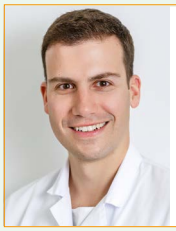
Des progrès considérables accomplis grâce aux options thérapeutiques néo-adjuvantes

# Le cancer du sein au stade précoce

**Le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein s'est sensiblement amélioré lors des dernières années. En Europe, le taux de mortalité du cancer du sein a diminué (selon les estimations) de 8,7 % entre 2014 et 2019 (1). Le Dr méd. Konstantin Dedes et le Dr méd. Christian Kurzeder, privat-docents, fournissent dans cette interview des éléments de réponse concernant les facteurs ayant contribué à cette évolution positive.**



**Dr méd. Konstantin Dedes, privat-docent**
Médecin-chef, Centre du sein,
Hôpital universitaire de Zurich

### ? Quel est aujourd'hui le pronostic du cancer du sein au stade précoce ?

L'amélioration sensible du pronostic observée lors des dernières années repose sur divers facteurs. Cette amélioration est due, d'une part, à l'optimisation du traitement endocrinien, et d'autre part à la complémentarité d'une chimiothérapie plus ciblée et l'administration de substances dirigées contre une cible, telles que les anticorps monoclonaux. Parallèlement, la radicalité des interventions chirurgicales a pu être réduite.

Grâce au dépistage, nous sommes aujourd'hui en mesure de diagnostiquer le cancer du sein à un stade asymptomatique, ce qui améliore sensiblement le pronostic totalement indépendamment des paramètres biologiques et du stade de la tumeur. L'amélioration de l'imagerie et des préparations tumorales utilisées pour les analyses pathologiques a permis d'optimiser la planification pré-opératoire et post-opératoire. La possibilité d'évaluer les berges de résection lors de l'intervention chirurgicale a entraîné des taux plus élevés d'ablation complète des tumeurs et des tumeurs pré-cancéreuses qui ont eu à leur tour un effet positif sur le taux de récidive. À cet égard, des progrès importants ont également été accomplis en radiothérapie.

Enfin, il ne faut pas oublier de mentionner dans ce contexte les possibilités de traitements dirigés contre une cible. Ces produits thérapeutiques inactivent de manière spécifique les facteurs influant sur les cellules cancéreuses responsables de la division incontrôlée des cellules. Le recrutement du système immunitaire endogène visant à lutter contre la tumeur est une autre approche. Ces options thérapeutiques sont en partie utilisées dans le cadre de la prise en charge habituelle et les possibilités d'améliorer le pronostic continueront d'évoluer dans un avenir proche.

### ? Sur quels critères se base la décision de traiter une patiente en mode adjuvant ou néo-adjuvant ?

En présence de paramètres biologiques tumoraux agressifs et/ou en cas d'atteinte étendue des ganglions lymphatiques, une approche néo-adjuvante est recommandée. En l'absence d'atteinte des ganglions lymphatiques et si la tumeur est de très petite taille et/ou si les paramètres biologiques révèlent peu de risque, on favorise un traitement adjuvant. Les mêmes substances sont utilisées pour les deux types de traitement.

Entre ces deux scénarios, il y a évidemment des situations équivoques, on privilégie dans ces cas, dans un premier temps, la procédure chirurgicale. L'intervention chirurgicale permet en effet d'obtenir des données histologiques sur l'ensemble de la préparation tumorale et sur le stade pathologique (atteinte des ganglions lymphatiques sentinelles) et donc de mettre en place un concept thérapeutique de manière plus ciblée. Si l'un des nouveaux tests pronostiques, tels que l'essai multigènes, doit être effectué, ceci plaide en faveur d'une approche adjuvante. Un traitement néo-adjuvant présente l'avantage de pouvoir mieux planifier l'intervention chirurgicale. Si l'amputation du sein suivie d'une reconstruction s'avère nécessaire, une seule intervention chirurgicale épargnant la peau suffit généralement.

En situation néo-adjuvante, la patiente dispose de 5 à 6 mois pour envisager les différentes possibilités (tissu autologue ou implant) sans crainte et sans contrainte de temps. Si, sur la base des tests génétiques, la question se pose de savoir par exemple si une intervention à la fois thérapeutique et prophylactique doit être effectuée, il reste également dans ce cas suffisamment de temps pour se faire conseiller.

### ? La rémission complète pathologique (pCR) influe-t-elle sur la procédure chirurgicale ?

La radicalité de l'intervention chirurgicale diminue sensiblement en cas de pCR. Après la réduction importante d'une tumeur de grande taille qui n'est plus visible à l'imagerie, il est possible d'effectuer une intervention chirurgicale en s'orientant aux nouvelles limites de la tumeur; le volume de résection peut être réduit et les mastectomies peuvent être évitées. Aujourd'hui, la majorité des patientes répondent aux traitements néo-adjuvants modernes. Une pCR avec un degré de régression de 100 % n'est pas l'unique condition favorable à la réalisation d'une intervention chirurgicale et au pronostic; une réponse au traitement à 90 % y est également propice. Il arrive extrêmement rarement que la tumeur ne réponde pas du tout au traitement, voire qu'elle progresse.

Une pCR a également un impact sur la dissection des ganglions lymphatiques axillaires. Si une réponse complète (yN0) à la chimiothérapie est obtenue en présence de ganglions lymphatiques initialement atteints (cN+), on peut renoncer à un curage ganglionnaire. Des données de qualité à ce sujet ont été adoptées dans les directives. Outre le traitement de la tumeur primaire dans le cadre du traitement néo-adjuvant, la conservation des ganglions lymphatiques a également gagné en importance. Un œdème lymphatique symptomatique porte sensiblement atteinte à la qualité de vie, en comparaison à titre d'exemple, les patientes sont nettement moins altérées par une mastectomie suivie d'une reconstruction réussie. Aujourd'hui, la situation est très favorable concernant la durée de survie des patientes atteintes d'un cancer du sein, les traitements sont donc actuellement fortement axés sur la qualité de vie.

**Dr méd. Christian Kurzeder, privat-docent**
Médecin-chef, Centre du sein,
Hôpital universitaire de Bâle

### ? Quel est aujourd'hui le pronostic du cancer du sein au stade précoce ?

En termes de pronostic, les patientes chez lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué bénéficient aujourd'hui des processus de certification, dans le cadre desquels les normes de qualité minimales à respecter par les centres du sein sont établies et contrôlées. Ceci garantit la qualité de la prise en charge des patientes, car chaque étape de la chaîne de soin est essentielle : du diagnostic au traitement en passant par les analyses laboratoires, il ne suffit pas d´un maillon phare pour garantir un traitement satisfaisant du cancer du sein, mais réellement d´une prise en charge optimale à chaque étape du traitement.

Un autre facteur expliquant la nette amélioration du pronostic est le fait que, pour les cancers présentant certains sous-types moléculaires, nous disposions de traitements ciblés. Bien que nous n'en soyons qu'au début du développement de ces traitements, de nombreuses patientes en tirent déjà profit.

Aujourd'hui, les facteurs classiques tels que la taille de la tumeur, l'hormonodépendance, l'âge de la patiente, etc. perdent de leur importance et d´autres facteurs prédictifs prédominent.

Dans le cas de tumeurs agressives telles que les HER2-positives, ces traitements ciblés par anticorps ont eu un effet bénéfique sur le pronostic. Un autre exemple intéressant est le cancer du sein triple négatif : jusqu´ici, la seule option thérapeutique pour cette forme agressive de cancer était la chimiothérapie. Grâce à l´évolution novatrice en situation métastatique, des traitements agissant sur la réponse immunitaire peuvent être désormais proposés à certaines de ces patientes. Nous espérons désormais pouvoir, avec les immunothérapies, réaliser des progrès dans le traitement du carcinome triple négatif à un stade précoce et ainsi être en mesure d'améliorer leurs pronostics.

Bien que des tumeurs de grandes tailles puissent aujourd´hui être traitées avec succés, un diagnostic précoce demeure un facteur essentiel pour le pronostic. Toutefois, les formes moins agressives du cancer du sein peuvent également métastaser et devenir ainsi incurables. Grâce au dépistage, des stades pré-cancéreux du cancer du sein peuvent aujourd´hui être détectés de manière efficace. Aujourd'hui, la recherche des antécédents familiaux de cancer du sein et des ovaires est également renforcée, ce qui permet aux gynécologues et aux médecins généralistes d´adresser les femmes présentant un risque familial à un centre spécialisé, afin qu'elles bénéficient d'une consultation génétique. La chirurgie mammaire et la radiothérapie restent indispensables après un traitement conservateur du sein et sont des composantes essentielles du concept curatif. Les progrès considérables accomplis dans ces domaines lors des dernières années, en particulier dans le domaine de la chirurgie axillaire, ont conduit à une diminution de la radicalité et donc de la morbidité liée aux interventions chirurgicales, Ceci permet, indépendamment du pronostic, d´améliorer la qualité de vie des patientes durant et après le traitement.

### ? Sur quels critères se base la décision de traiter une patiente en mode adjuvant ou néo-adjuvant ?

La décision de traiter en mode adjuvant ou néo-adjuvant dépend généralement du type de la tumeur et de son agressivité. En présence de tumeurs HER2-positives et triple négatives, à l'exception des carcinomes de très petite taille, un traitement néo-adjuvant est généralement conseillé. Ceci est surtout le cas lorsque les ganglions lymphatiques sont atteints ou en présence de tumeurs de très grande taille, car le traitement néo-adjuvant permet de réduire la radicalité de l'intervention chirurgicale. Enfin, le traitement néo-adjuvant nous fournit des informations sur la réponse de la tumeur au traitement, ce qui permet d´optimiser la planification des traitements ultérieurs. Concernant les carcinomes surexprimant le gène HER2, il a pu être mis en évidence que cette stratégie permet encore d'améliorer nettement le pronostic. Dans le cas des carcinomes triple négatifs, la réponse au traitement néo-adjuvant est également un facteur pronostique important. De premiers indices suggèrent que la réponse peut être augmentée de manière significative en associant une chimiothérapie à une immunothérapie.

Dans certains cas, la biologie de la tumeur seule ne permet pas de définir clairement le bénéfice d'un traitement adjuvant par chimiothérapie. Aujourd'hui, les signatures multigéniques permettent souvent, en présence de tumeurs hormonodépendantes, de décider si une chimiothérapie pourrait apporter un bénéfice complémentaire pour la patiente ou non.

### ? La rémission complète pathologique (pCR) influe-t-elle sur la procédure chirurgicale ?

Une intervention chirurgicale est absolument indispensable après une chimiothérapie néo-adjuvante, car elle seule peut garantir qu'une pCR a été obtenue.

En cas de réponse satisfaisante au traitement, l'intervention s'avère souvent être nettement moins importante. Même en présence de tumeurs de grande taille, il est souvent possible d'éviter une mastectomie. L'intervention chirurgicale peut présenter d'autres avantages pour la stadification axillaire: en cas d'atteinte initiale des ganglions lymphatiques axillaires, on peut, en présence d´une pCR (ypN0), renoncer dans certains cas à un curage axillaire complet. Dans ces cas, nous procédons en règle générale à une résection axillaire focalisée. Le ganglion lymphatique atteint marqué au préalable, mais aussi les ganglions lymphatiques sentinelles ainsi que tous les ganglions lymphatiques suspects au toucher sont réséqués de manière ciblée. Renoncer à une dissection axillaire complète après la mise en évidence d'une pCR dans le ganglion lymphatique est une méthode sûre. Alors que dans le cas de la chirurgie mammaire, la question de la conservation du sein et l'aspect esthétique prédominent, il s'agit en revanche dans le cadre de la dissection axillaire, de diminuer la morbidité se manifestant sous forme d'œdèmes lymphatiques et de syndromes douloureux chroniques qui peuvent entraîner une altération de la qualité de vie.

**Références :**
1. Malvezzi M et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. Ann Oncol 2019;30:781-787.

## IMPRESSUM

**Interviews:** Dr Ines Böhm

**Rédaction:** Regula Patscheider, lic. phil.

Ce rapport et son contenu ont pu être réalisés grâce au soutien financier de
**MSD Merck Sharp & Dohme AG,** Lucerne.
Les questions posées lors de l'interview ont été élaborées en accord avec la société. Les autres contenus correspondent aux expériences et avis subjectifs des partenaires ayant participé à l'interview.

CH-KEY-00205

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach