

CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE EN CANCER DU SEIN 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 approuvés 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.

Préambule

Définition cancer triple négatif : récepteurs estrogènes < 1%, récepteurs progestérones <1% et HER2 négatif ou low (IHC 1 ou 2+ et FISH-1) [1].

À noter que l'ASCO et CAP reconnaissent maintenant une nouvelle catégorie de patientes avec récepteurs hormonaux faiblement positifs ($\geq 1\%$ mais $\leq 10\%$) [2]. Ces patientes sont la plupart du temps approchées comme les cancers triples négatifs pour le traitement périopératoire, selon les connaissances actuelles.

Oncogénétique : Il ne faut pas oublier que ces patientes ont une indication d'être référées en oncogénétique, qu'elles aient ou non une histoire familiale et quel que soit l'âge [2].

Séquence des traitements : De façon générale, pour les cancers du sein triple négatif avec indication de traitement systémique périopératoire, une approche néoadjuvante est favorisée puisque la réponse au traitement influence la suite du traitement adjuvant. De plus, la présence d'une réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante seule (pCR) corrèle avec la survie sans progression et la survie globale [2].

Traitements périopératoires

À qui doit-on offrir une chimiothérapie néoadjuvante?

Chez des patientes éligibles, une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée lorsque la tumeur mesure $> 1-1.5$ cm. De plus, pour les tumeurs > 2 cm ou avec ganglions positifs, une combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie périopératoire est recommandée.

À noter que chez les patientes avec des tumeurs T1a ou T1b (≤ 1 cm), il y a peu de littérature et les données sont issues d'études rétrospectives. Dans ces cas particuliers, il faut donc évaluer tous les facteurs pronostics et préférentiellement en discuter en comité des tumeurs.

Retenons, en général :

- Tumeurs ≤ 0.5 cm, N0
 - Pas de chimiothérapie
- Tumeurs 0.6-1 cm, N0
 - Une chirurgie d'emblée est le plus souvent favorisée. Une chimiothérapie néoadjuvante pourrait être considérée pour des cas très sélectionnés. Sinon, une chimiothérapie adjuvante peut être administrée après discussion des bénéfices et des risques.
- Tumeurs $> 1-1.5$ cm, N0
 - Une chimiothérapie néoadjuvante doit être envisagée (versus chirurgie d'emblée et chimiothérapie adjuvante)
- Tumeurs > 2 cm OU N+
 - Une combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie périopératoire est suggérée, en l'absence de contre-indication

Quel type de chimiothérapie doit-on utiliser?

Tumeurs > 2 cm ou N+ et absence de contre-indication à l'immunothérapie

Pour les patientes avec cancer du sein triple négatif avec une tumeur de plus de 2 cm ou atteinte ganglionnaire, on suit généralement le protocole de l'étude Keynote 522, soit 4 cycles de carboplatin-paclitaxel-pembrolizumab, suivi de 4 cycles de doxorubicine (ou epirubicine)-cyclophosphamide-pembrolizumab en néoadjuvant, puis 9 cycles de pembrolizumab aux 3 semaines en adjuvant (total 1 an de pembrolizumab). Cette étude a démontré un bénéfice sur la réponse pathologique complète (64.8% avec le pembrolizumab versus 51.2% avec la chimiothérapie seule) ainsi qu'un bénéfice sur la survie (86.6% versus 81.7% à 60 mois) [3].

Différents horaires de traitement sont possibles. Le pembrolizumab est généralement administré aux 3 semaines, mais pourrait aussi être donné aux 6 semaines, surtout pour la période adjuvante dans laquelle les visites sont moins fréquentes. Les cycles de carboplatin-paclitaxel sont généralement administrés avec carboplatin et paclitaxel hebdomadaire (le carboplatin peut aussi être donné aux 3 semaines). Pour les cycles de AC, il est généralement préférable de les donner en «dose-dense» aux 2 semaines pour les maladies à risque élevé lorsque le statut de performance et les comorbidités le permettent. On extrapole du bénéfice de survie démontré en contexte adjuvant de l'AC DD versus aux 3 semaines [4], mais il demeure une certaine incertitude à savoir si ce bénéfice est maintenu dans ce contexte spécifique considérant que les AC étaient donnés aux 3 semaines dans l'étude Keynote 522. De plus, une revue systématique récente de données rétrospectives du AC DD avec pembrolizumab n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative de la pCR, mais il y avait plus de toxicité [5]. Le régime de AC aux trois semaines demeure une alternative acceptable et avec moins de risques de toxicité.

À noter qu'il est important de vérifier avec la radio-oncologie à quel moment on peut commencer les traitements adjuvants post radiothérapie.

N.B. Vous référer à l'annexe 1 pour les différents régimes et les doses.

Tumeurs ≤ 2 cm et ganglions négatifs ou contre-indication à l'immunothérapie

Pour les patientes qui ont une contre-indication à l'immunothérapie ou avec cancer du sein triple négatif sans atteinte ganglionnaire ≤ 2 cm (mais > 1-1.5 cm), une chimiothérapie néoadjuvante seule est considérée (versus chirurgie d'emblée avec chimiothérapie adjuvante). Les tumeurs de 0.6-1cm N0 sont généralement opérées dans un premier temps et une chimiothérapie adjuvante est discutée selon les risques et les bénéfices. Il n'y a pas d'indication d'immunothérapie pour ces catégories de patientes. Différents régimes de chimiothérapie sont possibles et discutés ci-bas.

Régimes avec ou sans anthracycline

Un régime de chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane en séquentiel demeure le standard et devrait être favorisé en général par rapport à un régime sans anthracycline dans la majorité des cas, à moins de contre-indication aux anthracyclines. De plus, dans un contexte de traitement d'un cancer triple négatif, un régime dose-dense devrait être favorisé par rapport à un régime standard. Toutefois, un régime moins agressif peut évidemment être adéquat pour les patientes avec plusieurs comorbidités ou pour les tumeurs à moins haut risque, car les effets secondaires à court et long terme sont toujours à considérer. Une discussion de l'ensemble de ces considérations devrait être faite avec la patiente.

Le bénéfice de l'anthracycline est extrapolé de la majorité des études en adjuvant, qui n'ont pas démontré de façon constante la non-infériorité d'un régime sans anthracycline, surtout pour les

patientes à haut risque [3]. En effet, dans l'étude ABC, la survie sans maladie (iDFS) était inférieure avec un régime sans anthracycline. Toutefois, il y a tout de même des données qui supportent qu'un tel régime peut être adéquat. Dans l'étude PlanB, après un suivi de 5 ans, il n'y avait pas de différence sur la survie sans maladie entre un régime avec ou sans anthracycline (17% des patientes avaient un cancer triple négatif) [3].

Concernant l'administration en « dose-dense » ou non, une méta-analyse a démontré un bénéfice sur la récurrence et la survie globale [4]. Les 7 études inclues, qui ont comparé une chimiothérapie aux 3 semaines versus la même chimiothérapie aux 2 semaines, ont démontré une différence sur la récurrence à 10 ans de 4.3% en faveur du dose-dense et de 2.3% sur la survie globale en faveur du dose-dense. À noter que la supériorité du dose-dense n'a toutefois jamais été démontrée dans un contexte néoadjuvant.

Carboplatin en ajout à une séquence sans anthracycline en néoadjuvant

En néoadjuvant, pour les patientes à qui on veut offrir un traitement sans anthracycline, un protocole avec du carboplatin est souvent favorisé. En effet, le régime taxotère-cyclophosphamide a démontré un relativement faible taux de réponse pathologique complète, de l'ordre de 7 à 17% (il faut toutefois garder en tête que les études ont été faites dans des populations avec cancer du sein RH+, qui sont moins susceptibles d'obtenir une pCR) [6, 7]. Les régimes avec du carboplatin ont pour leur part démontré des taux intéressants de réponse pathologique complète dans différentes études [8-10].

Pour les tumeurs à moins haut risque où un traitement adjuvant est utilisé, les régimes de taxotère-cyclophosphamide ou de carboplatin-paclitaxel sont deux options adéquates.

Carboplatin en ajout à la séquence anthracycline et taxane en néoadjuvant

L'ajout du carboplatin devrait également être considéré en combinaison avec la portion taxane du traitement néoadjuvant pour les patientes sans comorbidité significative, surtout en présence d'une maladie à haut risque. Les études ont en effet démontré un bénéfice sur la réponse pathologique complète, mais au prix d'une plus grande toxicité.

Le carboplatin est alors administré en association avec une taxane pour 4 cycles, suivi de l'anthracycline+cyclophosphamide. 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 [11], ou encore aux trois semaines (AUC 5-6).

Une méta-analyse incluant 9 études randomisées contrôlées a démontré le bénéfice de l'ajout d'un sel de platine à la chimiothérapie néoadjuvante sur la réponse pathologique complète [12]. Les trois études phares portant sur le sujet étaient inclues dans cette méta-analyse (GeparSixto [13], BrighTNess [14] et CALGB 40603 Alliance [15]). Il n'y a toutefois pas de bénéfices sur la rechute

ou la survie statistiquement significatifs démontrés et la toxicité est plus importante, surtout au niveau hématologique et gastrointestinal. Le taux de neutropénie de grades 3-4 était entre autres de 53% versus 23% sans sel de platine et il y a eu davantage de retard de traitement dans les groupes avec carboplatin. De plus, les patientes incluses dans ces études avaient des cancers de stades 2 et 3. Encore une fois, il peut être tout à fait adéquat d'opter pour un régime sans platine, surtout pour les patientes plus frêles ou des tumeurs à moins haut risque.

Régimes à base d'anthracycline possibles (si patiente non-candidate au régime du protocole de Keynote 522)

N.B. L'anthracycline d'abord ou la séquence inversée

- **AC ×4 aux 2 semaines en dose-dense suivi de paclitaxel hebdomadaire ×12 (+/- carboplatin hebdomadaire ou aux 3 semaines concomitant)**
- AC ×4 aux 2 semaines en dose-dense suivi de paclitaxel aux 2 semaines en dose-dense
- AC ×4 aux 2 semaines en dose-dense suivi de docetaxel aux 3 semaines ×4
- FEC ×3 suivis de docetaxel aux 3 semaines ×3

N.B. Il est aussi possible de donner le AC aux 3 semaines pour une patiente plus frêle ou comorbide.

Régimes sans anthracycline possibles

Pour les patientes avec contre-indication aux anthracyclines ou à faible risque, les régimes suivants sont possibles :

- TC (taxotère-cyclophosphamide) × 4 à 6 cycles
- Taxol 80 mg/m²-carboplatin hebdomadaire (AUC 1.5-2) 3 semaines sur 4 x 6 cycles (18 semaines total) [15]

L'annexe 1 présente les protocoles de chimiothérapie.

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

Traitements supplémentaires post traitement néoadjuvant si absence de réponse pathologique complète.

Absence de mutation gBRCA1/2

S'il y a de la maladie résiduelle post traitement néoadjuvant (cancer infiltrant dans le sein ou dans le ganglion), il est recommandé de donner 8 cycles de capécitabine. L'étude CREATE-X parue en 2017 a démontré un bénéfice de survie sans maladie (DFS) à 5 ans (74.1% vs 67.6%) et de survie globale (89.2% vs 83.6%) pour cette population. Dans l'étude, la dose de capécitabine est de 1250 mg/m² BID 14 jours sur 21. On opte souvent comme dose initiale 1000 mg/m² BID 14 jours sur 21 et on ajuste selon la tolérance. On commence généralement 3 à 4 semaines suivant la fin de la radiothérapie ou 3 à 4 semaines après la chirurgie s'il n'y a pas de radiothérapie [12].

N.B. Le dépistage des mutations du DPYD doit être fait avant de débiter la capécitabine.

Mutation gBRCA1/2

Basé sur l'étude OlympiA parue en 2021, l'olaparib, un inhibiteur du polyadénosine diphosphate-ribose polymérase (iPARP), est recommandé en adjuvant pour un total de 1 an chez les patientes avec cancer du sein triple négatif à la suite d'une chimiothérapie adjuvante s'il y avait une atteinte ganglionnaire ou si la tumeur mesurait 2 cm ou plus. Pour les patientes traitées avec une chimiothérapie néoadjuvante, le critère d'inclusion était de ne pas avoir une réponse pathologique complète (pCR). Cette étude a démontré un bénéfice de 7.8% sur la survie sans récurrence à distance à 6 ans et de 3.4% sur la survie à 4 ans [12].

N.B. Nous n'avons pas de données suffisantes pour administrer la capecitabine concomitamment avec l'olaparib et c'est l'olaparib qui est habituellement favorisé s'il y a indication.

N.B. S'il y a indication de pembrolizumab adjuvant, la capecitabine ou l'olaparib sont donnés concomitamment (malgré l'absence de données probantes).

Histologies particulières

Il existe des histologies rares telles que les carcinomes kystiques, à cellules aciniques, sécrétoires, mucoépidermoïdes, etc. pour lesquelles le pronostic et la prise en charge peuvent différer par rapport aux tumeurs triples négatives standards. Ces cas peuvent être discutés en comité des tumeurs.

Annexe 1 : Détails des protocoles de chimiothérapie communément utilisés

N.B. L'anthracycline d'abord ou la séquence inversée

Protocole Keynote 522 : Carboplatin AUC 5 q 3 semaines (ou AUC 1.5 q 1 semaine) + paclitaxel 80 mg/m² q 1 sem. + pembrolizumab 2 mg/kg q 3 semaines x 4 cycles, suivi de doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 2 semaines x 4 cycles avec G-CSF + pembrolizumab 4

mg/kg q 6 semaines x 2 cycles (ou AC q 3 semaines + pembrolizumab 2 mg/kg q 3 semaines x 4 cycles) en néoadjuvant, puis 9 cycles de pembrolizumab 2 mg/kg aux 3 semaines (ou 4 mg/kg aux 6 semaines) en adjuvant (total 1 an de pembrolizumab)

AC DD - paclitaxel hebdomadaire (+/- carboplatin) : doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 14 jours ×4 cycles avec G-CSF suivi de paclitaxel 80 mg/m² q 1 sem. ×12 (+/- carboplatin AUC 1.5 hebdomadaire ou AUC 5 aux 3 semaines concomitant)

AC non-DD - paclitaxel hebdomadaire : doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours ×4 cycles suivi de paclitaxel 80 mg/m² q 1 sem. ×12

AC DD - paclitaxel DD : doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 14 jours ×4 cycles avec G-CSF suivi de paclitaxel 175 mg/m² aux 14 jours ×4 cycles avec G-CSF

AC-docetaxel : doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 14 jours ×4 cycles avec G-CSF suivi de docetaxel 100 mg/m² aux 21 jours ×4 cycles

FEC-D : 5-fluoracil 500 mg/m² + epirubicine 100 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 21 jours ×3 cycles suivi de docetaxel 100 mg/m² q 21 jours ×3 cycles

TC : docetaxel 75 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² q 21 jours x4 à 6 cycles

Paclitaxel-carboplatin : Paclitaxel 80 mg/m² + carboplatin AUC 1.5-2 hebdomadaire 3 semaines sur 4 pour 6 cycles (18 semaines total)

Capécitabine : 1000 mg/m² BID 14 jours sur 21, à augmenter à 1250 mg/m² BID 14 jours sur 21 si excellente tolérance pour 8 cycles

Olaparib : 300 mg PO BID pour 1 an (à ajuster à la baisse si intolérance)

Référence

1. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2010;363(20):1938-48.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2.2021. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2020.

3. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jr., Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2647-55.
4. 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.
5. Liutti VT, do Vale DL, de Souza BL, Manea RRF, Araujo DV. Neoadjuvant dose-dense anthracycline and cyclophosphamide in combination with carboplatin, paclitaxel, and pembrolizumab for triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2025;212(3):427-34.
6. 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.
7. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, Imanishi S, Mizuta N, Sakaguchi K, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer.* 2017;24(1):63-8.
8. Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, Nye L, Wang YY, Yoder R, et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I-III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res.* 2021;27(4):975-82.
9. Yu KD, Ye FG, He M, Fan L, Ma D, Mo M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1390-6.
10. Sharma P, Stecklein SR, Yoder R, Staley JM, Schwensen K, O'Dea A, et al. Clinical and Biomarker Findings of Neoadjuvant Pembrolizumab and Carboplatin Plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: NeoPACT Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2024;10(2):227-35.
11. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puszta 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.
12. Poggio F, Bruzzzone 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.
13. 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.
14. 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.

15. 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.