

Chimiothérapie néoadjuvante en cancer du sein

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.

Objectifs

- Convertir un cancer du sein localement avancé et inopérable en un cancer opérable.
- Obtenir un contrôle local optimal chez des patientes avec un cancer loco-régionalement avancé mais opérable.
- Permettre une chirurgie conservatrice du sein.
- Obtenir de meilleurs résultats esthétiques chez une patiente qui est déjà une candidate pour une mastectomie partielle.
- Convertir une aisselle cN+ en une aisselle ypN- et ainsi éviter une dissection axillaire [1].
- Chez les patientes avec maladie triple négative ou HER2+, permettre l'accès à un traitement postopératoire additionnel lorsque maladie résiduelle après le traitement néoadjuvant.

Population visée

- Toutes les patientes avec cancer du sein localement avancé : T4, N2, ou cancer inflammatoire.
- Patientes avec une tumeur T3 afin d'augmenter les possibilités de faire une mastectomie partielle plutôt qu'une mastectomie totale.
- Pour les patientes avec maladie triple négative ou HER2+, les critères ci-haut s'appliquent. On considère aussi le traitement néoadjuvant pour les situations suivantes:
 - Patiente avec une atteinte ganglionnaire cN+ pour convertir en cN0 et effectuer un ganglion sentinelle. Si ypN0 à la pathologie de ces ganglions, éviter la dissection axillaire.
 - Patientes avec un T2N0 palpable.
 - Certaines patientes avec T1cN0 palpable pourraient aussi être considérées pour un traitement néoadjuvant, en fonction d'autres critères tels que le ratio tumeur/sein et la biologie tumorale.

- Chez une patiente avec une tumeur T1a-bN0, une chirurgie d'emblée est généralement pratiquée afin d'étayer le choix de chimiothérapie adjuvante qui sera offert (avec ou sans anthracycline). Ceci souligne l'importance de faire une évaluation préopératoire de l'aisselle par échographie à la recherche d'adénopathie et de faire biopsier tout ganglion suspect, en y laissant un clip.

La chimiothérapie néoadjuvante augmente la conservation du sein, avec une survie et un contrôle locorégional comparables à la chimiothérapie adjuvante. Selon un comité international d'experts [2-4], **on peut offrir** une chimiothérapie néoadjuvante à toutes les patientes qui ont une indication claire de traitement cytotoxique adjuvant. Si des contraintes organisationnelles entraînaient des délais pour débiter le traitement néoadjuvant, la chimiothérapie adjuvante demeure une option reconnue.

La littérature démontre que les patientes qui présenteront une réponse pathologique complète ont une survie sans maladie et une survie globale améliorées par rapport aux patientes ne présentant pas de réponse pathologique complète[2-4].

Qui n'est pas une candidate pour une chimiothérapie néoadjuvante

- S'il n'y a pas de certitude qu'une chimiothérapie est nécessaire dans un contexte adjuvant, on devrait s'abstenir d'administrer un traitement néoadjuvant.
- On devrait aussi s'abstenir dans les cas suivants :
 - Petites tumeurs (T1a-b) ou tumeurs non palpables.
 - Cancers T1-T2 N0, récepteurs hormonaux fortement positifs et qui peuvent être opérés sans difficulté, avec une forte probabilité de résultat esthétique satisfaisant.
 - Cancers avec un grade nucléaire bas, récepteurs hormonaux fortement positifs et ganglions négatifs.
 - Cancers hormono-sensibles et HER2 négatifs qui peuvent facilement être abordés avec une mastectomie partielle, avec atteinte ganglionnaire limitée, chez une patiente ménopausée. Ces patientes pourraient éviter la chimiothérapie si elles répondent aux critères de l'étude RxPONDER.
 - Comorbidités rendant la patiente non-éligible à la chimiothérapie.
 - Certains sous-types de tumeurs ayant moins de chances de répondre significativement à la chimiothérapie néoadjuvante :
 - ◆ Lobulaire
 - ◆ Tubulaire

- ◆ Mucineux
- ◆ Cribriforme
- ◆ Apocrine
- ◆ Médullaire

Démarches thérapeutiques avant le traitement

- Examen clinique des seins et des aisselles
 - Taille précise de la tumeur (2 diamètres).
 - Évaluation si envahissement de la peau.
 - Évaluation si envahissement du thorax et des muscles.
 - Évaluation clinique de l'aisselle.
 - Bonne description dans le dossier de la patiente.
 - En présence d'atteinte cutanée, favoriser la prise de photos.
- Confirmation du cancer et de ses caractéristiques
 - Biopsie au trocart (minimum de 2-3 carottes tissulaires).
 - Évaluation histologique des récepteurs (récepteurs oestrogéniques, récepteurs progestatifs et HER2).
- Évaluation radiologique de la tumeur
 - Échographie (sein et aisselle) et mammographies bilatérales.
 - La résonance magnétique peut aider à cerner l'extension de la tumeur dans le sein avant et après le traitement, mais elle n'est pas obligatoire. L'Association canadienne des radiologistes et le nccn supportent l'usage de la résonance magnétique dans le contexte néoadjuvant.
 - **Marquage de l'emplacement de la tumeur par un clip placé sous contrôle échographique ou autre (crucial lorsqu'une chirurgie conservant le sein est envisagée).**
- Évaluation de l'aisselle:

- Biopsie ou aspiration à l'aiguille de tout ganglion considéré suspect.
 - Un ganglion biopsié démontré pathologique doit être identifié par un marqueur qui puisse être revisualisé sous échographie durant au moins 8 mois après sa mise en place.
- Bilan d'extension : vous référer au guide de pratique sur le bilan d'extension.
 - Une échographie cardiaque doit être faite avant l'administration d'une anthracycline ou d'un bloqueur HER2.
 - Consultation en radiothérapie est recommandée avant de débiter ou tôt après le début du traitement afin que le radio-oncologue puisse objectiver la maladie initiale.
 - Une consultation en fertilité est recommandée pour les jeunes patientes en âge de procréer et désirant une future grossesse.
 - Une consultation en génétique est recommandée pour toutes les patientes avec cancer du sein triple négatif. Pour les autres indications de référence, voir le guide de pratique d'oncogénétique.

Traitement

Généralités

- La chimiothérapie devrait être donnée entièrement en préopératoire plutôt qu'en péri-opératoire (avant/après).
- La patiente devrait être examinée à chaque cycle, par le même médecin de préférence, car dans moins de 5% des cas il peut y avoir une absence de réponse et/ou une progression. Le traitement doit alors être modifié en conséquence.
- La durée du traitement est de 5 à 6 mois.

Évaluation de la réponse clinique

- Examen clinique des seins et des aisselles avant chaque cycle de chimiothérapie.
- Une imagerie (échographie et mammographie) peut être considérée à la fin de la chimiothérapie si un traitement conservateur est prévu, ou avant si signe de progression de la maladie.
- L'IRM peut être répétée si elle a été faite avant le début des traitements, si une mastectomie partielle est envisagée.

- Un examen physique par le chirurgien devrait être fait à mi-chemin du traitement néoadjuvant si la patiente est traitée par un oncologue médical. L'examen clinique devrait aussi être répété avant la fin des traitements pour planifier le geste chirurgical.

Traitement chirurgical du sein, recommandations actuelles

- Chirurgie indiquée pour toutes les patientes peu importe la réponse clinique.
- Caractéristiques de la chirurgie :
 - Résection tissulaire minimale au pourtour du foyer tumoral résiduel tout en visant des marges négatives et un résultat esthétique optimal.
 - Examen radiologique de la pièce pathologique pour s'assurer de l'exérèse de toutes les microcalcifications suspectes lorsque présentes en préopératoire et pour vérifier la bonne position du clip.

Traitement chirurgical de l'aisselle

Voir le guide de pratique sur l'approche de l'aisselle.

Examen histopathologique

- Examen du lit tumoral en pathologie
 - Examens macroscopique et microscopique complets.
 - Reprise des récepteurs oestrogéniques, progestatifs et HER2 si négatifs à la biopsie.
 - Une évaluation pathologique de la réponse à la chimiothérapie doit être faite.
- Définition de la réponse pathologique complète:
 - Absence de cellules tumorales envahissantes résiduelles dans le sein et les ganglions (ypT0/Tis, ypN0), tout en assumant qu'il peut y avoir du carcinome in situ résiduel.

Après la thérapie néoadjuvante

Voir le guide de pratique sur le traitement adjuvant du cancer du sein triple négatif et celui du cancer HER2+.

Radiothérapie

Voir guide de pratique sur la radiothérapie, en considérant que le radio-oncologue aura évalué la patiente tôt dans la prise en charge.

Références

1. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):549-55. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4163. PubMed PMID: 27918753; PubMed Central PMCID: PMC5580251.
2. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Mobus V, et al. 13th st. Gallen international breast cancer conference 2013: primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus - opinion of a german team of experts (zurich 2013). *Breast care.* 2013;8(3):221-9. doi: 10.1159/000351692. PubMed PMID: 24415975; PubMed Central PMCID: PMC3728634.
3. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast care.* 2013;8(2):102-9. doi: 10.1159/000351193. PubMed PMID: 24000280; PubMed Central PMCID: PMC3683952.
4. Curigliano G, Criscitiello C, Andre F, Colleoni M, Di Leo A. Highlights from the 13th St Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Access to innovation for patients with breast cancer: how to speed it up? *Ecancermedicalscience.* 2013;7:299. doi: 10.3332/ecancer.2013.299. PubMed PMID: 23589728; PubMed Central PMCID: PMC3622446.