

## **Cancer du sein HER2- et RH+**

Ce sous-groupe comprend plus des 2/3 des patientes traitées pour cancer du sein. Les récepteurs de l'œstrogène ou de la progestérone sont considérés positifs à partir de 1% de positivité. Toutefois, les cas avec des récepteurs très faiblement positifs à 1%-10% pour l'œstrogène devraient être discutés en clinique des tumeurs car leur approche est différente de ce qui suit.

### **Traitement adjuvant**

Les patientes ayant un cancer démontrant des récepteurs hormonaux positifs devraient recevoir une thérapie endocrinienne adjuvante, qu'il y ait ou non une chimiothérapie recommandée (voir le guide de pratique sur la thérapie endocrinienne adjuvante).

Cependant, l'indication et la décision d'ajouter ou non une chimiothérapie adjuvante doit être prise et administrée avant la thérapie endocrinienne et la radiothérapie (si ce traitement est indiquée).

### **Dans quel cas une chimiothérapie adjuvante est-elle indiquée?**

Ce sous-groupe de tumeur (RH + et HER2-) est très hétérogène. Le degré de positivité des récepteurs hormonaux peut influencer la décision de donner de la chimiothérapie ou non, lorsque l'indication est limite. Ainsi, dans ce sous-groupe, on retrouve des tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs à 90% des cellules tumorales tant pour l'œstrogène que pour la progestérone mais aussi des tumeurs avec des récepteurs hormonaux qui, tout en étant positifs, peuvent l'être faiblement (ex. RH : œstrogène à 30% et négatifs pour la progestérone). On parle ainsi de tumeurs luminal A (plus indolentes) ou luminal B (plus proliférantes).

#### **Définitions:**

Tumeur luminal A :

Tumeur qui doit avoir **tous** ces facteurs de bon pronostic : grade 1, récepteurs hormonaux fortement positifs pour l'œstrogène et positifs à > 20% pour la progestérone, absence d'envahissement lymphovasculaire, HER2 négatif, et KI67 bas [1].

Tumeur luminal B :

Récepteurs hormonaux œstrogéniques positifs, récepteurs progestatifs négatif ou < 20%, grade plus élevé, et/ou présence d'envahissement lymphovasculaire, KI67 élevé. Bref, toutes tumeurs lumineales autres que luminal A.

Tumeur luminal B et HER2 positifs :

Voir les guides de pratique sur les cancers HER2+. Ces tumeurs ne seront pas considérées dans cette section

Le bénéfice de la chimiothérapie est par conséquent variable et parfois très faible par rapport aux effets secondaires et risques de cette thérapie.

La prescription d'une chimiothérapie est donc à moduler et le jugement clinique doit tenir compte de plusieurs autres facteurs anatomiques tels l'atteinte ou non des ganglions, la grosseur de la tumeur, le grade, et l'envahissement vasculaire, ainsi que des facteurs reliés à la patiente elle-même soient l'espérance de vie, les comorbidités et plus récemment se sont ajoutées les signatures génomiques. L'âge en soi n'est pas une contre-indication à la chimiothérapie.

De nouveaux tests diagnostiques, les signatures moléculaires, sont aujourd'hui disponibles pour différencier, parmi ces tumeurs hormono-sensibles, les patientes ayant un bénéfice à recevoir une chimiothérapie adjuvante. Les études ont démontré que ces tests changeaient la prescription d'une chimiothérapie dans plus de 30% des cas, le plus souvent en l'évitant. On parle ainsi de « désescalade thérapeutique ».

### **Pour les patientes avec ganglions négatifs**

Certains de ces cancers ont d'emblée un bon pronostic et ne nécessitent aucune chimiothérapie ou aucun autre test pour en être certain.

Tumeur de moins de 0.5 cm (T1a)

Tumeurs de moins de 1 cm avec des caractéristiques luminal A

Pour les autres patientes avec ganglions négatifs, la décision est plus difficile.

Les éléments du rapport pathologique doivent être d'abord pris en compte. Par la suite, selon des facteurs déterminés, une signature génique peut être utilisée pour aider à cette prise de décision. Celle choisie et utilisée au Québec est l'Oncotype Dx. Elle est pronostique mais aussi prédictive du bénéfice d'une chimiothérapie.

Plusieurs études rétrospectives/prospectives ont été réalisées et publiées sur cette signature génique. Plusieurs cohortes sont venues confirmer les premiers résultats. Cependant, l'étude TAILORx, une étude de phase 3, randomisée, nous a permis d'avoir des données avec un niveau d'évidence plus élevé.

Dans cette étude, les patientes ayant un cancer du sein

- avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatif,
- sans atteinte ganglionnaire,
- d'un diamètre de 1.1 à 5 cm, de tout grade
- de 0.5 cm à 1 cm avec un grade 2 et 3

étaient testées pour la signature génique Oncotype DX. Elles étaient éligibles pour randomisation entre chimiothérapie/thérapie endocrinienne vs. thérapie endocrinienne seule lorsque le score de récurrence était de 11-25. Plus de 10 273 patientes ont participé et ont eu un test Oncotype Dx sur leur tumeur. Deux publications majeures ont été faites.

Il en ressort que :

1. **Les patientes présentant un score de récurrence de moins de 11** (1626 patientes soient 15.9% de la cohorte) ont été assignées à une thérapie endocrinienne seule en se fiant aux études déjà publiées lors de l'élaboration de cette signature; en effet, le risque de récurrence est si faible qu'une chimiothérapie n'est pas indiquée. Elles n'étaient pas randomisées dans l'étude TAILORx mais simplement suivies [2]. La publication de Sparano et al. [3] confirme le bon pronostic car la survie sans maladie invasive est de 93.8%, la survie sans récurrence à distance de 99.3% et la survie globale est >98% à 5 ans sans chimiothérapie. L'étude Plan B menée en Allemagne a corroboré ces données [4].
2. **Les patientes présentant un score de récurrence de plus de 25** n'étaient pas randomisées non plus mais devaient recevoir une chimiothérapie en sachant que le bénéfice de la chimiothérapie augmente progressivement avec un score de 26 à 99 et l'avantage est estimé à plus de 15% pour l'entièreté du groupe; évidemment, on constate que cet avantage augmente progressivement du score 26 à 99.
3. **Les patientes présentant un score de récurrence entre 11 et 25 inclus (score dit « intermédiaire »)** (6711 soit 69% du groupe) une randomisation était faite : une chimiothérapie ou non était ajoutée avant la thérapie endocrinienne. Les résultats démontrent [2] :

\*Pour celles de 50 ans et plus: aucun avantage à recevoir de la chimiothérapie si le résultat est  $\leq 25$ . La survie globale et la survie sans récurrence est la même avec ou sans chimiothérapie.

\*Pour celles de moins de 50 ans, des analyses de sous-groupe ont été réalisées démontrant que si:

- **score  $\leq 15$**  : la thérapie endocrinienne seule était non-inférieure à la chimio-endocrino combinée.

- **score de 16-à 20** : la chimiothérapie ajoute un bénéfice de 1.6%, environ, pour diminuer les récurrences à distance à 9 ans

- **score de 21-25** : la chimiothérapie ajoute un bénéfice de 6.5%, environ, pour les récurrences à distance à 9 ans

Chez ces patientes de 50 ans et moins, une offre de chimiothérapie est donc suggérée chez celle ayant un score de récurrence de 21 à 25 et à discuter pour un RS de 16-20.

Tableau. Survie sans récurrence à distance à 5 et 9 ans selon le score de récurrence et les traitements chez les patientes de 50 ans et moins. Tableau adaptée d'après l'étude TAILORx [2].

Score	Traitement	À 5 ans (%)	À 9 ans (%)
<10	Endocrinien seul	99.7±0.3	98.5±0.8
11-15	Endocrinien seul	98.8±0.6	97.2±1.0
	Chimiothérapie + endocrinien	98.5±0.7	98.0±0.8
16-20	Endocrinien seul	98.1±0.7	93.6±1.4
	Chimiothérapie + endocrinien	98.9±0.5	95.2±1.3
21-26	Endocrinien seul	93.2±1.7	86.9±2.9
	Chimiothérapie + endocrinien	96.4±1.2	93.4±2.3
≥26	Chimiothérapie + endocrinien	91.1±1.6	88.7±2.1

Avant la sortie de ces deux articles de l'étude TAILORx, l'INESS avaient restreint selon certains critères la prescription de cette signature générique qui est totalement remboursée au Québec.

Le premier critère que l'INESS juge essentiel, est que le médecin prescripteur ait eu une discussion claire avec la patiente sur le fait qu'elle acceptera de se soumettre à une chimiothérapie advenant un résultat élevé. Si la patiente ne veut sous aucune considération recevoir de la chimiothérapie, cette signature générique ne devrait pas être prescrite car alors inutile.

Ceci établi avec la patiente, les critères de prescription à respecter sont les suivants :

Patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant nouvellement diagnostiqué, de statut RH+ et HER2- sans envahissement ganglionnaire ou avec microenvahissement (stade N1mi) qui présentent l'une des caractéristiques suivantes :

- stade pT1b (0.5 cm à 1.0 cm) et soit :
  - o grade histologique 2 et RH faiblement exprimés (RE <80 % ou RP <20 %),
  - o grade histologique 2 et jeune âge ( $\leq 40$  ans),
  - o grade nucléaire ou histologique 3, ou
  - o indice de prolifération élevé;
- stade pT1c (1.01 à 2.0 cm) et soit :
  - o grade 1 et RH faiblement exprimés (RE <80 % ou RP <20 %),
  - o grade 1 et jeune âge ( $\leq 40$  ans),
  - o grade 1 et indice de prolifération élevé, ou
  - o grade histologique 2 ou 3;
- stade pT2 (2.01 à 5.0 cm) et soit :
  - o grade histologique 1 ou 2, ou
  - o grade histologique 3 et RP  $\geq 20$  %;

- sont non admissibles au test certaines patientes qui ne bénéficieraient pas de chimiothérapie de toute façon car non indiquée:
  - les femmes ménopausées atteintes d'un carcinome lobulaire classique sans facteurs défavorables,
  - les patientes atteintes de carcinome tubulaire ou adénoïde kystique,
  - les patientes âgées de plus de 80 ans, et
  - les patientes qui ne recevront pas d'HT adjuvante (tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase).

Ces critères, à notre avis, sont encore raisonnables en 2021 et permettent d'appliquer adéquatement les résultats de TAILORx pour le bénéfice de nos patientes.

Nous croyons cependant que le jugement clinique a toujours sa place chez certaines patientes jeunes avec des facteurs cliniques de haut risque de récurrence à distance, et qu'une chimiothérapie puisse être jugée nécessaire et avantageuse d'emblée. Un tel cas devrait être discuté à une clinique des tumeurs (CDTC) et une signature génique ne devrait pas être prescrite alors s'il y a consensus qu'une chimiothérapie devrait être d'emblée offerte.

De plus, certains cas précis pourraient bénéficier d'une signature génique malgré qu'ils ne correspondent pas aux critères de l'INESSS. Ces cas doivent alors être également discutés en CDTC.

Advenant qu'une signature génique soit prescrite et réalisée, et que la décision de donner ou non une chimiothérapie ne va pas dans le sens du résultat du RS, une note claire indiquant la raison devra être ajoutée au dossier avant le début de la chimiothérapie. Ces cas devraient être rarissimes, car la discussion devrait plutôt être faite avant la réalisation de ce test.

### **Quelle chimiothérapie?**

Pour ces patientes avec ganglions négatifs si une chimiothérapie est indiquée, un régime de type TC × 4 est jugé raisonnable. Pour certaines patientes AC × 4 est aussi une option valable s'il est jugé que le TC × 4 peut être trop toxique chez certaines. Pour les cas à plus haut risque, d'autres chimiothérapies plus agressives peuvent être discutées en CDTC.

### **Pour les patientes avec ganglions positifs**

**Pour celles ayant plus de 3 ganglions positifs :** Tous les consensus (ASCO [5, 6], St-Gallen [7]) et les études démontrent que les patientes aptes à recevoir une chimiothérapie devraient avoir une offre de cette thérapie même si le cancer est un luminal A ou un lobulaire. La charge tumorale est trop importante et nous n'avons aucune étude qui démontre le contraire.

### **Pour les atteintes N1 (1 à 3 ganglions inclus)**

Une chimiothérapie était considérée le standard jusqu'à tout récemment.

Cependant, plusieurs études rétrospectives/prospectives et des études de cohortes semblaient démontrer que les bénéfices sont peu importants pour certaines tumeurs peu proliférantes. Encore ici, dans les dernières années, un désir d'éviter une chimiothérapie peu utile, et permettre une désescalade des traitements a été l'approche étudiée. Comment identifier ces patientes ?

L'Étude RxPONDER (SWOG S1007) a été présentée au SABCS 2020 [8]. Il s'agit d'une étude randomisée de phase 3. Elle n'est pas encore publiée. Cependant, les résultats présentés sont importants pour la pratique.

9383 personnes testées (février 2011-sept 2017) pour cette étude qui s'adressait aux patientes HER-, RH+ ayant 1-3 ganglions atteints.

- 11% (1035) des personnes testées avait un RS >25 : elles n'ont pas été randomisées et une chimiothérapie leur a été prescrite.
- 5083 patientes ont été randomisées entre thérapie endocrinienne seule vs chimiothérapie suivi de traitement endocrinien car le score était de  $\leq 25$ .
- 33% étaient pré-ménopausées
- 42% avaient des tumeurs T2/T3
- 9% avaient 3 ganglions atteints
- 50% des patientes ont reçu une chimiothérapie de type TC x 4 ou 6 et donc aucune anthracycline.

Cette fois-ci, ce n'est pas l'âge mais le statut ménopausique qui semblent déterminer les sous-groupes cliniques.

#### Pour les patientes ménopausées :

- si le score de récurrence est de  $\leq 25$ : aucun sous-groupe ne bénéficie de chimiothérapie et seul un traitement endocrinien est de mise .
- Si non ménopausées : tous les sous-groupes bénéficient d'une chimiothérapie

Donc, en attendant la publication, nous favoriserions pour les patientes ayant une tumeur T1-3 entre 1 et 3 ganglions atteints et ayant des récepteurs de l'estrogène à plus de 30% (consensus d'experts):

- Si ménopausées : demander l'Oncotype Dx et
  - si l'Oncotype est de  $\leq 25$  : pas de chimiothérapie.
  - Si >25, une chimiothérapie est à offrir.
- Si non-ménopausée :
  - ne pas tester pour l'Oncotype DX et offrir une chimiothérapie d'emblée.

L'application stricte des critères d'éligibilités et des résultats de RxPONDER, pour l'instant, sont à discuter en CDTC pour que ce test soit remboursé.

### **Quel type de chimiothérapie pour les patientes avec ganglions positifs.**

Nous favorisons des protocoles de chimiothérapie incluant anthracyclines et taxanes à moins de contre-indication, pour une durée de 18 à 24 semaines selon les protocoles :

- AC × 4 DD et Taxol × 12
- AC × 4 DD et Taxol q 2 semaines × 4
- FEC-D (5-FU, épirubicine, cyclophosphamide aux 3 semaines × 3, puis docetaxel aux 3 semaines × 3).
- AC × 4 puis Paclitaxel hebdomadaire × 12
- AC × 4 puis Docetaxel aux 3 semaines × 4

A noter que la méta-analyse du EBCTCG publiée en 2019 démontre que de prescrire une chimiothérapie administrée plus intensément (dose-dense) entraîne une réduction en valeur absolue du risque de récurrence d'un cancer du sein à 10 ans de 4.3% et une réduction du risque d'en mourir de 2.8% sans augmentation de la mortalité secondaire à d'autres causes [9].

Cette réduction est vue et significative autant chez les patients avec tumeur triple négative que chez celles avec récepteurs hormonaux positifs; même si cette réduction de récurrence est proportionnelle dans ces 2 sous-groupes, la diminution absolue de la récurrence à 10 ans, est plus importante chez les patientes avec RH- que RH+ (3.7% vs. 3.1%) mais reste significative aussi dans ce sous-groupe.

### **Traitements néoadjuvants**

Un traitement néoadjuvant de type chimiothérapie ne devrait être donné que si ce traitement serait également indiqué en post-opératoire. Si cette certitude n'y est pas et que la tumeur est opérable d'emblée, on devrait s'abstenir de donner un tel traitement et débiter d'emblée par une chirurgie.

Dans le cas des tumeurs hormono-sensible et HER2 négative, le taux prévisible de réponse possible doit être pris en compte lors de la discussion avec la patiente pour prise de décision. Dans plusieurs études, le taux de rémission pathologique complète suite à une chimiothérapie pour une tumeur luminal A est de moins de 1% et pour une luminal B de moins de 10%-15% [10-12]. Cependant, une réponse, sans être complète pathologiquement, peut-être suffisante cliniquement, afin de rendre opérable une patiente ou encore éviter une mastectomie totale et permettre un traitement conservateur. Ainsi, un taux de réponse **clinique (partielle)** peut atteindre près de 40% pour ces types de tumeurs et une telle thérapie néoadjuvante pourrait être appropriée dans les exemples mentionnés précédemment.

Par contre, si la tumeur est opérable dès le départ, et que le but souhaité est de permettre une omission de la dissection axillaire en ciblant une réponse pathologique complète à l'aisselle, celle-ci est fort peu probable et il devient alors peu utile de donner une chimiothérapie néoadjuvante dans ce seul but.

De plus, avec les données récentes de l'étude RxPONDER mentionnée précédemment [8], il faudra avoir une quasi-certitude qu'une chimiothérapie serait vraiment indiquée en post-op pour la prescrire en préopératoire. Notons également qu'il n'y a actuellement aucun consensus, aucune ligne de conduite, qui approuve ou recommande un Oncotype Dx en néoadjuvant. Il faut donc prendre la décision selon les données cliniques et les caractéristiques pathologiques pré-opératoires.

En résumé, les indications de traitement néoadjuvant par chimiothérapie sont plus restreintes dans ce sous-type de cancer :

- rendre opérable une patiente qui ne l'est pas que ce soit au niveau mammaire ou axillaire.
- permettre possiblement un traitement conservateur chez une patiente qui le désirerait alors que la tumeur requerrait autrement une mastectomie totale.

## **Traitement néoadjuvant endocrinien**

Un traitement néoadjuvant endocrinien chez une patiente pré-ménopausée n'est supporté par aucun consensus ou guidelines. Par conséquent, une chimiothérapie est à considérer chez de telles patientes s'il y a nécessité d'un traitement néoadjuvant.

Chez une patiente ménopausée, un tel traitement peut rendre opérable une tumeur qui ne l'était pas, tant du côté sein que de l'aisselle. Cependant, elle est souvent réservée aux patientes qui ne supporterait pas une chimiothérapie ou encore, qui sont porteuses d'une maladie indolente. Ce traitement devrait durer entre 4-6 mois avant que la chirurgie ne soit faite.

## **CANCER LOBULAIRE**

Entre 10%-15% des cancers lumineux.

Ce cancer serait moins sensible à la chimiothérapie [7, 13], sauf dans les cas peu fréquents pour lesquels ils ont aussi la caractéristique d'être triple négatifs ou HER2+. Dans ces cas rares, la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante serait indiquée (voir les guidelines appropriés).

Pour les cancers avec ganglions négatifs :



La prescription d'une signature génique est limitée aux tumeurs de type lobulaire non classique ou avec des caractéristiques précises de taille. Voir ci-haut les indications de prescription de l'Oncotype Dx selon les critères de l'INESSS.

Pour ceux avec ganglions positifs :

Rien dans la présentation de RxPONDER ne permet d'éliminer les patientes porteuses d'un cancer lobulaire de l'indication de prescrire un score de récurrence et d'offrir une chimiothérapie si le résultat est élevé.

Pour les cancers ayant plus de 3 ganglions atteints, les consensus sont de donner une chimiothérapie adjuvante vu la charge tumorale élevée [1] comme pour les autres types de tumeurs.

Traitement néo-adjuvant chez les patientes avec cancer lobulaires

Le raisonnement et les indications sont les mêmes que pour les cancers canaux infiltrants. Cependant, plusieurs études rétrospectives semblent démontrer un taux de réponse moindre à la chimiothérapie néoadjuvante que pour un cancer canalaire infiltrant. Encore ici, il n'y a aucune étude randomisée sur ce sujet. Une étude rétrospective récemment publiée sur une cohorte basée sur les données SEER (USA) démontre que plus de 92% des patientes avec un cancer lobulaire sont traitées d'abord par chirurgie. Moins de 4% ont reçu un traitement néo-adjuvant de type chimiothérapie et un peu plus de 2% auront reçu un traitement néo-endocrinien [14].

## Bibliographie

1. Goldhirsch A, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.
2. Sparano JA, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-21.
3. Sparano JA, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005-14.
4. Nitz U, 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;37:799-808.
5. Burstein HJ, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2019;37:423-38.
6. Henry NL, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1965-77.
7. Burstein HJ, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541-57.
8. Kalinsky K, et al. RxPONDER: A Clinical Trial Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptorpositive (HR+) and HER2-negative breast cancer with recurrence score of 25 or less: SWOG S1007. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020. GS3-00. 2020.
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;393:1440-52.
10. Haque W, et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170:559-67.
11. Korde LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;JCO2003399.
12. Sorlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-74.
13. Marmor S, et al. Relative effectiveness of adjuvant chemotherapy for invasive lobular compared with invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer* 2017;123:3015-21.
14. Mukhtar RA, et al. Changes in Management Strategy and Impact of Neoadjuvant Therapy on Extent of Surgery in Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Analysis of the National Cancer Database (NCDB). *Ann Surg Oncol* 2021;28:5867-77.