI)
Cohort 1 Ki-67 High, N = 2003			
Patients, N	1017	986	0.626
Events, n	104	158	(0.488, 0.803)
3-Year Rates	86.1%	79.0%	
Cohort 1 Ki-67 Low, N = 1914			
Patients, N	946	968	0.704
Events, n	62	86	(0.506, 0.979)
3-Year Rates	91.7%	87.2%	

Ki-67 is prognostic

Ki-67 is not predictive of abemaciclib benefit

1. Lopes Cardozo J, et al. J. Clin. Oncol. 2021(39):500. 2. Kalinsky K, et al. Cancer Res. 2021;81(4): Abstract GS3-00. 3. Bradley R, et al. SABCS Symposium; 2021; Abstract GS2-04. 4. Gnant M, et al. N Engl J Med. 2021;385(5):395-405. 5. Gnant M, et al. J Clin Oncol. 2022;40(3):282-293. 6. O'Shaughnessy J, et al. Annals of Oncology. 2021;32(12):1646-9. 7. Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021;384(25):2394-2405.



Actualités 2021 ➤ Pour les cancers RH+ stade avancé

- Actualisation SG **PALOMA3**¹ : bénéfice du palbociclib + fulvestrant vs fulvestrant + placebo (ASCO 2021)
- Actualisation SG **PEARL**² : pas de différence palbociclib + fulvestrant vs capécitabine (ESMO 2021)
- Actualisation **MONALEESA2**^{3,4} : amélioration SG sous ribociclib + létrozole vs létrozole + placebo (ESMO 2021, NEJM 2022)
- **PARSIFAL** post CDK4/6⁵ : pas de différence fulvestrant + palbociclib vs létrozole + palbociclib
- Ciblage moléculaire : récepteur aux estrogènes muté (ESR1) : **PADA-1**⁶ ou autres inhibiteurs de CDK (**samuraciclib**) (SABCS 2021)
- **Nouveaux anti-estrogènes** : sélective estrogen receptor degrader (SERD), sélective estrogen receptor covalent antagonist (SERCA), protéolysis-targeting chimera (PROTAC), complete estrogen receptor antagonist (CERAN) ...
 - Étude CoopERA giredestrant vs anastrozole⁷ (ESMO 2021)
 - Étude EMERALD⁸ elacestrant : bénéfice en SSP, plus marqué quand mutation ESR1 (SABCS 2021)

Confirmations pour :

- ribociclib
- palbociclib

Nouveaux traitements :

- SERDs oraux
- SERCA, CERAN, PROTAC

Ciblage innovant :

- ESR1 circulant
- autres CDK

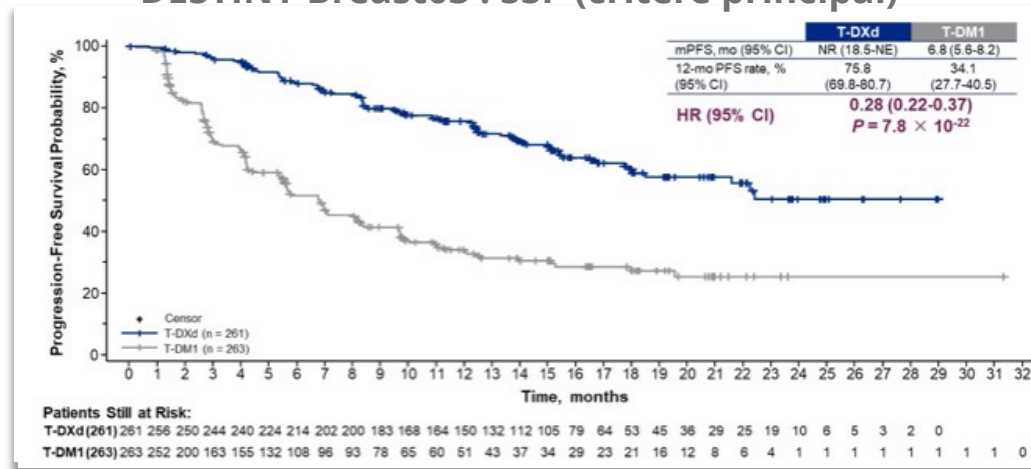
D'après P. Cottu, Paris

1. Cristofanilli M, et al. JCO. 2021;39(15):1000. 2. Martin M, Zielinski C, et al. Annals of Oncology. 2021;32(4):488-99. 3. Hortobagyi GN, et al. Annals of Oncology. 2021;32(5): S1283-S1346. 4. Hortobagyi GN, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(10):942-50. 5. Llombart-Cussac A, et al. JAMA Oncol. 2021;7(12):1791. 6. Bidard F-C, et al. SABCS 2021. Abstract GS3-05. 7. Hurvitz et al. ESMO 2021. Abstract LBA14. 8. Bardia A, et al. SABCS 2021. Abstract GS2-02.

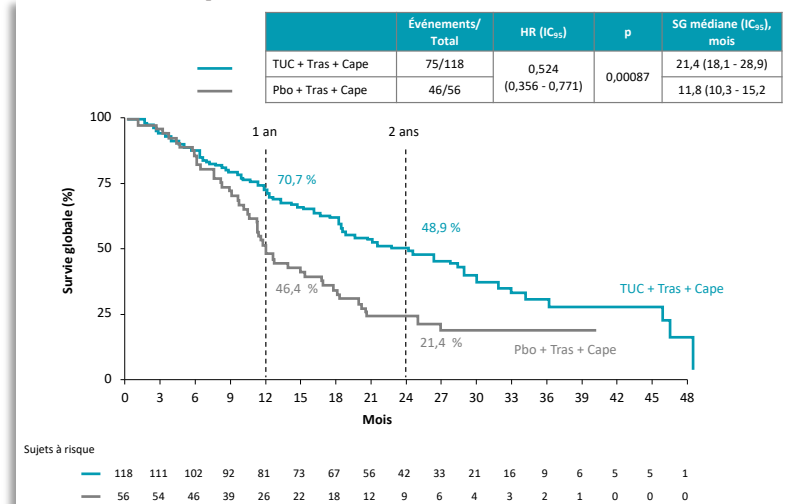
Actualités 2021 ➤ Pour les cancers HER2 positif au stade avancé

- DESTINY Breast03 ¹ : T-DXd vs TDM-1 (ESMO 2021)
 - Patientes avec métastases cérébrales (MC) ² (SABCS 2021)
- DEBBRAH ³ : T-DXd chez les patientes avec MC (SABCS 2021)
- TULIP ⁴ : SYD985 vs traitement au choix (ESMO 2021)
- HER2CLIMB ⁵ : données de survie globale du tucatinib chez les patientes avec MC (SABCS 2021)
- TBCRC049 ⁶ : tucatinib chez les patientes avec métastases leptoméningées (SABCS 2021)

DESTINY Breast03 : SSP (critère principal)



HER2CLIMB patientes avec MC actives



1. Cortés J, et al. ESMO 2021. Abstract LBA1. 2. Hurvitz S, et al. SABCS 2021. Abstract GS3-01. 3. Vaz Batista M, et al. Annals of Oncology. 2021;32:S509-10. 4. Manich CS, et al. ESMO 2021. Abstract LBA15. 5. Curigiano G, et al. JCO. 2021;39(15):1043-1043. 6. Murthy RK, et al. American Association for Cancer Research; 2020. OT2-01-02.

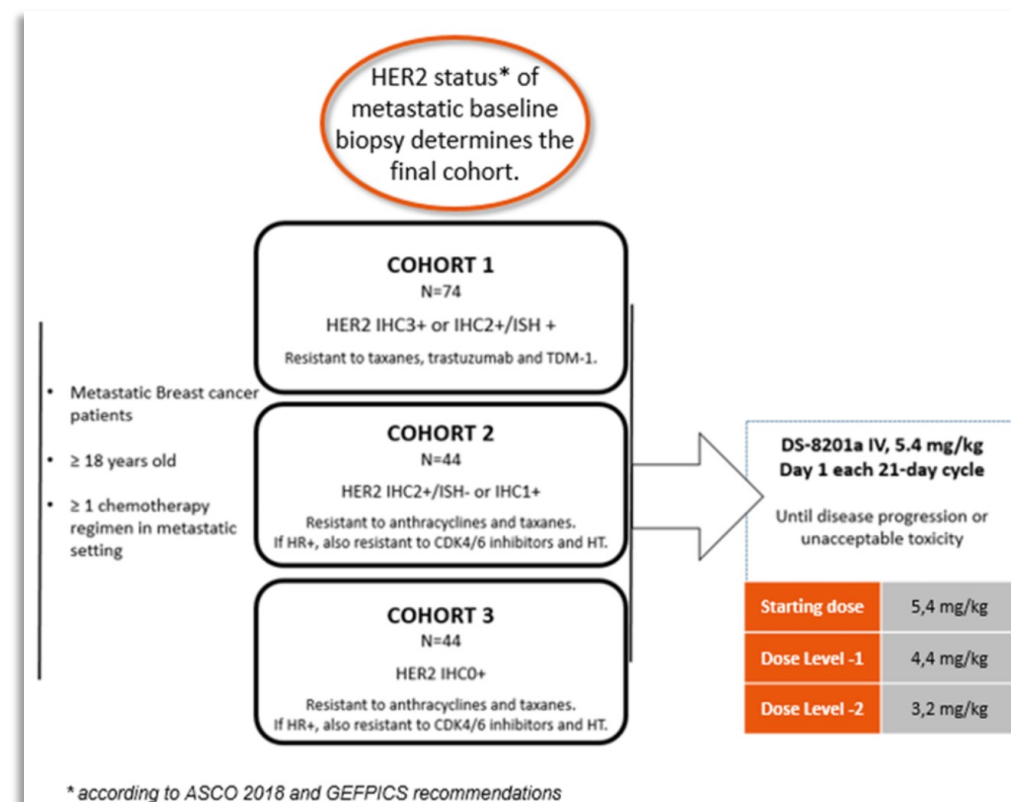
D'après J-Y. Pierga, Paris

- PHOEBE ¹ : actualisation des données de SG du pyrotinib, toxicité importante (SABCS 2021)
- DAISY ² : T-DXd selon statut HER2 (SABCS 2021)
- SUMMIT ³ : nélatinib dans les cancers mutés HER2 (SABCS 2021)

SUMMIT : résultats avec ou sans nélatinib

Caractéristiques	Tous N+F+T (n = 33)	N+F (sous-groupe, CDK4/6 inh antérieur (n = 14)
Réponse objective (confirmée CR/PR), n (%)	14 (42,4)	4 (28,6)
CR	1 (3,0)	0
PR	13 (39,4)	4 (28,6)
Meilleure réponse globale (RP ou RC) confirmée ou non, n (%)	18 (42,4)	4 (28,6)
Durée de réponse médiane, mois (95% CI)	14,4 (6,4-NE)	NE
Bénéfice clinique, n (%)	17 (51,5)	5 (35,7)
SSP médiane, mois (95% CI)	7,0 (4,2-12,7)	2,9 (1,7-11,9)
Durée médiane du traitement, mois (intervalle)	6,5 (0,7-22,1)	3,7 (0,5-48,3)

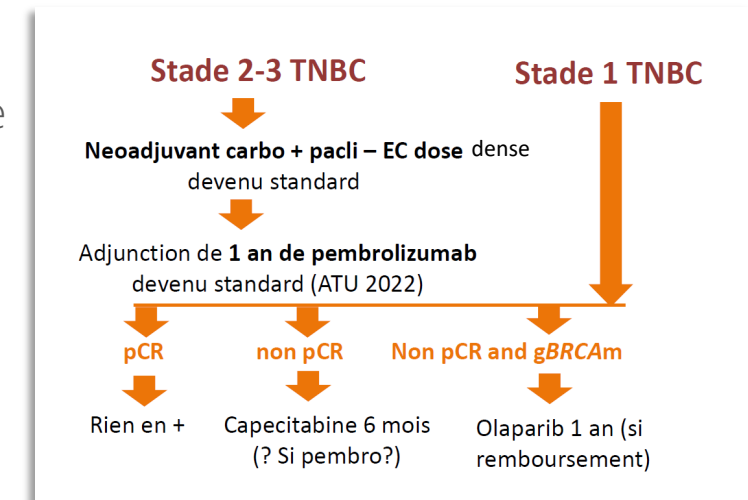
DAISY : schéma de l'étude



Actualités 2021 ➤ Pour les cancers triple négatifs stade précoce

- **BRIGHTNESS¹** : le carboplatine (+ paclitaxel) en séquence inversée devient **incontournable** en néoadjuvant pour les stades II et III (bénéfice en survie sans rechute) mais le véliparib n'apporte pas de bénéfices (ESMO 2021). Attention au risque de toxicité.
- **ECOG/1CRIN EA 1131²** : le platine n'apporte pas de bénéfice par rapport à la capécitabine en post néoadjuvant ; la capécitabine semble supérieure dans les cancers non basaux (ASCO 2021)
- **BRE 12/158³** : pas d'intérêt de la médecine de précision vs capécitabine en cas de non pCR (SABCS 2021)
- **Actualisation GeparNUEVO⁴** : le durvalumab néoadjuvant améliore la survie sans maladie et la SG à 3 ans (ASCO 2021)
- **Keynote-522⁵** : le pembrolizumab (+ carboplatine) néo-adjuvant/adjuvant quel que soit le statut PDL1 confirme l'amélioration de la survie sans événement et de la survie sans métastases (survie globale immature) et **le schéma Keynote-522 devient le nouveau standard dans les stades II et III** (ESMO 2021)
- **OLYMPIA⁶** : l'olaparib améliore la survie sans maladie invasive et sans métastases dans les cancers avec mutation de BRCA (ASCO 2021)

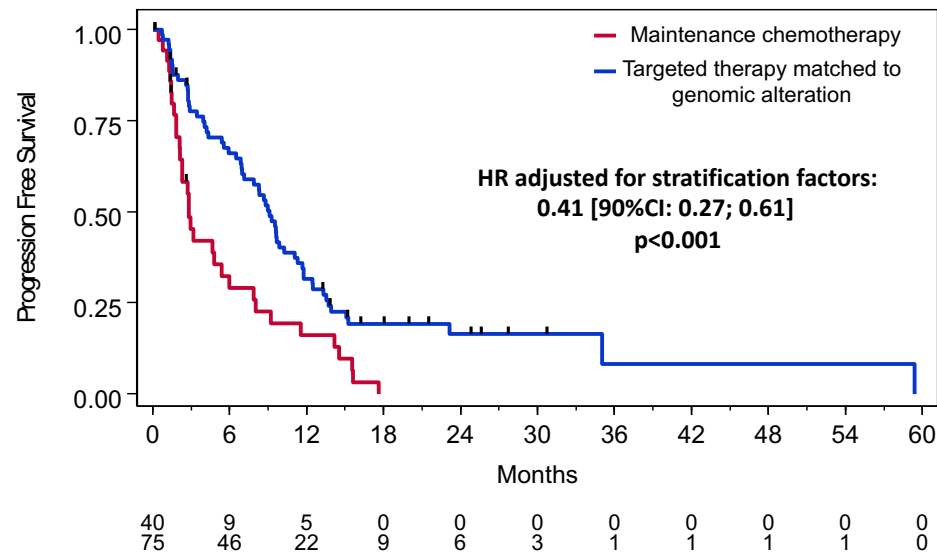
Proposition pour les tumeurs TN



Actualités 2021 ➤ Pour les cancers triple négatifs stade avancé

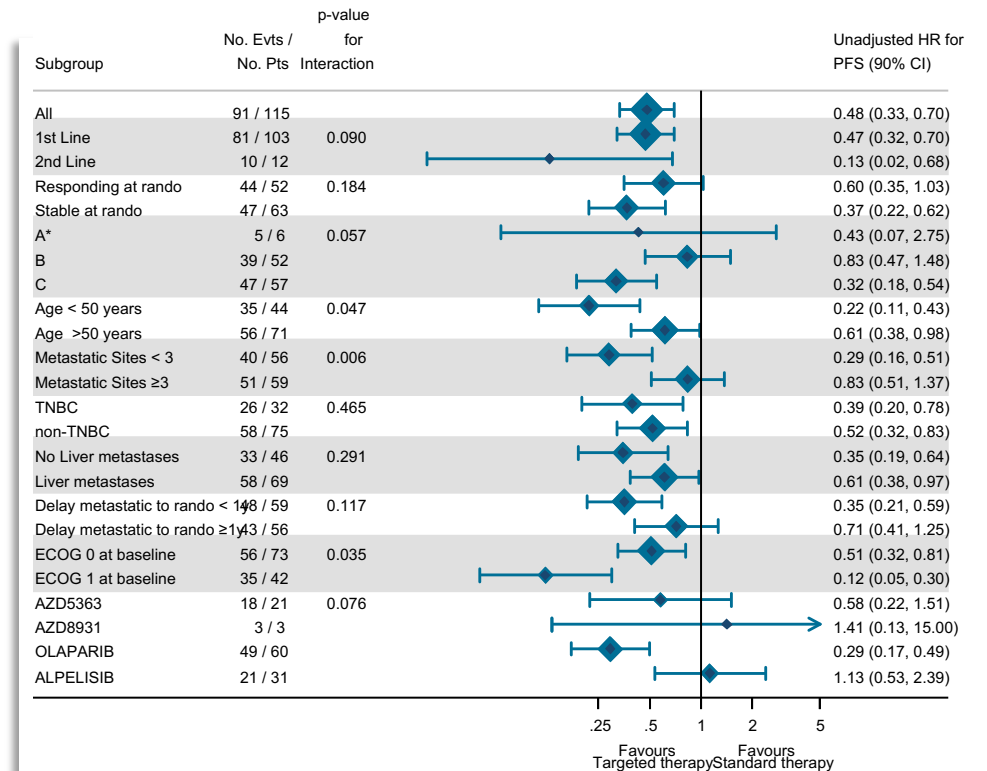
- **Keynote-355¹** : actualisation et confirmation des résultats de SG : allongement (+6.9 mois) dans la population avec score CPS PD-L1 ≥ 10 % (SABCS 2021)
- **SAFIR2²** : bénéfice du traitement ciblé vs chimiothérapie dans la population avec anomalie ciblable ESCAT I/II (SABCS 2021)

SAFIR2 - anomalies ESCAT I/II



- **Pembrolizumab en L1 si CPS ≥ 10 %**
- **Sacituzumab govitécan en L2 et L3**

SAFIR2 - analyses de sous-groupes



D'après S. Delalogue, Villejuif

1. Cortes J, et al. Lancet. 2020;396:1817-1828. 2. André F, et al. SABCS 2021. Abstract GS1-10.



Cancers du sein non métastatiques



Cancers du sein non métastatiques à haut risque



Cancers à haut risque ➤ Définition anatomo-pathologique

- › Les TN et les HER2 sont le plus souvent à haut risque de récurrence (sauf les histologies particulières : adénoïde kystique, sécrétoire ...)
- › Dans les tumeurs lumineuses : critères histologiques et anatomopathologiques
 - › Taille tumorale et atteinte des ganglions
 - › Grade, embolies vasculaires péri-tumorales
- › IHC et expression des biomarqueurs, Ki67
 - › Seuil de 10% pour les RH en France, (1% aux Etats-Unis ¹)
 - › Ki67 : faible reproductibilité mais si > 30% résultat fiable ²

D'après L. Arnould, Dijon



12

Le statut HER2 doit être défini selon les recommandations du GEPFICS.

EXPERTS



Oui 100%

PUBLIC



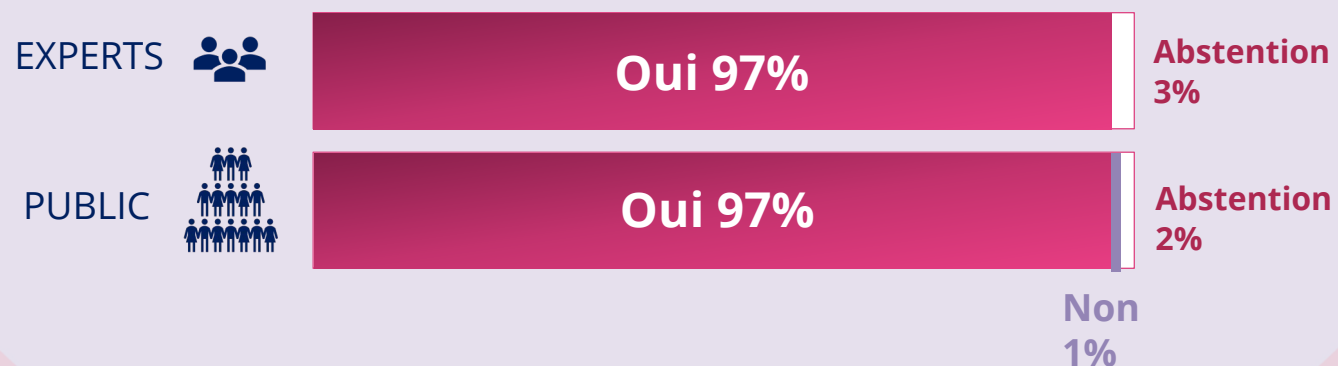
Oui 82%

Abstention
18%



13

**Le statut HER2 des cancers du sein HER2 négatif doit être précisé
(0, 1+, 2+, non amplifié).**





14

En cas de tumeur hétérogène concernant le statut HER2 en IHC, la tumeur est considérée HER2 positive s'il existe plus de 10% de cellules amplifiées dans une zone contiguë.





15

Il est nécessaire de poursuivre la recherche des micrométastases ganglionnaires pour évaluer le niveau de risque des cancers du sein.

EXPERTS



Oui 75%

Non
25%

PUBLIC



Oui 68%

Non 14%
Abstention 18%



16

Il est nécessaire de rapporter l'existence d'emboles lymphatiques pour caractériser le niveau de risque des cancers invasifs.

EXPERTS



Oui 80%

Non
20%

PUBLIC



Oui 87%

Abstention
13%



Cancers à haut risque ➤ Signatures génomiques

- › Les hauts risques (risque de métastases > 10% à 10 ans) sont définis par **la biologie et la masse tumorale** de façon complémentaire ^{1,2}
- › Le « **haut risque** » est une **définition d'appartenance à une population de mauvais pronostic et non une prédiction individuelle de bénéfice de la chimiothérapie**. Il faut différencier niveau de risque et niveau de bénéfice potentiel
- › Les tests génomiques ne permettent pas de savoir de façon fiable quelles patientes doivent poursuivre l'HT > 5 ans
- › Les tests génomiques ont été développés pour les cancers RH+ pour identifier les BAS risques ne bénéficiant pas de CT. Ces scores sont très valides avant la ménopause, moins valides avant.
- › **Nouveau = distinction décisionnelle avant/après la ménopause**
- › Après la ménopause : seules les femmes avec >4N+ ou 0-3N+ avec haut risque génomique bénéficient de la chimiothérapie adjuvante
- › Avant la ménopause (ou avant 50 ans)
 - › Si N0, les risques intermédiaires selon Oncotype, et les bas risques selon Mammaprint bénéficient de la CT adjuvante
 - › Et si 1-3 N+ toutes les patientes bénéficient de la chimiothérapie en bénéfice RELATIF
- › Les tests peuvent identifier des populations à risque résiduel malgré traitement optimal: l'étude UNIRAD a confirmé la forte valeur pronostique du score Epclin dans une population à haut risque clinique traitée par chimiothérapie adjuvante ³

1. Pan H, et al. N Engl J Med. 2017;377(19):1836-46. 2. Liu MC, et al. NPJ Breast Cancer. 2016;2:15023. 3. Bachelot T, et al. ESMO Plenary. 2021.

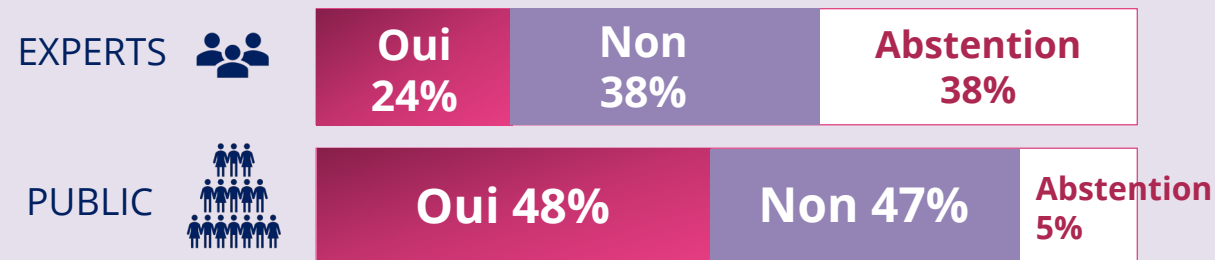
D'après S. Delaloge, Villejuif



CANCERS DU SEIN PRÉCOCES RH POSITIFS ET HER2 NÉGATIFS DE PRONOSTIC INCERTAIN OU DÉFAVORABLE (1)

17

Les modalités de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers du sein RH+ lorsque celle-ci est indiquée (mauvais pronostic anatomoclinique et/ou signature) sont les mêmes que pour les cancers triples négatifs (en particulier dose-dense).





CANCERS DU SEIN PRÉCOCES RH POSITIFS ET HER2 NÉGATIFS DE PRONOSTIC INCERTAIN OU DÉFAVORABLE (2)

18

**La durée du traitement anti hormonal adjuvant est de 7 ans minimum
et de 10 ans maximum pour les patientes pN+.**

EXPERTS



Oui 73%

Non
18%

Abstention
9%

PUBLIC



Oui 88%

Non
9%

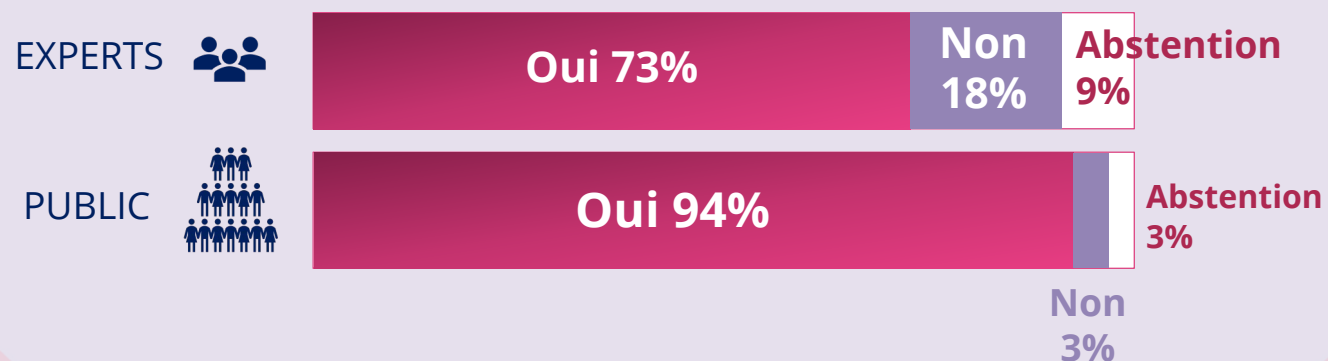
Abstention
3%



CANCERS DU SEIN PRÉCOCES RH POSITIFS ET HER2 NÉGATIFS DE PRONOSTIC INCERTAIN OU DÉFAVORABLE (3)

19

Pour les femmes non ménopausées au diagnostic, un traitement anti hormonal incluant un analogue de la LH-RH est préféré en cas de lésion pN+ et/ou indication de chimiothérapie.

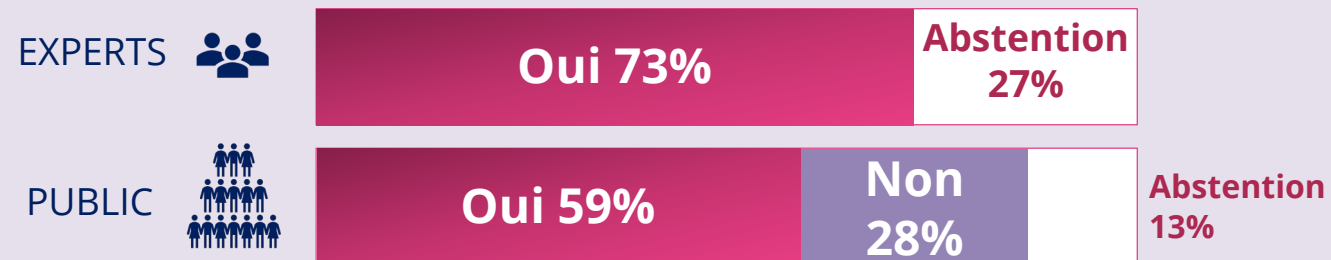




CANCERS DU SEIN PRÉCOCES RH POSITIFS ET HER2 NÉGATIFS DE PRONOSTIC INCERTAIN OU DÉFAVORABLE (4)

20

Pour les femmes ménopausées, un traitement antihormonal adjuvant incluant l'abémaciclib est souhaitable en cas de lésion pN2 ou pN1 avec grade III ou tumeur > 5cm.





Cancers à haut risque ➤ Critères d'imagerie

- › Il n'existe aucun critère (taille, aspect, multifocalité, perfusion, diffusion, rehaussement) spécifique de lésion à haut risque même si certains sont évocateurs; on ne fait jamais un diagnostic sur l'imagerie
- › Importance du contexte clinique et familial (statut axillaire peut être surestimé si vaccination récente)
- › Quand forte suspicion de malignité et probabilité élevée de CT néoadjuvante, anticiper le plus possible la prise en charge pour ne pas imposer plusieurs explorations à la patiente
 - › Biopsie adaptée
 - › Cibles multiples si nécessaires
 - › Macrobiopsies
 - › Ganglions
 - › Pose de clip de repérage
- › Intérêt pronostique de la TEP : très bonne valeur prédictive positive (VPN moins bonne); la SUV_{max} est corrélée au Ki67
- › Intelligence artificielle et radiomique : analyse de paramètres non visibles à l'œil nu. Beaucoup de travaux en cours ...

D'après L. Rotenberg, Neuilly sur Seine



Cancers à haut risque ➤ Prise en charge chirurgicale

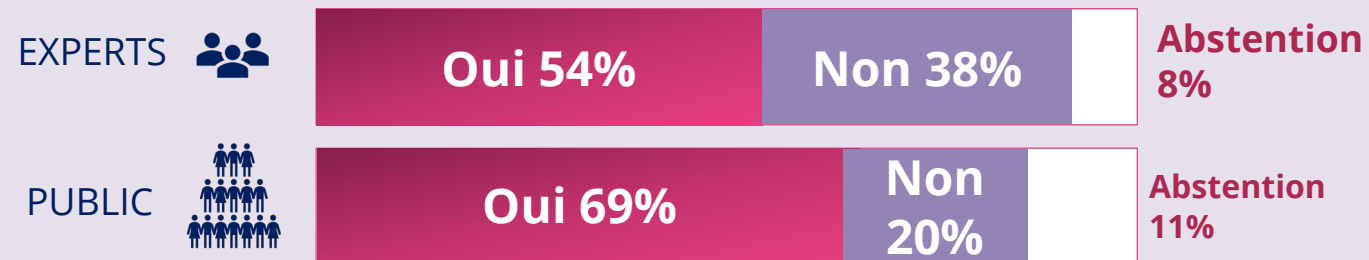
- › Objectifs de la chirurgie mammaire :
 - › Assurer la sécurité oncologique
 - › S'intégrer dans la séquence thérapeutique sans délai
 - › Préserver la qualité de vie
- › En cas d'indication de RT et/ou de CT, une reconstruction mammaire immédiate (RMI) peut être proposée (grade C). Le schéma inversé ne peut se concevoir que dans le cadre d'une étude clinique (limite = perte de l'information sur la pCR)
- › La CT néoadjuvante n'augmente pas de façon significative le taux de complications de la RMI
- › La RMI ne retarde pas l'administration de traitements adjuvants sauf si complications
 - › Facteurs de risque de complications liés à la patiente (tabac / IMC / volume mammaire / diabète) ou ATCD de radiothérapie adjuvante
- › La RT entraîne moins de complications en cas de RMI si réalisée avec lambeau autologue
- › La RMI permet d'améliorer la qualité de vie
- › Importance d'une prise en charge chirurgicale personnalisée, adaptée aux risques (oncologique, complications postopératoires, génétiques) et de la prise en compte des choix de la patiente

D'après C. Regis, Lille



21

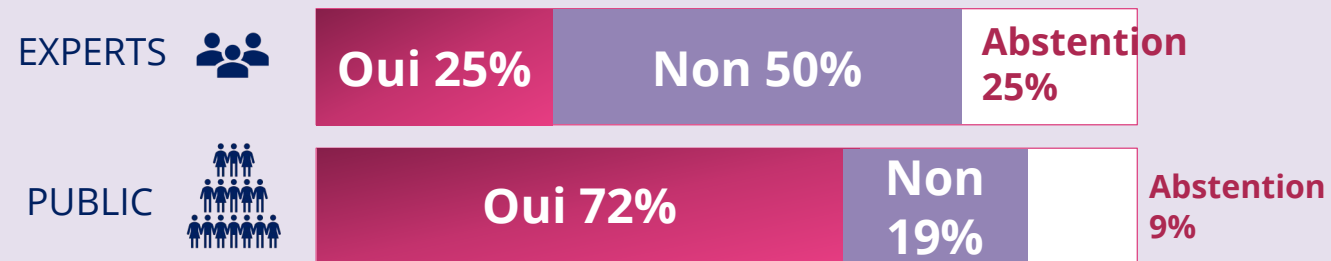
Les indications de ganglion sentinelle en situation (néo)adjuvante correspondent à la population T1-2, N0.





22

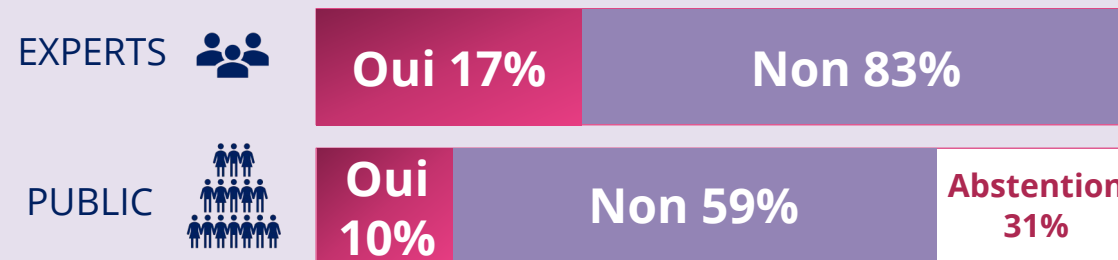
Les indications de curage axillaire après ganglion sentinelle en situation (néo)adjuvante correspondent à la population N+ (>2 ganglions positifs) avec traitement conservateur et absence de chimiothérapie.





23

Les indications de curage axillaire après ganglion sentinelle en situation (néo)adjuvante correspondent à la population N1mi après mastectomie.





Cancers à haut risque ➤ Modalités de radiothérapie

- › Utilité indiscutable de la RT dans les cancers N+ pour diminuer le taux de récurrence locorégionale et la survie spécifique
- › Nécessité de d'irradier les aires ganglionnaires (amélioration de la survie spécifique) ^{1,2}
 - › La chaîne mammaire interne doit être discutée au cas par cas selon le rapport bénéfice/risque
- › RT après pCR ? Actuellement oui
 - › Essai en cours NSABP B51/RTOG 1304³ et ALLIANCE
 - › Peu de données pour adapter la RT à la qualité de la réponse à la CT néoadjuvante
- › Capécitabine et RT : la capécitabine semble sensibiliser les cellules à la RT ⁴
 - › RT-capécitabine concomitante possible. Données rétrospectives montrant la faisabilité
- › RT associée au traitement anti HER2 : possible avec contraintes drastiques sur la dose recue par le cœur pour réduire le risque de toxicité cardiaque ⁵

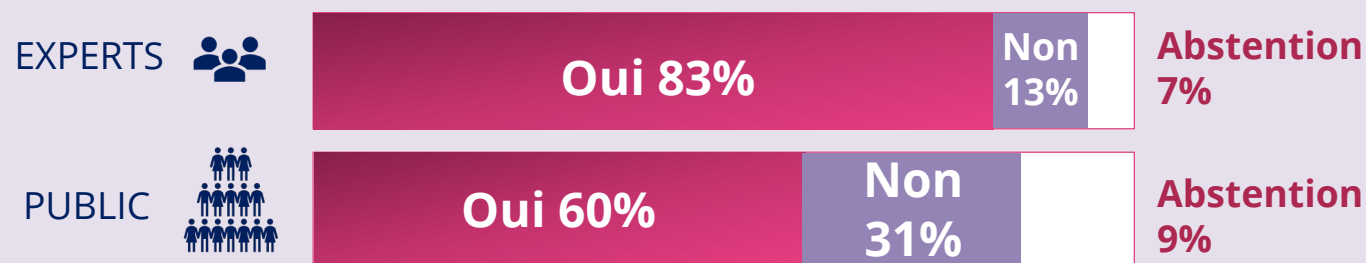
D'après C. Hennequin, Paris

1. Poortmans PM, et al. N Engl J Med. 2015;373(4):317-27. 2. Whelan TJ, et al. N Engl J Med. 2015;373(4):307-16. 3. Mamounas EP, et al. JCO. 2019;37(15_suppl):TPS600-TPS600. 4. Von Minckwitz G, et al. N Engl J Med. 2019;380(7):617-28. 5. Masuda N, et al. N Engl J Med. 2017;376(22):2147-59.



24

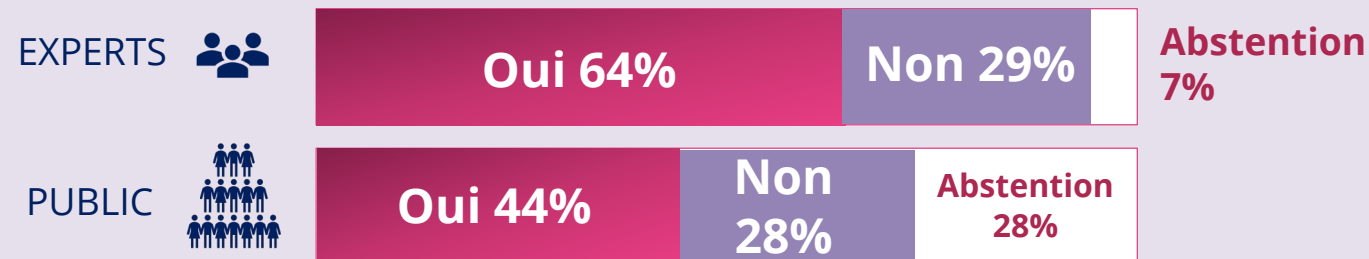
Après tumorectomie pour cancer du sein invasif, les schémas hypofractionnés sont le traitement de référence.





25

Après mastectomie pour un cancer du sein, les schémas hypofractionnés sont à privilégier.





26

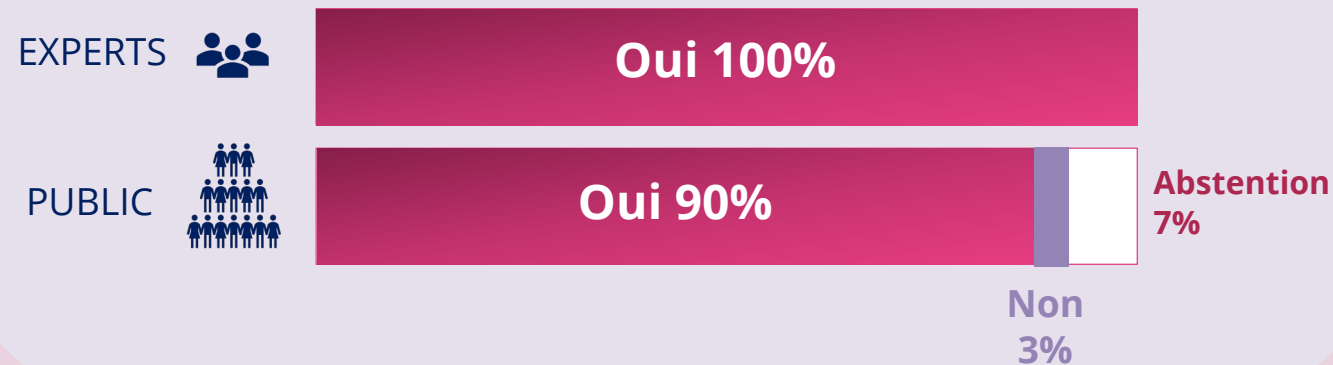
Après chirurgie d'un cancer du sein et en cas d'indication de radiothérapie adjuvante, parmi les schémas hypofractionnés le schéma anglais 26 Gy en 5 fractions (Fast-forward) peut être considéré comme une option.





27

La radiothérapie de la chaîne mammaire interne n'est pas indiquée en cas de cancer pN0 et développé aux dépens des quadrants externes.





28

La radiothérapie de la chaîne mammaire interne n'est pas systématique en cas de cancer pN+.





29

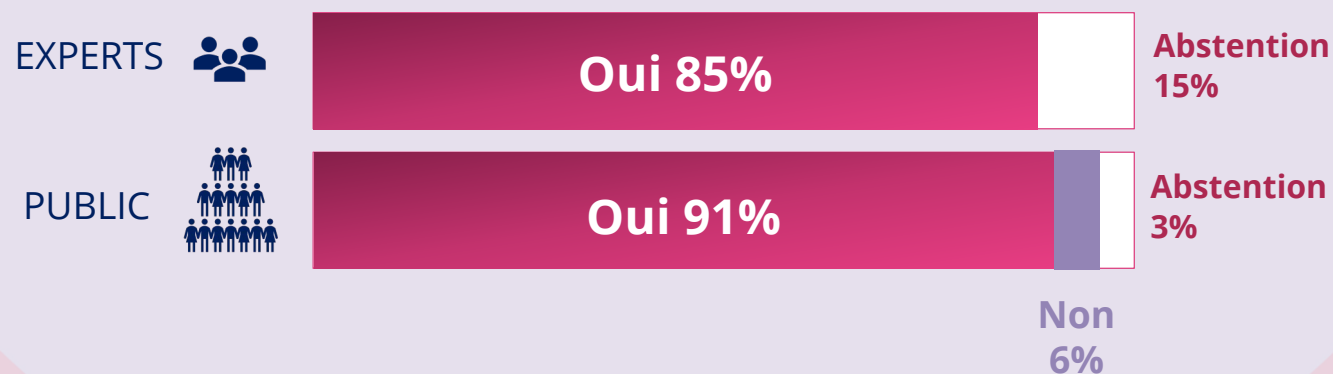
La radiothérapie de la chaîne mammaire interne n'est pas systématique en cas de cancer développé aux dépens des quadrants internes.





30

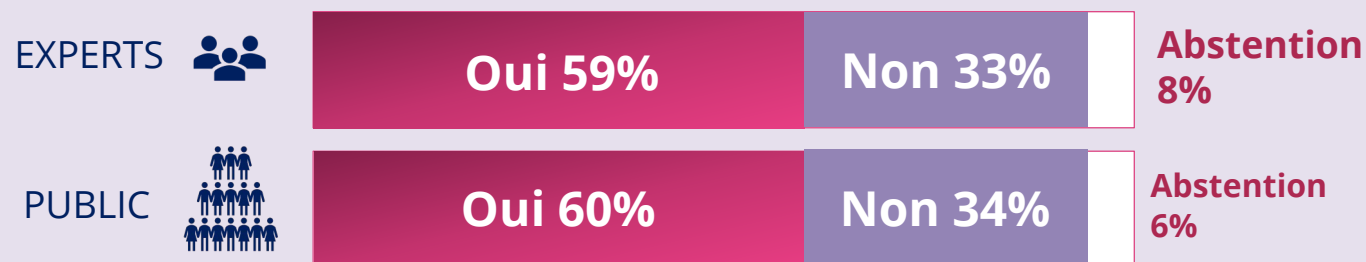
L'administration de la capécitabine en situation adjuvante est possible pendant la radiothérapie.





31

Un testing moléculaire germlinal BRCA 1/2 en circuit rapide est indiqué pour tous les cancers du sein triple négatifs en situation (néo)adjuvante.

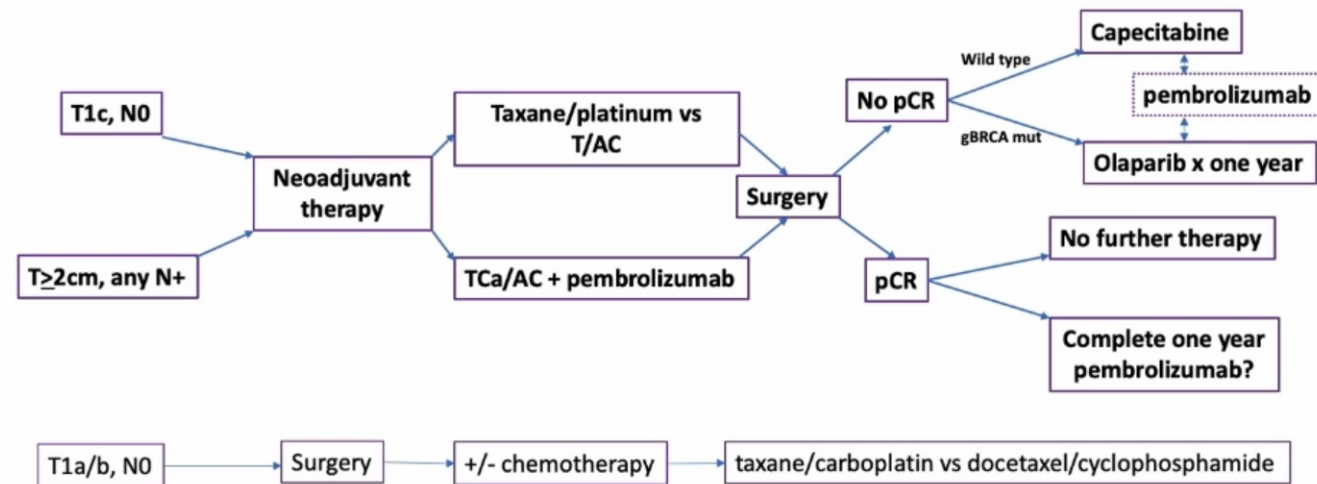


Cancers à haut risque ➤ Stratégies néoadjuvantes selon la biologie

› Cancers TN

- › **Etude BRIGHTNESS¹** : amélioration de 11% de la survie sans évènement par l'addition de carboplatine (mais pas de bénéfice du véliparib) : on doit proposer du platine dans la CT néoadjuvante
- › **Etude KEYNOTE-522²** : pembrolizumab néoadjuvant et adjuvant : amélioration du taux de pCR, de la survie sans évènement et de la survie sans maladie

Roadmap for Early TNBC



Ongoing Trials: Tailoring neoadjuvant therapy to response; optimizing post-neoadjuvant therapy – ADCs, checkpoint inhibitor?

AC: anthracycline/cyclophosphamide; Ca: carboplatin

gBRCA mutation: neoadjuvant PARP inhibitors?

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact hope.rugo@ucsf.edu for permission to reprint and/or distribute.

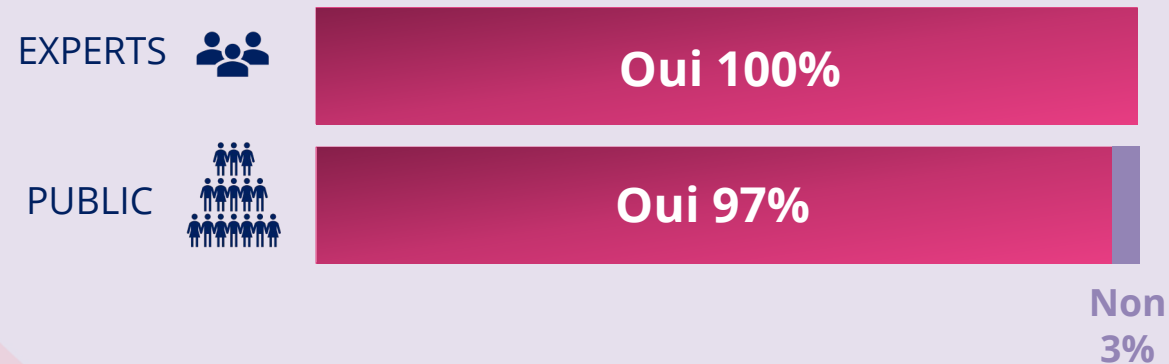
Rugo

D'après V. Diéras, Rennes



32

En dehors d'une contre-indication à la chimiothérapie, toute patiente ayant un cancer du sein triple négatif ≥ 2 cm et/ou un envahissement ganglionnaire, doit se voir proposer un traitement néoadjuvant.





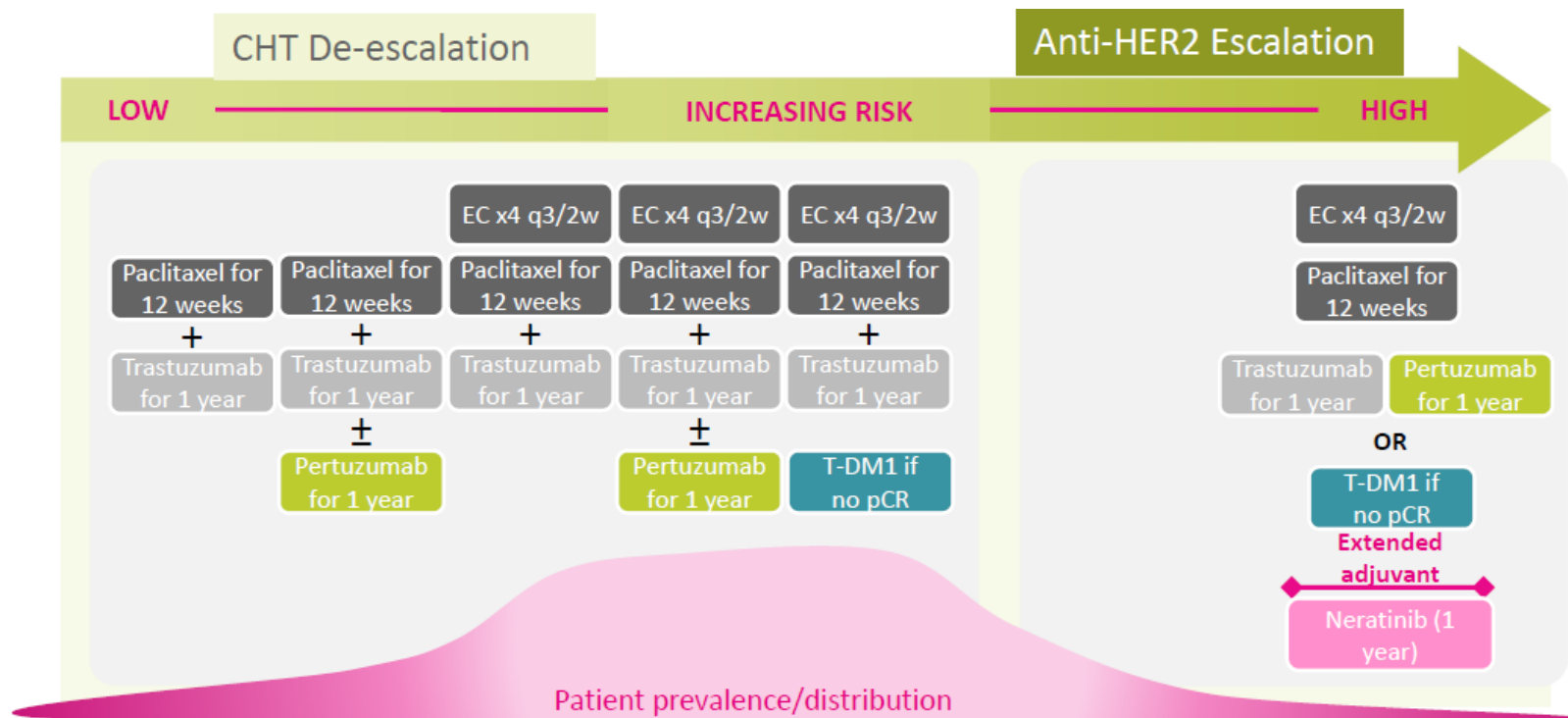
33

Le schéma optimal de traitement en situation néoadjuvante est le schéma de l'étude Keynote-522.



Cancers à haut risque ➤ Stratégies néoadjuvantes selon la biologie

- › Cancers HER2 positif
 - › Pas de biomarqueur utilisable au delà de HER2
 - › Si expression des RH, possibilité de cibler plusieurs voies
 - › Si traitement avec double blocage, la chimiothérapie préalable avec une anthracycline est une option



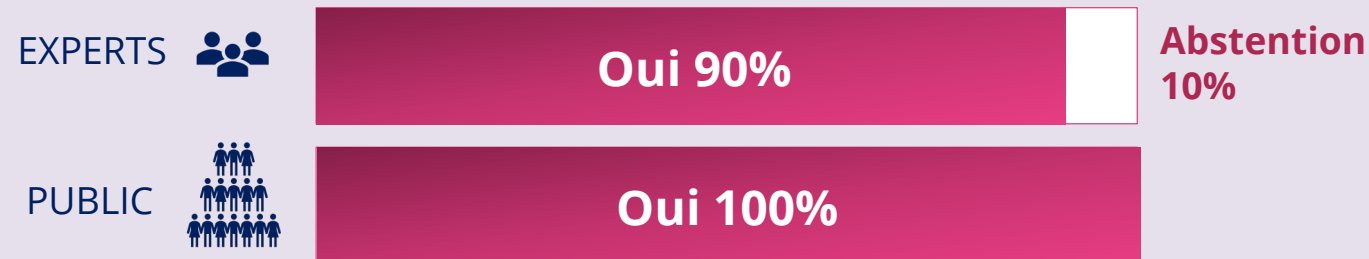
S Loibl ESMO Breast 2021

D'après V. Diéras, Rennes



34

En dehors d'une contre-indication à la chimiothérapie, toute patiente ayant un cancer du sein HER2 positif ≥ 2 cm et/ou un envahissement ganglionnaire, doit se voir proposer un traitement néoadjuvant.





35

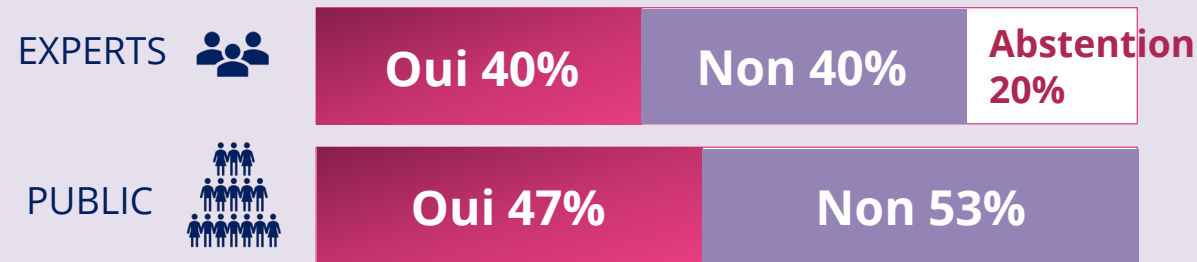
En dehors d'une contre-indication, le traitement anti-HER2 optimal en situation néoadjuvante pour un cancer du sein HER2 positif N+ devrait comporter un double blocage par trastuzumab et pertuzumab.





36

En situation néoadjuvante ou adjuvante, pour tout cancer HER2 positif $\geq T2$ ou pT2 et/ou $\geq N1$ ou pN1, l'utilisation des anthracyclines est optionnelle





Cancers à haut risque ➤ Stratégies néo-adjuvantes selon la biologie

› **Cancers RH+**

- › Taux de pCR faibles après CT mais la réponse à l'HT néoadjuvante est pronostique
- › Les signatures génomiques prédisent la réponse à la CT néoadjuvante
- › Etude NeoPAL¹ létrozole + palbociclib vs CT en néoadjuvant dans le cancer du sein luminal A N+ ou luminal B
 - › Pas de différence de RCB 0-1 à la chirurgie (critère principal)
 - › Pas de différence de survie
 - › Mais approche non encore validée hors essais cliniques

D'après V. Diéras, Rennes

1. Delaloge S, et al. European Journal of Cancer. 2022



Cancers à haut risque ➤ Stratégies néo-adjuvantes selon la biologie

- ➔ Stratégie néoadjuvante : meilleur modèle d'évaluation de la sensibilité des traitements
 - Impact des traitements sur la biologie tumorale
- ➔ Indications bien définies pour TN et HER2 positif (tumeurs > T1 et / ou N+)
 - Inhibiteurs de PARP dans les cancers TN et mutés BRCA: résultats positifs essai OLYMPIA olaparib en adjuvant
 - Faut-il une approche différentielle pour cancers HER2 « enriched » plus sensibles à l'addiction oncogénique, donc aux anti HER2 et souvent RH- par rapport aux cancers HER2+ RH+ ? Essais en cours
- ➔ RH+ HER2-
 - Caractérisation des hauts risques / éviter surtraitement par CT
 - Approche par hormonothérapie néoadjuvante + iCDK4/6 : essais cliniques en cours
- ➔ Perspectives
 - Intégration sous-groupes moléculaires / signatures génomiques et autres biomarqueurs
- ➔ Essais cliniques à privilégier

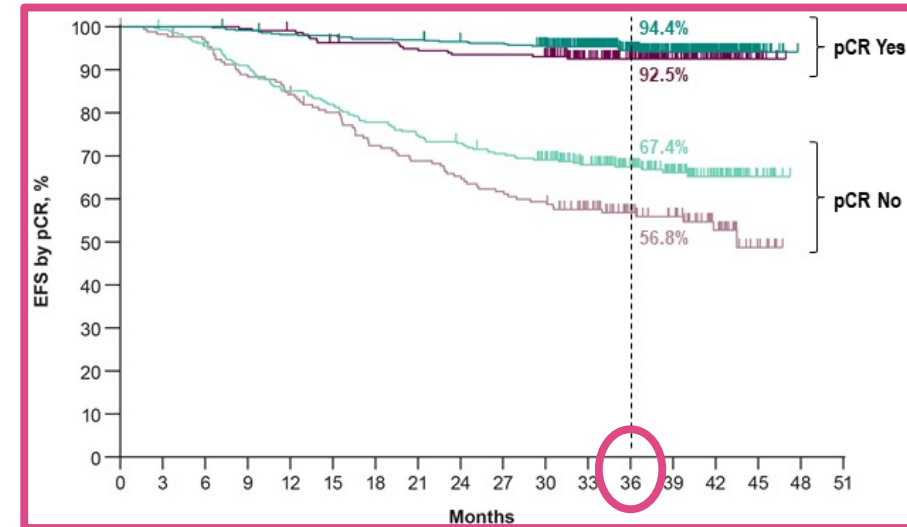
D'après V. Diéras, Rennes



Cancers à haut risque ➤ Stratégies adjuvantes, post néo-adjuvante

- › Faut-il désescalader le traitement systémique en cas de RCB 0 ?
 - › Il y a un risque de rechute même si pCR
 - › Pas de désescalade dans les RH+/HER2- ni dans les TN; 12 mois de trastuzumab reste la règle dans les HER2 positif

Etude KEYNOTE-522
CT + pembrolizumab néoadjuvant
puis pembrolizumab adjuvant vs placebo



- › Faut-il permuter le traitement systémique en cas de non-pCR ?
 - › Pour les HER2 positif, utilisation d'un ITK (nélatinib) ?
 - › Pour les RH+, utilisation d'un inhibiteur de CDK4/6 (abémaciclib ¹) ?, d'un inhibiteur de PARP (olaparib ²)? Pour iPARP, il faut gBRCA et grosse tumeur non pCR (CPS+EG≥3)

1. O'Shaughnessy, et al. Annals of Oncology. 2021;32(12):1646-9. 2. Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021;384(25):2394-405.



Cancers à haut risque ➤ Stratégies adjuvantes, post néo-adjuvante

- › Faut-il intensifier le traitement systémique en cas de « chimiorésistance » ?
 - › Oui en général, le traitement adjuvant doit être adapté à la maladie résiduelle intramammaire
 - › Pour les cancers RH+/HER2- : HT intensifiée (plus de 5 ans / agonistes + IA / abémaciclib ? / olaparib pour les BRCA muté), CT dans certains cas
 - › Pour les cancers HER2 positif : T-DM1
 - › Pour les cancers TN capécitabine (et non platine en cas de CT¹ ou olaparib)
 - › Poursuite du pembrolizumab si initié en néo-adjuvant
 - › Intégration de l'olaparib si BRCA muté
 - › Capécitabine dans les autres cas
- › Faut-il reconsidérer la biologie tumorale sous traitement ?
 - › En cas de modification de la biologie tumorale sous traitement, discussion de RCP au cas par cas (e.g. un résidu tumoral TN avec une biopsie initiale RH+)
- › Le TEP/scan d'évaluation précoce en cours de traitement néo-adjuvant prédit la probabilité de PCR mais l'utilité clinique n'a pas été démontrée

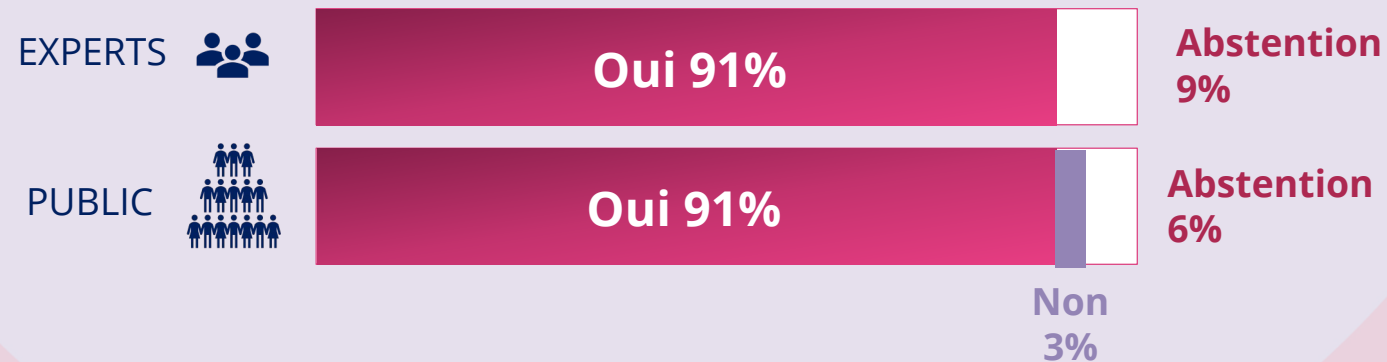
1. Mayer IA, et al. JCO. 2021;39(15):605-605.

D'après O. Trédan, Lyon



37

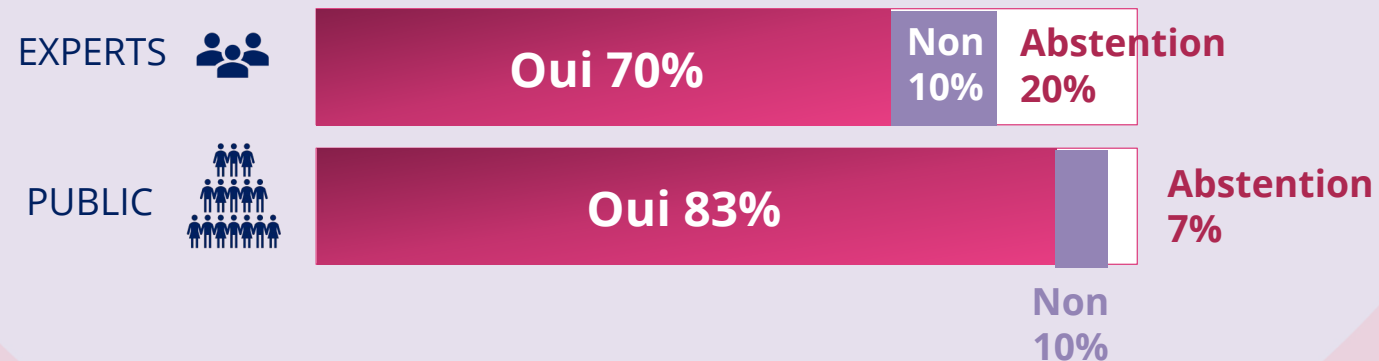
En cas de maladie résiduelle invasive après chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein triple négatif, le traitement optimal adjuvant dépend de la pCR et du statut *BRCA1/2 muté*.





38

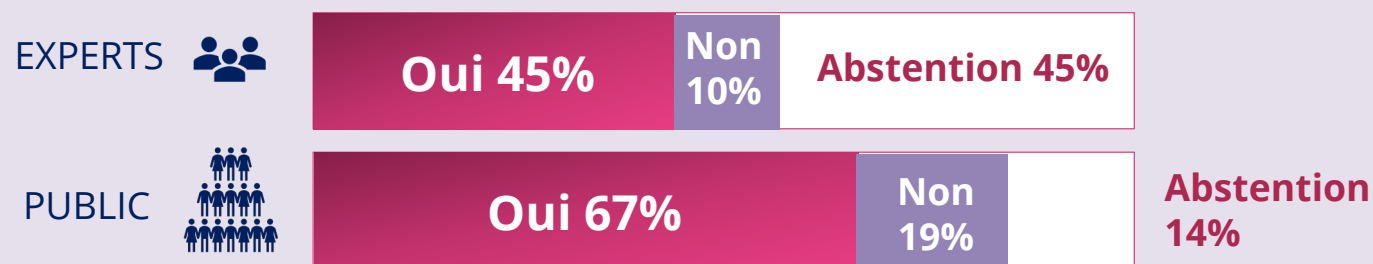
En cas de pCR après traitement néoadjuvant selon le schéma Keynote-522, le traitement adjuvant est le pembrolizumab.





39

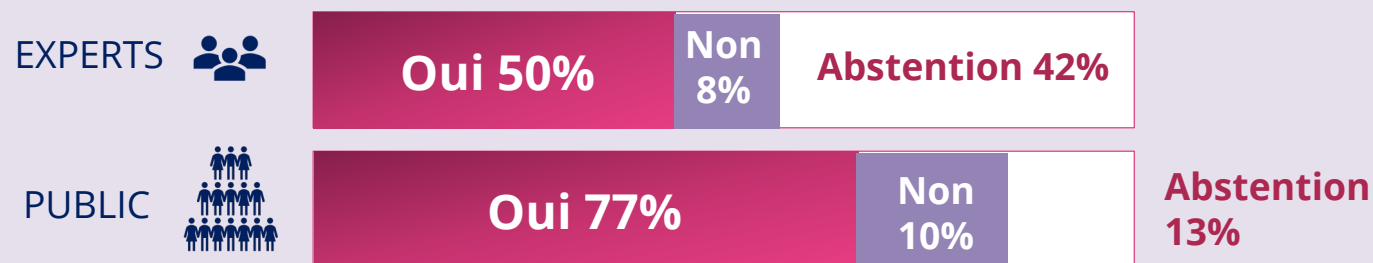
En l'absence de pCR après traitement néoadjuvant selon le schéma keynote-522, le traitement adjuvant est le pembrolizumab en l'absence de BRCAmut.





40

En l'absence de pCR après traitement néoadjuvant selon le schéma Keynote-522, le traitement adjuvant est le pembrolizumab ou l'olaparib en cas de *BRCAmut*.





41

En l'absence de pCR, après traitement néoajuvant selon le schéma Keynote-522, la capécitabine est une option de traitement adjuvant si il n'y a pas d'indication retenue pour le pembrolizumab ou l'olaparib.





42

En situation adjuvante pour un cancer du sein BRCA muté pN+, il existe une indication de traitement adjuvant par olaparib selon les modalités de l'étude Olympica.

EXPERTS



Oui 100%

PUBLIC

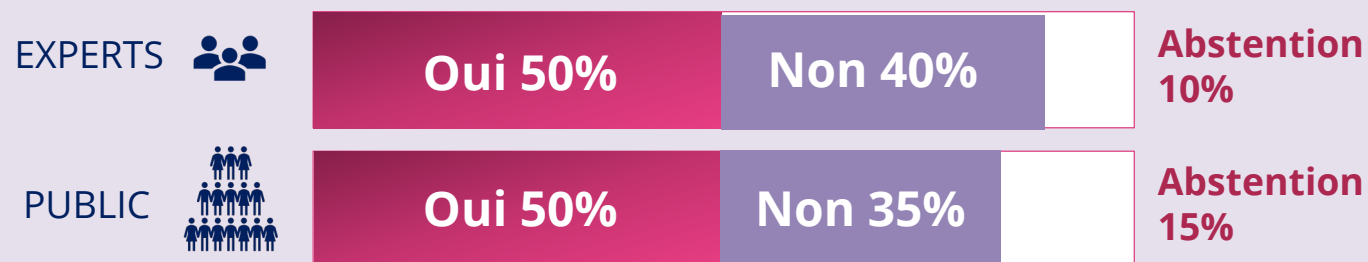


Oui 100%



43

En cas de pCR après traitement néoadjuvant pour un cancer du sein HER2 positif, le traitement adjuvant anti-HER2 devrait être un double blocage si le stade initial de la maladie était N+.





44

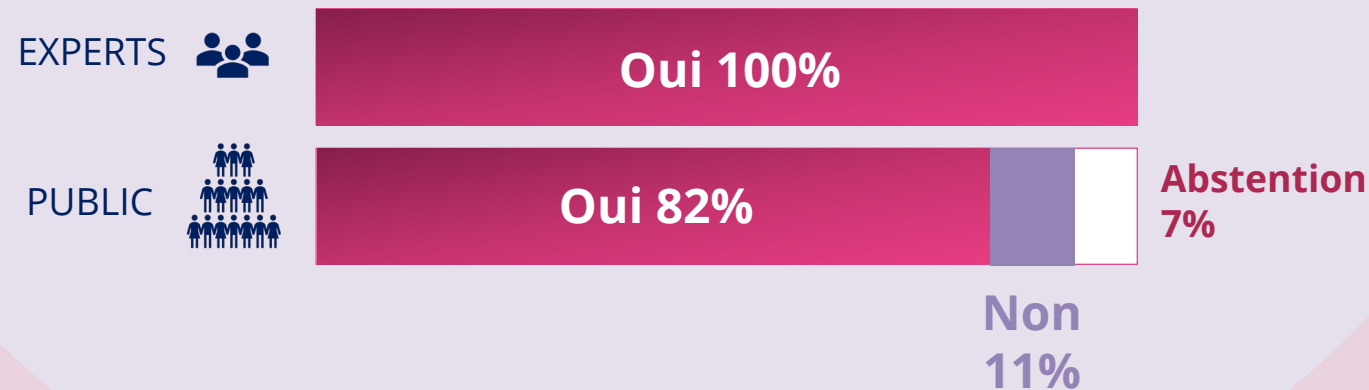
En cas de pCR après traitement néoadjuvant pour un cancer du sein HER2 positif, le traitement adjuvant anti-HER2 doit être trastuzumab seul si le stade initial de la maladie était N0.





45

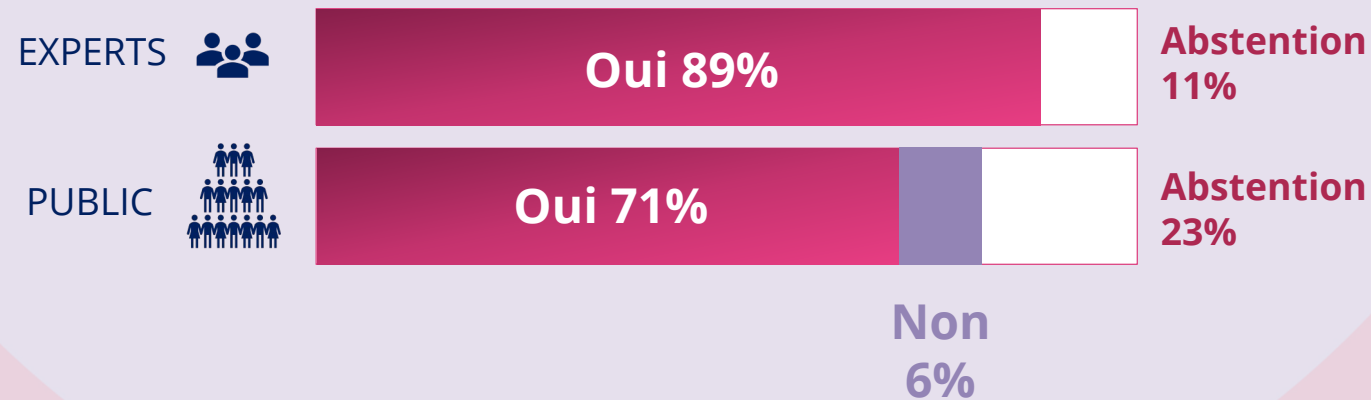
En cas de traitement adjuvant, sans traitement néoadjuvant pour un cancer du sein HER2 positif, le traitement adjuvant anti-HER2 devrait être l'association trastuzumab-pertuzumab si le stade initial de la maladie est pN+.





46

En cas de traitement adjuvant, sans traitement néoadjuvant, pour un cancer du sein HER2 positif RH+ pN+, le traitement adjuvant anti-HER2 peut comporter, en prolongation d'un traitement par trastuzumab, en l'absence de pertuzumab, du nératinib.





Cancers du sein non métastatiques à bas risque

Cancers à bas risque ➤ Définitions anatomo-pathologiques

- › Bas risque au diagnostic : cancers avec marqueurs pronostiques favorables qui prédisent une issue favorable indépendamment du traitement
- › Bas risque au diagnostic : paramètres clinico-pathologiques

Type histologique

- Luminal A
 - Tubuleux
 - Cribriforme
 - Mucineux
- Triple négatifs
 - Carcinome de type salivaire
 - Cystadénome mucineux
 - Carcinome métaplasique de bas grade
- Autres types
 - Grade I et Ki67 bas

Facteur important : absence d'embole

TNM

- pT1a?, pT1
- pN0
- pN1 (mi)

Idées reçues

- Les pT1, pN0 ou pN1(mi) sont de bon pronostic
- Les tumeurs lumineuses A like sont de bon pronostic
- Les tumeurs lumineuses B like sont de pronostic intermédiaire
- Les tumeurs basal-like sont de mauvais pronostic
- Les tumeurs HER2 positives sont de bon pronostic (souvent présenté comme une bonne nouvelle ... ?!)

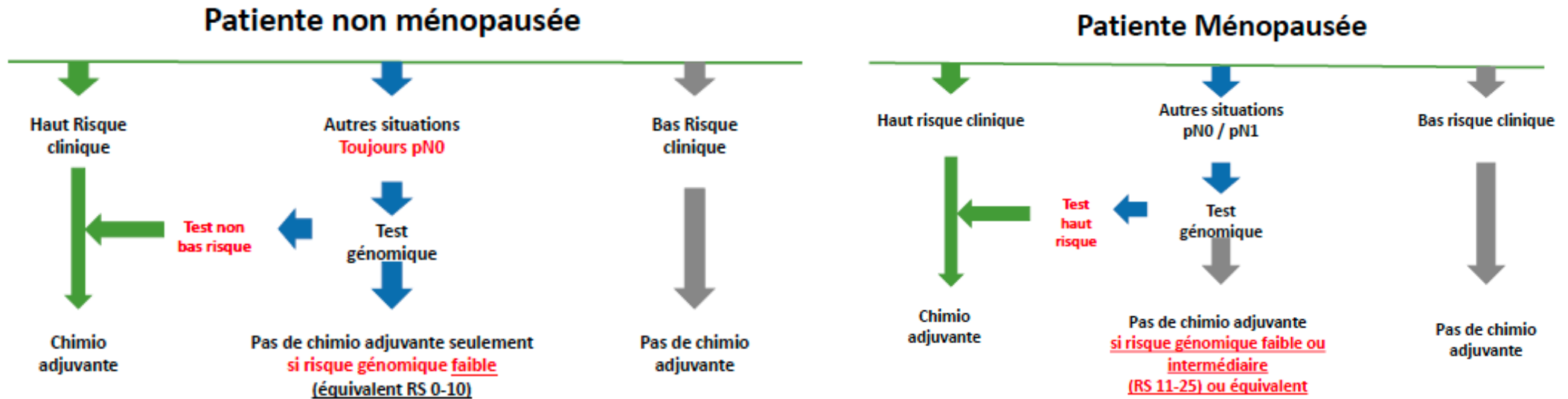


Cancers à bas risque ➤ Définitions anatomo-pathologiques

- › Acquisition d'un meilleur pronostic après traitement néoadjuvant
 - › pCR et RCB : bon pronostic pour les TN, HER2 positif et luminaux de grade 3
- › Différenciation apocrine : risque intermédiaire, controversé
- › TILs : bon pronostic mais pas reconnu comme étant d'utilité clinique (St Gallen 2021) . Essai clinique en cours pour cancers TN, patientes âgées
- › Ne pas faire de signatures moléculaires sur les types histologiques rares
- › Situations particulières
 - › Cancers pT1a non luminaux A-like
 - › Atteinte pN1 sans rupture capsulaire (place des signatures moléculaires pour les K luminaux de risque intermédiaire)

Cancers à bas risque ➤ Signatures génomiques

Indication des signatures génomiques cancers RH+/HER2-



Cancers à bas risque ➤ Signatures génomiques

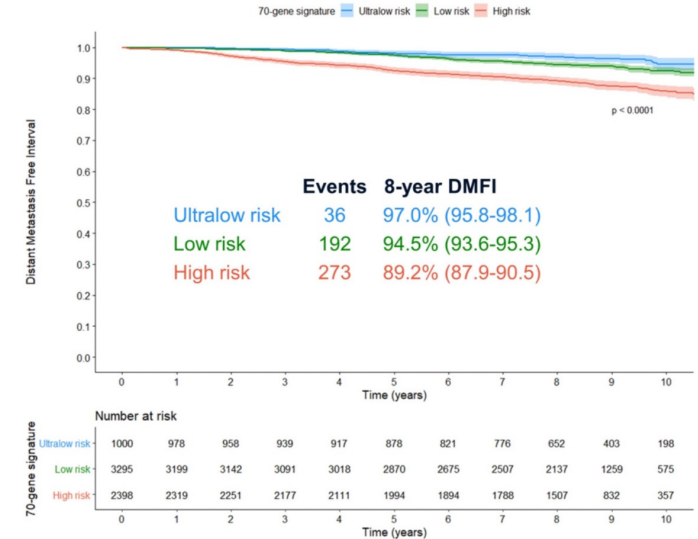
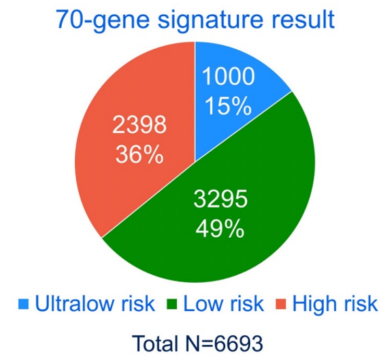
Étude **MINDACT**¹ : identification d'un sous-groupe à très faible risque selon la signature génomique

Caractéristiques

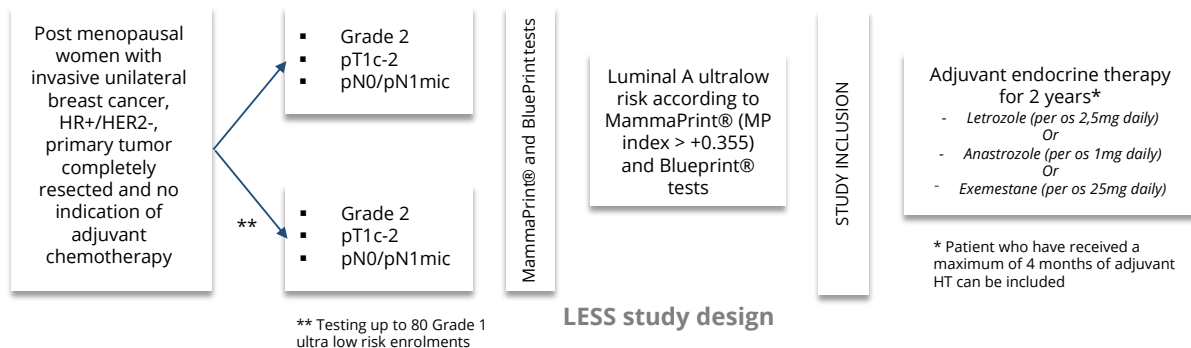
- › 67% > 50 ans
- › 80% N- et 81 % tumeur ≤ 2 cm
- › 96% grade 1 ou 2
- › 97% RH+/HER2-
- › 16% sans traitement adjuvant, 69% HT, 14% CT

Résultats

- › Très faible risque de métastases à distance (plus faible que pour faible risque)
- › Excellente survie spécifique
- › Est-ce que ce groupe « ultra bas risque » pourrait se passer d'HT ?



Étude LESS en cours



D'après J-Y. Pierga, Paris



Cancers à bas risque ➤ Critères d'imagerie

- › Pas de critères spécifiques pour les bas risques
- › Pas de critères d'imagerie pour identifier les carcinomes canaux *in situ*
- › Rôle du radiologue : éviter les faux négatifs en dépistage et éviter transformation bas risques en haut risques
 - › Tomosynthèse (non recommandée pour le dépistage organisé)
 - › Echographie (recommandée si seins denses et pour les ganglions)
 - › IRM (plutôt chez femmes à haut risque)
 - › Angio-mammographie
 - › Techniques de biopsie adéquates (micro/macrobiopsies sur lésion principale, lésions supplémentaires et ganglions)
 - › Intelligence artificielle ?
- › Réaliser un bilan complet sans perte de temps



Cancers à bas risque ➤ Prise en charge chirurgicale

- › Pas de prise en charge chirurgicale spécifique si cancer de bas risque
- › Biopsie du ganglion sentinelle : standard
- › Abstention chirurgicale axillaire est-elle possible ? Acceptable si risque N+ est < 10% : tumeurs T1a, échographie axillaire ± cytoponction/biopsie axillaire négative, carcinome tubuleux ou mucineux
- › Radiothérapie per-opératoire peut être envisagée après validation par une RCP préthérapeutique en cas de cancer du sein à bas risque chez des patientes informées par le niveau de preuve scientifique modéré et sélectionnées par l'âge et la faible taille tumorale

D'après E. Barranger, Nice



Cancers à bas risque ➤ Modalités de radiothérapie

- › Cancers canaux in situ à faible risque : ne pas omettre la RT après chirurgie conservatrice
 - › Risque de récurrence à 5-10 ans : 10 – 20%
 - › Etude de phase 3 en cours testant l'intérêt de la RT (ROMANCE ¹) ou la surveillance active dans les bas risques
- › Dans les carcinomes invasifs :
 - › hypofractionnement modéré devenu standard chez les femmes > 50 ans sans irradiation ganglionnaire
- › Irradiation partielle du sein
 - › Résultats discordants dans la littérature
 - › Possible dans une population sélectionnée selon les critères ASTRO/ESTRO
- › Réduire le risque des toxicités cardiaques : techniques alternatives (décubitus latéral, ventral, respiration bloquée...)

D'après Y. Kirova, Paris

1. Radiotherapy Omission in Low Risk Ductal in Situ Carcinoma Breast (ROMANCE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03878342

Cancers à bas risque ➤ Chez qui peut-on omettre le traitement adjuvant?

› Cancers TN

- › Omission possible de la CT adjuvante dans certains sous-types histologiques rares de bon pronostic: carcinome adénoïde kystique, carcinome sécrétant, carcinome métaplasique de bas grade (recommandations NCCN 2021)
- › Bon pronostic des tumeurs avec TILs élevés

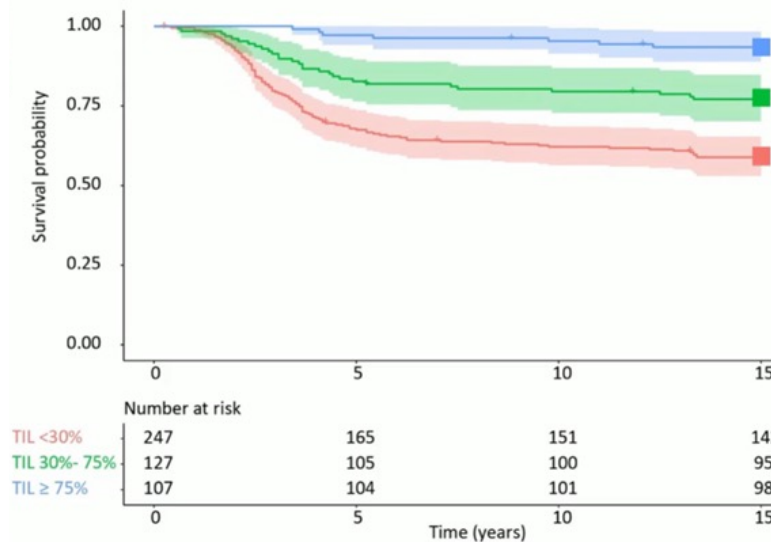
The summary outcomes of early-stage TNBC patients with and without chemotherapy according to the sTIL cut-off of 30%

	sTIL < 30%		sTIL ≥ 30%	
	Chemotherapy* N = 542	No chemotherapy N = 189	Chemotherapy* N = 213	No chemotherapy N = 74
5-year IDFS	81% (77-84%)	78.1% (72.7-83.3%)	88% (84-93%)	90.7% (84.4-95.6%)
5-year DDFS	87% (84-90%)	86.3% (82.0-90.8%)	93% (89-96%)	97.0% (92.9-100%)
5-year OS	95% (93-97%)	89.5% (85.4-93.0%)	99% (97-100%)	98.4% (95.2-100%)

* Lymph-node negative TNBC TxN0: T2 in 54% and T3 in 5.9%

When focusing on the T1-2, N0 subpopulation with at least 30% TILs (n=206): 3-year IDFS, DDFS, and OS were 93% (95% CI, 90% to 97%), 98% (95% CI, 95% to 100%), and 99% (95% CI, 98% to 100%), respectively.

Park et al. Ann Oncol 2019 ¹



	OS 15 years
sTILs < 30%	59% (53-65)
sTILs 30%-75%	76 % (69-84)
sTILs ≥ 75%	93% (88-98)

De Jong et al. ESMO 2020 ²

D'après J-S. Frenel, Nantes

Cancers à bas risque ➤ Chez qui peut-on omettre le traitement adjuvant?

› Cancers RH

- › Carcinomes tubuleux purs, mucineux purs, cribriformes, encapsulés, si de petite taille (jusqu'à 3 cm selon guidelines NCCN)

› Cancers de petite taille

- › Bon pronostic des tumeurs pT1aN0
- › Selon NCCN, les tumeurs TN pT1a $\leq 0,5$ cm, pN0, pas de critères d'omission pour les tumeurs HER2 positif

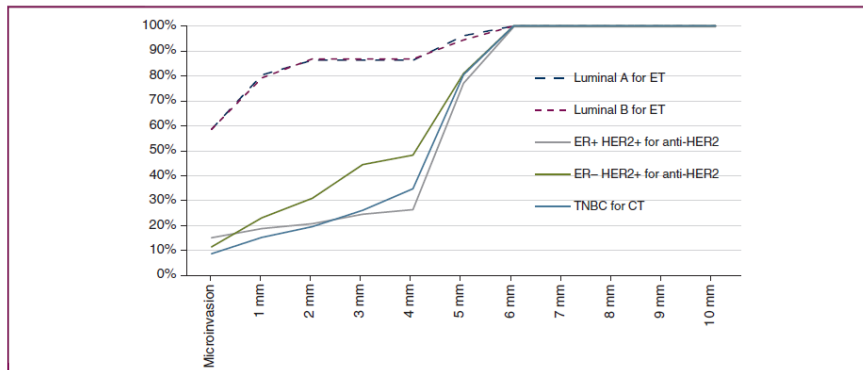


Figure 5. Size threshold for initiating systemic therapy by tumor type and treatment.

Seuil pour traitement adjuvant,
Saint Gallen 2021

- › Pas de recommandations actuellement pour omettre le traitement adjuvant sur le seul critère de la petite taille tumorale. Mais changement de paradigme car la qualité de vie est devenue un critère majeur, surtout dans les formes de bon pronostic avec espérance de vie très longue

Cancers à bas risque ➤ Stratégies adjuvantes, cancers triple négatifs

A. Critères essentiellement cliniques de bon pronostic

Patiente < 10-15 mm

Patiente > 10-15 mm et/ou N+

Chimiothérapie néo-adjuvante

Traitement classique

Sels de platine

Pembrolizumab : en attente

B. Critères essentiellement histo-pathologiques : pCR ou non ?

Patiente avec tumeur TN en pCR

Patiente avec tumeur TN en non pCR

Rien

Poursuite Pembrolizumab jusqu'à quand? (-)

Mutation BRCA ?

OUI

NON

Si mutation BRCA :
OLAPARIB ? dans le futur

OLAPARIB

1. Quid si pembrolizumab en néo-adj ?
2. Quid si sels de platine?

Pas de sels de platine de rattrapage

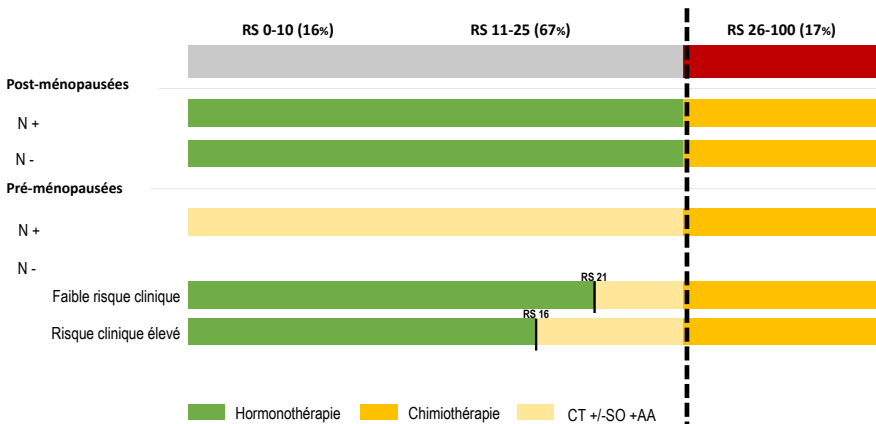
Pembrolizumab (+) en maintenance

Capécitabine
Quid si pembrolizumab en néo-adj ?

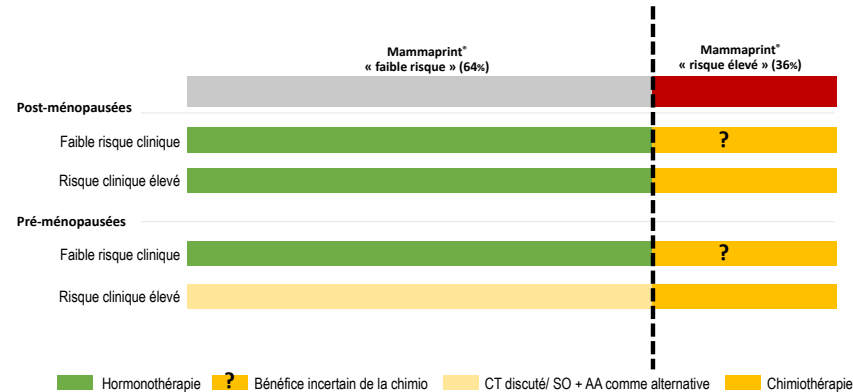
Cancers à bas risque ➤ Stratégies adjuvantes, cancers RH+

› Décision de CT selon les signatures moléculaires

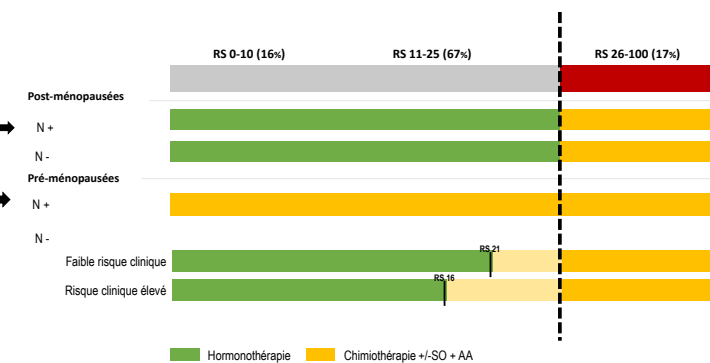
TAILORX



MINDACT



RX PONDER



› Suppression ovarienne en préménopause

- › Faible risque (sans CT) : tamoxifène seul
- › Risque modéré : SO +AA ou SO + tamoxifène
- › Haut risque (clinique et biologique) : SO + AA
- › Utilisation du score composite <https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>

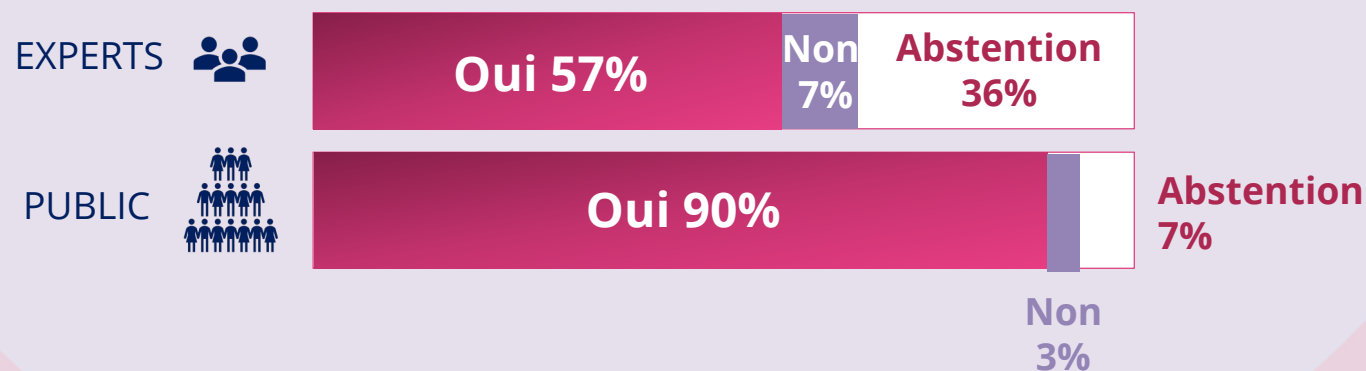
› Diminution de la durée d'HT ?

- › Bénéfice démontré de la poursuite de l'HT sur le risque de rechute mais il peut exister un groupe à risque ultra faible (étude LESS en cours)



47

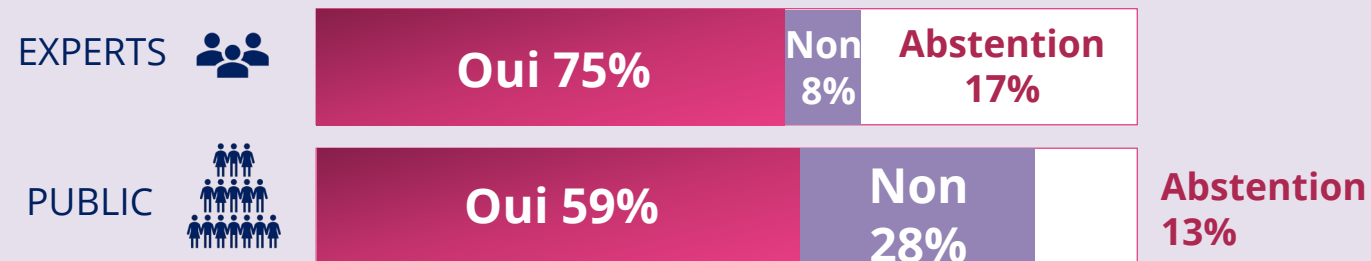
L'utilisation des signatures transcriptomiques est indiquée dans un objectif de désescalade thérapeutique (éviter la chimiothérapie adjuvante).





48

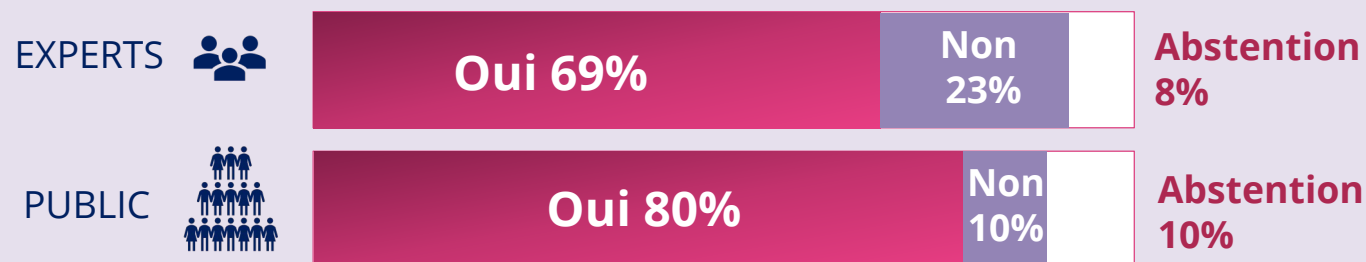
Les patientes ménopausées pour lesquelles une demande de test est possible sont toutes les patientes ayant un cancer pT1-pT3, pN0-pN1.





49

Les patientes non ménopausées pour lesquelles une demande de test est possible sont toutes les patientes ayant un cancer pT1-pT3, pN0.





50

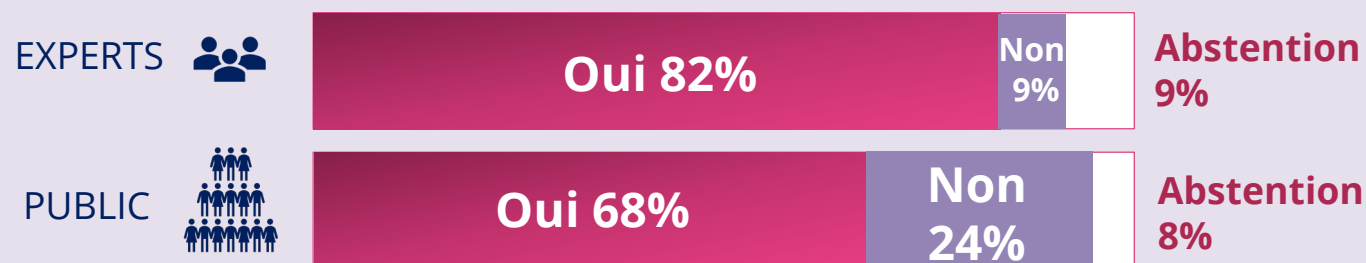
Seuls deux tests ont été validés de façon prospective et ont donc un niveau de preuve I (Mammaprint® et OncotypeDx®).





51

L'abstention du traitement antihormonal adjuvant est une option pour les cancers pT1a-pN0.





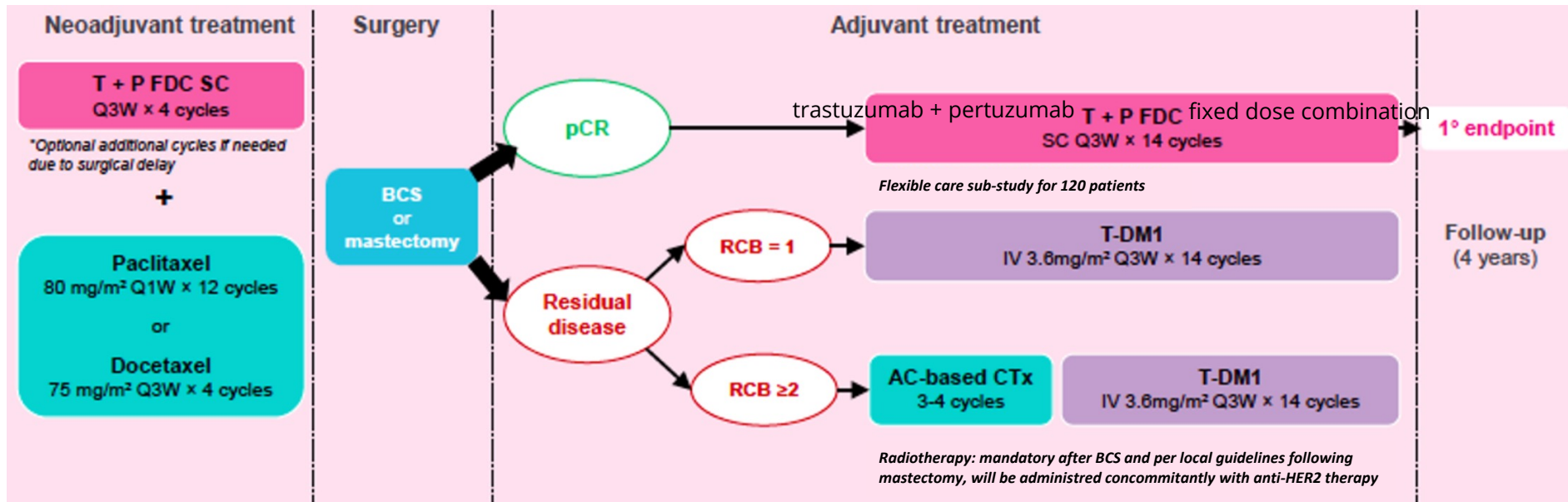
52

La durée recommandée du traitement anti hormonal adjuvant est de 5 ans minimum et de 7 ans maximum pour les patientes pN0.



Cancers à bas risque ➤ Stratégies adjuvantes, cancers HER2 positif

- › Protocole TOLANEY¹ paclitaxel + trastuzumab pour les pT1N0 (critère de bas risque = taille)
- › Diminution de la durée de traitement : méta-analyse²
- › Le standard reste 12 mois
 - › Mais résultats rassurants si on doit arrêter entre 6 et 12 mois, semble non inférieur
- › Désescalade avec un double blocage?
 - › Étude de phase II DECRESCENDO³ : tumeur ≥ 15 mm et ≤ 50 mm, N0. Inclusions en cours



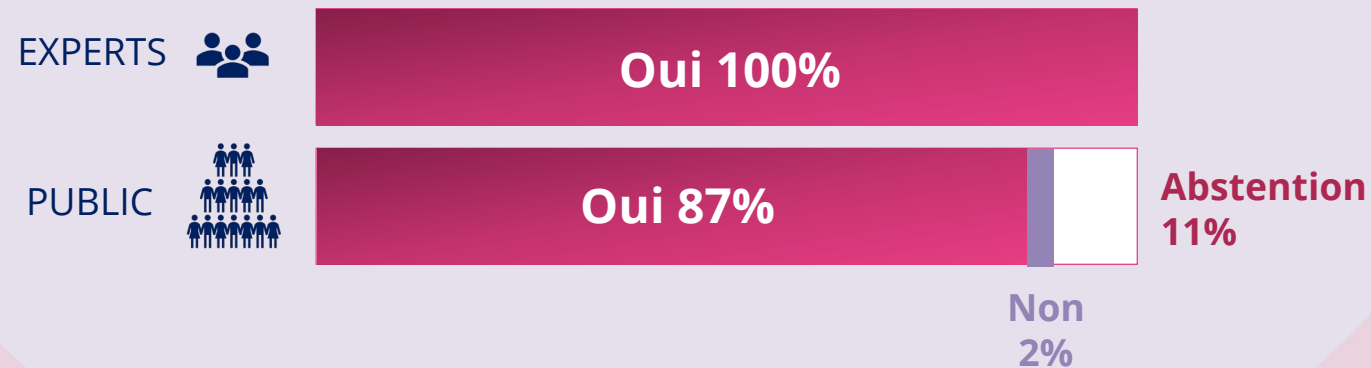


Cancers du sein métastatiques



53

Les RPC de Nice St Paul de Vence suivent les recommandations de l'ABC ESMO lorsqu'elles existent.





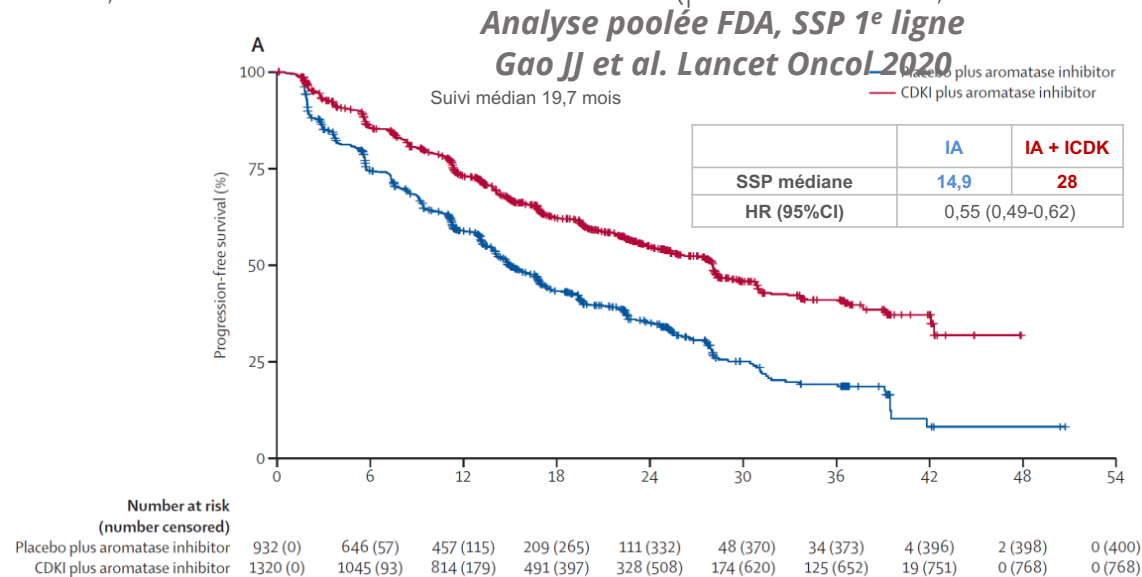
Cancers du sein métastatiques

RH positifs



Cancers du sein RH+ ➤ Inhibiteurs de CDK4/6 et survie globale

- › Chez les patientes en L2 métastatique ou avec rechute < 12 mois post fin HT adjuvante (hormonorésistantes), fulvestrant + iCDK4/6 allonge SSP et SG
 - › Etudes MONALEESA 3¹, MONARCH 2² et PALOMA 3³ : HR similaires pour les 3 études
 - › Dans les 2 premières, pas de CT préalable en phase M+, dans PALOMA 3 pas de bénéfice si CT préalable en phase M+
- › Chez les patientes naïves ou hormonosensibles (L1 métastatique), bénéfiques de iCDK4/6 + HT
 - › Etudes PALOMA 2⁴, MONARCH 3⁵, MONALEESA 2⁶, MONALEESA 3, MONALEESA 7 : amélioration SSP
 - › MONALEESA 2, MONALEESA 3, MONALEESA 7 : amélioration SG (pour les autres, données non rapportées)



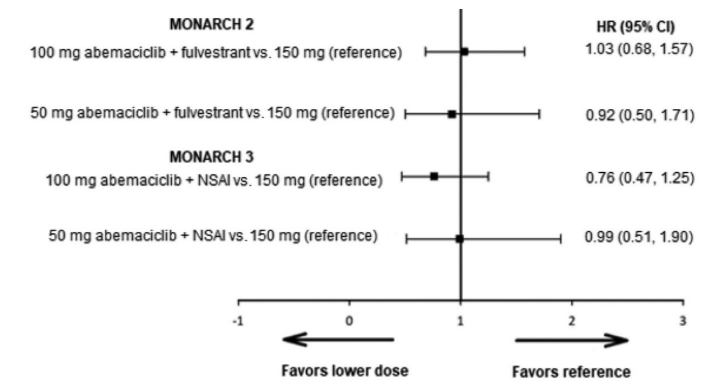
Pas d'étude randomisée comparant les différents iCDK4/6

D'après T. Petit, Strasbourg

1. Slamon DJ, et al. N Engl J Med. 2020;382(6):514-24. 2. Sledge GW, et al. JAMA Oncol. 2020;6(1):116. 3. Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-36. 4. Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-36. 5. Goetz MP, et al. JCO. 2017;35(32):3638-46. 6. Hortobagay GN, et al. Annals of Oncology. 2021;32(5): S1283-S1346. 7. Im S-A, et al. N Engl J Med. 2019;381(4):307-16.

Cancers du sein RH+ ➤ Inhibiteurs de CDK4/6 et survie globale

- › Association à administrer dès la 1^e ligne (recommandation ESMO 2021)
- › En L1, pas de différence de survie si iCDK4/6 associé à fulvestrant ou IA (étude PARSIFAL ¹)
 - › Préférer plutôt un IA
- › Bénéfices similaires chez les femmes âgées (mais un peu plus de toxicité)
 - › Toutes les femmes incluses dans les études étaient ménopausées, soit naturellement soit par suppression ovarienne
- › Corrélation entre bénéfice en survie et taux de réponse mais il y a des bénéfices même en l'absence de réponse tumorale
- › Maintien probable de l'efficacité si réduction posologique



Rugo HS et al. The Oncologist 2021 ²

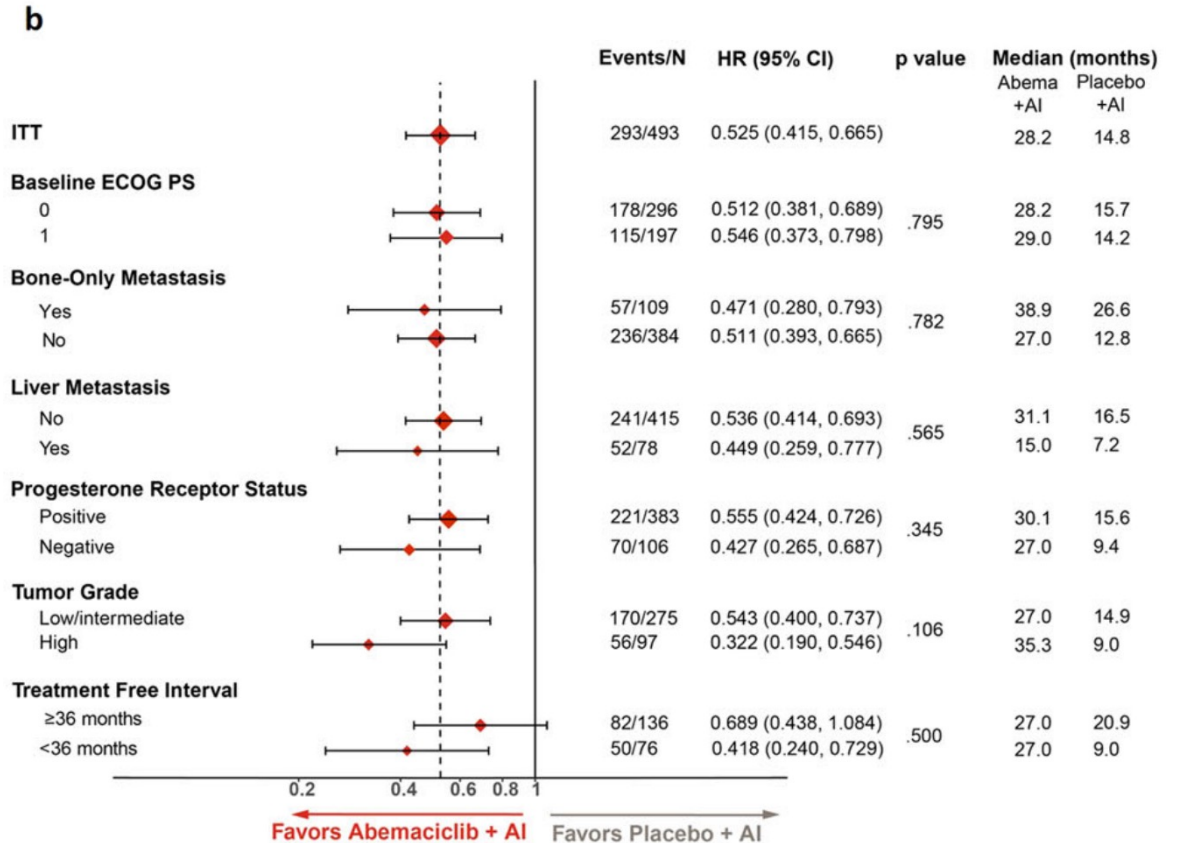
Cancers du sein RH+ ➤ Inhibiteurs de CDK4/6 et survie globale

- Efficacité quelles que soient les caractéristiques tumorales (notamment site des métastases)
- Efficacité dans tous les sous-types (**sauf basal like?**)

Subtype	Adjusted HR ^a	95% CI
Luminal A	0.77	0.60-0.99
Luminal B	0.63	0.46-0.88
HER2E	0.53	0.35-0.80
Basal-like	2.71	1.18-6.24

Carey LA et al. SABCS 2021

➔ En cas de mutation BRCA, privilégier HT + iCDK4/6 car amélioration démontrée de la survie globale **et** administrer iPARP en ligne ultérieure

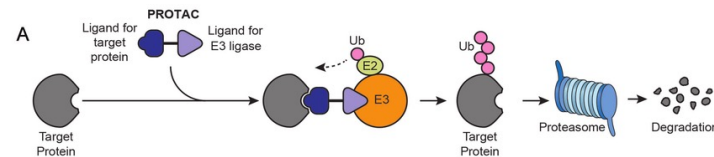
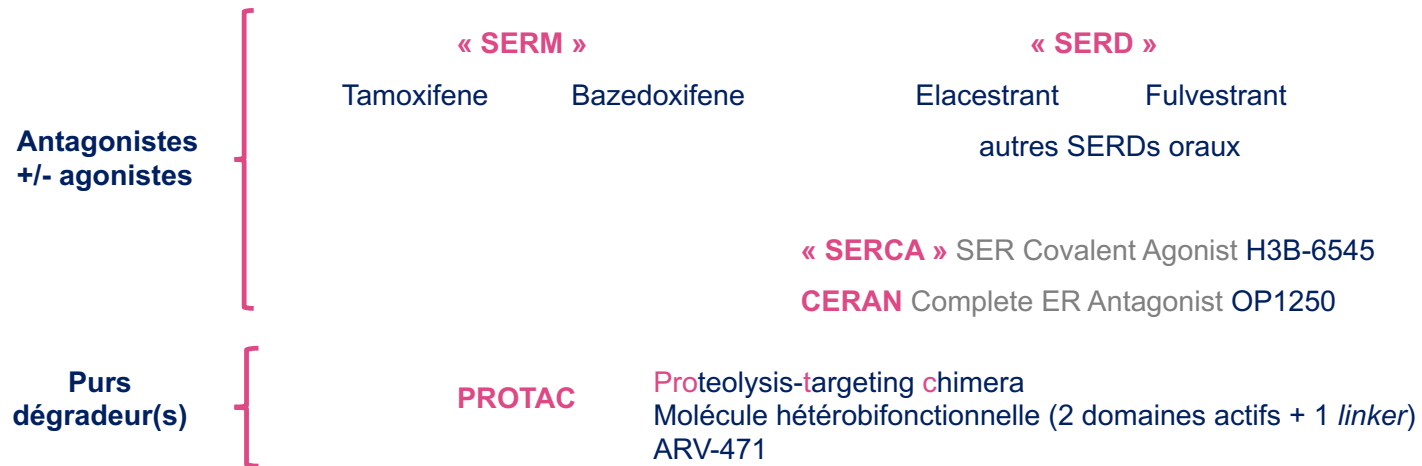


Temps jusqu'à la deuxième progression de la maladie – MONARCH-3 ¹.

1. Johnston S, et al. Npj Breast Cancer. 2021;7(1):80. 2. Carey L, et al. SABCS 2021. Abstract GS2-00.

Cancers du sein RH+ ➤ Les SERDs

- › Les SERDs agissent surtout en immobilisant le récepteur aux estrogènes (RE)
 - › La dégradation du RE, secondaire, est facultative pour l'efficacité
- › Classe hétérogène en termes d'impact fonctionnel
- › Plusieurs façons de cibler le RE

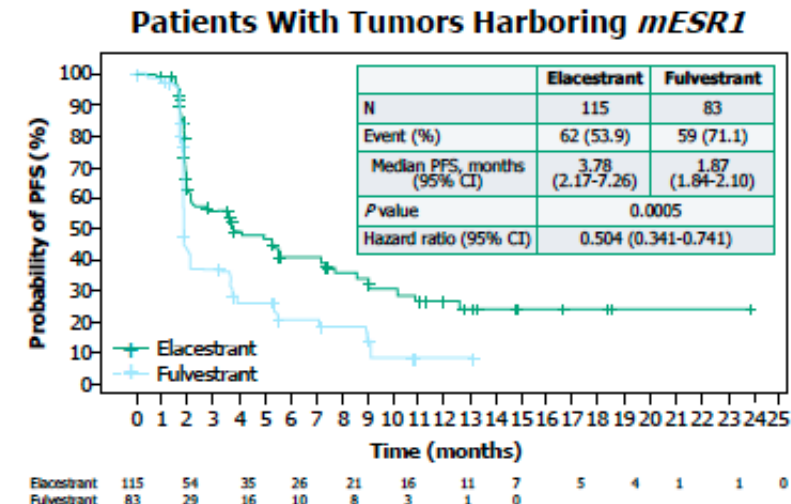
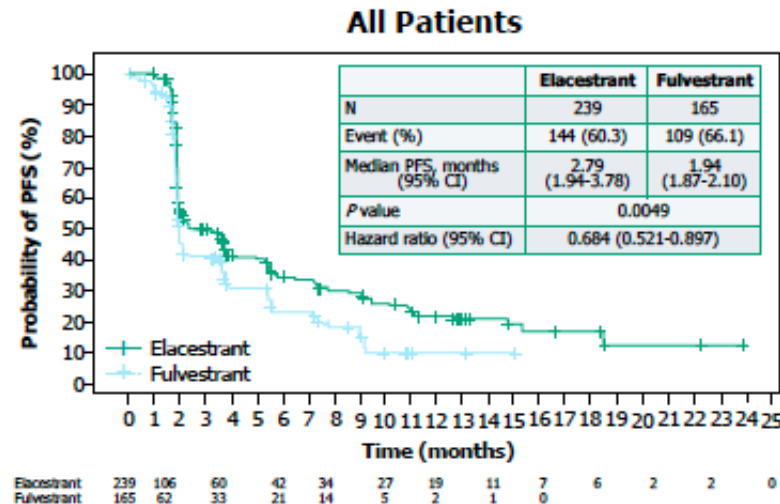


Cancers du sein RH+ ➤ Les SERDs

- Plusieurs essais en cours
- Elacestrant phase 1 ¹
 - Semble actif sur ESR1 muté ou WT
- ARV471 (PROTAC) phase 1 ²
 - 40 % de bénéfice clinique à 6 mois
- Giredestant coopERA ³
 - Réduction Ki67 à 2 semaines
- EMERALD ⁴: étude de phase 3 vs HT au choix de l'investigateur, progression après 1 ou 2 lignes d'HT, dont une avec iCDK4/6
 - Amélioration significative SSP
 - Données de SG immatures
 - Arrêts de traitement pour toxicité: 3,4 %
 - EIGs: 1,3 %

➔ Prometteurs mais place encore non définie

		2/3 ^{ème} ligne en mono	2 ^{ème} ligne en combo	1,5 ^{ème} ligne ESR1 _{mut} avec CDK4/6i	1 ^{ère} ligne HER2+ RH+ entretien	1 ^{ère} ligne avec CDK4/6i	Pré-opératoire /néoadjuvant	Adjuvant
Elacestrant	Menarini	EMERALD						
Giredestrant	Roche	acellERA			heredERA	perservERA	coopERA	lidERA
Amcenestrant	Sanofi	AMEERA-3	Erasme			AMEERA-5	AMEERA-4	AMEERA-6
Camizestrant	Astra-Zeneca	SERENA-2	SERENA-5	SERENA-6		SERENA-4	SERENA-3	...
Ilunestrant	Lilly	EMBER-3					EMBER-2	

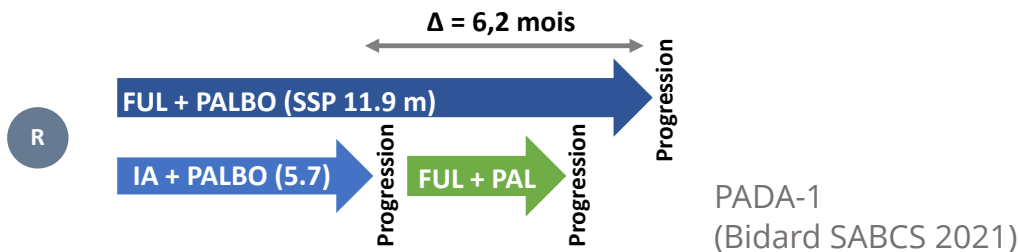


(Bardia A et al. SABCS 2021)

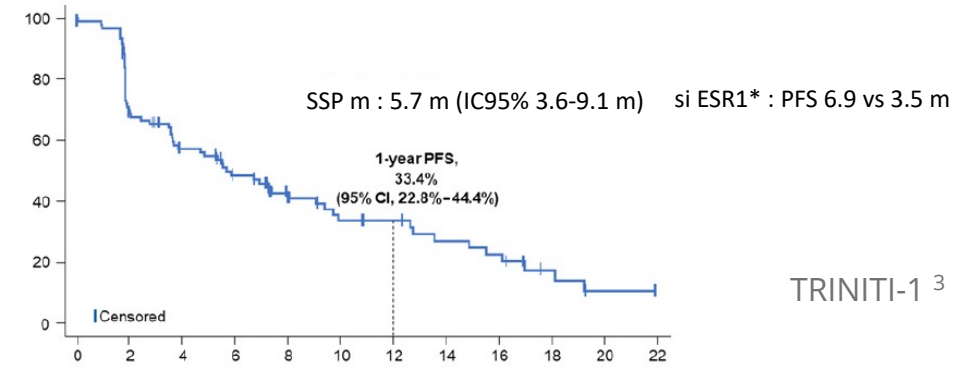
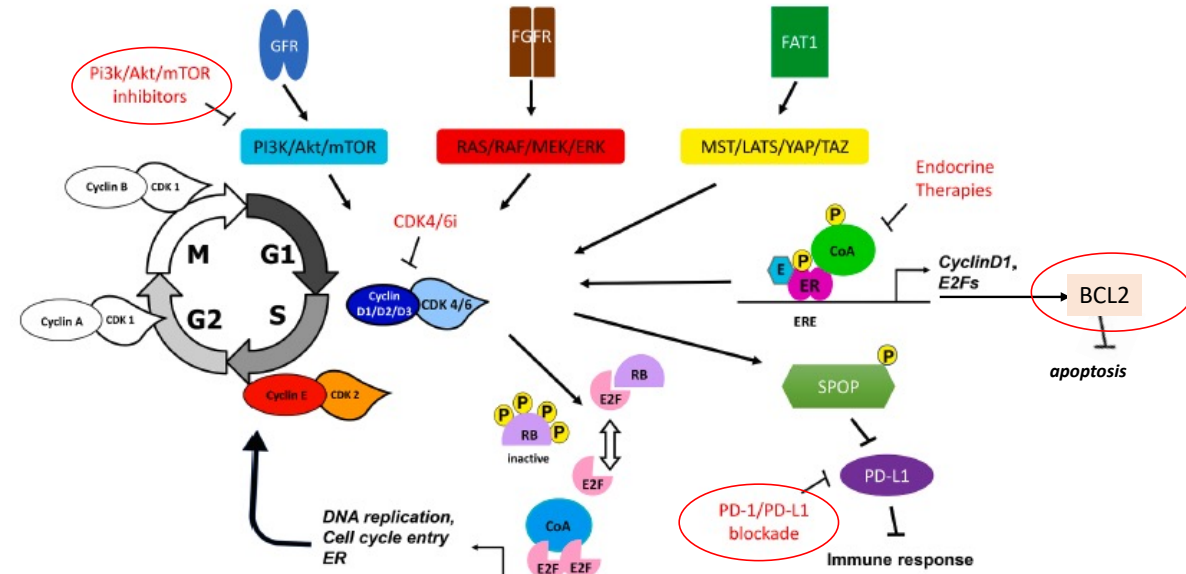
D'après F-C. Bidard, St Cloud

Cancers du sein RH+ ➤ Que faire après inhibiteurs de CDK4/6 ?

- › HT seule (SERDs)
 - › EMERALD (élacestrant)
- › HT + thérapie ciblée
 - › Alpélisib : étude BYLieve ¹
 - › Evérolimus : pas d'étude randomisée comparative
 - › Poursuite iCDK4/6
 - › PADA-1: SSP médiane en L2 sous fulvestrant + palbociclib 3,5 mois (IC95 : 2,7 – 5,1) ²



- › TRINITI-1 ³: SSP médiane sous ribociclib + évérolimus + exémestane après progression sous iCDK4/6 : 5,7 mois (IC95 : 3,6 – 9,1)



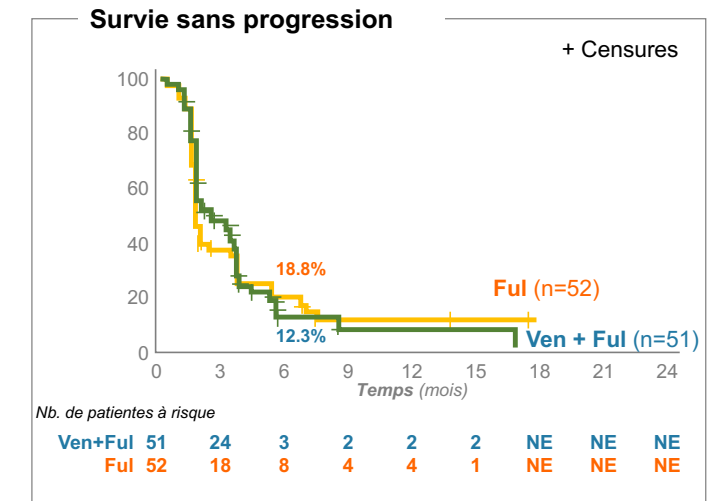
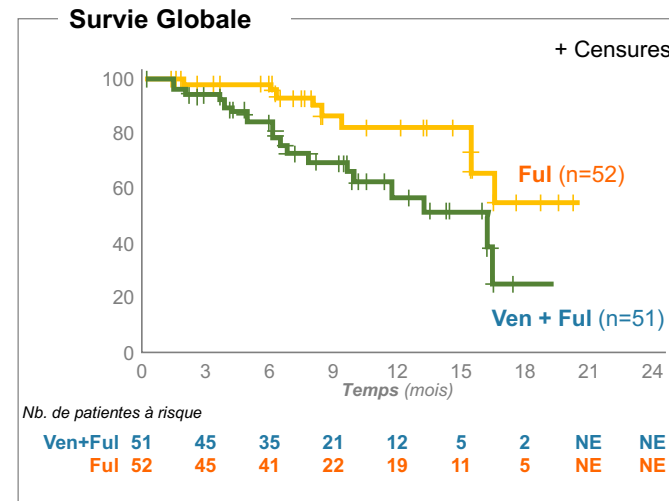
Taux de bénéfice clinique à 24 semaines sur l'ensemble de la population = 41%

D'après F. Lerebours, St Cloud

Cancers du sein RH+ ➤ Que faire après inhibiteurs de CDK4/6 ?

- HT + thérapie ciblée (suite)
 - Vénétoclax : étude VERONICA¹ positive en SG mais pas en SSP, taux de bénéfice clinique similaires
- CT : pas d'argument (sauf crise viscérale)

Survie globale et survie sans progression – VERONICA¹



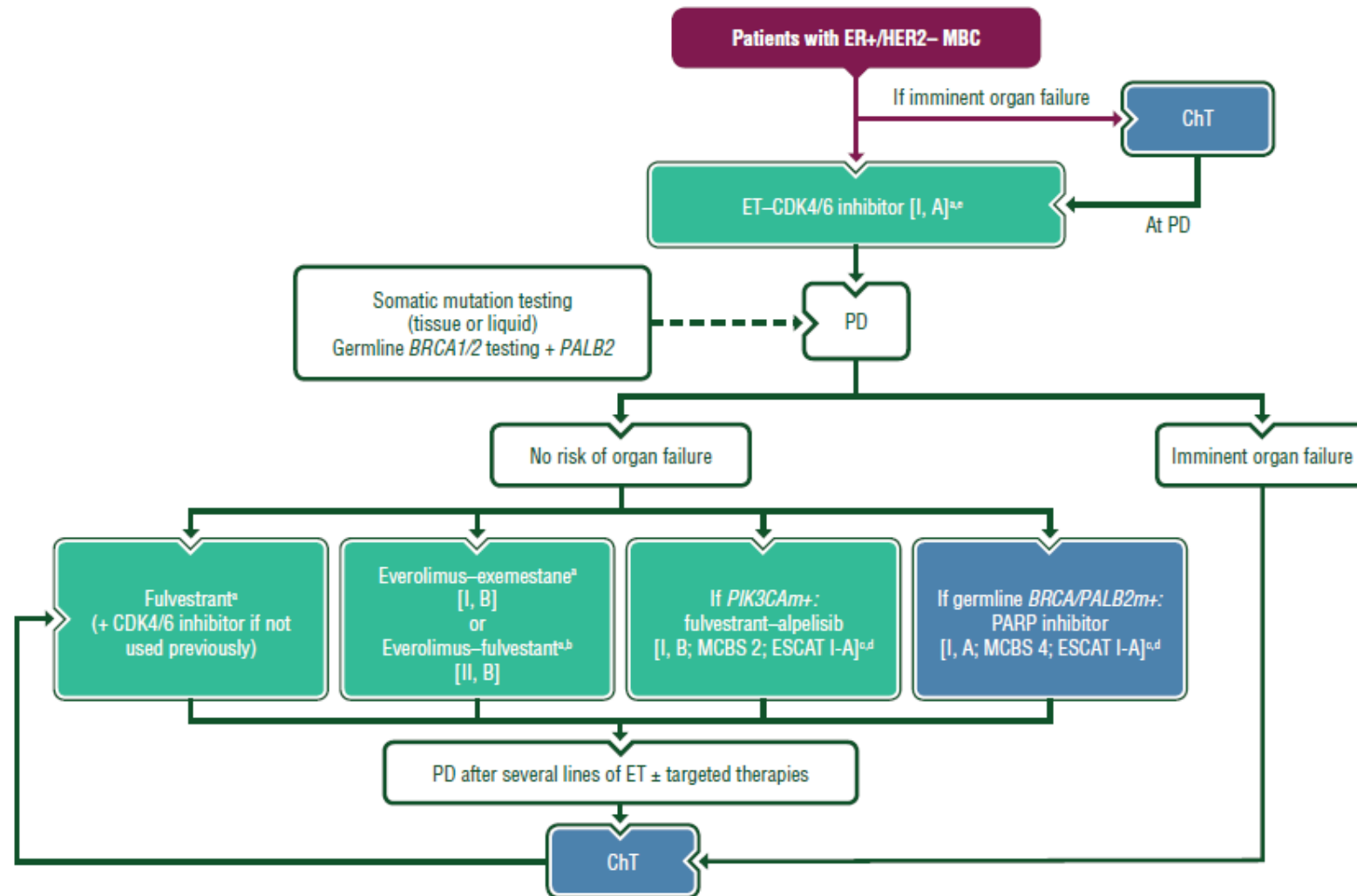
- ➔ Importance du choix de l'HT
- ➔ Rechallenge par IA? Disparition de la résistance quand on lève la pression des IA?
- ➔ Importance des biomarqueurs

ESR1

Marqueurs de résistance aux iCDK4/6

1. Lindeman GJ, et al. JCO. 2021;39(15):1004.

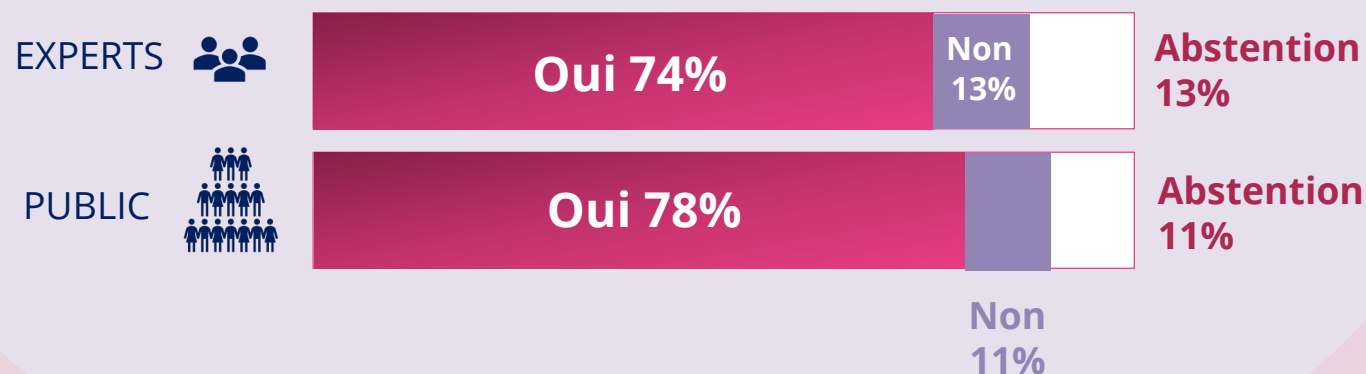
Cancers du sein RH+ métastatiques > Recommandations ESMO 2021





54

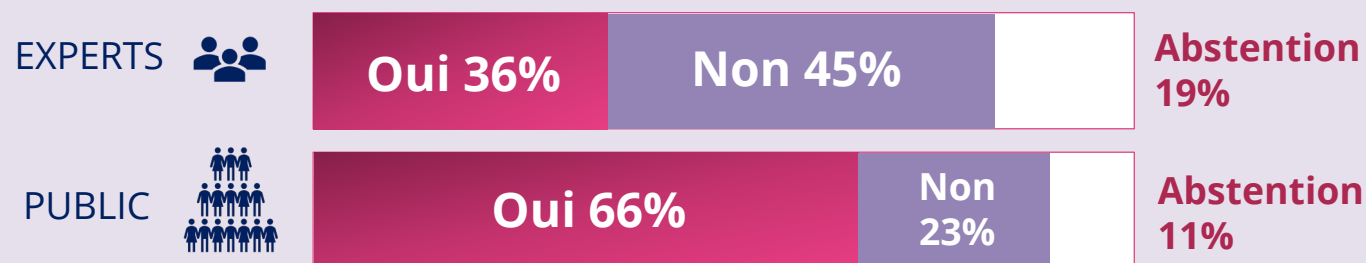
Un testing moléculaire somatique BRCA 1/2 en circuit rapide avec vérification du statut germlinal est indiqué en phase avancée, dès la première ligne de traitement, pour les cancers du sein triple négatifs et RH+ hormono-résistants.





55

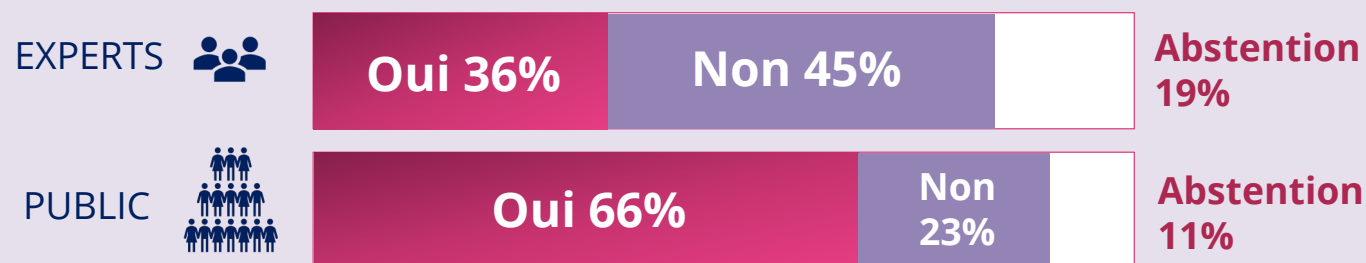
La détermination du statut ESR1 muté est utile pour adapter la stratégie thérapeutique.





56

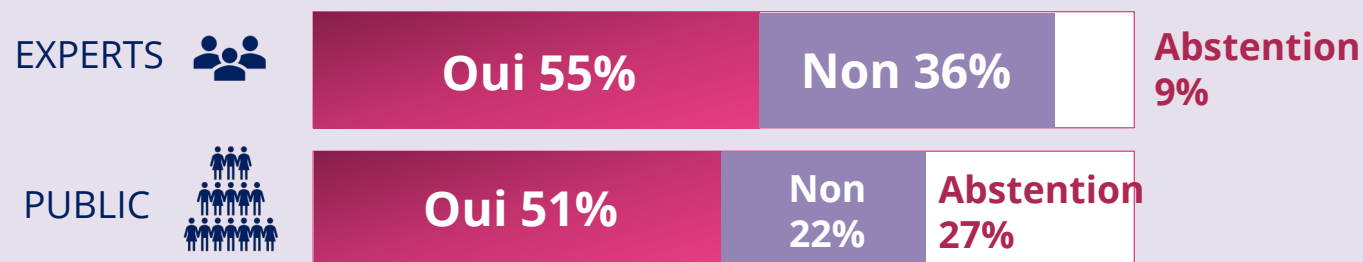
La détermination du statut PIK3CA muté est utile pour adapter la stratégie thérapeutique.





57

La détermination du statut HER2 muté est utile pour adapter la stratégie thérapeutique





Cancers du sein métastatiques

HER2 positifs

Cancers du sein HER2 positifs ➤ Évolution du statut HER2

- › Nécessité de tester toutes les tumeurs, au diagnostic et à la rechute
- › Continuum biologique de l'expression de HER2 mais nécessité de fixation de seuils

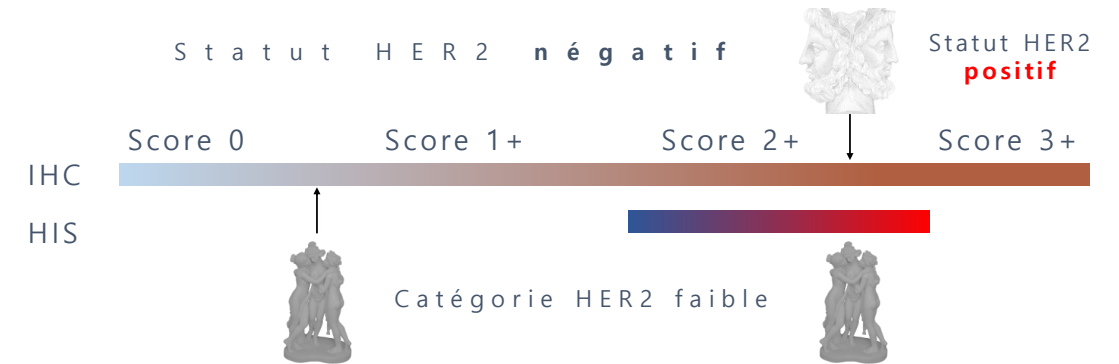
Mise à jour des recommandations du GEPFICS ¹

Immunohistochimie	Hybridation <i>in situ</i>		GEFPICS 2014	ASCO/CAP 2018	GEFPICS 2021	Catégorie HER2 faible
	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+)	
	< 4		Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif	Statut HER2 négatif (score 2+ non amplifié)	
Score 2+	≥ 4 et < 6	< 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	
		≥ 2	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif (score 2+ amplifié)	
	≥ 6		Statut HER2 positif	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif (score 2+ amplifié)	
Score 3+			Statut HER2 positif	Statut HER2 positif	Statut HER2 positif (score 3+)	

La dénomination « statut HER2 faible » pour les scores 1+ ou 2+ non amplifié est optionnelle et non formellement recommandée en absence d'AMM dans cette indication à l'heure actuelle

Cancers du sein HER2 positifs ➤ Évolution du statut HER2

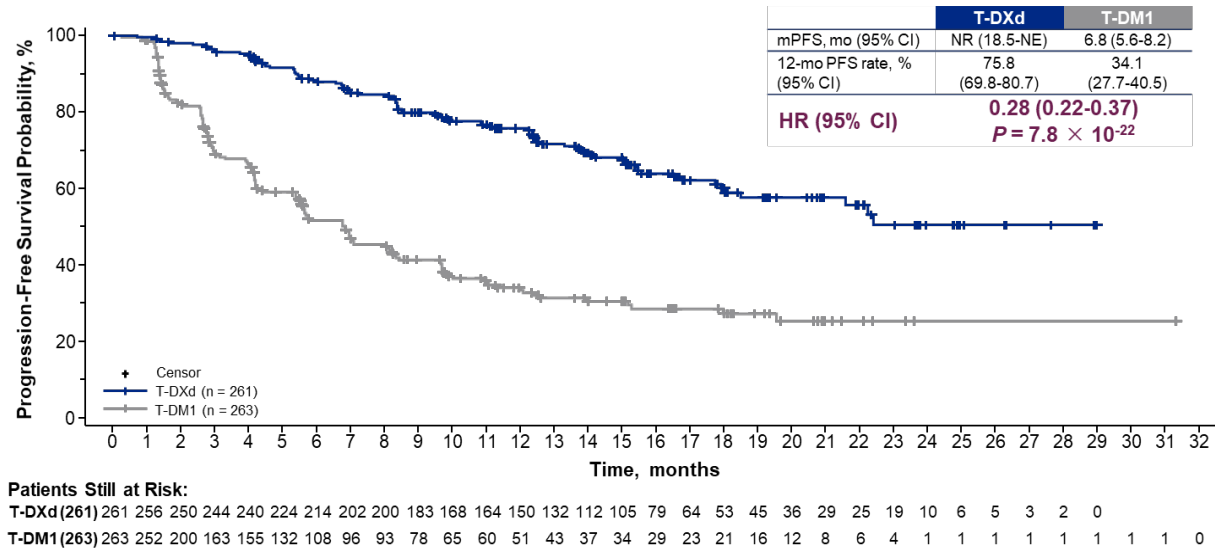
- › HER2 faible (1+ ou 2+ non amplifié)
 - › 45 à 56% des K du sein
 - › $\simeq$ 1/3 des TN et 55% des luminaux
 - › Mais 29% de changement de statut à la rechute
- › Pas de gold standard: le seuil défini actuellement pour définir HER2 faible pourrait changer
- › Quid de la catégorie 0 vs 1+ sur le plan thérapeutique?
 - › Etude DAISY¹: quelques réponses au T-DXd dans la catégorie HER2 0 avec impact possible du statut RH



1. Study of DS-8201a, an Antibody Drug Conjugate for Advanced Breast Cancer Patients, With Biomarkers Analysis (DAISY). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04132960

Cancers du sein HER2 positifs ➤ Anticorps conjugués

- Trastuzumab déruxtécan (T-DXd) : étude DESTINY Breast03, T-DXd vs TDM-1, critère principal SSP

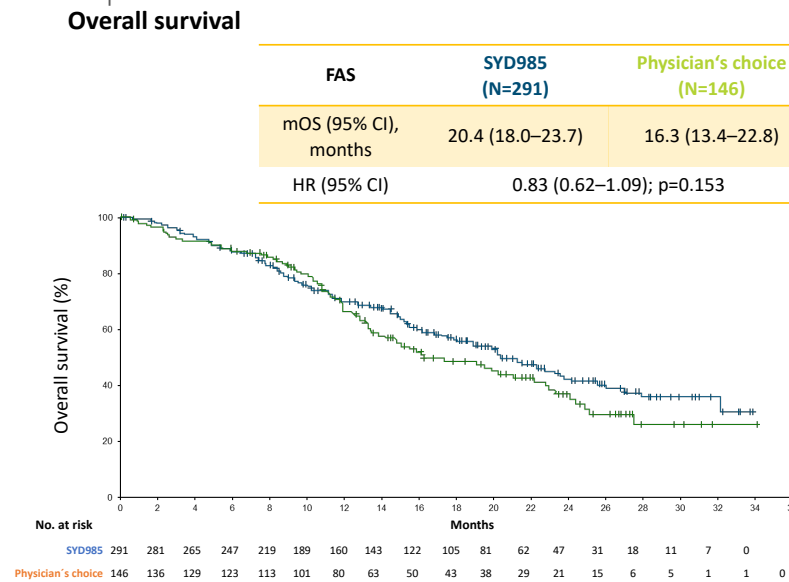
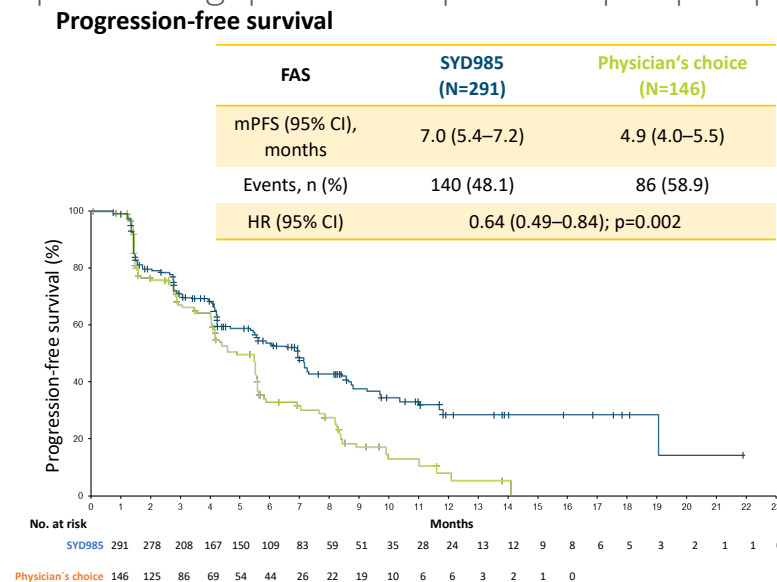


- SG : données non matures mais tendance à l'allongement pour T-DXd
- Pneumopathies interstitielles : moins que dans DESTINY Breast01 grâce à une meilleure gestion de la toxicité (monitorer par DLCO?)
- Autre toxicité : nausées **prolongées** plusieurs jours à chaque cycle, donc mal tolérées

- ABC6 : le T-DXd est une option privilégiée en L2 après pertuzumab et trastuzumab (indication actuelle: K du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2)

Cancers du sein HER2 positifs ➤ Anticorps conjugués

- Autres ADC : SYD985 (trastuzumab duocarmazine). Essai de phase III TULIP ¹
 - Amélioration statistiquement significative de la SSP mais pas de la SG vs traitement au choix de l'investigateur
 - Toxicité ophtalmologique très fréquente + quelques pneumopathies

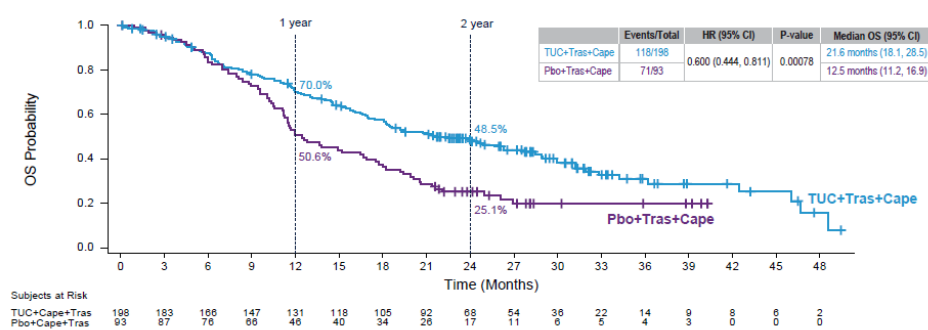


- T-DXd dès que possible dans la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire en L2 dès que disponible (à nuancer si métastases cérébrales actives?)
- Incertitudes sur conduite à tenir si TDM-1 en adjuvant (rechallenge?)
- Quels sont les mécanismes de résistance aux ADC et comment les contourner?
- Pourra-t-on individualiser le choix en fonction des patientes?

Cancers du sein HER2 positifs ➤ Traitement des atteintes cérébro-méningées

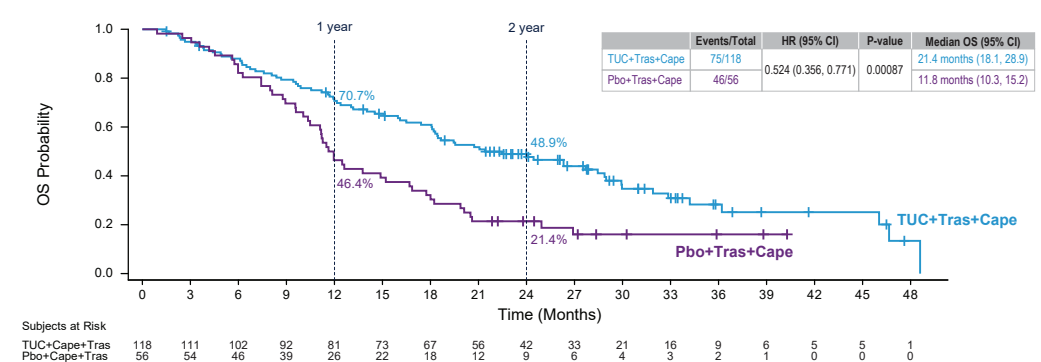
- › Métastases cérébrales (MC) fréquentes dans les cancers HER2 positif, surtout si RH-
- › Traitements de 1^{ère} intention = neurochirurgie et RT
- › En présence de MC, la barrière hémato-encéphalique devient perméable aux médicaments
- › **Actualités 2021 : étude HER2CLIMB¹ tucatinib + trastuzumab + capécitabine (TC) vs placebo + TC**
 - › Démonstration préalable du bénéfice en SSP chez les patients avec MC, actives ou stables
 - › Augmentation de la SG dans la population totale et en cas de MC actives²
 - › Augmentation de la SSP intracrânienne (MC actives ou stables)

OS for All Patients with Brain Metastases



- OS benefit with tucatinib was improved with additional follow-up. Median OS was 9.1 months longer in the tucatinib arm compared with the control arm in all patients with brain metastases.

OS for Patients with Active Brain Metastases



- Median OS was 9.6 months longer in the tucatinib arm compared with the control arm in patients with active brain metastases.



Cancers du sein HER2 positifs ➤ Traitement des atteintes cérébro-méningées

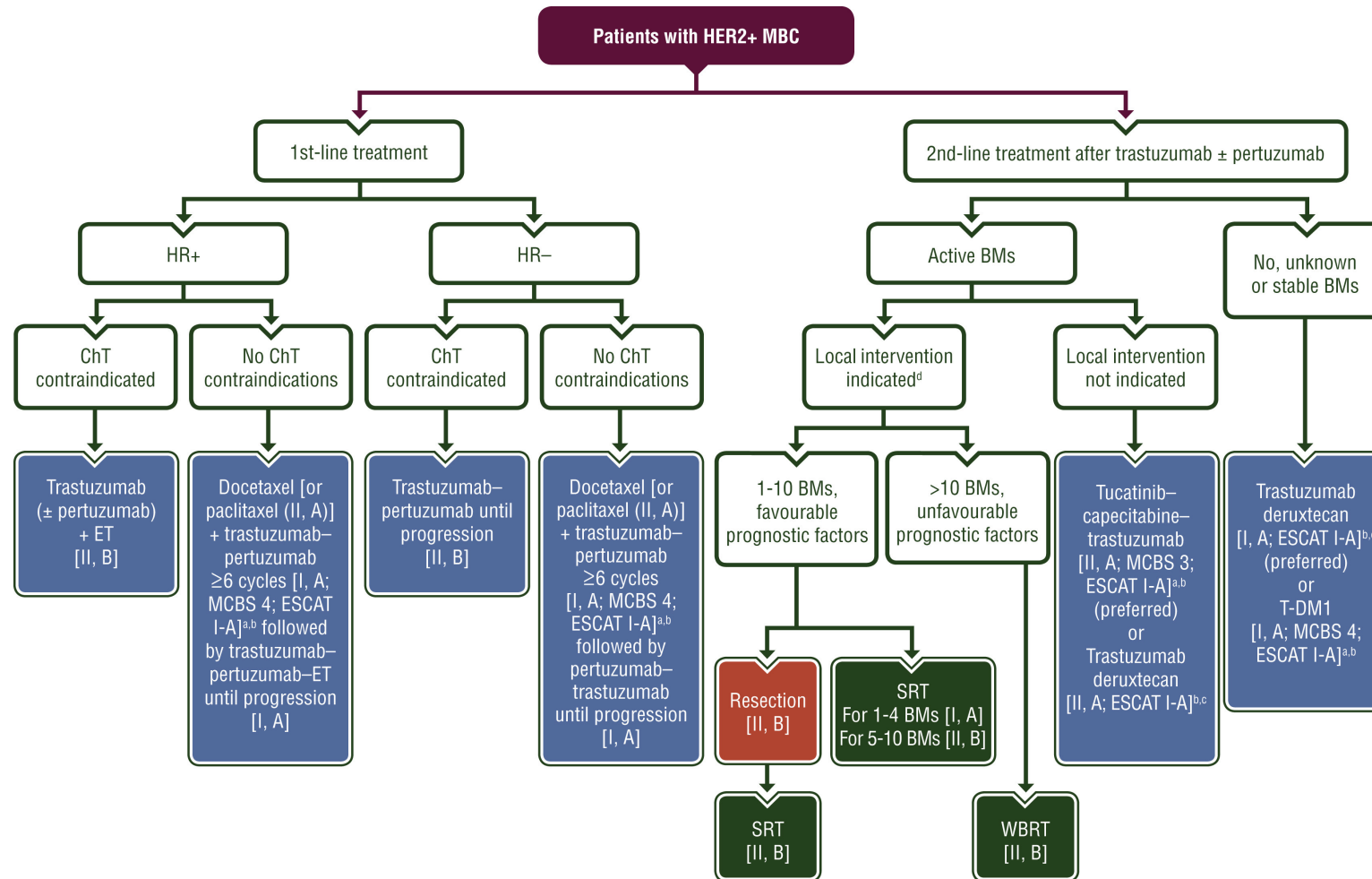
- › **Tucatinib et méningites carcinomateuses**: étude de phase 2 non comparative, chez 17 patientes, SG médiane 10 mois ¹
- › **T-DXd et MC** :
 - › MC stables: Analyses de sous-groupes de DESTINY Breast01 et 03: bénéfices similaire à population totale
 - › MC actives: études TUXEDO ² (résultats préliminaires sur 6 patientes, ESMO 2021), DEBBRAH ³ (taux de réponse intracrânienne 44 %), DESTINY Breast07 ⁴ et 12 ⁵ en cours

- ➔ Avant HER2CLIMB: meilleur traitement de la maladie intracrânienne = traitement de la maladie systémique (hors traitement local) .
- ➔ Avec HER2CLIMB et DESTINYBREAST: en L3, le triplet tucatinib + capécitabine + trastuzumab devient le traitement de référence en cas de métastases cérébrales actives même si les premiers résultats avec le TDX-d sont encourageants.
- ➔ Tucatinib + capécitabine + trastuzumab en L2 en cas de métastases cérébrales actives sans exposition préalable au TDM-1 est à discuter.
- ➔ Globalement, quand un traitement est actif sur des métastases, il l'est aussi sur les MC

Il n'y a pas lieu de dépister de façon systématique les MC en l'absence de symptomatologie. Pour le dépistage (et le suivi), le meilleur examen reste l'IRM

1. Murthy RK, et al. SABCS 2021 abstr PD4-02. 2. Bartsch R, et al. ESMO 2021. Poster 280. 3. Vaz Batista M, et al. Annals of Oncology. 2021;32:S509-10. 4. Andre F, et al. JCO. 2021;39(15):TPS1096-TPS1096. 5. A Study of T-DXd in Participants With or Without Brain Metastasis Who Have Previously Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer (DESTINY-B12). Ongoing. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04739761

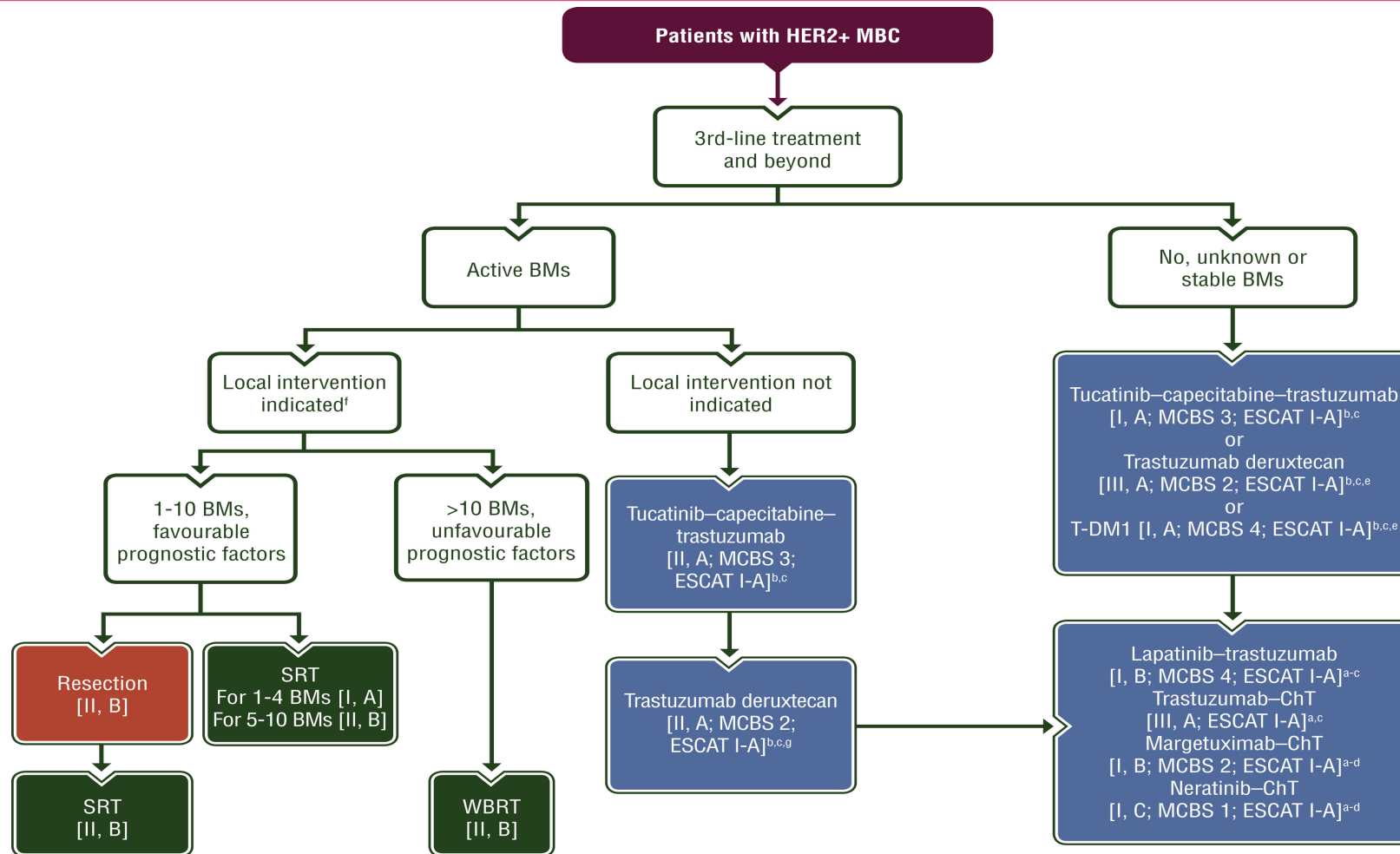
Cancers du sein HER2 positifs ➤ Recommandations de l'ESMO



Recommandations ESMO 1^{ère} et 2^{ème} ligne ¹

1. Gennari A, et al. Annals of Oncology. 2021;32(12):1475-1495.

Cancers du sein HER2 positifs ➤ Recommandations de l'ESMO (3^{ème} ligne et au-delà)



Recommandations ESMO 3^{ème} ligne ¹

1. Gennari A, et al. Annals of Oncology. 2021;32(12):1475-1495.



CANCERS DU SEIN MÉTASTATIQUES HER2 POSITIFS (1)

58

Le traitement systémique des cancers du sein métastatiques HER2 positif avec évolution cérébrale isolée accessible à un traitement loco-régional carcinologique, reste inchangé.

EXPERTS



Oui 100%

PUBLIC



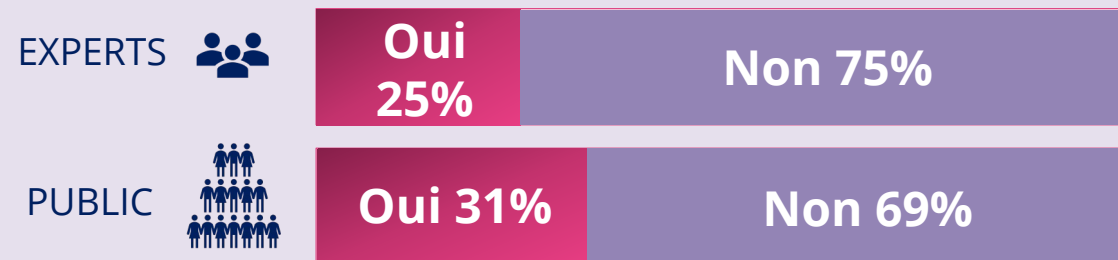
Oui 91%

Non
9%



59

La recherche de métastases cérébrales par une IRM en l'absence de symptômes cliniques doit être systématique à chaque progression.





CANCERS DU SEIN MÉTASTATIQUES HER2 POSITIFS (3)

60

Le trastuzumab-déruxtecan est le traitement de référence en situation métastatique après progression sous trastuzumab-pertuzumab, y compris en cas de progression cérébrale associée mais accessible à un traitement locorégional carcinologique.

EXPERTS



Oui 75%

Non
8%

Abstention
17%

PUBLIC



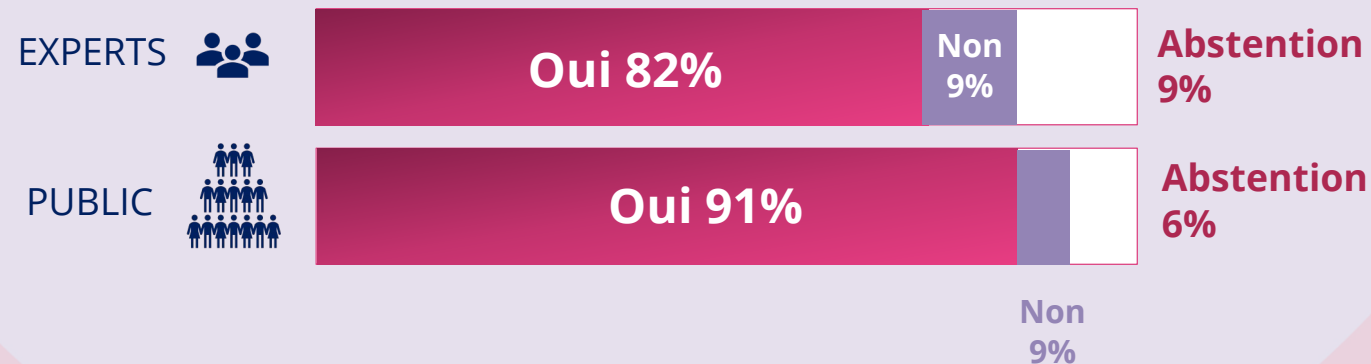
Oui 94%

Abstention
6%



61

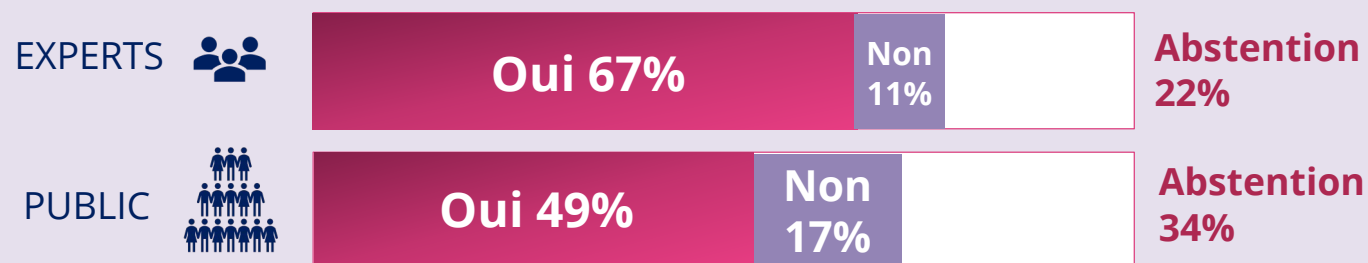
Le trastuzumab-déruxtécan ou l'association tucatinib-trastuzumab-capécitabine sont deux options possibles après progression sous trastuzumab-pertuzumab en cas de progression cérébrale associée mais non accessible à un traitement locorégional carcinologique.





62

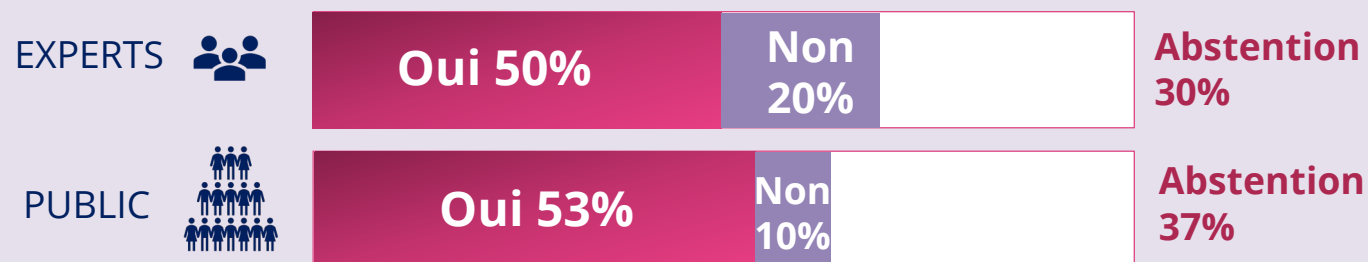
L'association tucatinib-trastuzumab-capécitabine est l'option préférée après progression sous trastuzumab-pertuzumab en cas de progression cérébrale associée mais non accessible à un traitement locorégional carcinologique.





63

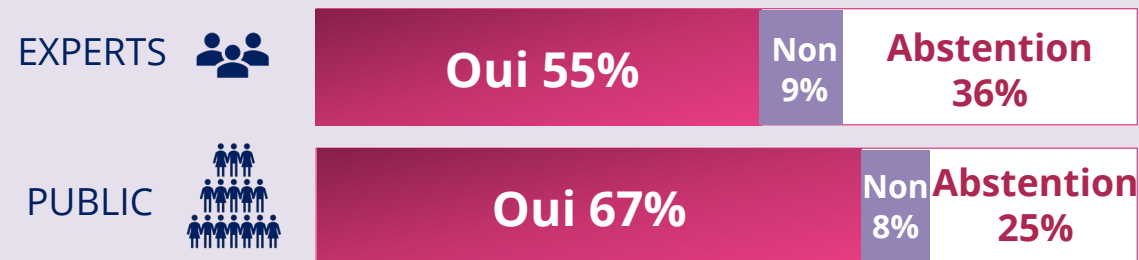
Après progression sous trastuzumab-déruxtécan, l'association tucatinib-trastuzumab-capécitabine est l'option thérapeutique préférée si elle n'a pas été utilisée auparavant.





64

Après rechute chez une patiente qui a reçu du pertuzumab-trastuzumab et du T-DM1 en situation (néo)adjuvante, le trastuzumab-déruxtécan est l'option thérapeutique préférée.



Cancers du sein HER2 positif ➤ Traitement des cancers HER2 faibles

- › Tendance à un meilleur pronostic pour HER2 faible que pour HER2 0 mais peu documenté (Cohorte ESME, Frenel ESMO 2021) ¹
- › Pas d'efficacité clinique des anti HER2
- › Amélioration possible avec les ADC qui ne ciblent pas HER2 comme voie oncogénétique mais pour permettre à la CT d'accéder au site tumoral
 - › L'objectif n'est plus l'inhibition de HER2 mais son ciblage
- › Dans l'étude de phase 2 du T-DXd 54 patientes HER2 faible (majoritairement RH+) : TRO 37%, SSP 11,1 mois, durée de réponse médiane 10,4 mois ²
- › Etude DAISY ³ : réponses chez des patientes HER2 faible
- › Essais de phase III en cours : DESTINY Breast04 ⁴ et 06 ⁵

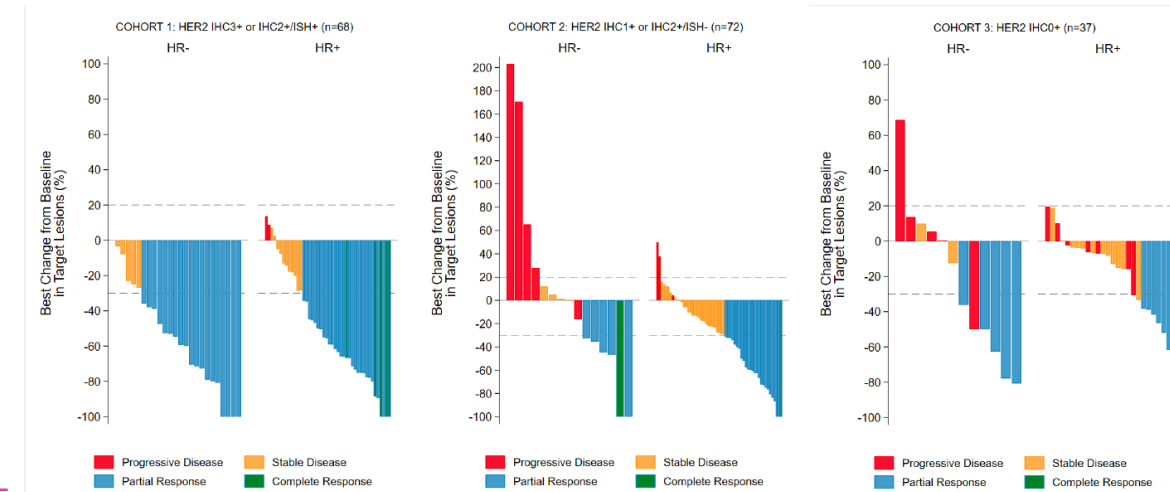


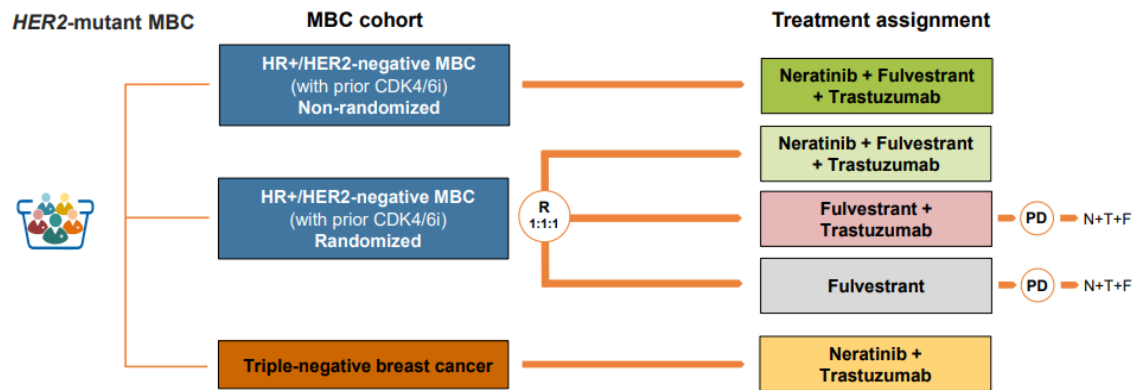
Figure 3: Waterfall plot of BOR by cohort according to HR status

➔ Pas d'intérêt des anti HER2 classiques mais bénéfices possibles des ADC

Dieras V et al PD 8-02, SABCS 2021

Cancers du sein HER2 positif ➤ Traitement des cancers HER2 mutés

- › 1,8 à 2,7% ^{1,2} des cancers du sein selon les séries mais 8% ³ des K métastatiques RH+ et 15% ⁴ dans les carcinomes lobulaires
- › Mécanisme de résistance à l'HT
- › Résultats de l'étude basket SUMMIT ⁵ évaluant le nératinib



	RH+ (n=33)	Triple négatif (n=18)
Traitement	NERATINIB + TRASTU + FULVESTRANT	NERATINIB + TRASTUZUMAB
Lignes antérieures	5 (1-11)	3,5 (1-7)
Fulvestrant préalable	27 (81,8%)	NA
TRO	14 (42,4%)	6 (33,3%)
SSP médiane	7 mois (4,2-12,7)	6,2 (2,1-8,2)
Diarrhée (tous grades / G3-4)	90,9% / 45,5%	88,9% / 16,7%

- › Localisation des mutations non prédictive de la réponse.

Nécessité d'améliorer la détection des mutations HER2 (essai HER2seq ⁶ pour étude ADNtc)

1. Meric-Bernstam F, et al. Clin Cancer Res. 2019;25(7):2033-41. 2. Petrelli F, et al. Breast Cancer Res Treat. 2017;166(2):339-49. 3. Nayar U, et al. Nat Genet. 2019;51(2):207-16. 4. Denizaut G, et al. 2016;7(45):73337-46. 5. Jhaveri K, et al. SABCS 2021; Abstract GS4-10. 6. NCT03786107



Cancers du sein triple négatifs métastatiques



Cancers du sein triple négatifs ➤ Marqueurs théranostiques

- › Évaluer les RE/RP et HER2 au moins 1 fois en situation métastatique
- › **PD-L1 (CPS) et statut mutationnel constitutionnel de BRCA : OBLIGATOIRES**
 - › En 2022, éligibilité au pembrolizumab + CT sur la base du score immunohistochimique CPS, avec une valeur seuil de 10
 - › CPS = cellules PD-L1 positives (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages)/ cellules tumorales viables X 100.
 - › Dans les essais cliniques ce score a été réalisé avec l'anticorps 22-C3 (Dako). Des études d'harmonisation de techniques et une formation des pathologistes à la lecture sont nécessaires pour implémenter ce test
- › PD-L1 : détermination plus difficile en cas de maladie métastatique uniquement osseuse (risque de faux négatifs de immunohistochimie)
- › Éviter de biopsier les métastases hépatiques si possible car expression plus faible de PD-L1
- › En général moins d'expression de PD-L1 et moins de TILs dans les métastases que dans la tumeur primitive
- › BRCA : seule la recherche de mutations germinales est recommandée à ce jour

D'après N. Radosevic, Clermont-Ferrand



Cancers du sein triple négatifs ➤ Marqueurs théranostiques

- › Fusions NTRK : dans les cas suspects (carcinomes sécrétoires, immunohistochimie+)
- › RA, TROP-2 : encore en développement non recommandés
- › Perspectives :
 - › Biomarqueurs additionnels en immuno-oncologie
 - › Autres gènes de fusion (eg : FGFR, NRG1/2)
 - › Nouveaux Ac drogue-conjugués (ADC)
 - › Nouvelles approches en IO

D'après N. Radosevic, Clermont-Ferrand

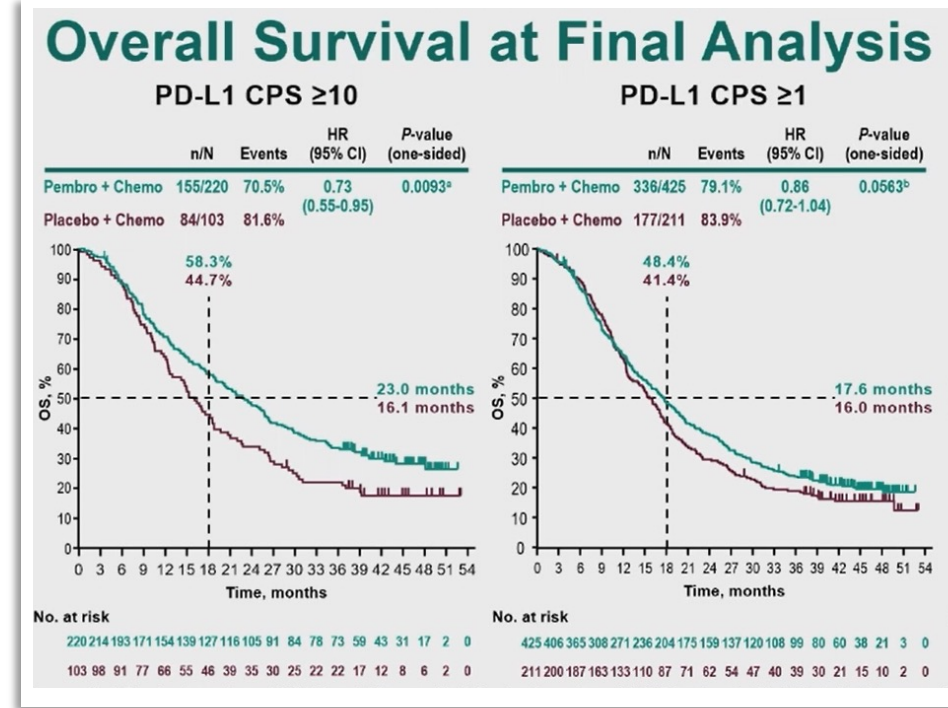
Cancers du sein triple négatifs ➤ Stratégies en 1^{ère} ligne

- › Pronostic très sombre, résultats médiocre des différentes CT
- › Actuellement, quelques nouvelles options thérapeutiques selon marqueurs thérano-stiques
 - › Détermination statut PD-L1, BRCA (± récepteur aux androgènes?)
- › Actualité 2021: Immunothérapie : étude Keynote-355

- 4/11/21: Autorisation d'Accès Précoces

-> <https://www.apkeytruda.fr>

« en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique ».



Rugo et al. ESMO 2021

D'après T. Grellety, Bayonne



Cancers du sein triple négatifs ➤ Stratégies en 1^{ère} ligne

- › Si $CPS \geq 10$: pembrolizumab + CT
 - › Si <12 mois du Tx adjuvant : favoriser carboplatine - gemcitabine + pembrolizumab
 - › Si BRCA+ : favoriser pembrolizumab + CT car bénéfique en SG (ABC6)
- › Si $CPS < 10$:
 - › Si mutation BRCA germinale connue: inhibiteur de PARP *ou sels de platine possible*
 - › Si BRCA non connu/non muté :
 - › Recherche d'un essai thérapeutique disponible (profilage moléculaire, bien que non recommandé en routine dans le cancer du sein, si bon état général et bonne réponse après 1^e ligne)
 - › Chimiothérapie de 1^{ère} ligne → entretien ? Besoin de nouvelles molécules (ADC...)

D'après T. Grellety, Bayonne



Cancers du sein triple négatifs ➤ Stratégies de maintenance

- › La maintenance après 1^{ère} ligne (si absence de progression) dépend de la stratégie de 1^{ère} ligne
 - › Si PD-L1 CPS > 10 % et pembrolizumab: poursuite du pembrolizumab (Keynote-355)
 - › Faut-il ajouter un iPARP? Attente des résultats de l'étude KEYLYNK 009
 - › Si mutation BRCA, sans iPARP en L1: maintenance par iPARP? (étude BROCADE 3 ¹)
 - › Si taxane + bévacizumab: poursuite du BEV
 - › Faut-il ajouter au BEV une CT? La capécitabine: étude IMELDA ²? Une thérapie ciblée?
 - › Si CT seule: maintenance par
 - › Une CT?
 - › Un ICI ? (étude SAFIR02-Breast-immuno) : besoin de biomarqueurs prédictifs
 - › Une thérapie ciblée? (étude SAFIR 02 Breast ³)

1. Diéras V, et al. The Lancet Oncology. 2020;21(10):1269-82. 2. Gligorov J, et al. The Lancet Oncology. 2014;15(12):1351-60. 3. Bachelot T, et al. Nat Med. 2021;27(2):250-5.

Cancers du sein triple négatifs ➤ Stratégies de maintenance

PDL1+



Chimiothérapie + ICI
(pembro)

PEMBROLIZUMAB

→ Plus PARPi ?
DES BIOMARQUEURS !

PDL1- et *gBRCA* WT



Mono/poly
chimiothérapie
(+/- bévacicumab)

Abstention = surveillance

Cytotoxique ? capécitabine à
discuter mais certaines l'ont reçu
en adjuvant

TC après analyse génomique
(ESCAT I/II) : problème accès aux
médicaments.

ICI ? Biomarqueurs indispensables

gBRCA mutation/PDL1-



Mono/poly
chimiothérapie +/-
sel de platine

PARPi ?

En cas de sel de
platine en L1:
vérifier, absence de
réversion de
mutation *BRCA*
(*cDNA* ?)

ou
PARP inhibiteur

Poursuivi jusqu'à PD

Cancers du sein triple négatifs ➤ Lignes ultérieures

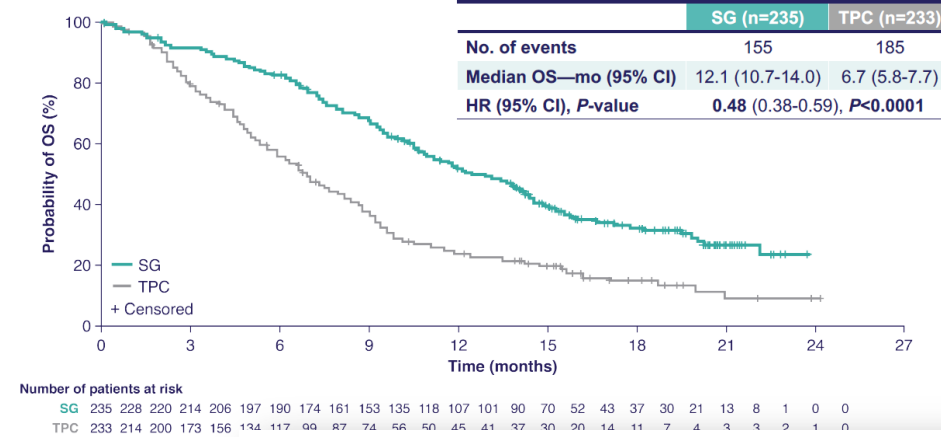
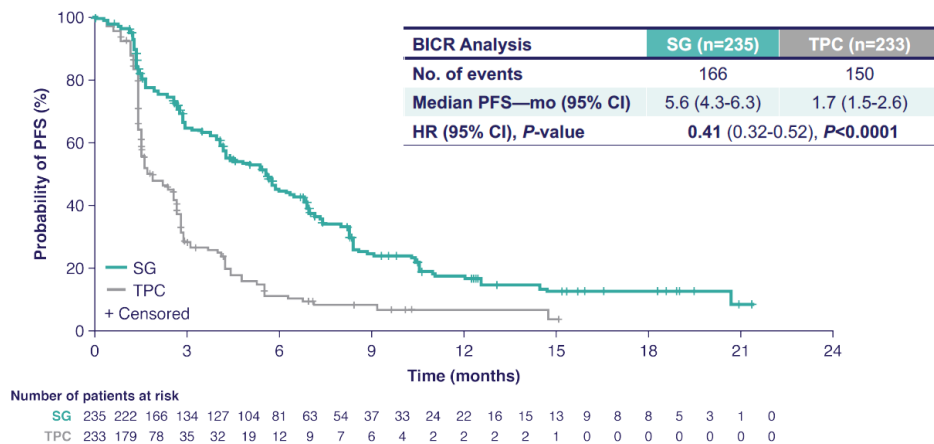
- › SG médiane après la L1: 14-21 mois (données cohorte ESME)
 - › SSP1: 7,1 mois, SSP2: 3,5 mois, SSP3: 2,3 mois quelles que soient les CT
 - › Pas d'amélioration au cours des 15 dernières années, jusqu'en 2021
 - › Ciblage moléculaire: essai SAFIR02-Breast (F. André, SABCS 2021)
 - › SSP médiane 9,1 mois (7,1 – 9,8) vs 2,8 mois sous CT standard (2,1 – 4,8) , HR: 0,41 (IC₉₀ 0,27 – 0,61), p<0,001 dans la population avec anomalie ciblable ESCAT I/II
 - › Mais ne concernait que 115 patients sur 1462 incluses.....
 - › Développement des anticorps drogue conjugués (ADC)
 - › Activité thérapeutique essentiellement liée à la CT liée à l'Ac (payload)
 - › L'antigène ciblé ne reflète pas nécessairement la voie d'activation oncogénique
 - › Peuvent donc être utilisés sur des tumeurs sans driver oncogénique identifié
- nouveau paradigme de traitement

Biomarkers of oncogene addiction / Immune status	Emerging biomarkers as ADC target
ER	TROP-2
HER2	HER2 "low"
BRCA	HER3
PI3KCA	Nectin-4, ROR-1, LIV1...
PD-L1	

D'après T. Bachelot, Lyon

Cancers du sein triple négatifs ➤ Lignes ultérieures

- **Sacituzumab govitécan** (Ac anti TROP2 + inhibiteur de topoisomérase SN 38)
- Etude de phase 3 ASCENT dans le K sein TN métastatique réfractaire/en rechute



- Nouveau traitement de référence en L2/3*
- Pas de biomarqueur
- Etude en cours pour L1 et adjuvant
- Etude en cours en combinaison avec immunothérapie

TRODELVY 180 mg (sacituzumab govitecan)

DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 06 sept. 2021

Autorisation d'accès précoce octroyée le 2 septembre 2021 à la spécialité **TRODELVY 180 mg (sacituzumab govitecan)** du laboratoire GILEAD, dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes, ayant un cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement 2 lignes de traitement systémiques ou plus, dont au moins l'une d'entre elles au stade avancé ».

Accédez à [la notice et au résumé des caractéristiques du produit \(RCP\)](#) en vigueur.

D'après T. Bachelot, Lyon

*Possible en L2 métastatique si 1 ligne systémique en adjuvant

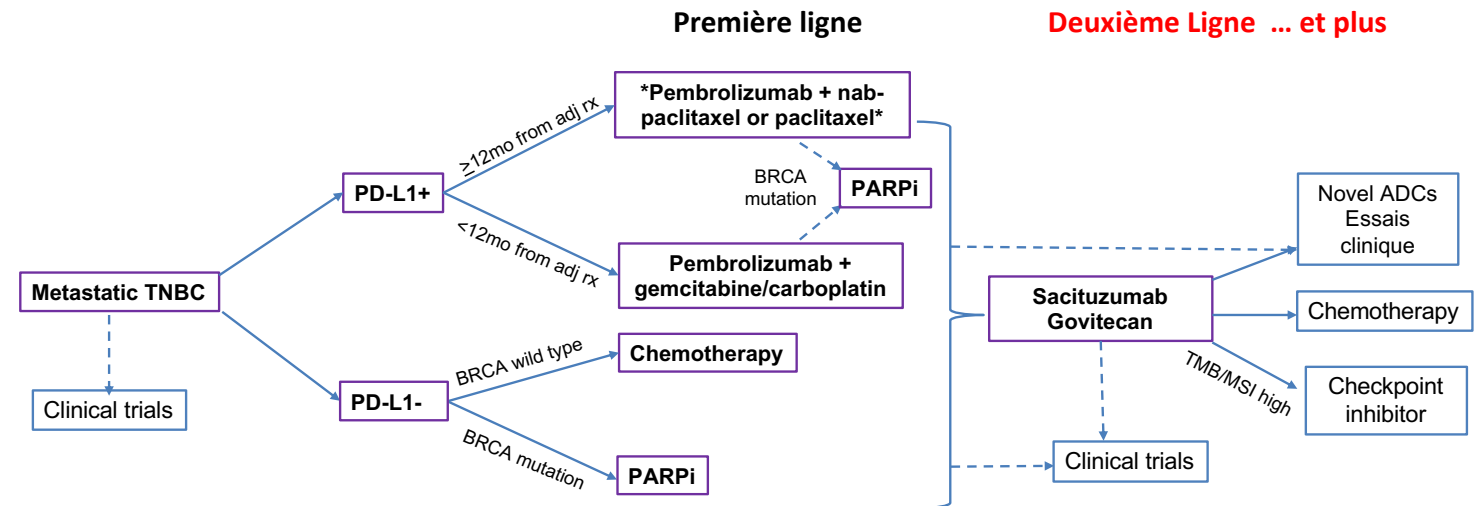
Cancers du sein triple négatifs ➤ Lignes ultérieures

➤ Développement d'autres ADC :

- Datopotamab deruxtécan (Dato-DXd): étude de phase Phase 1 TROPION-PanTumor01¹
- SYD985²
- Patritumab deruxtécan
- Enfortumab vedotin ...

Des progrès mais

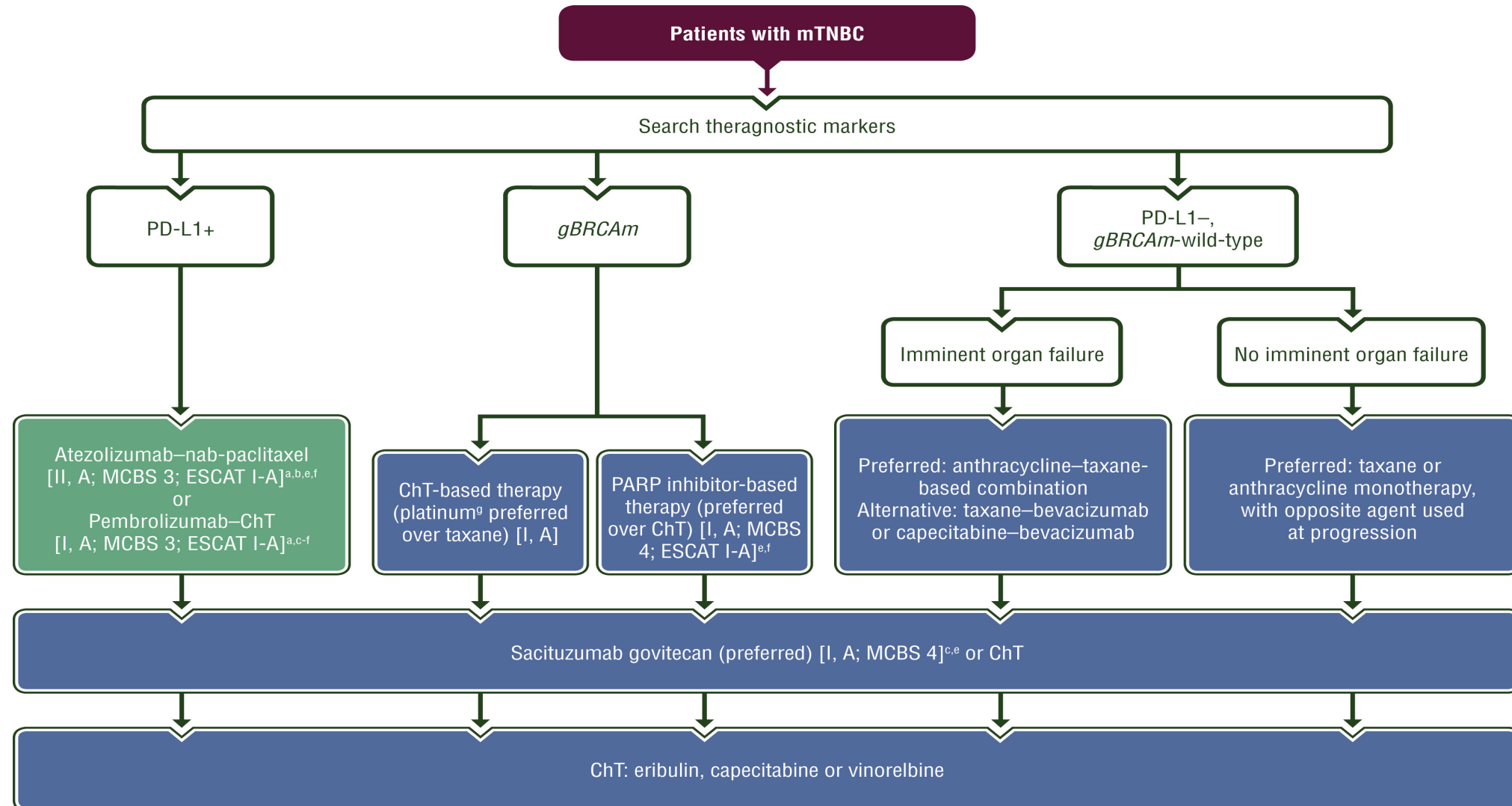
- Le pronostic reste très réservé (l'amélioration de la SG avec le SaciGov n'est que de 6 mois³)
- Les progrès viendront d'abord d'une meilleure prise en charge initiale
 - Analyse moléculaire / sous types « fonctionnels » / cibles thérapeutiques ESCAT I/II et ADC
 - Meilleurs Immunothérapies
 - Combinaisons ADC / Immunothérapie



D'après Hope Rugo, SABCS 2021

D'après T. Bachelot, Lyon

Cancers du sein triple négatifs > Recommandations ESMO 2021





65

Un testing moléculaire somatique BRCA 1/2 en circuit rapide avec vérification du statut germlinal est indiqué en phase avancée, dès la première ligne de traitement, pour les cancers du sein triple négatifs et RH+ hormono-résistants.

EXPERTS



Oui 74%

Non
13%

Abstention
13%

PUBLIC



Oui 78%

Non
11%

Abstention
11%



CANCERS DU SEIN MÉTASTATIQUES TRIPLE NÉGATIFS (1)

66

En cas d'éligibilité à un traitement par pembrolizumab, l'association de celui-ci à une chimiothérapie (paclitaxel ou gemcitabine-carboplatine) est le traitement de référence de première ligne ?

EXPERTS



Oui 80%

Abstention
20%

PUBLIC



Oui 97%

Abstention
3%



CANCERS DU SEIN MÉTASTATIQUES TRIPLE NÉGATIFS (2)

67

**En cas d'éligibilité à un traitement par inhibiteurs de PARP et pembrolizumab,
le traitement par pembrolizumab est préféré en première ligne ?**

EXPERTS



Oui 73%

Non
18%

Abstention
9%

PUBLIC



Oui 82%

Non
9%

Abstention
9%



CANCERS DU SEIN MÉTASTATIQUES TRIPLE NÉGATIFS (3)

68

En cas d'éligibilité à un traitement par inhibiteurs de PARP et CPS<10, le traitement par olaparib est préféré en première ligne.

EXPERTS



Oui 80%

Abstention
20%

PUBLIC



Oui 65%

Non
8%

Abstention
27%



69

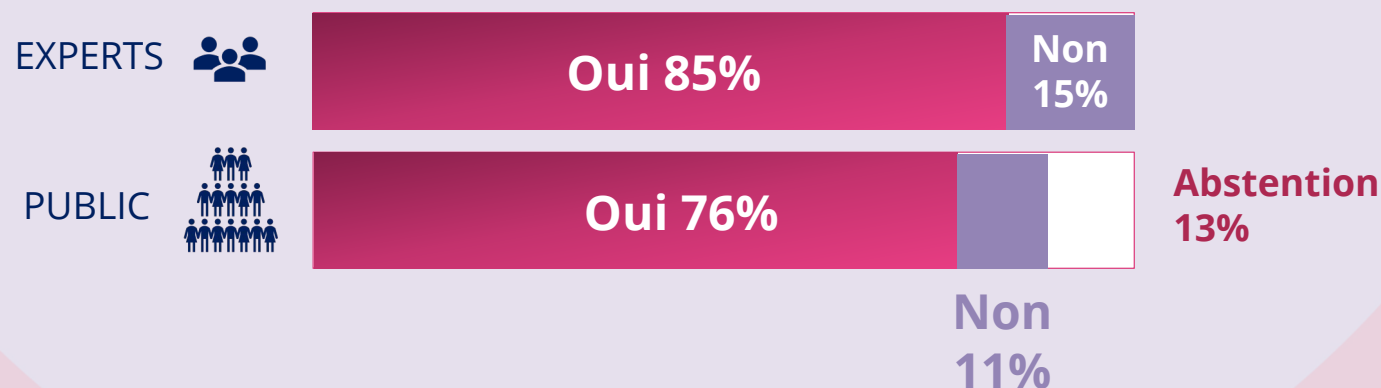
En dehors de l'existence de tout facteur prédictif de réponse à un traitement spécifique, le sacituzumab govitécan est une option thérapeutique à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (à utiliser après pembrolizumab et/ou olaparib) ?





70

Le profilage moléculaire en phase métastatique est une option à valider idéalement en RCP, en cas d'échec thérapeutique conventionnel.





Diaporama réalisé avec le support institutionnel de

