

# CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE EN CANCER DU SEIN CANCER TRIPLE NÉGATIF

Les médecins du Centre des maladies du sein du CHU de Québec se sont réunis pour définir les options d'investigation et de traitement issues des standards éprouvés dans la littérature. Le document qui en découle est une aide guidant notre pratique. Cependant, le jugement est toujours de mise selon les conditions médicales particulières ou l'opinion du patient.

**La participation à un essai clinique est toujours favorisée lorsque la patiente y est éligible.**

**Vous référer d'abord au guide de pratique sur les généralités du traitement néoadjuvant pour les objectifs, les indications et la prise en charge générale des patientes avec traitement néoadjuvant.**

## Types de traitement néoadjuvant

### Régimes à base d'anthracycline

Un régime de chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane en séquentiel demeure le standard et devrait être favorisé par rapport à un régime sans anthracycline, à moins de contre-indication aux anthracyclines. Dans un contexte de traitement d'un cancer triple négatif, un régime dose-dense devrait être favorisé par rapport à un régime standard (voir section « dose-dense » ci-bas).

Les régimes suivants sont possibles, l'anthracycline d'abord ou la séquence inversée:

- AC ×4 (aux trois semaines ou en dose-dense) suivi de paclitaxel hebdomadaire ×12
- AC ×4 (aux trois semaines ou en dose-dense) suivi de docetaxel aux 3 semaines ×4
- AC ×4 (aux trois semaines ou en dose-dense) suivi de paclitaxel aux 2 semaines en dose-dense
- FEC ×3 suivi de docetaxel aux 3 semaines ×3

### Régimes sans anthracycline

Pour les patientes avec contre-indication aux anthracyclines, les régimes suivants sont possibles (par ordre de préférence) :

- Taxol 80 mg/m<sup>2</sup>-carboplatin hebdomadaire (AUC 1.5) pour 18 semaines
- Taxotère-carboplatin (AUC 5-6) ×6
- TC ×6 (taxotère-cyclophosphamide)

- CMF p.o.

Le régime cyclophosphamide et docetaxel (TC ×6) est associé à un faible taux de réponse pathologique complète (RPC). Une petite étude randomisée a même décrit une survie diminuée chez les patientes triple-négatives traitées en néoadjuvant avec TC ×6 par rapport à un régime de type TEC ×6 [1]. Le régime TEC était constitué de docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> et d'une anthracycline (épirubicine 60 mg/m<sup>2</sup> ou adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup>)

Bien qu'il s'agisse de données en adjuvant, une étude combinée de trois études randomisées a de plus démontré une survie sans maladie infiltrante à 4 ans inférieure chez les patientes recevant TC ×6 (cyclophosphamide) versus AC suivi de taxane, principalement pour des patientes triple-négatives avec atteinte ganglionnaire [2]. Une autre étude adjuvante similaire a démontré des survies équivalentes entre TC ×6 (cyclophosphamide) versus anthracycline et taxane, mais comprenait une proportion moindre de cancers triple-négatifs [3].

Pour ces raisons, un régime à base d'anthracycline et de taxane devrait être favorisé dans un contexte néoadjuvant. En cas de contre-indication aux anthracyclines, un régime à base de taxane et carboplatin constitue une alternative favorisée au régime avec cyclophosphamide. Pour des raisons de tolérance et de toxicité, on devrait favoriser l'administration hebdomadaire à celle aux trois semaines de la taxane-carboplatin [4].

## **Carboplatin en ajout à la séquence anthracycline et taxane**

L'ajout du carboplatin devrait être considéré en combinaison avec la portion taxane du traitement néoadjuvant pour les patientes sans comorbidité significative, particulièrement chez les patientes sans mutation du gène BRCA, dans les situations suivantes:

- maladie non opérable
- maladie à haut risque ou localement avancée
- maladie démontrant peu ou pas de réponse au traitement néoadjuvant (en ajout en cours de traitement, avec la taxane)

Ces cas devraient être discutés en clinique des tumeurs.

Le carboplatin est alors donné en association avec une taxane pour 4 cycles, suivi de l'anthracycline seule. La séquence anthracycline d'abord suivie de carboplatin et taxane est aussi possible. Le carboplatin se donne préférentiellement de façon hebdomadaire (AUC 1.5) pour des raisons de tolérance [4], ou encore aux trois semaines (AUC 5-6), avec la taxane.

Une méta-analyse incluant 9 études randomisées contrôlées a étudié la valeur de l'ajout d'un sel de platine à la chimiothérapie néoadjuvante [5]. Les trois études phares portant sur le sujet étaient incluses dans cette méta-analyse (GeparSixto [6], BrighTNess [7] et CALGB 40603 Alliance [8]). Le but premier était la RPC. Les buts secondaires étaient la survie et la toxicité. Elles incluaient des patientes de stades II-III. L'ajout d'un sel de platine était associé à une amélioration significative de la RPC et de la réponse objective. Deux études ont évalué la réponse pathologique en fonction du statut BRCA (GeparSixto [6] et BrighTNess [7]). Bien qu'un meilleur taux de RPC ait été observé parmi toutes les patientes, qu'elles aient un gène BRCA

muté ou non (52.1% vs. 37.0%), l'avantage était significatif seulement chez les patientes sans mutation du gène BRCA. À titre d'exemple, la RPC augmentait avec l'ajout du sel de platine de 54.3% à 58% (non significatif) chez les patientes avec gène BRCA muté et de 32.7% à 57% chez les patientes sans mutation BRCA.

Seulement deux études ont rapporté la survie jusqu'à maintenant (GeparSixto [6] et CALGB 40603 [8]), bien qu'aucune de ces deux études n'était conduite pour détecter une différence de survie. Leur analyse combinée n'a pas démontré de différence significative de survie sans maladie ou de survie globale, bien que GeparSixto ait rapporté une amélioration de survie sans maladie chez les patientes sans mutation du gène BRCA et une tendance vers une meilleure survie globale à 4 ans. L'étude BrighTNess, quant à elle, a été conçue pour détecter une différence de survie. Les données sont encore immatures, mais seront publiées prochainement (2021).

L'ajout du sel de platine était également plus toxique au niveau hématologique et gastrointestinal. On décrit notamment un taux de neutropénie de grades 3-4 de 53% versus 23% sans le sel de platine. Les neurotoxicités étaient similaires avec ou sans sel de platine. Ces toxicités entraînaient des retards de traitements plus fréquents.

On peut donc en conclure que l'ajout de sel de platine favorise la réponse clinique et la RPC, au coût d'une plus grande toxicité. La réponse semble optimale chez les patientes sans mutation du gène BRCA. Ainsi, une maladie non opérable pourrait avoir de meilleures chances de devenir opérable, et la dissection axillaire pourrait être évitée en présence d'une maladie axillaire prouvée avant le traitement néoadjuvant.

## **Régimes de type « dose-dense »**

Par extension de la littérature adjuvante, un régime de type dose-dense devrait être favorisé puisqu'il est associé à un meilleur pronostic (meilleures survies sans récurrence et globale) [9].

## **Séquence de traitement (taxane vs. anthracycline d'abord)**

Bien que certaines données décrivent de meilleures survies avec l'administration de la taxane d'abord plutôt que l'anthracycline, les données sont insuffisantes pour recommander l'administration de la taxane d'abord et l'une ou l'autre des séquences est considérée adéquate [10].

## **Nab-paclitaxel**

Le nab-paclitaxel peut remplacer la taxane en cas d'allergie documentée.

## Immunothérapie

Le pembrolizumab (PD-1), l'atezolizumab et le durvalumab (PDL-1) ont été étudiés en néoadjuvant. Bien que ces molécules semblent prometteuses, elles demeurent pour l'instant expérimentales dans un contexte néoadjuvant.

## Références

1. Chen X, Ye G, Zhang C, Li X, Chen Y, Xie X, et al. Superior outcome after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, anthracycline, and cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide: results from the NATT trial in triple negative or HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(3):549-58. Epub 2013/12/03. doi: 10.1007/s10549-013-2790-9  
10.1007/s10549-013-2761-1. PubMed PMID: 24292815.
2. Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, Jensen MB, Knoop AS, Hojris I, et al. Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2639-46. Epub 2017/07/01. doi: 10.1200/JCO.2017.72.3494. PubMed PMID: 28661759.
3. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(10):799-808. Epub 2019/02/21. doi: 10.1200/JCO.18.00028. PubMed PMID: 30785826.
4. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puzstal L, McArthur HL, Kuemmel S, et al. 1812 - KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl\_5):v851-v934.
5. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1497-508. Epub 2018/06/07. doi: 10.1093/annonc/mdy127. PubMed PMID: 29873695.
6. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56. Epub 2014/05/06. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3. PubMed PMID: 24794243.
7. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):497-509. Epub 2018/03/05. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6. PubMed PMID: 29501363.
8. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, 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). *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13-21. Epub 2014/08/06. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572. PubMed PMID: 25092775; PubMed Central PMCID: PMC4268249.

9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-52. Epub 2019/02/12. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. PubMed PMID: 30739743; PubMed Central PMCID: PMC6451189.

10. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):201-12. Epub 2013/12/24. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70554-0. PubMed PMID: 24360787.