

/ Synthèse

# TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES CANCERS DU SEIN LOCALISÉS DE SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE TRIPLE NÉGATIF

Cette synthèse porte sur 3 questions cliniques :

1. Cancers de stade I : chirurgie vs chimiothérapie néoadjuvante ?
2. Cancers de stade II/III : indications du pembrolizumab en situation néoadjuvante et situations à risque à prendre en compte
3. Traitements systémiques adjuvants en cas de réponse histologique complète ou non (i.e. post-CTNA)



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE SÉNOLOGIE  
ET DE PATHOLOGIE  
MAMMAIRE

# Groupes de travail

## COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

BONGERS Amaury,  
et du Médicament  
DUPERRAY Marianne  
VERMEL Christine,

### GROUPE DE TRAVAIL

Pr DALENC Florence, oncologue médical, Oncopole Claudius Regaud, Institut universitaire du cancer Toulouse,  
Toulouse (coordonnatrice SFSPM)  
Mme COUTIER Claude, représentante de patients, Association Collectif Triplettes Roses  
Dr JOUVE Eva, chirurgien sénologue, Oncopole Claudius Regaud, Institut universitaire du cancer Toulouse,  
Toulouse

### RELECTURE NATIONALE

Les professionnels du groupe de relecture nationale ont été proposés par les sociétés savantes intéressées par le champ de ces recommandations et les réseaux régionaux de cancérologie (détaillé dans le thésaurus).

Les listes des relecteurs pour les deux relectures nationales sont disponibles dans les thésaurus téléchargeables sur le site de l'Institut national du cancer ([e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)).

Pr TEIXEIRA Luis, oncologue médical, AP-HP - Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr TOLEDANO Daniel, oncogénéticien, Institut Rafael, Levallois-Perret

Mme VERGER Karine, représentante de patients, Association Collectif Triplettes Roses

ellier

# Méthodologie

- Recherche des articles scientifiques dans la base *Pubmed*
- Analyse critique des données scientifiques les plus récentes et de plus haut niveau de preuve disponibles afin d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature
- Plusieurs réunions en vision, au cours desquelles le groupe pluridisciplinaire des experts, a fourni des avis argumentés sur la partie « synthèse de la littérature » et *in fine* formulé les recommandations
- Après relecture nationale, des modifications mineures ont été apportées

# Trois questions

- **Question 1-** Stade I: chimiothérapie néoadjuvante versus chirurgie première
- **Question 2-** Cancers de stade II/III: Indications du pembrolizumab en néoadjuvant et situations à risque à prendre en compte
- **Question 3-** Traitements systémiques adjuvants en cas de réponse histologique complète ou non

# Stade I : chimiothérapie néoadjuvante vs chirurgie première

## CANCERS DE STADE I : CHIRURGIE VS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ?

### RAPPELS

Le groupe de travail rappelle :

- que la CTNA peut être indiquée dans le but de permettre une conservation mammaire ;
- qu'en cas de non-obtention d'une réponse histologique complète après CTNA, un traitement adjuvant par capécitabine ou olaparib (si présence d'une mutation constitutionnelle BRCA) est possible ;
- que les données disponibles ne permettent pas de positionner le carboplatine dans le schéma de CTNA pour les patientes ayant des tumeurs T1N0.

- S'il existe un doute sur l'indication d'une chimiothérapie et si celle-ci peut être évitée au vu de tous les paramètres clinico-pathologiques postopératoires (pTN, Ki-67, sous type histologique, etc.), la chirurgie première doit être préférée (Avis d'experts).
- Pour les sous-types histologiques spéciaux de bon pronostic sous réserve qu'ils soient de bas grade : carcinome adénoïde kystique (CAK) de forme classique, carcinome sécrétoire, carcinome métaplasique de bas grade (carcinome adénosquameux de bas grade et carcinome métaplasique fibromatose-like), carcinome à cellules hautes et à polarité inversée, carcinome muco-épidermoïde de bas grade, cystadénocarcinome mucineux de bas grade, une chirurgie première est recommandée (Avis d'experts). Le recours à une CTA doit être discuté au cas par cas lors de la RCP (Avis d'experts). Pour tous ces sous-types, il est préconisé de réaliser une double lecture idéalement dans un centre expert (Avis d'experts).
- Pour les tumeurs triple négatives  $\leq 1$  cm (T1a-bN0), une chirurgie première est recommandée (Avis d'experts).
- Pour les tumeurs triple négatives  $> 1$  cm et  $< 2$  cm (T1cN0), le recours à une CTNA doit être discuté en RCP au cas par cas en tenant compte :
  - de l'accessibilité à un traitement conservateur ;
  - des caractéristiques tumorales (TILs<sup>1</sup> et Ki-67) ;
  - de l'âge et des comorbidités.En cas d'indication d'une CTNA, un régime dose-dense est recommandé (Avis d'experts). Par exemple, selon le schéma doxorubicine/cyclophosphamide ou épirubicine/cyclophosphamide suivi de paclitaxel +/- carboplatine<sup>2</sup> (Avis d'experts).
- La balance bénéfice-risque d'une CTNA doit être évaluée et discutée en RCP chez les femmes âgées de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du sein localisé triple négatif opérable (Avis d'experts).

# Cancers de stade II/III: Indications du pembrolizumab en néoadjuvant et situations à risque à prendre en compte

## CANCERS DE STADE II/III : INDICATIONS DU PEMBROLIZUMAB EN SITUATION NÉOADJUVANTE ET SITUATIONS À RISQUE À PRENDRE EN COMPTE

### RENOI

Pour la prévention et la gestion des effets indésirables du pembrolizumab en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes, de comorbidités telles qu'une maladie auto-immune, d'une situation à risque tels que l'âge ou la grossesse, veuillez-vous référer au référentiel sur la prévention et la gestion des effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, produit par l'INCa et qui sera finalisé et publié fin 2024.

- Il n'y a pas de contre-indication en termes de perte de chance à la prescription de corticoïdes avec le pembrolizumab. Toutefois, une limitation du recours aux corticoïdes à visée antiémétique, antiallergique et aux situations indispensables est recommandée. La posologie et la durée du traitement par corticoïdes doivent être abaissées à la dose la plus faible efficace. Les corticoïdes doivent être supprimés autant que possible (Avis d'experts).
- Pour les patientes présentant une maladie auto-immune, il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation du pembrolizumab. Toutefois, une discussion au cas par cas en RCP est recommandée afin d'évaluer le ratio bénéfice-risque en tenant compte de la taille tumorale et de l'atteinte ganglionnaire et en accord avec le spécialiste qui suit la maladie auto-immune (Avis d'experts).
- Chez les patientes âgées, le traitement par pembrolizumab n'est pas contre-indiqué. Cependant, ces patientes pouvant présenter des comorbidités, la tolérance des effets indésirables sévères peut être moindre (Avis d'experts)<sup>6</sup>.
- À ce jour, en l'absence de données de sécurité, le recours au pembrolizumab au cours de la grossesse n'est pas recommandé (Avis d'experts).

# Traitements systémiques adjuvants en cas de réponse histologique complète ou non

## TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES ADJUVANTS EN CAS DE RÉPONSE HISTOLOGIQUE COMPLÈTE OU NON (*I.E.* POST-CTNA)

### RENVOI

Pour la prévention et la gestion des effets indésirables du pembrolizumab en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes, de comorbidités telles qu'une maladie auto-immune, d'une situation à risque tels que l'âge ou la grossesse, veuillez-vous référer au référentiel sur la prévention et la gestion des effets indésirables des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, produit par l'INCa et qui sera finalisé et publié fin 2024.

### RAPPEL

Le groupe de travail rappelle que le stade clinique initial restant un paramètre pronostique, il doit être un argument à prendre en compte dans le maintien de l'immunothérapie après la chirurgie et en fonction des effets indésirables survenus pendant la phase initiale.

- En cas de réponse histologique complète, il est recommandé de poursuivre le pembrolizumab (selon le schéma décrit dans la KEYNOTE-522) sous réserve de la tolérance lors de la phase néoadjuvante<sup>7</sup> (Avis d'experts).
- En cas de réponse histologique incomplète et en présence d'une mutation germinale BRCA, le recours à l'olaparib est recommandé pendant un an (Grade A).  
L'association de l'olaparib au pembrolizumab, de façon concomitante ou séquentielle, peut être proposée dans le cadre d'un essai clinique. (Avis d'experts)
- En cas de réponse histologique incomplète et en l'absence de mutation BRCA, il est recommandé de poursuivre le pembrolizumab (Grade C).  
L'association du pembrolizumab à la capécitabine, de façon concomitante ou séquentielle, peut être proposée dans le cadre d'un essai clinique<sup>8</sup> (Avis d'experts).
- En cas de réponse histologique incomplète après chimiothérapie seule, pour les patientes non éligibles ou ayant une contre-indication à l'immunothérapie, la capécitabine (en l'absence de mutation germinale BRCA) ou l'olaparib (en présence d'une mutation germinale BRCA) sont recommandées (Grade A).

Le groupe de travail rappelle qu'en cas de réponse histologique incomplète, des essais cliniques sont en cours ou clos aux inclusions pour notamment évaluer l'efficacité des anticorps drogue conjuguée associés ou non à une immunothérapie

# Conclusion

- Remerciements à l'INCa, SFSPM, différentes sociétés savantes, au collectif les triplettes, à celles et ceux qui ont relu
- Une actualisation en fonction de l'évolution des connaissances va être indispensable

**Recommandations (synthèse et données détaillées) en ligne depuis le 6 novembre sur le site de l'INca**

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein>