

# L'évolution de la prise en charge du cancer du sein : nouveautés en 2022

## *The evolution of breast cancer care: novelties in 2022*

BUISSERET L.<sup>1,2</sup>, DESMET A.<sup>3</sup>, POP F.<sup>4</sup>, PHILIPPSON C.<sup>3</sup>, VEYS I.<sup>4</sup> et DE AZAMBUJA E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Médecine oncologique, Institut Jules Bordet,

<sup>2</sup>Laboratoire Heuson de Recherche translationnelle en Cancérologie mammaire,

<sup>3</sup>Service de Radiothérapie, Institut Jules Bordet,

<sup>4</sup>Clinique de chirurgie mammaire, service de chirurgie oncologique, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

Au cours des dernières années, les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein en réduisant le risque de récurrence métastatique. Après une phase d'escalade thérapeutique, on vise maintenant la désescalade afin d'améliorer la qualité de vie des patientes en leur épargnant les effets secondaires des traitements tout en assurant l'efficacité de la prise en charge en termes de survie sans récurrence et de survie globale. La chirurgie du cancer du sein est nettement plus conservatrice en épargnant le plus souvent la glande mammaire et pour la majorité des cas, elle ne comporte plus de curage axillaire systématique. En radiothérapie, l'évolution des technologies permet d'offrir des schémas de traitement plus courts, plus efficaces et moins toxiques.

Grâce aux avancées dans les connaissances de la biologie du cancer du sein, de nouveaux outils pronostiques ont été développés permettant une meilleure évaluation du risque de récurrence. Le choix des traitements systémiques est ainsi mieux adapté en évitant la chimiothérapie pour les patientes dont le risque de récurrence est faible et en prolongeant l'hormonothérapie adjuvante des patientes à haut risque. De nouvelles molécules ont également fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique comme l'immunothérapie qui est maintenant approuvée pour le traitement aux stades précoces et avancés du cancer du sein triple négatif qui est la forme la plus agressive de cancer du sein.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 298-305

### ABSTRACT

Over the last decades, therapeutic advances have improved the survival of patients with breast cancer by reducing the risk of metastatic relapse. After a phase of treatment escalation, the goal is now to de-escalate breast cancer care in order to improve the quality of life of patients by sparing them side effects from therapies while ensuring the efficacy and benefit in terms of relapse-free and overall survival. Breast cancer surgery has become much more conservative sparing the mammary gland and do no longer include systematic axillary dissection. The evolution of radiotherapy technologies makes it possible to offer shorter, more effective, and less toxic treatment regimens.

Thanks to the evolution of the understanding of breast cancer biology, new prognostic tools have been developed allowing a better risk assessment of disease recurrence. The choice of systemic treatments is thus better adapted by avoiding chemotherapy for patients whose risk of recurrence is low and by prolonging adjuvant endocrine therapy for patients at high risk. New molecules have also been developed such as immune checkpoint inhibitors, which are now approved for the treatment of early stages and advanced triple-negative breast cancer that is the most aggressive breast cancer subtype.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 298-305

**Key words :** breast cancer, oncology, radiotherapy

## INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme et la deuxième cause de mortalité par cancer chez celles-ci<sup>1</sup>. En Belgique, on enregistre plus de 11000 nouveaux cas par an<sup>2</sup>. Depuis les années nonante, on constate une baisse de la mortalité liée principalement aux progrès thérapeutiques. Le traitement du cancer du sein dépend du stade de la maladie, des caractéristiques biologiques et cliniques de la tumeur

ainsi que de l'âge et de l'état de santé des patientes. Au stade précoce (cancer localisé, non métastatique), le traitement est à visée curative et peut combiner toutes les modalités thérapeutiques afin de diminuer le risque de récurrence locale et à distance. Le traitement locorégional combine la chirurgie et la radiothérapie. Le risque de récurrence métastatique est diminué grâce aux traitements systémiques administrés avant (néo-) ou après (adjuvant) le traitement chirurgical.

Grâce aux progrès liés à l'optimisation des programmes de dépistage qui permettent de diagnostiquer de plus petites tumeurs ainsi qu'à une meilleure connaissance de la biologie du cancer et au développement d'outils pronostiques, nous assistons maintenant à une réelle « désescalade » thérapeutique. Celle-ci vise à améliorer la qualité de vie des patientes tout en maintenant les résultats obtenus quant à la survie sans récurrence et la survie globale. La chirurgie est plus « conservatrice » tant au niveau de la tumeur mammaire que pour le geste axillaire. Les schémas de radiothérapie s'adaptent à l'état général du patient et aux résultats des autres modalités thérapeutiques utilisées. De plus, les techniques innovantes actuelles sont moins toxiques et plus efficaces. Le risque de récurrence est aussi plus précisément évalué grâce à des tests pronostiques permettant de mieux définir les indications et les schémas de traitement notamment pour la chimiothérapie. Au stade avancé du cancer du sein, les nouveaux traitements systémiques permettent de considérablement améliorer la survie et la qualité de vie des patientes atteintes d'une maladie métastatique.

Les différentes approches thérapeutiques se développent de façon de plus en plus personnalisée en tenant compte des caractéristiques des quatre sous-types de cancer du sein : Luminal A et B qui expriment des récepteurs hormonaux, HER2+ qui exprime le facteur de croissance « *Human Epidermal Growth factor receptor-2* » et le sous-type le plus agressif qui est le « triple-négatif » (TN) et n'exprime aucun des trois marqueurs (tableau 1).

**Tableau 1**

*Caractéristiques des quatre sous-types de cancer du sein*

Sous-type	Luminal A	Luminal B	HER2 - positif	Triple négatif
Prévalence	60-70%	10-20%	10-15%	10-15%
Phénotype	RO+ RP+ Ki67 <20%	RO+ RP+/- Ki67 ≥ 20%	HER2+ RO +/- RP +/-	RO- RP- HER2-
Prolifération				
Traitements				
Pronostic				

RO : récepteurs aux oestrogènes ; RP : récepteurs à la progestérone ; HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.

L'expression des RO, RP, HER, Ki67 est déterminée par immunohistochimie. L'amplification de HER2 est confirmée par hybridation in situ en fluorescence (FISH) qui évalue le nombre de copies du gène HER2 présentes dans les cellules cancéreuses.

Tableau adapté de Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P et al. Breast cancer. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5:1-31.

Cette revue reprend l'évolution des stratégies thérapeutiques et les dernières nouveautés des trois grandes modalités thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie et traitements systémiques) qui ont permis d'accomplir des progrès importants au cours des dernières années pour améliorer l'efficacité de la prise en charge du cancer du sein.

**AVANCÉES EN CHIRURGIE MAMMAIRE ET GANGLIONNAIRE AXILLAIRE**

**Chirurgie de la glande mammaire**

Le traitement chirurgical conservateur du cancer du sein associé à la radiothérapie a permis de remplacer la mastectomie radicale pour plus de deux tiers des patientes. Il vise à réséquer la tumeur mammaire avec des marges d'exérèse saines, tout en gardant un résultat esthétique satisfaisant<sup>3,4</sup>. L'indication d'un geste conservateur dépend principalement du rapport entre le volume tumoral et le volume du sein sans limite de taille ou de nombre de foyers tumoraux.

La non-infériorité de la chirurgie conservatrice du sein par rapport à la mastectomie radicale est déjà bien démontrée et plusieurs données récentes indiquent même un avantage en survie et en qualité de vie lorsque le sein est préservé<sup>3</sup>. Une étude de cohorte sur presque 50.000 patientes présentant un cancer invasif (T1-2, No-2) confirme la supériorité du traitement chirurgical conservateur sur la mastectomie (indépendamment de la radiothérapie) avec un bénéfice en survie globale et en survie liée au cancer du sein à 5 ans et 10 ans chez les patientes sans atteinte ganglionnaire (No), mais aussi pour celles avec une atteinte ganglionnaire limitée (N1). Ces données confirment qu'un traitement conservateur doit être proposé en première intention dès que celui-ci est réalisable<sup>4</sup>.

Les techniques de mastectomie ont également évolué et permettent de conserver davantage de tissu cutané au moment de l'exérèse de la glande mammaire offrant un résultat esthétique et fonctionnel plus satisfaisant. Lorsqu'un geste radical est nécessaire, une reconstruction mammaire immédiate (prothèse ou lambeau) est maintenant envisageable chez la majorité des patientes même si de la radiothérapie ou un traitement systémique (adjuvant ou néo-adjuvant) est indiqué. La mastectomie avec conservation de l'étui cutané et/ou de la plaque aréolo-mamelonnaire s'est révélée sûre d'un point de vue oncologique pour toute tumeur située à plus de 1 cm de la plaque<sup>5</sup>.

Récemment, la chirurgie conservatrice oncoplastique du sein intégrant des techniques de chirurgie plastique est apparue comme une alternative à la mastectomie pour des patientes avec des volumes tumoraux plus importants, sans dépasser 20-25 % d'exérèse du volume du sein ou pour des patientes qui souhaitent une réduction mammaire<sup>6</sup>. Des techniques de remodelage chirurgicales sont utilisées pour combler le défaut glandulaire. Actuellement, un geste oncoplastique est indiqué chez 15 à 20 % des patientes lors de l'exérèse chirurgicale de la tumeur mammaire<sup>6</sup>. Même s'il n'y a pas d'essai randomisé pour évaluer l'efficacité de

l'oncoplastie, les données récentes montrent une réduction du nombre d'interventions complémentaires pour des marges positives et une amélioration du résultat esthétique, sans augmenter les complications et sans péjorer le pronostic<sup>6,7</sup>.

### Chirurgie ganglionnaire axillaire

Un curage axillaire (CA) extensif est de moins en moins souvent réalisé car les indications d'exérèse limitée au ganglion sentinelle (GS) se sont progressivement étendues à tout cancer du sein non inflammatoire, de moins de 5 cm, quel que soit le nombre de lésions tumorales. La technique du GS est même également possible après chimiothérapie néoadjuvante<sup>8</sup>. C'est en 2011 que les résultats de l'étude Zoo11 démontrent que la réalisation d'un CA complémentaire après chirurgie conservatrice du sein chez les patientes présentant une atteinte limitée à un ou deux GS, n'apporte pas de bénéfice en termes de survie globale (83,6 % CA versus 86,3 % GS,  $p = 0,72$ ) ou en survie sans récurrence (78,2 % CA versus 80,2 % GS,  $p = 0,44$ ), en cas d'administration d'un traitement systémique et radio-thérapeutique adjuvants adéquats<sup>9</sup>. L'absence de bénéfice du CA complémentaire après la procédure du GS a été confirmée par d'autres études comparant le CA versus l'abstention ou le CA versus une radiothérapie axillaire. Actuellement, les « guidelines » internationaux ne recommandent plus la réalisation d'un CA complémentaire en cas d'envahissement d'un ou deux GS, si l'ensemble des critères d'inclusion de l'étude Zoo11 sont réunis à savoir : cancer invasif T1-T2, No au diagnostic sans effraction capsulaire des GS atteints, traité par chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie sur la totalité du sein et administration d'un traitement systémique adjuvant<sup>8,9</sup>.

Une des limites actuelles de la procédure du GS est l'envahissement ganglionnaire axillaire détecté au diagnostic. Pour les patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante, la technique du GS est une option en cas de bonne réponse au traitement. Cependant, le CA reste indiqué pour les patientes avec maladie résiduelle axillaire ou atteinte des GS après chimiothérapie néo-adjuvante<sup>8,10</sup>.

La dissection axillaire sélective qui implique le marquage du ganglion envahi (par clip ou carbone) avant de débiter la chimiothérapie permet de réduire le taux de faux négatifs des GS. Le ganglion marqué est enlevé et analysé en même temps que le GS lors de la chirurgie. Cette analyse est plus fiable pour déterminer le statut ganglionnaire axillaire après chimiothérapie et ainsi mieux guider les traitements adjuvants<sup>10</sup>.

### Progrès de la radiothérapie

Au cours de ces dernières années, la radiothérapie a confirmé son rôle essentiel dans la prise en charge des tumeurs mammaires tant au stade précoce, qu'en cas de maladie localement avancée ou métastatique<sup>11</sup>. L'évolution des techniques d'irradiation a permis d'établir de véritables progrès dans les traitements qui sont actuellement proposés aux patients. Il y a une vingtaine d'années, la radiothérapie est passée de la 2D vers la 3D et plus récemment vers l'intensité

modulée (IMRT) et le volume modulé (VMAT) permettant aux traitements d'être plus « conformationnels ». La radiothérapie de conformation vise à augmenter la dose délivrée au niveau de la tumeur tout en diminuant les volumes de tissus sains recevant une dose significative. Cette technique est donc plus précise, plus efficace et moins toxique<sup>12</sup>. Les schémas de fractionnements ont eux aussi été adaptés afin d'offrir un meilleur index thérapeutique en diminuant les toxicités et en augmentant l'efficacité. En effet, les traitements adjuvants de 25 à 33 séances en 5-7 semaines ont désormais laissé place aux traitements hypofractionnés. L'efficacité et la sécurité de ces nouveaux schémas ont été démontrées par des études cliniques randomisées de phase III. L'étude START-B comparant une prise en charge en 3-4 semaines versus un traitement en 5-7 semaines montre une équivalence en termes d'efficacité et de toxicité<sup>13</sup>. L'étude FAST-FORWARD publiée en 2020 montre l'équivalence entre un traitement de 5 séances en 1 semaine et le standard actuel qui est de 15 à 20 séances réparties sur 3-4 semaines. Il faut noter que le traitement en 5 séances (FAST-FORWARD) n'est pas possible lorsque l'irradiation des aires ganglionnaires est indiquée. L'ultime hypofractionnement en une séance consiste en l'irradiation partielle per opératoire (IORT) qui permet de délivrer l'ensemble du traitement de radiothérapie en 2 à 3 minutes au niveau du site de tumorectomie pendant le geste chirurgical. Cette dernière technique est réservée aux petites tumeurs de bon pronostic sans atteinte du ganglion sentinelle. Elle a l'avantage d'épargner les organes sains (peau, poumon, cœur) de manière optimale, permettant un équilibre entre contrôle loco-régional, complications et survie globale<sup>15</sup>.

L'ère d'un seul type de fractionnement pour l'ensemble des patients est donc maintenant révolue. En fonction des volumes à irradier, des facteurs pronostiques de la tumeur, de l'âge et des comorbidités du patient, une radiothérapie sur mesure sera proposée afin de limiter au maximum les toxicités et de diminuer le nombre total de séances tout en conservant une efficacité équivalente. Les études-clés et les différents schémas de doses sont décrits dans le tableau 2.

Certaines techniques innovantes utilisant un positionnement ou une respiration spécifiques, par exemple la position prône (radiothérapie en position ventrale, figure 1) ou l'inspiration bloquée (contrôlée ou volontaire, figure 2) permettent une réduction de la dose aux niveaux pulmonaire et cardiaque et ainsi moins de toxicités relatives. Ces dernières techniques peuvent se combiner afin de diminuer au maximum la toxicité.

Une autre voie pour diminuer les toxicités radio-induites est la diminution des volumes irradiés pour les lésions débutantes de bon pronostic sans envahissement ganglionnaire. La totalité de la glande mammaire n'est plus ciblée mais seulement la partie à risque. Cette irradiation partielle peut être délivrée en intra-opératoire, en curiethérapie ou en radiothérapie externe adjuvante. Les études clés et les différents schémas de doses sont décrits dans le tableau 3.

En cas d'envahissement ganglionnaire, une

**Tableau 2**

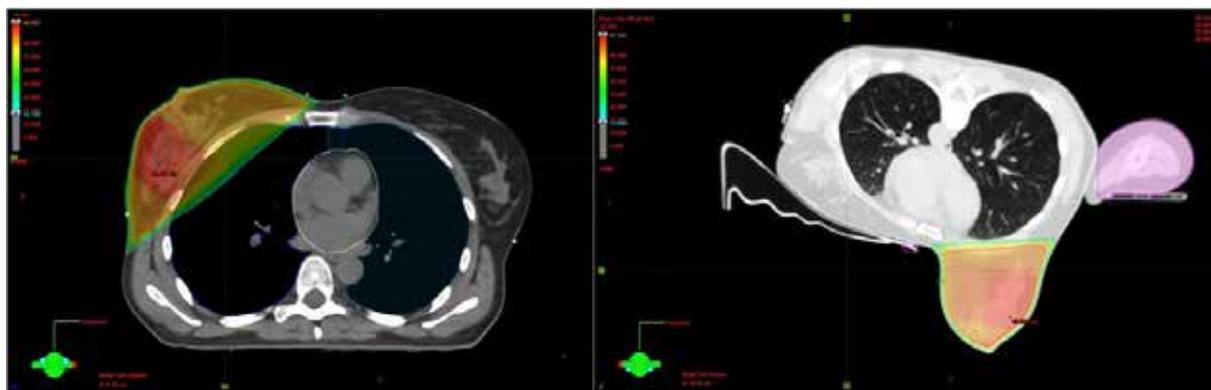
*Etudes clés des schémas de radiothérapie hypofractionnés.*

Etudes et Références	Années recrutement	Nombres patients	Suivi (années)	Fractionnement	Bras contrôle Récidive locale (%)	Schéma hypofractionné Récidive locale (%)	Toxicités
START-B Haviland JS <i>et al.</i> (2013)	1999-2002	2.215	9.9	50Gy/25# 40Gy/15#	5.2	3.8	Réduction significative des toxicités avec 40Gy
FAST Brunt MA <i>et al.</i> (2020)	2004-2007	915	10	50Gy/25# 30Gy/5# 28.5/5#	1	1.3 1.3	Toxicités aiguës diminuée bras hypofractionnés Toxicité tardives augmentées bras 30Gy/5#
FAST-Forward Brunt MA <i>et al.</i> (2020)	2011-2014	4.096	5.9	40Gy/15# 27Gy/5# 26Gy/5#	2.1%	0.3% 0.7%	Toxicités augmentées dans le bras 27Gy/5#

Abréviations : Gy, Gray ; #, fraction.

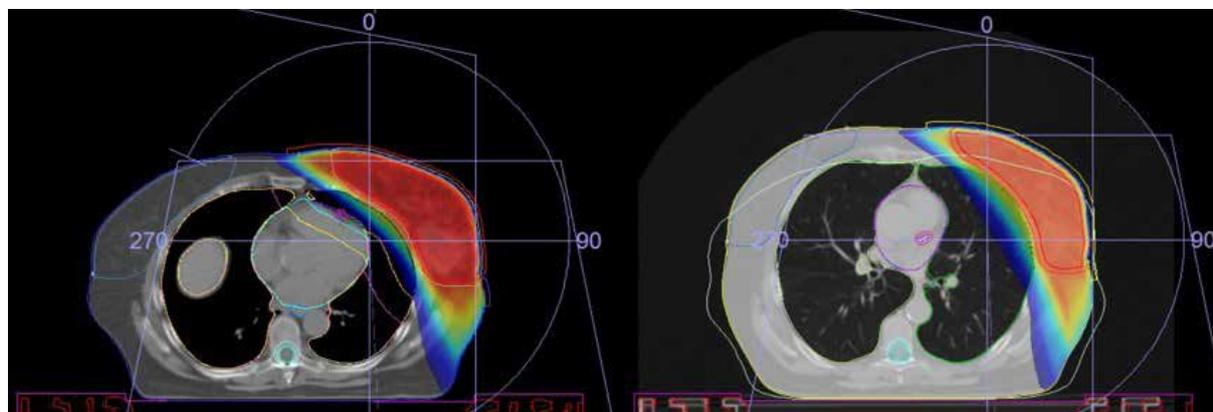
**Figure 1**

*Illustration du champ d'irradiation pour une isodose de 15 Gy sur le même patient en position supine (sur le dos) à gauche et prône (sur le ventre) à droite. On note une diminution nette du volume pulmonaire irradié en position prône.*



**Figure 2**

*Illustration du champ d'irradiation pour une isodose de 7 Gy (Schéma 26Gy/5fractions) sur le même patient en respiration libre à gauche et inspiration bloquée à droite (mouvement cardiaque postéro-inférieur). Diminution nette du volume cardiaque irradié en inspiration bloquée.*



Etudes et Références	Années recrutement	Nombre patients	Suivi (années)	Fractionnement et techniques	Bras contrôle (WBI) Récidive locale (%)	Irradiation partielle (APBI) Récidive locale (%)	Toxicités
GEC-ESTRO Ott OJ <i>et al.</i> (2016)	2004-2009	1.184	6.6	50Gy/25# (RT externe) 32Gy/8# (curiethérapie) 30.3Gy/7# (curiethérapie)	0.9	1.4	Diminution de toxicités cutanées (grade II-III) avec APBI
University of Florence Meattini I <i>et al.</i> (2020)	2005-2013	520	10.7	50Gy/25# (RT externe) 30Gy/5# (RT externe)	2.5	3.7	Diminution des toxicités aiguës et tardives avec APBI
RAPID Whelan TJ <i>et al.</i> (2019)	2006-2011	2.135	8.6	50Gy/25# (RT externe) 42.5Gy/16# (RT externe) 38.5 Gy/10# (RT externe)	2.8	3.0	Toxicités aiguës diminuées avec APBI Toxicités tardives augmentées avec APBI
IMPORT LOW Coles CE <i>et al.</i> (2017)	2007-2010	2.018	6.2	40Gy/15# (RT externe) 36Gy/15# (40Gy/15# partiel) 40/15# APBI (RT externe)	1.1 0.2	0.5	Diminution de la fermeté/dureté du sein avec l'APBI
TARGIT-A Vaidya JS <i>et al.</i> (2020)	2000-2012	2.298 *	5	Non spécifié (RT externe) 20Gy/1# (IORT)	0.95	2.11*	Similaires

\*Le nombre de patients et les résultats correspondent au sous-groupe dont l'irradiation fut délivrée immédiatement lors du temps opératoire (*prepathology group*).

Abréviations : Gy, Gray ; WBI, irradiation totale du sein ; APBI irradiation partielle du sein ; #, fraction ; RT, radiothérapie ; IORT, radiothérapie per opératoire.

radiothérapie adjuvante est indiquée pour la plupart des patientes<sup>11</sup>. Dans cette optique, la prise en charge du creux axillaire a évolué afin de réduire les complications liées au CA chirurgical en particulier le lymphœdème du membre supérieur et celles ajoutées par la radiothérapie tout en assurant un contrôle local équivalent. Comme mentionné dans la section dédiée à la chirurgie, lors d'un envahissement limité à un ou deux GS, un CA chirurgical complet n'est donc plus nécessaire si le creux axillaire est irradié avec un volume adapté<sup>17</sup>. La radiothérapie avec adaptation des volumes irradiés est également indiquée en cas de dissection axillaire sélective chez les patientes en réponse pathologique complète après chimiothérapie néo-adjuvante.

L'étape suivante pourrait être l'omission de la radiothérapie en cas de cancer débutant après un traitement conservateur ou en cas de mastectomie avec curage axillaire pour des lésions présentant des profils génomiques favorables ou encore pour des lésions en réponse complète après un traitement néo-adjuvant. Ces nouvelles approches sont en cours d'évaluation dans différentes études cliniques.

## LES NOUVEAUTÉS CONCERNANT LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Les traitements systémiques ont un rôle majeur en complément de la prise en charge locorégionale par chirurgie et radiothérapie pour diminuer le risque de récurrence locale et métastatique du cancer du sein. La chimiothérapie est de plus en plus souvent indiquée en « néo-adjuvant » (avant la chirurgie) permettant d'évaluer la réponse au traitement au moment de la chirurgie. Cette réponse est associée au pronostic à long terme et en cas de maladie résiduelle (persistance d'une tumeur ou d'adénopathies axillaires après la chimiothérapie), des traitements sont administrés en « post-néo-adjuvant » dans les sous-types HER2+ et TN afin de diminuer le risque de récurrence chez les non-répondeurs. L'hormonothérapie est le traitement systémique fondamental pour les cancers du sein « luminaux » tant en adjuvant pour prévenir le risque de récurrence que dans les premières lignes thérapeutiques en cas de maladie avancée. L'immunothérapie qui vise à bloquer les points de contrôles immunitaires pour restaurer la réponse immune anti-tumorale du patient est une réelle avancée pour le traitement du cancer du sein TN.

Les schémas thérapeutiques sont de plus en plus spécifiques à chaque sous-type de cancer du sein dont voici les dernières avancées :

### Cancers du sein « luminaux »

Les inhibiteurs CDK4/6 sont des thérapies ciblées, actives par voie orale qui bloquent les kinases 4/6 dépendantes des cyclines, essentielles au cycle cellulaire qui ont permis de renforcer et prolonger l'efficacité de l'hormonothérapie. Cette combinaison a démontré augmenter la survie sans progression et la survie globale des patientes atteintes d'un cancer métastatique<sup>18</sup>. Depuis octobre 2021, l'abemaciclib (Verzenio®), un des trois inhibiteurs CDK4/6 est également approuvé en combinaison pendant 2 ans avec l'hormonothérapie adjuvante pour le cancer du sein précoce avec atteinte ganglionnaire et « haut risque » de récurrence (pT3-T4 pN1 et/ou pN2-N3 et/ou grade III et/ou Ki67>20 %) suite aux résultats d'une étude de phase III qui montre que la combinaison augmente la survie sans maladie invasive par rapport à l'hormonothérapie seule (hazard ratio [HR] = 0,62 ; P=0,0042)<sup>19</sup>. La prolongation de l'hormonothérapie adjuvante au-delà de 5 ans diminue également le risque de récurrence. La poursuite d'un inhibiteur d'aromatase pendant 5 ans, après 2 à 3 ans de traitement par un anti-œstrogènes, chez les femmes post-ménopausées, est supérieure, en ce qui concerne la survie sans récurrence par rapport, à un traitement total de 5 ans (2 à 3 ans de tamoxifène (Nolvadex®) suivi de 2 à 3 ans de létrozole (Femara®)) dans une étude de phase III qui a maintenant plus de 12 ans de suivi (HR = 0,78 ; P=0,0064)<sup>20</sup>. Les bénéfices de cette prolongation sont néanmoins contrebalancés par les risques d'effets secondaires comme les arthralgies ou l'ostéoporose qui altèrent la qualité de vie des patientes. Cette prolongation n'est donc proposée qu'aux patientes présentant un risque élevé de récurrence évalué par la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire ou encore en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Afin de mieux définir ce risque de récurrence, des signatures génomiques basées sur l'expression de gènes tumoraux ont été développées. Ces tests génomiques (MammaPrint®, Oncotype®) apportent une information pronostique supplémentaire aux caractéristiques anatomo-cliniques et sont accessibles en Belgique depuis 2019. Elles aident à la décision de proposer ou non une chimiothérapie et permettent d'éviter la chimiothérapie dans un grand nombre de cas. La chimiothérapie reste néanmoins indiquée chez les jeunes femmes pré-ménopausées quel que soit le résultat des tests génomiques<sup>21,22</sup>.

### Cancer du sein HER2-positif

En cas de cancer du sein précoce, plusieurs études ont récemment démontré que les schémas sans anthracyclines permettent de diminuer la cardiotoxicité (majorée par les thérapies ciblées anti-HER2) et le risque de leucémie secondaire sans diminuer l'efficacité des traitements<sup>23</sup>.

En pratique :

- En cas de petites tumeurs (< 2 cm) sans envahissement ganglionnaire, le traitement adjuvant est du paclitaxel (Taxol®) (12 semaines) associé au trastuzumab (Herceptin®) (toutes les 3 semaines pendant 1 an) ;
- En cas de traitement néo-adjuvant pour des tumeurs > 2 cm et/ou avec envahissement ganglionnaire, le schéma est du docétaxel (Taxotère®) + carboplatine + trastuzumab (Herceptin®) +/- pertuzumab (Perjeta®) en cas d'atteinte ganglionnaire. Pour les tumeurs plus volumineuses (> 5 cm) ou en cas d'envahissement ganglionnaire important, une chimiothérapie à base d'anthracyclines reste le premier choix.

Pour les patientes à « haut risque » de récurrence, nous assistons à une escalade thérapeutique. En effet, en cas de non-réponse au traitement néo-adjuvant, les patientes sont traitées en « post-néo-adjuvant » par 14 cycles de T-DM1 (Kadcyla®, trastuzumab associé à une molécule de chimiothérapie) qui permet d'améliorer la survie sans maladie invasive en comparaison au trastuzumab (Herceptin®) adjuvant. De nouvelles stratégies « post-néo-adjuvantes » sont à l'étude en cas de maladie résiduelle, comme l'ajout du tucatinib (Tukya®) au T-DM1 (versus T-DM1 seul) ou le remplacement du T-DM1 par le trastuzumab deruxtecan (Enhertu®).

Pour la maladie métastatique, deux nouvelles thérapies ciblées anti-HER2 ont été approuvées en 2021 et viennent renforcer notre arsenal thérapeutique. Le trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) offre une meilleure survie sans progression et promet d'améliorer la survie globale par rapport au T-DM1 (Kadcyla®). Les résultats pour le tucatinib (Tukya®) associé à la capécitabine (Xeloda®) et au trastuzumab (Herceptin®) sont encourageants notamment chez les patientes présentant des métastases cérébrales.

### Cancer du sein triple négatif (TN)

La chimiothérapie était le seul traitement efficace contre ce sous-type de cancer du sein jusqu'à ce que les inhibiteurs des points de contrôles immunitaires améliorent la survie de ces patientes. Depuis 2018, deux médicaments (atézolizumab (Tecentriq®) et pembrolizumab (Keytruda®)) sont approuvés en première ligne de traitement en combinaison avec de la chimiothérapie pour les patientes métastatiques dont la tumeur est PD-L1 positive<sup>24</sup>. Au stade précoce, l'immunothérapie combinée à la chimiothérapie néo-adjuvante augmente le taux de réponse pathologique complète qui se traduit en bénéfice de survie à long terme<sup>24</sup>. Le pembrolizumab (Keytruda®) est accessible en Belgique depuis avril 2022 dans cette indication.

Une autre avancée est l'utilisation de l'olaparib (Lynparza®, inhibiteur de PARP ciblant le système de réparation de l'ADN) en adjuvant chez les patientes avec un cancer TN (ou HR+/HER2-) à « haut risque » de récurrence et porteuses d'une mutation germinale au niveau du gène BRCA. Un traitement par olaparib (Lynparza®) pendant un an après une chimiothérapie

adjuvante ou néo-adjuvante a démontré une amélioration de la survie sans maladie invasive, une diminution du risque de récurrence métastatique et une amélioration de la survie globale<sup>25</sup>.

Une nouvelle molécule indiquée dans ce sous-type de cancer du sein est le sacituzumab govitecan qui a

montré une excellente activité avec une amélioration de survie sans progression et survie globale des patientes qui ont déjà reçu 2 lignes de thérapies dont une pour la maladie métastatique<sup>26</sup>. Ce médicament est en cours d'investigation dans d'autres types de cancer ainsi que dans le cancer du sein au stade précoce.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ces dernières années, nous avons assisté à de véritables progrès dans la prise en charge du cancer du sein offrant des traitements moins invalidants tout en améliorant le pronostic de la maladie qui se manifeste par une augmentation de la survie des patientes. Les traitements sont de plus en plus individualisés et adaptés à chaque type de cancer et à chaque patiente. Même le dépistage qui est un élément déterminant pour diagnostiquer cette maladie à temps et garantir la guérison évolue vers une stratégie plus personnalisée comme évalué dans l'étude MyPeBs (*My Personal Breast Screening*)<sup>27</sup>.

Grâce aux efforts de la recherche et aux nombreuses études en cours, les progrès vont se poursuivre. La prise en charge va continuer à évoluer vers une désescalade tant pour la chirurgie que la radiothérapie et vers des traitements systémiques mieux adaptés au risque de récurrence de chaque patiente. La possibilité d'une prise en charge curative associant les thérapies systémiques et la radiothérapie sans chirurgie est même déjà à l'étude dans certaines indications bien sélectionnées. En outre, les séquences de traitements pourraient elles aussi être modifiées comme pour la radiothérapie dont la faisabilité et la place en néo-adjuvant afin d'optimiser l'efficacité des traitements systémiques et le taux de réponse complète à la chirurgie sont en cours d'évaluation<sup>28</sup>. Les résultats récents des études cliniques de phase III évaluant de nouvelles molécules sont également très encourageants démontrant que l'on peut guérir plus de patientes au stade précoce et prolonger considérablement la survie avec une qualité de vie acceptable de celles atteintes d'une maladie avancée.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
2. Belgian Cancer Registry — Nombres absolus par catégorie d'âges n.d. <https://kankerregister.org>
3. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:289-94. <https://doi.org/10.1097/01.COC.0000156922.58631.D7>.
4. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surg.* 2021;156:628-37. <https://doi.org/10.1001/JAMASURG.2021.1438>.
5. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, Chung IY, Kim JS, Lee SB *et al.* Oncologic Outcomes of Nipple-sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg.* 2021;274:E1196-201. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003798>.
6. Gilmour A, Cutress R, Gandhi A, Harcourt D, Little K, Mansell J *et al.* Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:2272-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.006>.
7. Fitzal F, Bolliger M, Dunkler D, Geroldinger A, Gambone L, Heil J *et al.* Retrospective, Multicenter Analysis Comparing Conventional with Oncoplastic Breast Conserving Surgery: Oncological and Surgical Outcomes in Women with High-Risk Breast Cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study. *Ann Surg Oncol.* 2022;29:1061-70. <https://doi.org/10.1245/S10434-021-10809-1>.
8. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, Cil T, Chavez Mac Gregor M, Dayes IS *et al.* Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39:3056-82. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00934>.
9. Giuliano AE, Ballman K v., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR *et al.* Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:918-26. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.11470>.
10. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D *et al.* A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Cl...: *Annals of Surgery.* 2020. <https://doi.org/doi: 10.1097/SLA.0000000000004572>.
11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-41. <https://doi.org/10.1056/NEJM0212152>.
12. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J *et al.* Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2007;82:254-64. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.12.008>.

13. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14:1086-94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70386-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3).
14. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ *et al.* Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1613-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).
15. Philippson C, Simon S, Vandekerckhove C, Hertens D, Veys I, Noterman D *et al.* Early invasive cancer and partial intraoperative electron radiation therapy of the breast: experience of the Jules Bordet Institute. *Int J Breast Cancer.* 2014;2014:1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/627352>.
16. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci.* 2015;62:74-81. <https://doi.org/10.1002/JMRS.96>.
17. Rutgers E, Donker M, Poncet C, Straver M, Meijnen P, van de Velde C *et al.* Abstract GS4-01: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). *Cancer Research.* 2019;79:GS4-01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-GS4-01>.
18. Schettini F, Giudici F, Giuliano M, Cristofanilli M, Arpino G, Del Mastro L *et al.* Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112:1089-97. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa071>.
19. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA *et al.* Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2021;32:1571-81. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015>.
20. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, Ponzzone R, Durando A, Amaducci L *et al.* Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1458-67. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00352-1).
21. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF *et al.* 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:2336-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>.
22. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga J-Y *et al.* 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 2021;22:476-88. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00007-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00007-3).
23. Jackisch C, Cortazar P, Geyer CE, Gianni L, Gligorov J, Machackova Z *et al.* Risk-based decision-making in the treatment of HER2-positive early breast cancer: Recommendations based on the current state of knowledge. *Cancer Treat Rev.* 2021;99. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102229>.
24. Agostinetti E, Losurdo A, Nader-Marta G, Santoro A, Punie K, Barroso R *et al.* Progress and pitfalls in the use of immunotherapy for patients with triple negative breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2022:1-25. <https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2049232>.
25. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P *et al.* Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:2394-405. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2105215>.
26. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M *et al.* Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:1529-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2028485>.
27. Accueil - MyPeBS n.d. <https://www.mypebs.eu/fr/>
28. de Caluwé A, Buisseret L, Poortmans P, van Gestel D, Salgado R, Sotiriou C *et al.* Neo-CheckRay: radiation therapy and adenosine pathway blockade to increase benefit of immuno-chemotherapy in early stage luminal B breast cancer, a randomized phase II trial. *BMC Cancer.* 2021;21:1-9. <https://doi.org/10.1186/S12885-021-08601-1/TABLES/2>.

Travail reçu le 7 juin 2022 ; accepté dans sa version définitive le 21 juin 2022.

**CORRESPONDANCE :**

**L. BUISSERET**  
**Institut Jules Bordet (ULB)**  
**Service de Médecine oncologique et Laboratoire de Recherche translationnelle**  
**en Cancérologie mammaire J-C Heuson (BCTL)**  
**Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles**  
**E-Mail : Laurence.buisseret@bordet.be**