



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵓⴰⴷⵓⵎⴰⵢⵜ ⴰⵎⴰⵔⵉⵜ ⴰⵏ ⵜⴰⵎⴰⵔⵉⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II DE FES POUR LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN

MEMOIRE PRESENTTEE PAR :

Docteur IBTIHAL AHALLI

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE

OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :

Professeur MELLAS Nawfel

Session: juillet 2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

A MON MAÎTRE Mr LE PROFESSEUR NAWFEL MELLAS

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maître, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAÎTRE Mr LE PROFESSEUR KHALID HASSOUNI

Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source d'admiration et de profond respect. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.

A MON MAÎTRE Mme ARIFI SAMIA

De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre sincère gratitude. Veuillez trouver ici, chère Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.

A MON MAITRE Mme Zineb Benbrahím

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE Mme Karíma Oualla

Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis. Vous avez toujours été présente. Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect

Je vous remercie pour la gentillesse avec laquelle vous avez bien accepté de diriger ce travail.

A MON MAITRE Mme Lamíae Amaadour

Ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière.

A NOS MAÎTRES

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous avez prodigué avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.

Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

*A tout le personnel médical et paramédical du service d'oncologie
médicale du CHU HASSAN II de Fès.*

J'ai appris l'oncologie grâce à vous, merci infiniment.

*A toute l'équipe de néphrologie du CHU HASSAN II de Fès et plus
particulièrement mon maître*

Mr le professeur SQUALI HOUSSAINI Tarik,

*Je n'oublierai jamais mon passage en néphrologie, riche en
connaissances et expériences humaines et scientifiques.*

A toute l'équipe d'oncologie médicale du CHU Lyon Sud,

*J'ai eu le privilège de travailler parmi vous et je vous témoigne
ma gratitude.*

Sommaire

Sommaire

Introduction.....	9
Bilan pré-thérapeutique.....	10
Classifications	15
Carcinome in situ	26
Traitements du cancer du sein localisé et localement avancé	31
Traitements du cancer du sein avancé	53
Formes particulières	79
La surveillance	92
Arbres décisionnels	97

Introduction

Le cancer du sein est le 1^{er} cancer de la femme dans le monde et la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme, il constitue un véritable problème de santé publique.

Au Maroc, le registre de Fès a enregistré 536 nouveaux cas durant l'année 2019 uniquement au CHU de Fès, avec une augmentation annuelle estimée à 6%.

Dans de nombreux pays y compris le Maroc, réduire la mortalité liée à ce cancer est un défi majeur de santé publique.

L'objectif de ce référentiel est d'homogénéiser les pratiques de prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein au niveau régional, en se basant sur des recommandations validées à l'échelle internationale.

Ce guide s'adresse surtout aux oncologues médicaux qui sont impliqués en grande partie dans la prise en charge du cancer du sein et constitue un outil de travail pragmatique auquel les médecins traitants se référeront pour la prise en charge de cette maladie. Il permet d'explicitier la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient.

Ce référentiel traite essentiellement la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes de cancer du sein : bilan pré thérapeutique, les traitements médicaux néoadjuvants et adjuvants, le traitement chirurgical, la radiothérapie, le traitement médical au stade avancé et la surveillance.

Ce référentiel devra faire l'objet de mise à jour régulière chaque fois que nécessaire et ce en fonction des recommandations nationales et internationales au vu des avancées thérapeutiques importantes et rapides en matière de cancer du sein.

Ceci est un support à la prise en charge du cancer du sein et ne peut pas se substituer à l'évaluation du clinicien, à l'adaptation en fonction des disponibilités thérapeutiques locales et surtout à la discussion en RCP.

Bilan pré-thérapeutique

Bilan pré-thérapeutique

Table des matières

1. Bilan local	12
2. Bilan d'extension à distance	12
3. Bilan pré-chimiothérapie	13
4. Bibliographie.....	14

1. Bilan local :

- Examen clinique décrivant le siège et les mensurations des lésions, l'état des ganglions
- Imagerie : Mammographie bilatérale + échographie mammaire avec exploration axillaire +/- ponction/biopsie si ganglion suspect
- L'IRM mammaire n'est pas systématique mais doit être indiquée chez les patientes à haut risque de lésions multiples (carcinome lobulaire infiltrant, femme < 40 ans) ou si discordance radio/clinique et/ou mammo/écho avant traitement conservateur.

2. Bilan d'extension à distance :

Un bilan d'extension à distance est recommandé dans les cas suivants :

- Point d'appel clinique
- Cancer du sein infiltrant, T3, T4 ou N+ macrométastatique

A discuter en complément dans les cas suivants :

- Cancers du sein triple négatifs, Her2 surexprimé ou amplifié, T2 N- ou pN1mi

Le bilan d'extension peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

- Radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse
- TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse
- TEP-TDM au 18 FDG.

3. Bilan pré-chimiothérapie :

Le bilan avant mise en route d'une chimiothérapie comportera de façon systématique :

- Examen clinique
- Anamnèse (comorbidités, antécédents médico-chirurgicaux, traitements concomitants)
- Bilan biologique complet (fonction rénale, hépatique, NFS plaquettes, hémostase, calcémie)
- Sérologies hépatite B et C
- BHCG chez la femme en âge de procréer
- Discuter la préservation de fertilité avant le traitement
- Pose d'une chambre implantable
- Électrocardiogramme (ECG)
- Echographie cardiaque si chimiothérapie par les anthracyclines ou des antécédents cardiaques
- +/- CA153, ACE peut être réalisé comme référence

4. Bibliographie:

1.Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†

F Cardoso, S Kyriakides, S Ohno, F Penault-Llorca, P Poortmans, I T Rubio, S Zackrisson, E Senkus, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

2.Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional préthérapeutique du cancer du sein, Haute Autorité de Santé / Service évaluation des actes professionnels / mars 2010

Les classifications

Les classifications

Table des matières

I.	Classification moléculaire.....	17
II.	Classifications TNM 8ème édition 2017	18
III.	Classifications anatomo-pathologiques de la pCR	22
	1. Classification de Sataloff	22
	2. Classification de Chevallier	22
IV.	Signatures moléculaires	23
V.	Bibliographie	25

I. Classification moléculaire: [1]

Sous type	Caractéristiques clinico-pathologiques
Luminal A	▪ RE positif ▪ HER2 négatif ▪ Ki67 bas* ▪ RP élevé** ▪ Signature moléculaire à faible risque (si disponible)
Luminal B	▪ RE positif ▪ HER2 négatif ▪ Et Ki67 haut ou RP bas ▪ Signature moléculaire à haut risque (si disponible)
	▪ RE positif ▪ HER2 positif ▪ Tout Ki67 ▪ Tout RP
HER2 Non luminal	▪ HER2 positif ▪ RE négatif ▪ RP négatif
Basal-like	=triple négatif*** ▪ RE négatif ▪ RP négatif ▪ HER2 négatif

*Les scores Ki67 doivent être interprétés à la lumière des valeurs locales des laboratoires

** Le cut-off suggéré est de 20%.

*** Il existe un chevauchement d'environ 80 % entre les sous-types « triple négatif » et intrinsèque «de type basal », mais « triple négatif » inclut également certains types histologiques spéciaux tels que les carcinomes médullaires et adénoïdes kystiques (typiques) à faible risque de récurrence à distance.

II. Classifications TNM 8ème édition 2017 : [2]

1. Tumeur primitive (T) :

cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomo-pathologique.

Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible.
T0	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ.
Tis (CCIS)	Carcinome canalaire in situ*
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable**
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
T1mic	Micro-invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension***
T1a	$0,1 \text{ cm} < T \leq 0,5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.
T1b	$0,5 \text{ cm} < T \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.
T1c	$1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b).
T4a	Extension à la paroi thoracique****
T4b	Œdème (y compris la « peau d'orange ») ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.
T4c	A la fois 4a et 4b.
T4d	Carcinome inflammatoire*****

*Dans la classification 2017, le carcinome lobulaire in situ est considéré comme une lésion "bénigne" et est donc exclue de la classification pTNM.

** Une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.

*** La micro-invasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de micro-invasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.

**** La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le grand dentelé mais ne comprend pas le muscle pectoral.

***** Le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente.

2. Adénopathies régionales (N) :

Détectées à l'examen clinique ou radiologique

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire.
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles.
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluent(s) ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures.
N2b	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable.
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente, ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s) homolatérale (s).
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires homolatérale (s).
N3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale (s).

3. Métastases à distance (M) :

MX	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

4. Classification par stade :

0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1 mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

III. Classifications anatomo-pathologiques de la pCR : [3]

1. Classification de Sataloff :

- Tumeur primaire mammaire :

TA : effet thérapeutique total ou presque total

TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total

TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique

TD : pas d'effet thérapeutique.

- Ganglions axillaires :

NA : évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle

NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique

NC : évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente

ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique.

2. Classification de Chevallier :

- Classe 1 : rémission complète : disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle
- Classe 2 : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire
- Classe 3 : carcinome invasif avec altération stromale
- Classe 4 : rares altérations ou absence d'altération des cellules tumorales.

IV. Signatures moléculaires :

Le résultat du test apparaît sous forme d'une estimation individuelle de la probabilité de récurrence à distance à 10 ans (faible ou élevée pour Endopredict et faible, intermédiaire et élevée pour Oncotype DX et Prosigna).

1. Indications : [4]

- **Cancer du sein localisé RE+ Her2- : les situations pronostiques intermédiaires dites « non complexes » :**
 - Grade 2 : tumeur pT2 N0/N1mi
 - Grade 2 : tumeur pT1c N0/N1mi avec prolifération élevée (Ki67 >20% ou élevé selon les critères du centre) ou emboles lymphovasculaires.
- **Cancer du sein localisé RE+ Her2-: Les cas frontières dits « complexes » :**
 - Grade I pT2N0/N1 ou pT1cN1
 - Grade III pT1cN0

Dans ces cas il faut évaluer les critères clinicopathologiques en s'aidant d'outils d'aide à la décision de type PREDICT (<https://breast.predict.nhs.uk/>), et la décision peut être prise selon le bénéfice (en survie globale) de la chimiothérapie (CT) adjuvante :

- Si < 3 % : pas de test génomique, pas de chimiothérapie
- Entre 3 et 5% : test génomique possible, et chimiothérapie si risque métastatique >10% à 10 ans
- Si >5% : pas de test génomique, chimiothérapie adjuvante

2. Les tests génomiques :

- **OncotypeDX** : 21 gènes, c'est le seul capable d'identifier une population de très faible risque ne nécessitant en aucun cas une chimiothérapie (étude TailorX) [5]
Récurrence Score (RS) de l'essai TAILORx (RS < 11 : bon pronostic, RS entre 11 – 25 : risque intermédiaire, RS > 25 : haut risque).
- **Mammaprint** : Niveau de preuve II, Un groupe de 70 gènes, permet d'identifier une population de faible risque génomique pour laquelle l'abstention de chimiothérapie donne un risque de rechute sans métastases à 5 ans > 92% (étude MINDACT) [6]
- **Endopredict, PAM50, Prosigna...**

V. Bibliographie:

1. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†
F. Cardoso¹, S. Kyriakides², S. Ohno³, F. Penault-Llorca^{4,5} et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee
2. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer
Annals of Surgical Oncology, July 2018, Volume 25, [Issue 7](#), pp 1783–1785
3. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G et al.
Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group.
Mod Pathol. 2015;28:1185–201.
Haute Autorité de Santé
Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce
Rapport d'évaluation technologique, janvier 2019.
5. Joseph A. Sparano, M.D., Robert J. Gray, Ph.D., Della F. Makower
Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21–Gene Expression Assay in Breast Cancer
N Engl J Med 2018; 379:111–121
6. Fatima Cardoso, M.D., Laura J. van't Veer, Ph.D., Jan Bogaerts, Ph.D
70–Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early–Stage Breast Cancer
N Engl J Med 2016; 375:717–729

Carcinome in situ (CIS)

Carcinome in situ

Table des matières

I.	Bilan d'extension	28
II.	Chirurgie	28
1.	Chirurgie mammaire	28
2.	Ganglion sentinelle	28
III.	Radiothérapie	29
IV.	Hormonothérapie	29
V.	Bibliographie	30

I. Bilan d'extension :

- Pas de bilan d'extension dans les carcinomes in situ puisqu'il n'y a pas de risque métastatique.

II. Chirurgie

1. Chirurgie mammaire

1.1 Chirurgie conservatrice :

- C'est le traitement de 1ère intention.
- Marges de la tumorectomie [1] :
 - *Marge suffisante : marges ≥ 2 mm de tissu sain
 - *Marge insuffisante : marges strictement inférieures à 2 mm, reprise

chirurgicale pour obtention de marges suffisantes.

1.2 Mastectomie :

Discutable si :

- Radiologiquement : présence de micro calcifications diffuses, très étendues ou regroupées en plusieurs foyers dans le sein (témoignant d'une atteinte multicentrique qui peut être confirmée par des microbiopsies à plusieurs endroits).
- Histologiquement : marges d'exérèse insuffisantes et/ou lésions étendues sur plus de 5–6 cm (à discuter en fonction du volume du sein).

2. Ganglion sentinelle :

Indiqué si :

- Micro-invasion avérée ou suspectée sur la biopsie
- Masse associée (clinique ou imagerie)
- Mastectomie

III. Radiothérapie :

- Après chirurgie conservatrice, la radiothérapie du sein est systématique [2].

Un boost peut être proposé dans certains cas (marge ≤ 1 mm) par extrapolation des résultats des études concernant les cancers infiltrants.

Il n'y a par ailleurs pas d'indication de radiothérapie dans les carcinomes lobulaires in-situ traité par chirurgie conservatrice sauf pour les carcinomes lobulaires in situ de type pléomorphe /floride/avec nécrose.

- Après mastectomie totale, une irradiation peut se discuter si la marge d'exérèse est ≤ 2 mm, pour des lésions très étendues, pour les femmes jeunes, après discussion en RCP.

IV. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie n'est pas un standard dans le traitement des carcinomes in situ.

Les essais randomisés sont discordants, cependant certaines études rétrospectives récentes montrent un effet positif du tamoxifène avec une réduction du risque de rechute locale de 30 à 40 % [3,4].

V. Bibliographie :

1. Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications
Sigal-Zafrani B, Lewis JS, Clough KB, Vincent-Salomon A, Fourquet A, Meunier M et al.
Mod Pathol 2004;17(1):81-8.
2. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, DeFendi LI, Soares FV, Leon PG et al.
Breast conserving surgery with or without radiotherapy
3. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S et al.
Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. Cancer 1999;86(3):429-38.
4. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M et al.
Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial.
Lancet 2003;362(9378):95-102.

*Traitements des cancers
infiltrants localisés
et localement avancés*

Traitements des cancers infiltrants localisé et localement avancé

Table des matières

Le traitement médical :	33
I- Le traitement néoadjuvant	33
1. Indications de traitement néoadjuvant	33
2. Les Protocoles en néoadjuvant	34
II- Le traitement adjuvant :	36
1. Indications du traitement adjuvant :	36
2. Protocoles en adjuvant :	36
3. Indications de biphosphates en adjuvant	42
4. Traitement adjuvant en cas de non réponse complète histologique après chimiothérapie néoadjuvante	42
Le traitement chirurgical	43
I- Chirurgie mammaire	43
II- Chirurgie de l'aisselle	44
La radiothérapie .	46
I- Après chirurgie conservatrice	46
II- Après chirurgie radicale	46
La Bibliographie .	48

LE TRAITEMENT MEDICAL :

I. Le traitement néoadjuvant:

La décision de traitement néoadjuvant est pluridisciplinaire +++

Délai : dès que le diagnostic et la stadification sont terminés (idéalement dans les 2 à 4 semaines).

1. Indications de traitement néoadjuvant:

1.1 Chimiothérapie néoadjuvante:

- Tumeur de plus de 20 mm et relevant d'une indication certaine de chimiothérapie (triple négative, Her2+, N+ prouvé ou prolifération élevée)
- Tumeurs localement avancées inopérables d'emblée ou inflammatoires : T4 et/ou N2-N3.
- Gains potentiels de survie sans rechute et survie globale par l'administration d'un traitement complémentaire en cas de non pCR (cancers triple négatifs et HER2+).

NB : pas de chimiothérapie néoadjuvante pour :

- Carcinome lobulaire non pléomorphe infiltrant
- Cancer RH+ /Her2- peu proliférant et N0 et non T4

1.2 Hormonothérapie néoadjuvante :

- Option chez les patientes ménopausées dont la tumeur est peu proliférante Her2- RE+, Il est possible d'envisager une hormonothérapie néo-adjuvante pour améliorer les chances de conservation mammaire, sur une tumeur présentant dans tous les cas une indication d'hormonothérapie, ou les patientes

non éligibles pour une chirurgie immédiate pour des raisons médicales ou refusant la chirurgie [27].

2. Les Protocoles de traitement en néoadjuvant :

2.1 Protocoles en néoadjuvant pour Her2 négatif RH positifs :

⇒ **Standard :**

- 4 AC (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600mg/m²) ou 4 EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) + 12 Paclitaxel 80mg/m² hebdomadaire ou 4 Docetaxel 100mg/m²
- 3-4 EC 100 suivis de 3-4 Docetaxel 100

⇒ **En option :**

- Schéma dose dense : AC 60/EC 75 dose dense q2w x 4 + GCSF suivis de 12 Paclitaxel hebdo ou 4 Docetaxel q2W
- TC (docetaxel and cyclophosphamide) si contre-indication aux anthracyclines

2.2 Protocoles en néoadjuvant pour Her2 positif :

⇒ **Standard :**

- AC-TH : 4 AC/EC100 suivis de 12 TAXOL hebdomadaire, Trastuzumab 8mg/kg (1^{er} cycle) puis 6mg/kg en IV Trastuzumab sous cutanée 600mg en sous cutanée pour 1 an débuté avec le 1^{er} cycle de Paclitaxel.
- AC-THP : 4 AC puis 4 Docetaxel 75mg/m² + Trastuzumab + Pertuzumab 840mg en IV (1^{er} cycle) puis 420mg – Docetaxel, Trastuzumab poursuivi pendant 1 an (18 cycles) débuté avec le 1^{er} cycle de Paclitaxel.
- 4 AC suivi de Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab

⇒ **En option :**

- TCH : Docetaxel 75mg/m² + Carboplatine AUC5 + Trastuzumab
- TCHP : Docetaxel+ Carboplatine+ Trastuzumab + Pertuzumab
- 4-6 Docetaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab

2.3 Protocoles en néoadjuvant pour les triples négatifs :

⇒ Standard :

- Dose dense : AC 60/EC 75 dose dense q2w x 4 + GCSF suivis de 12 Paclitaxel hebdo ou 4 Docetaxel q2W [13]

⇒ En option :

- 3-4 EC 100 suivis de 3-4 Docetaxel 100 ou 12 Paclitaxel hebdomadaire
- Carboplatine avec du Paclitaxel suivi par les anthracyclines et le cyclophosphamide [4,5]

2.4 Hormonothérapie néoadjuvante :

- Anti-aromatases en situation néoadjuvante
- Aucune anti-aromatase n'a d'AMM dans ce contexte
- Prévoir un contrôle à 1 mois de la tolérance clinique et biologique puis tous les 2 mois.
- Prévoir une chirurgie à 6 mois en moyenne (minimum 16 semaines de traitement)

II. Le traitement adjuvant :

1. Indications du traitement adjuvant :

1.1 Indications de chimiothérapie adjuvante :

- Pour les tumeurs RH + HER2- :
- Les tumeurs luminales A avec un gros volume tumoral : stade IIb (T2N1, T3N0), stade III.
- Les tumeurs luminales B : à l'exception des T1a-b N0
- La signature génomique : est demandée face à un mauvais pronostic clinico-pathologique, pour tenter une désescalade thérapeutique.
- Pour les tumeurs HER 2+ :
- La chimiothérapie sera retenue systématiquement pour les tumeurs de mauvais pronostic et pour les tumeurs HER2 positive $\geq 0,6$ cm (pT1b).
- Pour les tumeurs triple négatifs :
- Chimiothérapie adjuvante dès que la taille supérieure à 0,6 cm (p T1b)

2.2 Indications d'hormonothérapie adjuvante :

- Toutes les patientes avec une tumeur RH+, le seuil idéal d'initiation d'un traitement anti hormonal est débattu, la plupart des sociétés savantes recommandent le traitement anti hormonal si RH > 1% [7,8].
- L'indication de l'hormonothérapie pour les rares tumeurs RE-/RP+ doit être discuté en RCP (méta-analyse EBCTCG, 2018).
- En situation adjuvante, l'hormonothérapie par tamoxifène doit débuter en fin de radiothérapie en raison du risque potentiel de toxicité cutanée et pulmonaire [15,16]. Par contre, l'hormonothérapie par AI peut être démarrée en même temps que la radiothérapie, car l'utilisation concomitante des AI ne semble pas augmenter pas la toxicité de la radiothérapie. [17]

- **Femmes non ménopausées :**

- **Standard :** Tamoxifène 5 ans

- **Options :**

Association suppression de la fonction ovarienne (SFO) + Exemestane ou SFO + Tamoxifène (SOFT et TEXT) : bénéfique pour les patientes sans aménorrhée chimio-induite, l'association avec l'exemestane a montré une supériorité modérée par rapport au tamoxifène (en termes de SSR) mais pas de bénéfice en survie globale [18].

La suppression de la fonction ovarienne peut être obtenue par des agonistes de la LHRH administrés tous les 28 jours (à préférer aux formes trimestrielles), l'ovariectomie bilatérale peut être une option.

Durée optimale de l'association : 2 à 5 ans

- **Durée de l'hormonothérapie :** Si haut risque (N+ ou N- à haut risque (T2/T3, et haut grade ou haut risque génomique) proposer prolongation de l'hormonothérapie adjuvante pour un total de 10 ans : réduction du risque de récurrences de cancer du sein, prévention de nouveau cancer du sein primaire controlatéral, réduction de la mortalité par cancer du sein démontrée seulement avec 10 ans de TAM).

- **Modalité de prolongation :** Après 5 ans de Tamoxifène :

Si ménopausée : proposer anti-aromatase pour 5 ans (MA17) [21]

Si non ménopausée : poursuite du Tamoxifène jusqu'à 10 ans maximum (AttoM et ATLAS) [19,20]

- **Femmes en péri ménopause :**

- Pour les patientes non ménopausées au diagnostic et qui le deviennent en cours de traitement, les recommandations sont les suivantes (accord d'experts) :

*switcher le tamoxifène pour une antiaromatase si :

- Aménorrhée post chimiothérapie définie par : âge $\geq$ 52 ans ET arrêt des règles $>$ 1 an ET dosages hormonaux (FSH, E2) compatibles avec la ménopause
- Ménopause spontanée : âge $\geq$ 52 ans ET arrêt des règles $>$ 1 an ET dosages hormonaux (FSH, E2) compatibles avec la ménopause.

▪ **Femmes ménopausées :**

▪ **Définition :**

Statut au diagnostic :

*Age $>$ 60 ans

*Ou âge $>$ 50 ans et aménorrhée spontanée depuis 1 an

*Ou annexectomie bilatérale

▪ **Standard :** Inhibiteurs de l'aromatase pour 5 ans

▪ **Options :**

*Séquentiel inhibiteurs de l'aromatase 2,5 ans puis Tamoxifène 2,5 ans

*Tamoxifène si CI ou intolérance aux IA

▪ **Durée de l'hormonothérapie :** Si haut risque (N+ ou N- à haut risque (T2/T3, et haut grade ou haut risque génomique) proposer prolongation de l'hormonothérapie adjuvante pour un total de 10 ans : réduction du risque de récurrences de cancer du sein, prévention de nouveau cancer du sein primaire contralatéral

▪ **Modalité de prolongation :** Après 5 ans d'anti-aromatase: poursuite IA pour 10 ans au total, ou au moins 7-8 ans, selon le contexte et la tolérance (MA17R + ABCSG 16) [23,24] ou un traitement séquentiel (IA vers tamoxifène) peut être administré (Essai BIG) [25]

2. Les protocoles :

2.1 Les protocoles de chimiothérapie :

2.1.1 Protocoles en adjuvant pour les tumeurs Her2 positif :

⇒ **Standard :**

- **AC-TH :** 4 AC suivis de 12 TAXOL hebdomadaire, Trastuzumab 8mg/kg (1^{er} cycle) puis 6mg/kg en IV ou Trastuzumab 600mg en sous cutané pour 1 an débuté avec le 1^{er} cycle de Paclitaxel.
- **EC-TH :** 3 à 4 cycles d'EC (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivi de 3 à 4 cycles de Docetaxel 100mg/m² J1, tous les 21jours + Trastuzumab 8mg/kg (1^{er} cycle) puis 6mg/kg/21jours pendant 18 cycles débutés avec le 1^{er} cycle de Docetaxel.
- **AC-THP :** 4 AC puis 4 Docetaxel 75mg/m² ou Paclitaxel +Trastuzumab + Pertuzumab 840mg en IV (1^{er} cycle) puis 420mg, Trastuzumab poursuivi pendant 1 an (18 cycles) débuté avec le 1^{er} cycle de Paclitaxel.

⇒ **En option :**

- 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) + Trastuzumab pendant 1 an pour les tumeurs p T1b et p T1c [6]
- En cas d'exposition antérieure ou CI aux anthracyclines : 4-6 Docetaxel 75 + Cyclophosphamide 600 + Trastuzumab ou 6 Docetaxel 75 carboplatine AUC5 Trastuzumab (TCH) puis – Trastuzumab pour 1 an au total
- Femme âgée ≥ 70 ans : 4 Docetaxel + Cyclophosphamide + trastuzumab

2.1.2 Protocoles en adjuvant pour les tumeurs Her2 négatif RH+ :

⇒ Standard :

- AC (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600mg/m²) + 12 Paclitaxel 80mg/m² hebdomadaire ou 4 Docetaxel 100mg/m²
- 3-4 EC 100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3-4 Docetaxel 100

⇒ En option :

- TC (Docétaxel -Cyclophosphamide), si femme âgée, N0.
- Schéma dose dense : AC 60/EC 75 dose dense q2w x 4 + GCSF suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire ou 4 Docetaxel q2W
- EC100 x 6 (contre-indication aux taxanes)

2.1.3 Protocoles en adjuvant pour les tumeurs triple négatives :

⇒ Standard :

- Schéma dose dense : AC 60/EC 75 dose dense q2w x 4 + GCSF suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaire ou 4 Docetaxel q2W

⇒ En option :

- Petits cancers triple négatifs (pT1 pN0): EC standard q 3 semaines x 3-4 cycles, puis 3-4 cycles de taxanes
- Femme âgée ≥ 70 ans : 4 Docetaxel + Cyclophosphamide ; séquentiel et/ou dose-dense uniquement en option, si en très bon état général (G8 ≥ 14) et après évaluation oncogériatrique

2.2 Les protocoles d'hormonothérapie :

▪ La femme ménopausée (au diagnostic) :

⇒ Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) :

▪ Non stéroïdiens :

Anastrozole 1 mg/j

Létrozole 2,5 mg/j

▪ Stéroïdiens : Exemestane 25 mg/j.

⇒ Bilan pré anti aromatase :

Ostéodensitométrie osseuse, bilan phosphocalcique et bilan lipidique au début du traitement puis surveillance en fonction des résultats.

▪ La femme non ménopausée (au diagnostic) :

▪ Le tamoxifène 20 mg/j

▪ Les analogues de la LH-RH (goséréline ZOLADEX , leuproréline ENANTONE LP , triptiréline DECAPEPTYL : injection mensuelle).

▪ Un examen gynécologique annuel

▪ Une échographie pelvienne à l'initiation du traitement et durant le traitement si symptômes.

3. Indications de biphosphonate en adjuvant :

- Les bisphosphonates sont une option en situation adjuvante chez les patientes ménopausées (incluant les patientes sous analogues de la LHRH) avec cancer du sein de stade I-III, indépendamment du statut RH et de la durée de la ménopause : bénéfique en matière de réduction du risque de métastases osseuses et du risque fracturaire, ainsi qu'un bénéfice en survie spécifique (Métaanalyse EBCTCG 2015) [26]

- Zoledronate (4 mg IV/semestrielle) pendant 3 à 5 ans
- En cas de CI, clodronate (800 mg 2*/j) pendant 2 à 3 ans
- Association avec le calcium et la vitamine D3
- Bilan odontologique avant le début du traitement

4. Traitement adjuvant en cas de non réponse complète histologique après chimiothérapie néoadjuvante :

⇒ Triple négatif :

- Capécitabine 2 500 mg/m²/j, p.o, J1-J14 toutes les 3 sem. pendant 8 cycles (Essai CREATE-X) [28]

⇒ HER 2+ :

- T-DM1 en remplacement du Trastuzumab en cas de non p CR pendant 14 cycles (Essai KATHERINE) [29]

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL:

1. Chirurgie mammaire :

1.1 Chirurgie mammaire conservatrice :

1.1.1 Les indications :

La chirurgie conservatrice sera proposée à chaque fois qu'elle sera réalisable. Son indication dépend des caractéristiques de la tumeur elle-même (possibilité d'une exérèse monobloc, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables), du volume mammaire et du choix de la patiente : si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options.

1.1.2 Les contre-indications :

Les principales contre-indications au traitement conservateur sont :

- Les tumeurs multicentriques
- L'impossibilité de recevoir une radiothérapie adjuvante
- Les cancers du sein inflammatoire
- Les cancers qui n'ont pas répondu à une chimiothérapie néo-adjuvante effectuée à visée de conservation mammaire.

1.2 Chirurgie mammaire radicale :

1.2.1 Les indications :

- La taille de la tumeur (par rapport à la taille du sein)
- La multicentricité de la tumeur
- L'impossibilité d'obtenir des marges chirurgicales négatives après une multiplication de sections.

- L'irradiation antérieure de la paroi thoracique ou du sein ou d'autres contre-indications à la radiothérapie.
- Inaptitude à la conservation mammaire oncoplastique.
- Choix du patient

2. Chirurgie de l'aisselle :

2.1 Le ganglion sentinelle :

2.1.1 Les indications :

- Lésion unifocale inférieure ou égale à 50 mm pour les lésions invasives
- cN0 ou cN1 avec échographie et cytologie ou biopsie ganglionnaire négative

Option : *lésion bifocale de proximité, sans limite de taille

*Antécédent de chirurgie mammaire

*Possibilité d'un ganglion sentinelle avant chimiothérapie néo

adjuvante en cas de cancer N0

2.1.2 Les contre-indications :

- En cas de lésion T4 et dans le cancer inflammatoire (indication de curage axillaire).
- Lorsque le cancer est multicentrique, car le risque de faux-négatifs est alors plus élevé.
- En cas de grossesse, c'est discutable.

2.2 Curage axillaire :

2.2.1 Indications :

Si ganglion sentinelle positif :

- Cellules isolées : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire
- Micrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire

- Macrométastases : pas d'indication à un curage axillaire complémentaire en cas de respect de

TOUS les critères ACOSOG Z0011 (quel que soit le nombre de ganglions prélevés) (11):

- Traitement conservateur
- pT1–pT2
- Radiothérapie postopératoire
- Indication de traitement médical (hormonothérapie et/ou chimiothérapie et/ou anti HER2) adjuvant
- Pas de rupture capsulaire
- ≤ 2 GS+
- Pas de chimiothérapie néoadjuvante

Curage axillaire d'emblée :

- Atteinte axillaire prouvée lors du bilan pré-thérapeutique par un examen cytologique ou histologique d'atteinte axillaire lors du bilan préopératoire.
- Tumeur T4, même après traitement néoadjuvant et quelle que soit la réponse clinique ou radiologique au traitement
- Absence de GS retrouvé pour les lésions infiltrantes

2.2.2 Contre-indications :

- Ganglion sentinelle négatif
- Présence de cellules tumorales isolées
- Micrométastases (moins de 2mm), sauf après chimiothérapie ou hormonothérapie néoadjuvante

RADIOTHERAPIE :

I. Après chirurgie conservatrice :

1. Sur la paroi :

- **Irradiation du sein systématique** : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy ou 45 Gy en 25 fractions de 1.8 Gy selon le volume mammaire.
- **Boost** : recommandé avant 65 ans (16 Gy en 8 fractions ou 10 Gy en 5 fractions)
Après 65 ans l'indication du boost peut être modulée en fonction de l'état général de la patiente et des facteurs tumoraux (tels que le grade histopronostique, l'état des berges, la présence de carcinome in situ et d'embolies vasculaires péritumoraux).

2. Sur les aires ganglionnaires :

- Si $\geq$ pN1 (pN1mi exclus) : RT sus et sous clav + CMI
- Option pour les pN0 (i- et i+), pN1mi : RT sus et sous clav +/- CMI pour les tumeurs internes ou centrales en fonction de la taille (>2 cm), de l'âge et de la présence d'embolies vasculaires.
- Un boost séquentiel est possible selon le schéma de l'étude concernée (16 Gy en 8 fractions ou 10 Gy en 5 fractions).

I. Après chirurgie radicale :

1. Sur la paroi :

- Irradiation pariétale : (50Gy/2Gy) si au moins un de ces facteurs est présent :
*pT3, $\geq$ pN1 (pN1mi exclu), sexe masculin, indication d'irradiation des aires ganglionnaires.

*Ou pour les pT2 en cas d'association de 2 facteurs parmi : âge<40, multifocalité diagnostiquée en préopératoire, grade 2 ou 3, embolies vasculaires.

*Le phénotype tumoral triple négatif et la localisation (pT2N0 des QI ou centraux) peuvent renforcer l'indication.

- Boost de la cicatrice (10 ou 16Gy/2Gy) à discuter si atteinte cutanée ou musculaire en anatomo-pathologie.

2. Sur les aires ganglionnaires :

- Irradiation des aires ganglionnaires (50 Gy) :

*Si $\geq$ pN1 (pN1mi exclus) : RT sus et sous clav + CMI

*Option pour les pN0 (i- et i+), pN1mi : RT sus et sous clav +/- CMI pour les tumeurs internes ou centrales en fonction de la taille (>2 cm), de l'âge et de la présence d'embolies vasculaires.

3. Après reconstruction :

- Les indications d'irradiation sont les mêmes qu'après traitement radical.
- La réalisation d'une reconstruction immédiate doit se faire dans le cadre d'une concertation chirurgien – radiothérapeute, après information de la patiente des risques éventuels.

Bibliographie:

1. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009; 35(Suppl 1):1-22
2. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005; 23: 5108-5116.
3. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13(4): 345-352
4. Sikov WM¹, Berry DA², Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance).
5. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis.
6. Sara M. Tolaney, M.D., M.P.H., William T. Barry et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer
7. Ditsch N, Untch M, Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. Breast Care 2019;14: im Druck. Online: www.ago-online.de; last access:25.05.2019
8. Primary Therapy of Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus Spectrum of Opinion of German Specialists on the 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (Vienna 2019)

9. Coleman R, Cameron D, Dodwell D et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(9): 997–1006.
10. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2010, 21(11): 2188–2194.
11. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., and al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial *JAMA* 2011 ; 305 (6) : 569–575
12. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E., and al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial *Lancet Oncol* 2014 ; 15 (12) : 1303–1310
13. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Cabiddu M et al.
Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Anticancer Drugs*. 2016;27:702–8
14. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S et al.
Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant systemic treatment of operable breast cancer : an update.
J Clin Oncol 2006, 24, 1940–1949.
15. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, Osborne CK, and Albain KS: Sequencing of Tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005,23:24–29.

16. Yavas G, Yavas C, Acar H, Toy H, Yuce D, Ata O: Comparison of the effects of aromatase inhibitors and Tamoxifen on radiation-induced lung toxicity: results of an experimental study. *Support Care Cancer*. 2013, 21:811-17
17. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, Moscardo CL, Lemanski C, Coelho
Concurrent or sequential adjuvant letrozole and Radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomized Trial. *Lancet Oncol*. 2010, 11:258-65
18. Prudence A. Francis, M.D., Olivia Pagani, M.D., Gini F. Fleming, M.D., Barbara A. Walley
Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer
N Engl J Med 2018; 379:122-137
19. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R et al.
Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial.
Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.
20. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ et al.
aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer.
J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5)
21. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ et al.
Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17.
J Natl Cancer Inst. 2005;97:1262-71.

22. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI , Nicholas J et al.

A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer.

J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA1)

23. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI , Nicholas J et al.

A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer.

J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA1)

24. Michael Gnant, Guenther Steger, Richard Greil, Florian Fitzal, Brigitte Mlineritsch

A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of Anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy –results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16trial

25. Ruhstaller T¹, Giobbie-Hurder A², Colleoni M³, Jensen MB⁴, Ejlersen B⁴, de Azambuja E

Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial.

J Clin Oncol. 2019 Jan 10;37(2):105-114.

26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).

Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: metaanalyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015; 386(10001): 1353-1361.

27. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O et al.

Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole.

Breast Cancer Res Treat. 2009 ;113:145–51.

28. Norikazu Masuda, M.D., Ph.D., Soo-Jung Lee, M.D., Ph.D

Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy

N Engl J Med 2017; 376:2147–2159

29. Gunter von Minckwitz, M.D., Chiun-Sheng Huang, M.D.

Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER 2 positive breast cancer

N Engl J Med 2019; 380:617–628

Traitement des cancers du sein avancés

Cancer du sein avancé

Table des matières

I.	Objectifs	55
II.	Principes généraux	55
	1. Biopsie	55
	2. Site de biopsie et modalités	55
	3. Les marqueurs théranostiques	56
	4. Les règles de prescription	56
III.	Modalités de traitement	58
	1. Cancer du sein RH+ HER2- (absence de crise viscérale)	58
	2. Cancer du sein RH+ HER2- (présence de crise viscérale)	60
	3. Cancer du sein HER2+	62
	4. Cancer du sein RH-HER2- (triple négatif)	63
IV.	Protocoles	64
	1. Les protocoles pour les RH+	64
	2. Les protocoles pour les HER2+	65
	3. Les protocoles pour les HER2-	66
V.	Formes oligométastatiques et traitement local des métastases :	67
	1. Définition.....	67
	2. Métastases osseuses	67
	3. Métastases hépatiques.....	68
	4. Métastases pulmonaires.....	69
	5. Métastases cérébrales.....	69
	6. Métastases méningées	71
VI.	Bibliographie.....	72

I. Objectifs :

- Contrôler la maladie (réponse ou stabilisation) afin de permettre une espérance de vie la plus longue possible.
- Contrôler les symptômes et prévenir les complications
- Assurer la meilleure qualité de vie possible

II. Principes généraux :

1. Biopsie :

- Une biopsie de la maladie à l'entrée en phase métastatique doit être faite à chaque fois que possible : pour confirmer le diagnostic de rechute métastatique, en préciser le profil IHC+++ et rechercher les biomarqueurs théranostiques.
- La rebiopsie de la maladie en cours d'évolution métastatique si évolution dissociée ou inattendue ou suspicion de changement de profil biologique et la recherche de biomarqueurs théranostiques.

2. Site de biopsie et modalités :

- On privilégiera les biopsies de maladie superficielle et faisables par abord per-cutané simple sans risque.
- En seconde intention, maladie profonde pulmonaire, hépatique ou autre.
- L'os en dernière intention en raison de la non compatibilité avec les profilages moléculaires et les difficultés d'interprétation de l'IHC sur le tissu osseux.

3. Les marqueurs théranostiques :

- **A l'entrée en phase métastatique :** la mutation BRCA 1 et 2 et l'expression PD-L1 pour les cancers triple négatifs.
- **Au cours de l'évolution métastatique :** la mutation activatrice PI3K et la mutation BRCA1 BRCA2, si hormono-résistance et résistance aux anti CDK pour les Cancers RH+ HER2-

4. Les règles de prescription :

Tenir compte des facteurs :

- **Tumoraux et thérapeutiques :**
 - La présence ou l'absence de "**crise viscérale**" : altération fonctionnelle sévère d'organe, évaluée par la présence de symptômes cliniques, de perturbations biologiques et/ou d'une progression rapide de la maladie
 - L'intervalle de temps libre ($\leq$ ou >12 mois) par rapport à un précédent traitement (néo)-adjuvant
 - Les traitements antérieurs et leur toxicité
 - Le statut des récepteurs hormonaux et de HER2
 - Le type de réponse à un précédent traitement hormonal :
 - **Hormonorésistance première** : progression de maladie pendant les 2 premières années d'une hormonothérapie adjuvante ou pendant les 6 premiers mois d'un traitement métastatique
 - **Hormonorésistance secondaire** : progression de maladie après les 2 premières années d'une hormonothérapie adjuvante ou dans les 12 mois

après la fin de l'hormonothérapie adjuvante ou progression après les 6 premiers mois d'un traitement métastatique

- **Maladie oligométastatique** : maladie métastatique avec un bas volume tumoral (nombre et taille des métastases limités, jusqu'à 5, pas nécessairement dans le même organe, maladie à évolution lente, 1 – 3 % des cas) avec possibilité d'associer des traitements focaux.

▪ **Cliniques, biologiques et socio-psychiques :**

- L'état général de la patiente (ECOG performance status (ECOG PS))
- Les comorbidités
- Le statut ménopausique
- La situation socio-économique et psychologique
- La préférence de la patiente.

III. Modalités de traitement

1. Cancer du sein RH+ HER2– (absence de crise viscérale) :

1.1 Femme en post ménopause:

	Cancers du sein RH+	Standards	Option
Ligne 1	Si pas d'hormonothérapie en adjuvant	*IA + inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) (étude Paloma-2, Monaleesa-2, Monarch-3) [7,9,8]	*IA si non disponibilité des inhibiteurs CDK 4/6. *Fulvestrant, si contre-indication aux AI et/ou métastases osseuses exclusives (étude Falcon) [12] *Fulvestrant + anastrozole (étude S0226) [17,18]
	Si hormonothérapie adjuvante avec intervalle libre de rechute >12 mois	*IA + inhibiteurs de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) (étude Paloma-2, Monaleesa-2, Monarch-3) [7,9,8]	*IA si non disponibilité des inhibiteurs CDK 4/6.
	Si hormonothérapie adjuvante avec un intervalle libre ≤ 12 mois	*Fulvestrant +inhibiteurs de CDK4/6 (étude Paloma-3, Monaleesa-3, Monarch-2) [5,14,15]	*Exemestane + Evérolimus (étude Bolero-2) [1]

***Il n'existe pas de donnée clinique supportant la réutilisation d'inhibiteur de cdk4/6**

	Cancers du sein RH+	Standards	Option
Ligne 2	Si Cancer évolutif <6 mois sous hormonothérapie	*chimiothérapie	*Inhibiteur de PARP si gBRCAm, non reçu antérieurement et hors résistance au platine
	Si Cancer évolutif ≥6 mois sous hormonothérapie	*Si 1^{ère} ligne par IA ou tamoxifène sans inhibiteur de cdk4/6 : 2 ^{ème} ligne par fulvestrant et inhibiteur de cdk4/6 (étude Paloma-3, Monaleesa-3, Monarch- 2) [5,14,15]. *Si 1^{ère} ligne par un inhibiteur de l'aromatase ou tamoxifène avec inhibiteur de cdk4/6 : 2 ^{ème} ligne par fulvestrant en monothérapie, ou traitement combiné avec Everolimus [19]*	* Si mutation BRCA connue : Inhibiteur de PARP si non reçu antérieurement et hors résistance au platine *Si la 1^{ère} ligne était Létrozole ou anastrozole : possibilité éventuelle d'initier un traitement par Exemestane et Everolimus (étude Bolero- 2) [1] * Si mutation activatrice de PIK3CA : traitement par alpelisib combiné au fulvestrant (étude Solar-1) [2]

après progression antérieure sous inhibiteur de cdk4/6 au stade métastatique.

1.2 Femme en pré-ménopause :

- Les patientes en pré-ménopause doivent être traitées de la même façon que les patientes ménopausées mais en ajoutant une suppression ovarienne chimique, chirurgicale ou par agonistes de la LHRH [20].
- **Traitement standard** : tamoxifène ou AI + agonistes de la LHRH + inhibiteurs de CDK4/6, selon l'AMM de chaque produit (études Paloma-2, Paloma-3, Monaleesa-2, Monaleesa-3, Monaleesa-7, Monarch-3, Monarch-2) [7,5,9,14,16,8,15].

2. Cancer du sein RH+ HER2- (présence de crise viscérale) :

- La décision du type de chimiothérapie doit être prise avec la patiente en fonction de l'agressivité tumorale, des traitements précédemment reçus, des traitements encore disponibles, des comorbidités, du type de métastases, de son état général, et de ses souhaits.
- En dehors d'une maladie engageant le pronostic vital à court terme pour laquelle la polychimiothérapie est indiquée, la **monochimiothérapie séquentielle** donne des résultats équivalents à la polychimiothérapie en termes d'efficacité, avec une toxicité inférieure.
- **Monochimiothérapie** :
 - *En 1ère et 2ème ligne : taxanes, anthracyclines et capécitabine (après dépistage d'un déficit en DPD).
 - *En 3ème ligne et au-delà: Eribuline, Vinorelbine, Gemcitabine, Cyclophosphamide, carboplatine, Etoposide, Doxorubicine liposomale...

- **Associations de chimiothérapie les plus utilisées :**

Cyclophosphamide–Anthracycline

Docétaxel–vinorelbine

Docétaxel–capécitabine

Vinorelbine–capécitabine

Paclitaxel–gemcitabine

3. Cancer du sein HER2+ :

Cancer du sein HER 2+	Standards	Options
1^{ère} Ligne	*Double blocage par Pertuzumab–Trastuzumab associé à un taxane (docétaxel, paclitaxel hebdomadaire) (Etude CLEOPATRA et PERUSE) [21, 22]	*si rechute < 6 mois du Trastuzumab antérieur en adjuvant : TDM1 (essai EMILIA [23]) * Si rechute RH+, personnes âgées, rechutes tardives /indolentes et/ou avec contre-indications majeures à la chimiothérapie : Trastuzumab+ hormonothérapie (TAnDEM [24]) * Trastuzumab + chimiothérapie si non disponibilité de Pertuzumab
2^{ème} Ligne	*T–DM1 (essai EMILIA [23])	*Trastuzumab + chimiothérapie si non disponibilité de TDM 1
3^{ème} Ligne et au-delà	*Capécitabine/Lapatinib (EGF 100151 [25])	*T–DM1 si non reçu antérieurement (TH3RESA [28]) * Capécitabine/trastuzumab [26] *Trastuzumab/Lapatinib (RH–) (EGF 104900 [27]) *Letrozole + Lapatinib si RH+ *Trastuzumab/Navelbine *Trastuzumab/Eribuline *Anthracyclines si non reçues ou hors dose limitante : sans anti HER2

4. Cancer du sein RH-HER2- (triple négatif) :

Cancers du sein triple négatif	Standards	Options
1^{ère} Ligne	⇒ Si gBRCAm: *Taxane – carboplatine *Carboplatine–Gemcitabine *Anti PARP (étude Embraca et OlympiAD) [30, 31]. ⇒ Si PD-L1 ≥ 1 % : *Atezolizumab : en association au nab–paclitaxel (essai IMpassion130 [29]) ou au paclitaxel si non disponibilité de Nab paclitaxel (IMpassion 131 en cours) ⇒ Si pas de mutation BRCA et pas d'expression de PDL1 : *Anthracyclines–taxanes si anthras non reçues antérieurement ou rechute plus de 1 an après la fin de traitement (néo)adjuvant	*Paclitaxel + bevacizumab (E2100 [32]) La poursuite du beva seul en entretien est une option envisageable (étude observationnelle ATHENA [34]). *Bevacizumab+ capecitabine [35] *carboplatine seul si gBRCAm (essai TNT [33])
2^{ème} Ligne	*Inhibiteur de PARP si non reçu antérieurement et hors résistance au platine si Si gBRCAm *Combinaison à base de platine *Capecitabine	
3^{ème} Ligne et au-delà	*Eribuline *capecitabine selon la 2^{ème} ligne	* Vinorelbine * Gemcitabine * Cyclophosphamide métronomique * Etoposide oral

IV. Protocoles :

1. Les protocoles pour les RH+ :

- **Palbociclib 125mg per os par jour pendant 21 jours puis repos de 7 jour
+Létrozole 2,5mg par jour en continu**
- **Ribociclib 600mg per os par jour pendant 21 jours puis repos de 7 jours
+Létrozole 2,5mg par jour en continu**
- **Abemaciclib 150mg 2 fois par jour en continu+ Létrozole 2,5mg ou Anastrozole 1mg**
- **Palbociclib 125mg per os par jour pendant 21 jours puis repos de 7 jour
+Fulvestrant 500mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours**
- **Everolimus 10mg per os + Aromasine 25mg per os**
- **Fulvestrant 500mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours**
- **Anti-aromatases : Létrozole 2,5mg/j, Anastrozole 1mg/j, Exemestene 25mg/j**
- **Tamoxifène 20mg/j**

2. Les protocoles pour les HER2+ :

- Pertuzumab 840mg puis 420mg + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg en IV ou Trastuzumab 600mg en S/C + Docetaxel 75mg/m² à C1 puis 100mg/m² si bonne tolérance ou Paclitaxel 80mg/m² J1, J8, J15 J1=J21
- TDM 1 3,6mg/kg J1=J21
- Lapatinib 1250mg par jour en continu + capecitabine 1000mg/m²/12h pendant 14 jours J1=J21
- Lapatinib 1000mg per os par jour en continu + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg en IV J1=J21

3. Les protocoles pour les HER2- :

- Atezolizumab 840mg J1 + Nab paclitaxel 100mg/m² ou Paclitaxel 90mg/m² J1, J8, J15 J1=J28 (triple négatif)
- Bévacicumab 10mg/kg J1, J15 + Paclitaxel 80mg/m² J1, J8, J15 J1=J28 (triple négatif)
- Olaparib 300mg 2 fois par jour per os J1=J28
- Talazoparib : 1 mg par jour per os J1=J28
- Carboplatine AUC 5 J1=J21
- AC 60 : Doxorubicine 60mg/m² + cyclophosphamide 600mg/m² ou EC 100 : Epirubicine 100mg/m² + cyclophosphamide 500mg/m² J1=J21
- Eribuline 1,23mg/m² J1, J8 J1=J21
- Vinorelbine 25mg/m² en IV ou 60mg/m² J1, J8, si bonne tolérance augmenter la dose à 30mg/m² per os ou 80mg/m² IV
- Capecitabine 1000mg/m²/12h pendant 14 jours J1=J21
- Gemcitabine 1000mg/m² J1, J8, J15 J1=J28
- Capecitabine 1000mg/m²/12h + Vinorelbine 25mg/m² J1, J8 J1=J21

V. Formes oligométastatiques et traitement local des métastases :

1. Définition :

- **Maladie oligométastatique** : maladie métastatique avec un bas volume tumoral (nombre et taille des métastases limités, jusqu'à 5, pas nécessairement dans le même organe, maladie à évolution lente, 1– 3 % des cas) avec possibilité d'associer des traitements focaux.

2. Métastases osseuses :

2.1 Traitements locaux :

Radiothérapie à visée antalgique : 8 Gy en une séance.

Radiothérapie stéréotaxique si maladie oligométastatique contrôlée

Radiothérapie de consolidation post chirurgicale

Traitement par radiologie interventionnelle, la cimentoplastie, radiofréquence.

2.2 Traitement systémique : Inhibiteurs de la résorption osseuse

- **Les trois agents recommandés sont :**
 - Denosumab 120 mg SC toutes les 4 semaines en 1ère intention
 - BisPhosphonates : Zoledronate 4 mg IV en 15 min toutes les 4 semaines, Pamidronate 90 mg en IV sur 2h toutes les 4 semaines
- **La durée :**
 - Rythme : toutes les 4 semaines et relais tous les 3 mois après contrôle de la maladie osseuse (démontré pour le zoledronate [\[36\]](#))
 - On considérera une durée maximale de 2 ans.

- **La surveillance biologique** : doit se conformer aux recommandations des RCP de chaque produit (créatinine, calcémie, ionogramme)
- **Une évaluation de l'état dentaire** et une information sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire sont impératives avant la première administration.
- Adaptation de dose de l'acide zolédronique par rapport à la fonction rénale
- Supplémentation par calcium/vitamine D requise (500 mg/400 UI/j au moins), sauf en cas d'hypercalcémie.

3. Métastases hépatiques :

- Bénéfice de la chirurgie (hépatectomie) en cas de métastase(s) hépatique(s) isolée(s) (petites études rétrospectives).
- Les facteurs pronostiques les plus importants sont :
 - Taille des métastases
 - Résection complète (R0)
 - Expression des récepteurs hormonaux
 - Présence d'un envahissement ganglionnaire portal.
- Il conviendra de réserver la résection des métastases hépatiques isolées aux patientes en bon état général, sans comorbidités importantes, ayant obtenu une réponse aux traitements médicaux, avec des métastases radicalement opérables, sans atteinte ganglionnaire hilaire, de taille <4 cm et sans autre métastase, sauf osseuse.
- En cas de contre-indication à la chirurgie, un traitement ablatif local (radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique...) pourra être évalué.

4. Métastases pulmonaires :

- Bénéfice de la chirurgie (données rétrospectives) en terme de survie globale.
- Les facteurs pronostiques les plus importants sont :
 - Intervalle libre entre le diagnostic de la tumeur primitive et l'apparition des métastases (inférieur ou supérieur à 36 mois)
 - Nombre de métastases
 - Taille
 - Résection complète (R0)
 - Expression des récepteurs hormonaux
 - Score ECOG PS.
- Pas d'étude prospective comparant la chirurgie à la chimiothérapie (comparaison indirecte, analyses rétrospectives comportant d'anciens protocoles de chimiothérapie).
- Il conviendra de réserver la résection des métastases pulmonaires isolées aux patientes en bon état général, sans comorbidités importantes et en fonction de la réponse à une chimiothérapie première.
- En cas de contre-indication à la chirurgie, un traitement ablatif local (radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique...) pourra être discuté.

5. Métastases cérébrales :

Le pronostic est évalué systématiquement par la classification RPA et/ou breast GPA [37,38].

5.1 Si espérance de vie >3 mois ET maladie extra-SNC contrôlée :

⇒ 1 à 5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc) accessibles à un traitement focal :

Recommandations :

- Chirurgie puis irradiation du lit opératoire par radiothérapie stéréotaxiques

- Radiothérapie stéréotaxique

Option :

Chirurgie puis surveillance IRM/3 mois

Traitement systémique seul selon le statut HER2

Chirurgie puis traitement systémique

⇒ **>10 métastases:**

- Traitement systémique selon le statut HER2
- Irradiation de l'encéphale en totalité IET +/-boost

5.2 Espérance de vie >3 mois ET maladie extra-SNC non contrôlée :

⇒ **1 –5 métastases cérébrales (10 si volume inférieur ou égal à 30 cc) accessibles à un traitement focal :**

Recommandations :

Radiothérapie Stéréotaxiques

Chirurgie puis RT stéréotaxique du lit opératoire

Chirurgie puis traitement systémique selon le statut HER2

Traitement systémique seul selon le statut HER2

Option : IET

⇒ **>10 métastases:**

Recommandations :

- Traitement systémique seul selon le statut HER2
- IET

5.3 Espérance de vie du patient estimée <3 mois :

Options :

Traitement systémique seul selon le statut HER2

Soins de support adaptés

Irradiation encéphalique en totalité (IET)

6. Métastases méningées : [39]

6.1 Les facteurs pronostiques :

Mauvais pronostic	Bon pronostic
KPS < 60%	KPS ≥ 60%
Déficits neurologiques multiples et fixés	Déficits neurologiques minimes non fixés
Cancer systémique évolué avec des possibilités thérapeutiques limitées	Possibilité de prise en charge du cancer systémique Possibilité de traitement systémique
Encéphalopathie ou envahissement tumoral méningé macroscopiquement massif	Pas de blocage du flux du LCR

6.2 Les options thérapeutiques :

- **Traitement systémique** : chimiothérapie ou hormonothérapie
- **Chimiothérapie intrathécale** : cytarabine liposomale ou MTX ou Thiotepa (MTX IVHD possible, à discuter)
- **Radiothérapie** : 30 Gy en 10 sur les sites de blocage du LCR (étude du flux du LCR), les sites symptomatiques (sauf nerfs crâniens) ou les sites macroscopiques (IRM).

VI. Bibliographie :

1. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd et al.
Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer.
N Engl J Med. 2012; 366:520–9.
2. F, Ciruelos E, Rubovszky G.
Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase 3 SOLAR-1 trial. Proceedings of the ESMO Conference 2018.
Ann Oncol. 2018:Abstr. LBA3.
3. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK et al.
FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer.
J Clin Oncol. 2012;30:1919–25.
4. Chia S, Gradishar W, Mauriac L et al.
Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior non steroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT.
J Clin Oncol. 2008;26:1664–70.
5. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al.
Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2016;17:425–439.

6. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L et al.

Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer.

7. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.

Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer (PALOMA-2).

N Engl J Med. 2016;375(20): 1925–1936.

8. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.

MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer.

J Clin Oncol. 2017;35: 3638–3646.

9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.

Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer.

N Engl J Med. 2016;375:1738–1748.

10. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P et al.

Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial.

Lancet Oncol. 2013;14:989–98.

11. Masuda N, Iwata H, Rai Y et al.

Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer.

Breast Cancer Res Treat. 2011;126:443–51

12. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al.

Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial.

Lancet. 2016 ;388:2997–3005.

13. Rossi L, Biagioni C McCartney A, Migliaccio I et al.

Clinical outcomes after palbociclib with or without endocrine therapy in postmenopausal women with hormone receptor positive and HER2-negative metastatic breast cancer enrolled in the TREnd trial.

Breast Cancer Res. 2019;21:71.

14. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al.

Phase III randomized study of Ribociclib and Fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3.

J Clin Oncol 2018;36:2465–2472.

15. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al.

MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy.

J Clin Oncol. 2017;35: 2875–2884.

16. Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al.

Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomized phase 3 trial.

Lancet Oncol 2018;19:904–915.

17. Mehta RS¹, Barlow WE, Albain KS

Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer.

N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):435–44.

18. Rita S. Mehta, M.D., William E. Barlow, Ph.D., Kathy S

Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer

N Engl J Med 2019; 380:1226–1234

19. Noah Kornblum, Fengmin Zhao, Judith Manola

Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102

Published at jco.org on April 17, 2018.

20. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.

4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4).

Ann Oncol. 2018;29:1634–57.

21. Swain SM, Kim SB, Cortés J et al.

Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2–positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 study.

Lancet Oncol. 2013;14:461–71.

22. Bachelot T¹, Ciruelos E², Schneeweiss A³ :Preliminary safety and efficacy of first–line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2–positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE).

23. Verma S1, Miles D, Gianni L et al
Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.
N Engl J Med. 2012 ;367:1783–91.
24. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 27:5529–5537, 2009.
25. Charles E. Geyer, M.D., John Forster, M.Sc. Deborah Lindquist, M.D
Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer
December 28, 2006
N Engl J Med 2006; 355:2733–2743
26. Charles E. Geyer, M.D., John Forster, M.Sc., Deborah Lindquist, M.D
Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer
N Engl J Med 2006; 355:2733–2743
27. Kimberly L. Blackwell , Harold J. Burstein , Anna Maria Storniolo
Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study
28. Drlan EKropMD, ProfSung-BaeKimMD^b, AntonioGonzález-MartínMD
Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial
29. Peter Schmid, M.D., Ph.D., Sylvia Adams, M.D., Hope S. Rugo
Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer
N Engl J Med 2018; 379:2108–2121

30. Jennifer K. Litton, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Johannes Ettl

Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation

N Engl J Med 2018; 379:753–763

31. Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D

Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

N Engl J Med 2017; 377:523–533

32. Kathy Miller, M.D., Molin Wang, Ph.D., Julie Gralow, M.D

Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

N Engl J Med 2007; 357:2666–2676

33. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al.

A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in *BRCA1/2* mutated and pre-specified triple negative breast cancer

“BRCAness” subgroups: the TNT trial.

Nat Med 2018; 24: 628–37.

34. Smith I, Pierga JY, Biganzoli L et al.

Final overall survival results and effect of prolonged (≥ 1 year) first-line bevacizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHENA trial.

Breast Cancer Res Treat. 2011;130:133–43.

35. Zielinski C, Láng I, Inbar M

Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial.

Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1230–9

36. Hortobagyi GN¹, Van Poznak C², Harker WG

Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial.

JAMA Oncol. 2017 Jul

37. Subbiah IM¹, Lei X¹, Weinberg JS¹, Sulman EP

Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment As a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases.

J Clin Oncol. 2015 Jul 10;33(20):2239–45.

38. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S

Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37(4):745–51.

39. Recommandations de l'ANOCEF pour les atteintes méningées métastatiques des cancers de l'adulte (sauf tumeurs gliales)

Formes particulières

Formes particulières

Table des matières

I. Le cancer du sein chez l'homme	81
II. Le cancer du sein chez la femme âgée	82
III. Cancer du sein pendant la grossesse	86
VI. Cancer du sein bilatéral	89
V. Formes histologiques rares	90
VI. Bibliographie.....	91

Le cancer du sein chez l'homme

- Il représente moins de 1% des cancers du sein et des cancers de l'homme
- Le contexte génétique (BRCA2) est fréquent, consultation oncogénétique systématique.
- Le traitement locorégional chirurgical repose sur la mastectomie + geste ganglionnaire.
- Indications de radiothérapie identiques aux femmes.
- Les indications de chimiothérapie sont les mêmes que chez les femmes
- L'hormonothérapie de référence est le tamoxifène.

Le cancer du sein chez la femme âgée

- Pour aider à la décision thérapeutique (rapport bénéfice – risque), après 70 ans:
 - Utilisation du score de fragilité G8 +/- évaluation gériatrique si score ≤ 14 .
 - Evaluation de l'espérance de vie hors cancer.
 - Evaluation oncologique des risques liés au cancer : bilan d'extension, facteurs histopronostiques.

1. Chirurgie mammaire:

- Sauf contre-indication anesthésique ou refus de la patiente, pas de contre-indication à la chirurgie mammaire optimale avec prélèvement ganglionnaire axillaire.
- Hormonothérapie seule si tumeur RH+ et espérance de vie hors cancer $\leq 2-3$ ans
- Pas de curage complémentaire en cas d'envahissement i+ ou mi.
- En cas de tumeur pN1a RH+, l'abstention du curage est une option

2. Chimiothérapie adjuvante :

- Chez les patientes >75 ans, la chimiothérapie adjuvante est à réserver aux tumeurs à facteurs histo-pronostiques défavorables notamment RH- et HER2 surexprimé.
- Le risque d'effets secondaires graves (grade 3-5) sous chimiothérapie adjuvante peut être approché par une évaluation gériatrique. Le facteur déterminant le plus important est la durée du traitement, avec un seuil de 3 mois, Une surveillance rapprochée est nécessaire chez les patientes > 75 ans

et /ou ayant 3 comorbidités actives (risque de toxicité grade 3, d'hospitalisation et/ou de traitement incomplet).

- La chimiothérapie adjuvante doit être accompagnée d'une prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile dès un risque de 10% compte tenu des conséquences plus graves chez le sujet âgé d'une telle complication.
- **Protocoles traitements adjuvants :**
 - 4 AC ou 4 TC
 - **Option :** 12 paclitaxel hebdomadaire. Il faut cependant souligner le risque double de neuropathie grade 3–4 aux taxanes après 65 ans (28% vs 14%).
 - Les schémas séquentiels (anthracyclines puis taxanes) n'ont pas été documentés dans la population âgée. **Ils ne peuvent pas être considérés comme des standards** et dépassent le seuil des 3 mois de traitement déterminants pour le risque de survenue de complications graves.

3. Hormonothérapie adjuvante :

- La priorité est d'assurer une observance optimale en tenant compte des différents effets secondaires dont certains, en particulier ostéoarticulaires, peuvent avoir des conséquences importantes sur l'autonomie des patientes. Il faut donc privilégier la tolérance, sachant alterner entre tamoxifène et anti-aromatases.
- Le traitement de référence est de 5 ans. Il peut suivre toutes les extensions discutées chez les sujets plus jeunes, mais doit prendre en compte l'espérance de vie globale.

4. Radiothérapie adjuvante :

- La radiothérapie réduit le risque de récurrence locale
- La radiothérapie mammaire est bien tolérée par la plupart des patientes âgées, sans altération de leur qualité de vie.
- Les schémas hypofractionnés sont recommandés.
- Pourrait être omise chez les patientes fragiles avec T1 N0 RH+ avec espérance de vie limitée.

5. Traitement de la maladie métastatique :

5.1 Hormonothérapie :

- L'hormonothérapie par antiaromatase stéroïdienne ou non stéroïdienne est le traitement de choix pour les patientes avec tumeur RH+.
- L'utilisation d'Everolimus en association avec l'Exemestane et du Palbociclib en association avec le Fulvestrant ou un inhibiteur de l'aromatase est possible sous réserve d'une surveillance attentive des effets secondaires.
- L'hormonothérapie peut être associée avec le Trastuzumab en cas de tumeur RH+ et Her2 positive.

5.2 Chimiothérapie :

- Score G8 +/- évaluation gériatrique (évaluation de la toxicité prévisionnelle, support socio-familial, statut fonctionnel et nutritionnel, syndromes gériatriques).
- Le traitement de la maladie métastatique chez les personnes âgées doit tout particulièrement allier efficacité antitumorale, préservation de la qualité de vie, maintien de la fonctionnalité au domicile, limitation du temps passé à l'hôpital.
- Chez les patientes asymptomatiques avec faible masse tumorale, la surveillance est une option.

- Chimiothérapie en cas de maladie métastatique RH- (avec Trastuzumab si tumeur Her positive) ou en cas de maladie RH+ résistant à plusieurs lignes d'hormonothérapie.
- Préférence pour les monothérapies.
- Aucune proposition de réduction de dose liée exclusivement à l'âge mais pas de références bibliographiques particulières pour la population âgée.

Cancer du sein pendant la grossesse

1. Bilan d'extension :

- Les indications du bilan d'extension sont les mêmes que chez la femme non enceinte
- Modalités : TDM thoracique + Echographie abdomino-pelvienne

2. Interruption de grossesse :

- Non justifiée par le cancer lui-même, car elle n'améliore pas le pronostic
- Cependant, lorsque le diagnostic est posé avant 12 SA et que le traitement chirurgical n'est pas possible, la préservation de la grossesse entraîne un retard thérapeutique et une ITG peut être discutée.

3. Les décisions thérapeutiques :

Adaptation des décisions thérapeutiques et de la séquence thérapeutique à l'âge gestationnel, au stade de la maladie et au choix de la patiente en réunion pluridisciplinaire (gynéco-obstétriciens, oncologues, chirurgiens, radiologues et pédiatres)

3.1 Les moyens thérapeutiques :

3.1.1 Chirurgie:

- Possible à tout âge de la grossesse
- Non spécifique chez la femme enceinte
- Au niveau mammaire : Mastectomie partielle ou totale

- Au niveau ganglionnaire : Exploration par technique du ganglion sentinelle par technique isotopique (CI à injection du Bleu (passage transplacentaire)) ou curage axillaire.

3.1.2 Radiothérapie:

- Contre-indiquée pendant la grossesse

3.1.3 Chimiothérapie:

- Contre-indiquée au 1er trimestre, possible aux 2ème et 3ème trimestre
- Peut être utilisée après le 1er trimestre dès 14 semaines d'aménorrhée (SA) : avec anthracycline (type EC ou AC), sans risque majeur pour le fœtus et la mère puis taxanes par Paclitaxel hebdomadaire ou Docetaxel.
- À éviter en fin de grossesse, dans les 3 semaines précédant l'accouchement pour éviter la myélo-suppression qui pourrait augmenter le risque d'infection post-accouchement et le risque de neutropénie chez l'enfant.
- Incompatible avec l'allaitement en période post partum (cyclophosphamide, 5-FU, doxorubicine passent dans le lait maternel)

3.1.4 Hormonothérapie:

Le tamoxifène est contre-indiqué pendant la grossesse car tératogène.

3.1.5 Thérapie ciblée:

Le Trastuzumab est contre indiqué pendant la grossesse.

3.1.6 Les soins de support :

- Traitement anti émétique par corticoïdes et sétron.
- L'aprépitant est contre-indiqué.
- Les facteurs de croissance sont contre indiqués.

3.2 Les indications thérapeutiques :

- Les indications de chimiothérapie sont identiques aux indications en dehors d'une grossesse.
- Pour les cancers HER2 positifs survenant en début de grossesse, une interruption de grossesse peut être discutée en cas d'indication de trastuzumab en concomitant avec la chimiothérapie. Traitement non optimal si proposé en séquentiel.

Cancer du sein bilatéral

Chacune des deux tumeurs est traitée comme un cancer unique en fonction de ses caractères pronostiques tant pour le traitement loco-régional que pour le traitement adjuvant.

Formes histologiques rares

1. Formes rares de tumeur triple négative de bon pronostic :

- Adénoïdes kystiques : pas de chimiothérapie adjuvante
- Sécrétants juvéniles : pas de chimiothérapie adjuvante
- Carcinome adénosquameux de bas grade : pas de chimiothérapie adjuvante
- Médullaires : indication de chimiothérapie à réaliser selon les standards en vigueur.

2. Tumeurs de mauvais pronostic de formes particulières :

- Carcinome métaplasique : chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante en privilégiant les schémas 8 cycles et dose-dense.
- Carcinome neuro-endocrine (CNE) : la chimiothérapie standard adjuvante ou néo-adjuvante.

3. Formes rares de tumeurs papillaires :

- Carcinome papillaire encapsulé ou solide de grade nucléaire faible ou modéré sans composante infiltrante : pas de chimiothérapie.
- Carcinome papillaire encapsulé ou solide de grade nucléaire faible ou modéré avec composante infiltrante : indication standard de chimiothérapie prenant en compte la taille de la composante infiltrante.
- Carcinome papillaire encapsulé de haut grade nucléaire : indication standard de chimiothérapie prenant en compte la taille du carcinome infiltrant.

Bibliographie:

1. Management of elderly patients with breast cancer: updates recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA).
Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al
Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):e148–60. Epub 2012 Mar 30. Review.
2. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer.
Wildiers H, Heeren P, Puts M et al
J Clin Oncol. 2014 Aug 20;32(24):2595–603. Review.
3. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte–colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy–induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours.
4. Eur J Cancer. 2011 Jan 47(1):8–32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. Epub 2010 Nov 20.
A Prospective Comparison of Younger and Older Patients Preferences for Adjuvant Chemotherapy and Hormonal Therapy in Early Breast Cancer. Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, de Glas NA, Portieje JE et al
Clin Breast Cancer. 2016 Oct;16(5):379–388. Epub 2016 Apr 21.
5. Adjuvant treatment for older women with invasive breast cancer.
Jolly TA, Williams GR, Bushan S, Pergolotti M, Nyrop KA, Jones EL, Muss HB.
Womens Health (Lond). 2016 Jan;12(1):129–45; quiz 145–6.

Surveillance des cancers du sein traités

Surveillance des cancers du sein traités

Table des matières

I. Les examens à réaliser.....	94
II. Aspects particuliers	95
III. Bibliographie	96

I. Les examens à réaliser : [1,2,3]

- **Examen clinique** : tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuel, le premier à 4 mois de la fin de la radiothérapie (pour les formes plus à risque de récurrences : / 4 mois pendant 2 ans puis / 6 mois pendant 3 ans).
- **Un examen mammographique et échographique** : annuel bilatéral (ou du sein restant) à vie, la première à 4–6 mois de la fin de la radiothérapie
- **La surveillance doit être adaptée à la quantité de tissu glandulaire résiduel** : intérêt d'une mammographie du sein traité et reconstruit, s'il existe du tissu résiduel sous cutané.
- **Après reconstruction avec implant mammaire** :
 Quel que soit le mode de reconstruction, surveillance identique à une patiente mastectomisée avec annuellement une échographie systématique de la paroi thoracique et du creux axillaire à la recherche d'une récurrence locorégionale.
 IRM si suspicion d'une complication (épanchement péri-prothétique) ou de rupture.
- **Sous Tamoxifène** : surveillance gynécologique clinique annuelle. L'échographie pelvienne annuelle n'est pas obligatoire (Reco ASCO 2012).
- **Sous antiaromatases** : bilan lipidique annuel, ostéodensitométrie préthérapeutique puis, selon la minéralisation constatée, tous les 2 à 3 ans.
- **Aucun autre examen d'imagerie n'est nécessaire** (TEP TDM–FDG compris), sauf signes cliniques évocateurs.
- **Pas de marqueur sérique suffisamment fiable pour justifier un dosage systématique.**
- **Suivi cardiologique** : systématique peut être proposé essentiellement après exposition aux anthracyclines, au trastuzumab et à la radiothérapie.

II. Aspects particuliers :

- Les cancers triples négatifs et surexprimant HER2 (30 % des patientes) peuvent bénéficier d'un suivi plus rapproché, tous les 4 mois durant les 3 premières années.
- Contre-indication absolue de contraception par voie orale et de traitement hormonal de la ménopause.
- Pas de contre-indication d'une grossesse, en dehors d'un traitement anti-hormonal, et après un intervalle libre.
- Traitement local trophique à base de promestriène possible.
- Pas d'indication des phyto-oestrogènes.
- Le raloxifène peut être utilisé, à distance d'un traitement anti-hormonal, dans son indication rhumatologique (ostéoporose).
- **Hygiène de vie** : activité physique adaptée, la lutte contre le surpoids, nutrition évitant les graisses saturées et favorisant les fruits et les légumes.

III. Bibliographie :

1. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Zackrisson and E. Senkus

Published in 2019 – Ann Oncol (2019); 30: 1194–1220.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer

Version 3.2019 — September 6, 2019

3. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS et al.

American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline.

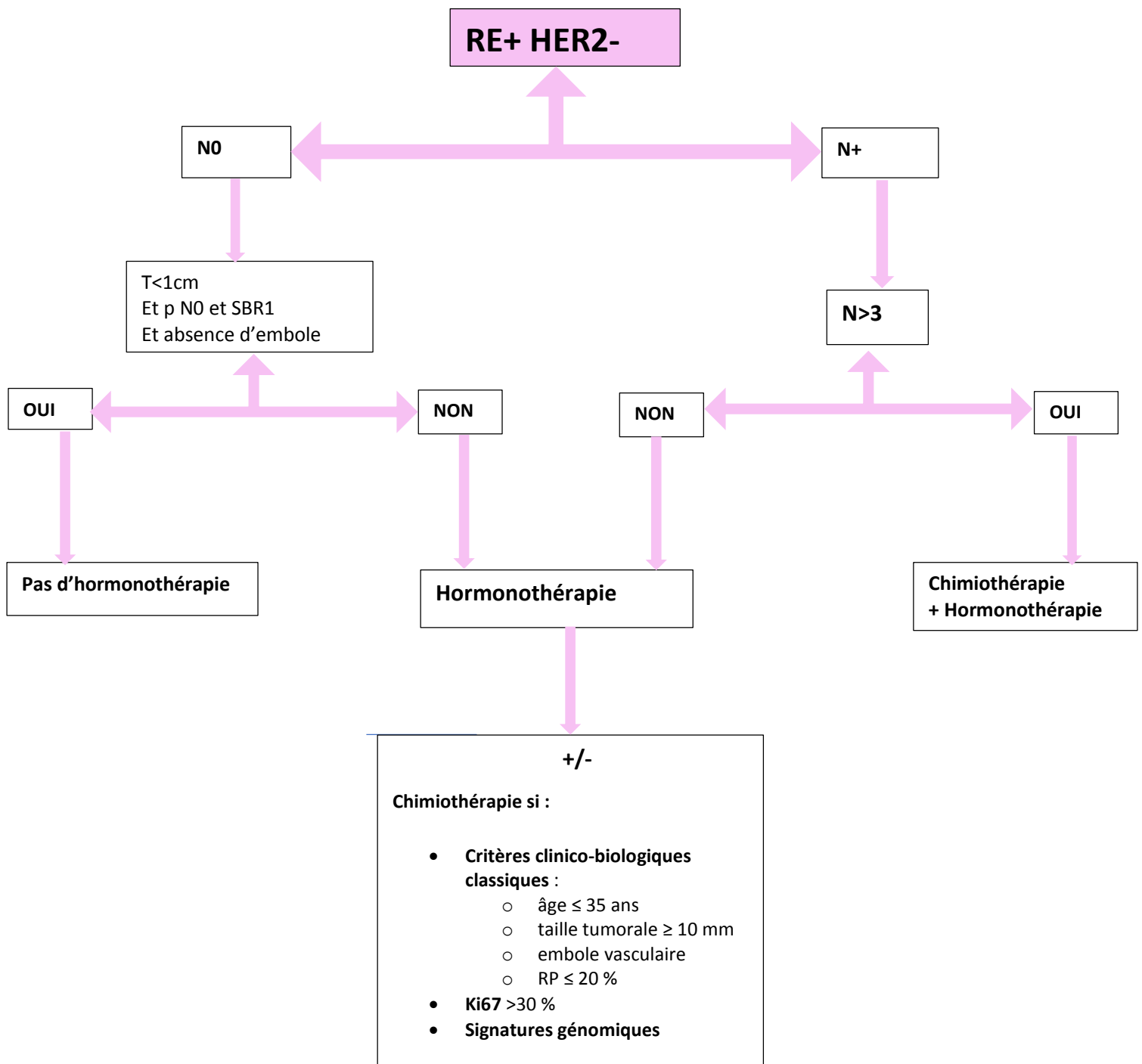
J Clin Oncol. 2016 ;34:611–35.

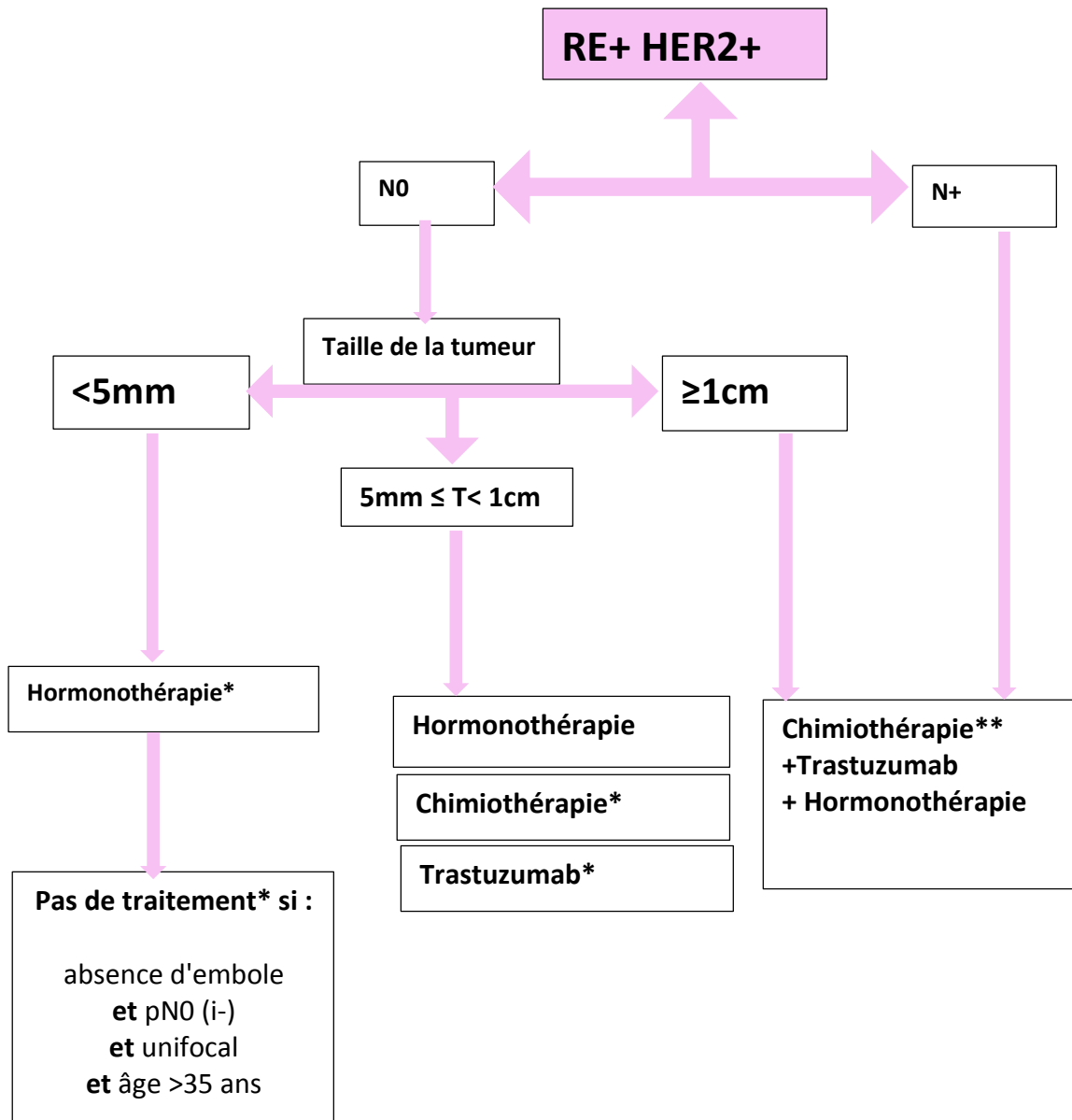
Arbres décisionnels

Arbres décisionnels

Table des matières

Le traitement adjuvant.....	98
1-RE+ HER2-.....	99
2-RE+HER2+	100
3-RH-	101





*Option

**Si chimiothérapie néoadjuvante non faite

