

# ÉVALUATION DU RISQUE DANS LE CANCER DU SEIN DE STADE PRÉCOCE À RÉCEPTEURS HORMONAUX POSITIFS/HER2 NÉGATIF : COMMENT ABORDER LES CAS DIFFICILES EN PRATIQUE ?

[www.medscape.org/collection/assessing-risk-ebc-french](http://www.medscape.org/collection/assessing-risk-ebc-french)

## Chapitre 1 : Recommandations actuelles d'évaluation du risque chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HR-positif et HER2-négatif

**Dr Sara M. Tolaney, MD, MPH :** Bonjour, je m'appelle Sara Tolaney. Je suis cheffe de la division d'oncologie mammaire au Dana-Farber Cancer Institute et maître de conférences à la Harvard Medical School. Bienvenue à cette activité intitulée « Évaluation du risque dans le cancer du sein de stade précoce HER2-négatif à récepteurs hormonaux positifs, comment aborder les cas difficiles en pratique ? ».

Cette activité se compose de 5 chapitres, dont une discussion avec le Dr Elizabeth Mittendorf sur la nécessité de la dissection axillaire pour l'évaluation du risque, ainsi que des discussions entre le Dr Hope Rugo et le Dr Javier Cortés sur la prise en charge des patientes à haut risque limites et sur la manière dont les tests génomiques et les rapports sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) sont utilisés dans le cadre clinique pour évaluer le risque de récurrence.

J'aimerais commencer par un aperçu des recommandations actuelles en matière d'évaluation des risques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs (CSP HR+/HER2-). Ce que nous savons, c'est que les patientes qui présentent une atteinte ganglionnaire importante ont un risque élevé de récurrence de leur maladie positive aux récepteurs d'œstrogènes (RE). Les patients qui ont 4 ganglions lymphatiques ou plus impliqués ont un risque sur 10 ans qui est  $\geq 30\%$ . Les patientes qui présentent 1 à 3 ganglions positifs ont un risque de l'ordre de 20 % environ.

Bien que nous ayons la chance de disposer de thérapies endocriniennes (TE) pour nous aider à atténuer ce risque, comme le tamoxifène, l'aromatase et la suppression ovarienne, il est vraiment

essentiel d'identifier spécifiquement les patientes qui présentent le risque le plus élevé de récurrence et celles qui peuvent avoir une maladie endocrinienne réfractaire. Il s'agit donc des patientes qui présentent un risque élevé d'événements précoces, survenant généralement dans les 2 à 3 premières années de leur traitement adjuvant.

L'étude monarchE s'est penchée spécifiquement sur cette population, en ciblant réellement les patientes à très haut risque, qui ont tendance à présenter des événements très précoces. Ils ont essayé de capturer ce risque en examinant les caractéristiques pathologiques cliniques, en sélectionnant les patientes qui présentaient au moins 4 ganglions lymphatiques positifs impliqués, ou qui avaient 1 à 3 ganglions positifs et une tumeur de grande taille supérieure à 5 cm, ou qui était de haut grade, ou qui pouvaient également avoir un Ki-67 élevé.

Nous savons que le Ki-67 en soi est un élément pronostique et qu'il est associé à des taux plus élevés de récurrence. Ces taux de récurrence ont tendance à se produire dans un délai plus court. Cette étude, que nous détaillerons au cours de cette activité, a effectivement donné lieu à une amélioration significative grâce à l'ajout de l'abémaciclib, avec une réduction du risque d'environ 30 %. La différence absolue entre ces 2 bras était d'un peu plus de 5 %. En général, les bénéfices de l'abémaciclib étaient similaires dans le groupe à faible taux de Ki-67 et dans les groupes à taux élevé.

Les toxicités comprenaient des signes tels que la diarrhée, qui était principalement de faible grade, ainsi qu'une légère neutropénie. Il y avait un faible risque d'événements thromboemboliques veineux et de pneumopathie interstitielle.

Sur la base de ces données, la FDA a approuvé l'abémaciclib pour les patientes qui répondaient aux critères d'éligibilité de monarchE basés sur la taille de la tumeur, le grade et le statut des ganglions lymphatiques, et a également ajouté dans les critères d'éligibilité les patientes avec Ki-67 élevé. Leur justification pour cette indication était qu'ils voulaient voir une tendance vers un bénéfice en termes de survie, et la seule tendance observée n'était que chez les patientes à Ki-67 élevé. Je pense qu'il est important de considérer qu'il ne s'agissait que de 27 mois de suivi et que cette analyse de survie était purement exploratoire et non planifiée à l'avance, avec un nombre insuffisant d'événements pour constater des tendances statistiques.

Ainsi, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO®) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ont adopté une position un peu plus souple avec leurs recommandations d'utilisation de l'abémaciclib, à savoir qu'il suffisait de répondre aux critères d'éligibilité de monarchE : présenter au moins 4 ganglions positifs ou 1 à 3 ganglions positifs impliqués dans une tumeur de plus de 5 cm ou de haut grade. Cela nous a permis d'avoir l'abémaciclib disponible pour ces patientes particulièrement à haut risque, ce qui, selon moi, est vraiment essentiel car ce sont les patientes qui ont tendance à avoir des événements précoces et un risque plus élevé de rechute.

Alors que nous avons l'abémaciclib pour nos patientes ER-positives à haut risque, nous avons également l'olaparib, disponible pour les patientes à haut risque porteuses d'une mutation germinale de *BRCA*. Ces données proviennent de l'étude adjuvante OlympiA, qui a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce à haut risque avec une mutation germinale de *BRCA* et les a randomisées pour recevoir l'olaparib ou un placebo pendant un an. L'étude a démontré que l'administration d'un an d'olaparib a entraîné une réduction d'environ 40 % des événements de survie sans maladie invasive (SSMi) ainsi qu'une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG). Pour cette raison, l'olaparib a obtenu une indication de la FDA pour les patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque avec mutation germinale de *BRCA*.

Il est très important de disposer de ces options pour nos patientes à haut risque, et il est tout aussi important de se rappeler que pour les maladies à haut risque ER-positives, l'abémaciclib pendant 2 ans peut être envisagé, d'après les données de monarchE, et pour une personne présentant une tumeur avec mutation germinale de *BRCA*, c'est-à-dire à haut risque, on peut envisager un an d'olaparib.

Veuillez passer au segment suivant de cette activité.

## Chapitre 2 : La dissection axillaire est-elle une nécessité pour l'évaluation des risques ?

**Dr Sara M. Tolaney, MD, MPH :** Bonjour, je m'appelle Sara Tolaney. Je suis oncologue médicale spécialiste du sein au Dana-Farber Cancer Institute, et je suis rejointe aujourd'hui par ma consœur, Elizabeth Mittendorf, qui est professeur de chirurgie à la Harvard Medical School et titulaire de la chaire Robert and Karen Hale en oncologie chirurgicale au Dana-Farber Cancer Institute. Beth, merci de vous être jointe à nous aujourd'hui.

**Dr Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD :** Merci.

**Dr Tolaney :** J'ai pensé que nous pourrions peut-être commencer par le premier cas : il s'agit d'une femme ménopausée de 58 ans ayant subi une tumorectomie et une évaluation du ganglion sentinelle. On lui a découvert un carcinome canalaire invasif de 3,5 cm de grade intermédiaire et, lors de l'évaluation sentinelle, 2 des 3 ganglions lymphatiques étaient impliqués.

La tumeur était fortement positive aux récepteurs ER et progestérone (PR) et HER2-négative, et l'oncologue médical avait envoyé un Recurrence Score (RS) Oncotype DX concernant la prise de décision sur l'utilité ou non d'une chimiothérapie, qui est revenu élevé avec une valeur de 28. Le médecin a donc choisi de poursuivre avec une chimiothérapie systémique adjuvante. La patiente a reçu un traitement à base d'anthracyclines suivi d'un taxane, et la décision était également de savoir si elle avait besoin ou non d'abémaciclib.

Donc, pour revenir au moment post-chirurgical, Dr Mittendorf, si vous aviez vu cette patiente et qu'elle avait 2 ganglions lymphatiques sur 3 impliqués, est-ce que vous l'auriez orienté ensuite vers une dissection axillaire après avoir vu les résultats du ganglion sentinelle ?

**Dr Mittendorf :** Donc, Sara, sur la base des essais contrôlés randomisés qui fournissent des données sur la prise en charge chirurgicale des patientes, la réponse à la question serait non. Nous pensons aux données de l'ACOSOG Z0011 qui suggèrent que pour les patientes qui commencent comme cliniquement négatives au niveau des ganglions (ce que je suppose être le cas de cette patiente) et qui s'avèrent n'avoir qu'un ou deux ganglions sentinelles positifs, nous ne disséquons en fait pas systématiquement ces patientes. L'idée est que la radiothérapie qui va suivre traitera l'aisselle basse, et le suivi à long terme de +10 ans pour Z0011 montre qu'il n'y a pas de différence en termes de survie entre les patientes qui ont eu cette dissection des ganglions lymphatiques et celles qui ne l'ont pas eue. D'un point de vue chirurgical, je suggérerais que la patiente n'a pas besoin d'une dissection des ganglions lymphatiques.

**Dr Tolaney :** Je dirais que du point de vue de l'oncologie médicale, pour la prise de décision concernant la chimiothérapie, nous avons suffisamment d'informations, étant donné qu'elle avait un RS élevé ; elle allait de toute façon recevoir une chimiothérapie. Même si vous l'aviez orientée vers une dissection et que vous trouviez peut-être deux autres ganglions lymphatiques, dès qu'une personne a au moins 4 ganglions positifs, nous lui administrons généralement une chimiothérapie

de toute façon, quel que soit le score. La question vient après la chimiothérapie, lorsque nous donnons la TE. Dans ce cas, nous aurions instauré un inhibiteur d'aromatase. Mais la question se serait alors posée : allons-nous ajouter de l'abémaciclib ?

Je pense que le défi auquel nous sommes confrontés maintenant est de savoir ce qui se passerait si le cas était un peu moins simple ? Disons que c'est la même situation pour une femme ménopausée de 58 ans avec une aisselle cliniquement négative à la présentation et qui est revenue après la chirurgie pour tumorectomie et le ganglion sentinelle avec la même tumeur de 3,5 cm, mais disons maintenant qu'elle est de grade 1, et qu'elle avait 2 ganglions sur 3 impliqués.

Donc, nous revenons vers vous, Beth. Dans ce cas particulier, disons que le Recurrence Score est revenu faible et que l'oncologue estime, en supposant qu'elle n'avait que 2 ganglions, qu'elle réponde aux critères de RxPONDER et qu'il dise : « Pas besoin de chimiothérapie chez une femme ménopausée avec RS faible ». Mais en réalité, la décision aurait pu être modifiée s'il y avait 4 ganglions positifs. Cela pourrait également avoir un impact sur les décisions relatives à l'abémaciclib parce qu'actuellement, la patiente ne répond pas aux critères d'éligibilité, mais si elle se retrouvait avec 4 ganglions positifs, elle y répondrait pour monarchE et pourrait obtenir de l'abémaciclib. La compréhension de l'envahissement ganglionnaire pourrait modifier les recommandations thérapeutiques systémiques. Comment envisagez-vous alors ces situations sur ce qu'il convient de faire concernant une chirurgie axillaire supplémentaire ?

**Dr Mittendorf :** C'est une excellente question que, comme vous le savez, nous abordons assez fréquemment dans notre comité sur les tumeurs. Encore une fois, la littérature chirurgicale que je pourrais citer remonte à Z0011, et vous pourriez suggérer que nous n'en avons peut-être pas besoin. Mais c'est plus compliqué que cela, car maintenant mes collègues multidisciplinaires, aussi bien vous en tant qu'oncologue médical que nos collègues radio-oncologues, pourraient vraiment vouloir connaître l'étendue totale de l'atteinte ganglionnaire afin d'éclairer leurs décisions.

Nous avons examiné nos données à Dana-Farber, en particulier chez les femmes âgées de 50 à 75 ans présentant 1 à 3 ganglions sentinelles positifs après avoir été cliniquement T 1-3, NO, HR-positif et RS > 26. C'est-à-dire le scénario que vous venez de décrire. Il s'avère que seulement 1,5 % environ avaient 3 ganglions positifs ou plus.

Des données un peu plus anciennes du Memorial Sloan Kettering : ils viennent d'examiner une large population de patientes HR-positives, HER2-négatives et ont constaté que moins de 10 % présentaient au moins 4 ganglions positifs. Il est donc fort probable qu'une patiente ne sera pas dans ce cas, mais je reconnais l'avantage de connaître l'étendue de l'atteinte ganglionnaire. Il s'agit d'une patiente pour laquelle, depuis la publication de monarchE, je serais intéressée par une discussion multidisciplinaire sur la manière dont l'étendue totale de l'atteinte ganglionnaire influencerait vos décisions ainsi que celles du radio-oncologue. Je serais plus disposée à envisager de procéder à une dissection des ganglions lymphatiques pour cette raison, si cela permet d'éclairer le traitement.

**Dr Tolaney :** C'est très délicat car je pense que les chiffres que vous avez cités sont un peu faibles en termes de probabilité de trouver une atteinte ganglionnaire supplémentaire. Comment évaluez-vous les risques et les bénéfices de ramener cette patiente en chirurgie pour réaliser une dissection et obtenir ces informations, afin de prendre une décision sur un traitement systémique ?

**Dr Mittendorf :** Je pense que le risque qui va préoccuper la plupart des gens est celui du lymphœdème, qui n'est pas négligeable. Nous prévoyons que ces patientes se porteront bien à long terme, et cela devient donc une question de survie. Leur risque de lymphœdème avec la dissection

du ganglion sentinelle seule sera de 5 % ou moins. Si on procède à une dissection des ganglions lymphatiques axillaires, il est probablement plus proche de 20 %. Les patientes qui subissent une dissection axillaire vont probablement également nécessiter une radiothérapie régionale ganglionnaire, et nous atteignons maintenant 35 %. Il n'est donc pas anodin de tenir compte du lymphœdème. C'est une conversation importante à avoir d'abord avec vos collègues multidisciplinaires pour vous assurer que les informations sont nécessaires, puis avec la patiente.

**Dr Tolaney :** Je trouve que c'est une décision difficile, car avec une probabilité de trouver des ganglions axillaires supplémentaires si faible, on se demande si cela vaut la peine de prendre ce risque potentiel, surtout chez une patiente avec un RS faible et qui va probablement aller bien avec une TE. Il est difficile de savoir si c'est vraiment nécessaire. Donc, je suis d'accord, ce sont les discussions avec lesquelles nous luttons au sein du conseil des tumeurs pour savoir quoi faire ici.

**Dr Mittendorf :** Si cette patiente, maintenant de bas grade, ne répondait pas aux critères de MonarchE mais avait un RS élevé, à votre avis est-ce suffisant pour la définir comme à haut risque afin de prendre une décision concernant l'abémaciclib, sans avoir cette information supplémentaire sur l'atteinte ganglionnaire ?

**Dr Tolaney :** C'est une excellente question. Dans monarchE, il y avait une cohorte séparée pour les personnes avec 1 à 3 ganglions positifs, mais qui ne répondaient pas aux critères d'éligibilité sur la base de la tumeur de grande taille de plus de 5 cm ou de haut grade. Exactement comme cette patiente. Il s'agissait de la cohorte 2 et, bien que cette cohorte ait été incluse dans l'analyse en intention de traiter (ITT), la vérité est qu'elle ne comptait que 500 patientes et que le recrutement a eu lieu beaucoup plus tard au cours de monarchE. Ainsi, les données de cette cohorte de 500 patientes sont incomplètes. En fait, nous n'avons pas les données pour une personne qui n'était pas dans la catégorie des tumeurs de haut grade de plus de 5 cm, mais qui était plutôt dans la catégorie Ki-67 élevé, comme dans la cohorte 2. Je suppose qu'une patiente à RS élevé avait probablement aussi un Ki-67 élevé.

Devrions-nous obtenir le Ki-67 chez cette patiente pour faire cette détermination ? Encore une fois, vous pourriez. Je pense qu'avec un RS supérieur, je me sentirais à l'aise. Il serait inhabituel pour une tumeur de grade 1 d'avoir un Ki-67 élevé et un RS élevé, mais tout est possible. Je penserais probablement à l'abémaciclib dans ce cas. Mais en réalité, il ne s'agit pas de données à 100 % car il n'y a pas encore de suivi mature de la cohorte 2. Il faut prendre cette décision avec prudence. Mais c'est une excellente question.

**Dr Mittendorf :** Mais pour en revenir à votre point, je pense que nous devons également réaliser que la prise en charge axillaire, et plus précisément la prise en charge chirurgicale dans ces essais, n'était pas obligatoire. Si vous regardez la publication de monarchE, elle ne nous indique même pas l'étendue de la chirurgie axillaire qui a été effectuée. Donc, là aussi, il y a un manque de données. Et maintenant, vous venez d'amener notre pathologiste dans l'équipe multidisciplinaire.

**Dr Tolaney :** C'est un bon point. Comme vous le savez, notre groupe a également eu de nombreuses discussions sur le Ki-67, et sur la question de savoir si nous devrions ou non l'obtenir systématiquement avec ces patientes ER-positives pour prendre ces décisions de traitement systémique. Nous ne l'obtenons pas systématiquement dans notre établissement, étant donné la faible reproductibilité et les difficultés, en particulier dans cette plage de Ki-67 de monarchE, où le taux devait être supérieur à 20 %, et selon les recommandations du groupe de travail international sur le Ki67 dans le cancer du sein, c'est là qu'il y avait une assez grande variabilité dans les tests.

Mais dans le cas d'une tumeur de bas grade, où la décision est assez délicate, peut-être que le Ki-67 pourrait être utile.

Il faut donc penser aux nombreuses pièces du puzzle, aux décisions concernant les ganglions axillaires, la radiothérapie, la pathologie : ce n'est pas un cas si simple.

Mais merci beaucoup pour votre contribution ici. Encore une fois, il est tellement essentiel d'avoir ces discussions multidisciplinaires, en particulier dans ces situations difficiles.

Eh bien, merci encore pour cette passionnante discussion, et merci de passer au segment suivant de cette activité.

### Chapitre 3 : Risque élevé limite : Et maintenant ?

**Dr Hope Rugo, MD :** Bonjour, je suis Hope Rugo du Comprehensive Cancer Center de l'Université de Californie à San Francisco et je suis accompagnée aujourd'hui par le Dr Javier Cortés de l'International Breast Cancer Center of Oncology et du MEDSIR à Barcelone, en Espagne. Bienvenue Javier.

**Dr Javier Cortés, MD, PhD :** Bonjour, Hope. C'est très agréable d'être avec vous aujourd'hui.

**Dr Rugo :** C'est formidable de vous parler et nous avons tellement de domaines passionnants à aborder en ce moment dans le domaine du cancer du sein. Ces dernières années ont été vraiment extraordinaires et l'un des domaines qui a fait d'énormes progrès est celui des options de traitement de nos patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce, HR-positif et HER2-négatif.

L'une des grandes questions, bien sûr, lorsque nous avons de nouveaux traitements qui semblent avoir un impact important sur les résultats, est de savoir à qui nous donnons ces traitements. Et souvent, nous nous sentons frustrés en essayant de suivre des recommandations strictes. L'un des domaines qui revient souvent dans la pratique clinique est celui des patientes qui présentent toujours un risque de récurrence (bien sûr, toutes nos patientes en présentent un), mais qui n'entrent pas dans la niche à haut risque que nous voyons et qui a été définie par nos essais cliniques sur le stade précoce.

Alors comment aborder le traitement d'une patiente dont le risque de récurrence est limité ?

**Dr Cortés :** Il est difficile de connaître le risque présenté par une patiente et de décider des traitements optimaux. Chez les femmes préménopausées, par exemple, quand prendre une décision sur la goseréline ou la triptoréline, ou quand passer simplement au tamoxifène ? C'est parfois délicat car il ne s'agit pas seulement du risque, mais aussi des événements indésirables.

Et dans la population générale, que la patiente soit ménopausée ou non, lorsque nous examinons, par exemple dans l'étude MonarchE, l'activité de l'abémaciclib dans le cadre adjuvant pendant 2 ans, nous examinons le risque sur la base des aspects cliniques : la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire, et peut-être le grade, le Ki-67, etc. Mais nous savons aujourd'hui que, par exemple, l'Oncotype DX ou MammaPrint peuvent également nous aider à sélectionner les patientes qui auront plus ou moins de risques de rechute.

Donc, à mon avis, dans la pratique clinique, ce n'est pas complexe si l'on se contente de regarder les essais cliniques. Ceux-ci sont assez simples. Si vous remplissez les critères, vous prenez le médicament. Sinon, vous ne le prenez pas. Mais qu'en est-il de la pratique clinique ? Imaginez que vous ayez une patiente, par exemple, avec 1 ganglion, de grade 2, un Ki-67 de 20 % voire 15 %,

mais que vous ayez un Oncotype DX RS de 35, 40 par exemple. Pour moi, il s'agit d'une patiente à haut risque. Cette autre patiente avec 2 ou 3 ganglions, si le RS est par exemple de 10 ou 12. Donc, à mon avis, nous devons intégrer tous les outils disponibles entre nos mains pour essayer de décider si nous optons pour la goséréline/triptoréline dans le cadre adjuvant pour les femmes préménopausées avec également l'abémaciclib. L'abémaciclib dans le CSP préménopausique, je pense qu'il faut intégrer les deux. Il est difficile de déterminer qui en bénéficiera et qui n'en bénéficiera pas. Je ne sais pas ce que vous en pensez ?

**Dr Rugo :** Je suis d'accord. Cela peut être très difficile. Je pense qu'en pratique, j'utilise certainement les critères utilisés dans l'étude monarchE afin de prendre une décision, par exemple, sur l'utilisation de l'abémaciclib. Et puis je pense que l'autre choix important que nous faisons est d'utiliser la suppression de la fonction ovarienne chez les jeunes femmes avec un inhibiteur de l'aromatase (IA) ou du tamoxifène. Dans cette situation, je n'utiliserai vraiment que le risque clinique tel que présenté dans les analyses des études SOFT et TEXT. Pour la plupart de mes jeunes patientes de moins de 40 ans, j'utilise la suppression de la fonction ovarienne et parfois aussi pour éviter la chimiothérapie, j'essaie d'utiliser des IA, mais mon approche générale est qu'il vaut mieux traiter que ne pas le faire.

Je pense qu'il faut prendre la patiente de manière individuelle et puiser dans notre réserve d'informations sur les résultats de ces patientes pour essayer de décider à quelles patientes nous allons offrir plus ou moins. Et en cours de route, je pense que nous devons être incroyablement conscients des problèmes d'observance et essayer de vraiment soutenir les patientes en leur montrant l'importance de prendre leur traitement, mais aussi ne pas les faire paniquer parce que cette jeune femme avec un Ki-67 à 5 à 10 % est déjà tellement anxieuse à propos de son risque de récurrence.

Cela peut être difficile. Y a-t-il des situations où vous donneriez à une patiente, par exemple, l'inhibiteur CDK 4/6 en cas de risque moindre qui ne correspond pas aux critères de monarchE ?

**Dr Cortés :** Si elle ne remplit pas les critères de monarchE, je pense qu'il s'agit d'abord d'une discussion approfondie avec cette patiente. Deuxièmement, peut-être que s'il y a des patientes qui ne remplissent pas complètement les critères, mais qui présentent un risque très élevé, selon les plateformes, c'est quelque chose que j'envisagerais après discussion. Mais certainement, encore une fois, je sais que nous n'avons pas assez de données pour soutenir les médicaments, mais au final, notre patiente est là, elle peut comprendre le pour et le contre. Le risque est donc important, c'est au moins quelque chose à considérer.

**Dr Rugo :** C'est un point vraiment très important. Aux États-Unis, nous sommes limités par les autorisations des assurances, mais je pense que chez une patiente qui présente une maladie particulièrement à haut risque et qui ne correspond pas aux critères de monarchE, j'envisagerais l'utilisation de l'abémaciclib et j'essaierais de surmonter les problèmes d'autorisation avec un pair examinateur.

Mais je pense à un autre aspect, par exemple, j'ai eu récemment deux patientes qui ont subi une mastectomie et qui ont eu une récurrence locale, alors que l'une prenait du tamoxifène, et que l'autre ne prenait aucun traitement. Il s'agit de toutes petites récurrences locales, non pas dans la peau mais dans le tissu sous-cutané. Et une patiente présentait un petit carcinome canalaire in situ (CCIS) à ce niveau, donc vous savez que c'est du tissu mammaire résiduel, d'un demi-centimètre, quelques millimètres. Les recommandations de quelques oncologues du sein très estimés étaient d'envisager de prendre un inhibiteur de CDK 4/6 dans cette situation. Que feriez-vous dans ce cas ?

**Dr Cortés :** Je pense qu'il s'agit d'une patiente présentant un risque important et nous n'avons pas beaucoup d'études pour ce groupe de patientes, mais à mon avis, elle devrait être traitée avec tous les meilleurs médicaments que nous pouvons avoir aujourd'hui. Et bien sûr, je choisirais un traitement par abémaciclib pendant 2 ans.

**Dr Rugo :** J'ai adopté l'approche selon laquelle cela dépend vraiment de la maladie. Si une patiente a une maladie infiltrant la peau, j'utilise un inhibiteur de CDK 4/6. Si elle a 2 mm de tissu pathologique dans le tissu sous-cutané et qu'elle ne prend pas de TE ou seulement une TE minimale, je pense que dans ce cas, nous pourrions dire qu'elle se situe vraiment du côté du très faible risque et pourrions utiliser la suppression de la fonction ovarienne combinée à un IA. Ainsi, cela ne fait que souligner à quel point nous devons individualiser tout ce que nous faisons avec soin en termes de compréhension des risques.

Avec cela, nous avons vraiment mis en évidence la façon dont nous abordons nos patientes dans la clinique et je pense que c'est un paysage en constante évolution, car nous apprenons de plus en plus.

J'apprécie vraiment de discuter de cela avec vous, Javier, et je recommande à tout le monde de continuer et de passer au segment suivant de cette activité.

#### **Chapitre 4 : Études génomiques et ADNtc : Que faire des résultats ?**

**Dr Hope Rugo, MD :** Bonjour, je suis Hope Rugo du Comprehensive Cancer Center de l'Université de Californie à San Francisco. Je suis accompagnée aujourd'hui du Dr Javier Cortés, de l'International Breast Cancer Center of Oncology et du MEDSIR à Barcelone, en Espagne. Bienvenue Javier.

**Dr Javier Cortés, MD, PhD :** Bonjour, Hope. Heureux d'être avec vous aujourd'hui.

**Dr Rugo :** Notre sujet d'aujourd'hui s'intéresse aux tests génomiques et à l'analyse de l'ADNtc, et ce que nous avons vraiment constaté, c'est une utilisation croissante des tests génomiques conformément aux recommandations chez les patientes atteintes d'un CSP HR-positif, HER2-négatif. Mais nous savons aussi qu'il est difficile de décider des tests à réaliser et que les résultats peuvent parfois être contradictoires ou sources de confusion.

Et nous savons maintenant qu'il y a eu un certain intérêt à examiner l'ADN acellulaire (cfDNA). Tout à fait, dans le cadre métastatique, nous l'utilisons assez fréquemment pour rechercher des mutations. Cela nous a été énormément utile et nous a permis d'éviter d'essayer de trouver un endroit pour réaliser une biopsie lorsqu'il n'y a qu'une maladie osseuse, par exemple, ou en présence de douleurs et de traumatismes. Mais dans le cadre du stade précoce, cela reste encore très controversé.

Traitons la première question, qui concerne les tests génomiques. Nous avons un grand nombre de tests, Oncotype, MammaPrint, par exemple, Prosigna en Espagne. Vous pourriez alors choisir d'obtenir des données supplémentaires sur le sous-typage intrinsèque avec Blueprint.

Qu'utilisez-vous dans votre pratique clinique et comment l'utilisez-vous pour déterminer le traitement ?

**Dr Cortés :** Merci, Hope. Dans mon cas, je les utilise lorsque je ne sais pas, que j'ai des doutes sur les avantages et les inconvénients d'utiliser ou non une chimiothérapie. À titre d'exemple, imaginez que vous avez une patiente avec une tumeur de 3 cm. C'est une femme ménopausée avec 1 ganglion, un Ki-67 dans la fourchette des 20 %. Je pense qu'ici, [un test génomique] pourrait être

très utile pour nous aider à décider si nous optons pour une chimiothérapie plus TE, ou si nous pouvons opter directement pour la TE.

Je pense que plus nous utilisons ces plateformes, moins la chimiothérapie va être utilisée sans compromettre le résultat. Donc je pense que c'est une pratique que nous devons intégrer, à mon avis, dans la pratique clinique. Je ne sais pas, étant aux États-Unis, si vous êtes d'accord ou non.

**Dr Rugo :** Je suis tout à fait d'accord, et je pense que lorsque cette controverse existe, elle est importante. Il y a maintenant 2 domaines qui m'intéressent particulièrement. L'un d'entre eux est le cadre néoadjuvant pour les maladies HR-positives à haut risque où nous utilisons MammaPrint dans nos études I-SPY2 de phase 2 de conception adaptative.

Une analyse plus approfondie des données de cette étude nous a montré que si vous avez le score le plus élevé avec MammaPrint, nous l'appelons High2, la moitié supérieure de l'extrémité haute, que ces patientes avec une maladie HR-positive ont une probabilité beaucoup plus élevée d'avoir une réponse pathologique complète (pCR) à la chimiothérapie néoadjuvante. Elles peuvent également avoir une réponse plus élevée à l'immunothérapie, un aspect sur lequel on travaille avec des signatures génétiques supplémentaires. Les nouvelles signatures de gènes immunitaires, je pense, seront potentiellement intégrées dans la compréhension des bénéfices de l'immunothérapie dans les maladies HR-positives, ce qui me semble passionnant.

J'utilise également Oncotype dans le cadre adjuvant chez les patientes qui ne reçoivent pas de traitement néoadjuvant. Un domaine d'intérêt est celui des patientes préménopausées qui présentent une maladie ganglionnaire positive. Je l'utilise encore chez les patientes pour lesquelles j'ai vraiment l'impression que la chimiothérapie n'est pas susceptible de leur être bénéfique si j'utilise la suppression de la fonction ovarienne. Parce que dans RxPONDER, moins de 20 % des femmes ont reçu une suppression de la fonction ovarienne, dont nous savons qu'elle améliore les résultats.

**Dr Cortés :** Je pense que vous avez bien intégré MammaPrint dans l'étude I-SPY2. Je pense que cela ressemble beaucoup à un modèle. Pensez-vous qu'à l'avenir, nous devrions intégrer ces plateformes pour intensifier ou diminuer les traitements futurs dans le cadre adjuvant ou néoadjuvant ? Devons-nous les intégrer également dans la recherche clinique ?

**Dr Rugo :** En fait, je pense que nous disposons maintenant d'un grand nombre de données qui montrent qu'il existe des sous-ensembles de patientes avec des scores plus élevés qui bénéficient davantage de la chimiothérapie et celles qui bénéficient plus potentiellement des agents ciblés. Je pense que nous avons besoin d'un peu plus de données avant que cela ne devienne une pratique courante. Mais j'ai le sentiment que l'intégration de ce type de données nous aurait aidés à mieux comprendre RxPONDER. Il suffit d'aller un peu plus loin que les tests eux-mêmes. On pourrait dire que cela correspond à des scores Oncotype élevés > 25. Je pense que nous l'utilisons déjà dans une certaine mesure.

Je pense que vous soulevez un point important, à savoir que nous ne savons pas vraiment comment utiliser au mieux ces tests chez les patientes pour lesquelles la réponse au traitement nous préoccupe. Ensuite, une fois que les patientes ont reçu un traitement alors qu'elles avaient un score élevé, nous savons que leur risque de récurrence est toujours élevé. Nous nous sommes donc intéressés au cfDNA pour essayer de comprendre quelles patientes présentent le plus grand risque de récurrence.

Pensez-vous que cette technique est prête pour être utilisée à grande échelle ou doit-elle être utilisée uniquement dans le cadre d'essais cliniques ?

**Dr Cortés :** À mon avis, je pense qu'elle pourrait être excellente pour la pratique clinique dans la maladie métastatique pour essayer d'optimiser différentes mutations.

Mais à mon avis, dans le cadre du cancer du sein de stade précoce, elle ne devrait pas être utilisée en dehors des études cliniques pour 2 raisons essentielles. La première est que nous ne savons pas si nous devons modifier le traitement en fonction des résultats de cette analyse du cfDNA. La deuxième est que les patientes, si elles présentent une augmentation de cet ADN, pourraient avoir beaucoup de mal à supporter que la possibilité de récurrence soit plus élevée que prévu, sans rien faire à ce sujet.

Je pense donc que pour ces 2 raisons, nous devons être très prudents quant à l'utilisation de cette analyse dans la pratique clinique dans le cadre du cancer du sein de stade précoce. Je ne sais pas si vous êtes d'accord ou non, Hope.

**Dr Rugo :** Je suis entièrement d'accord. Nous avons des données fascinantes issues d'I-SPY qui montrent qu'un petit nombre de patientes qui ont un cfDNA au moment de la chirurgie après un traitement néoadjuvant n'ont pas eu de récurrence juste après, ou même pendant la durée de notre suivi. Nous savons qu'il est plus risqué d'avoir un cfDNA lié à votre tumeur après avoir reçu le traitement. Mais nous savons aussi qu'il existe de nombreuses façons de modifier ce risque, que nous avons déjà intégrées dans la pratique clinique. Je pense donc que nous avons besoin d'essais cliniques pour nous dire que le fait de changer de traitement et de modifier le risque uniquement sur la base du cfDNA modifie les résultats. Nous n'avons pas encore cela, donc nous ne devrions pas utiliser ce test dans la pratique clinique standard pour le moment.

Sur ce, je pense que nous avons eu une excellente discussion et que nous semblons être d'accord sur tous les points, comme d'habitude. Je pense que nous avons fait de grandes avancées, mais nous devons également évaluer soigneusement notre technologie.

J'apprécie vraiment que vous vous soyez joint à moi aujourd'hui, Javier, et pour notre public, veuillez passer au segment suivant de cette activité.

## Chapitre 5 : Résumé

**Dr Sara M. Tolaney, MD, MPH :** Merci beaucoup d'avoir participé à cette activité ; j'espère que vous l'avez trouvée éducative et utile. Il est vraiment agréable de voir l'amélioration que nous avons apportée aux patientes, en particulier celles atteintes d'un cancer du sein HR-positif à haut risque, avec des agents désormais disponibles tels que l'abémaciclib et l'olaparib.

Il est vraiment important de penser aux soins multidisciplinaires lorsqu'on prend des décisions pour ces patientes à haut risque et d'intégrer les informations provenant non seulement de l'oncologue médical, mais aussi de l'oncologue chirurgical, du radio-oncologue et du pathologiste. Il est également important d'intégrer l'utilisation des tests génomiques lors de la prise de décision concernant la chimiothérapie systémique.

Merci à nouveau de votre participation, et merci de bien vouloir continuer afin de répondre aux questions qui vont suivre et remplir l'évaluation.

*Il s'agit d'une transcription qui n'a pas été révisée.*

**Avis de non-responsabilité**

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur [www.medscape.org/viewarticle/983866](http://www.medscape.org/viewarticle/983866)

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur [medscape.org](http://medscape.org). Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC