

Éléments principaux sur les cancers du sein au stade précoce et métastatique

Un aperçu des stades précoces et avancés des cancers du sein avec un intérêt particulier sur la stadification, les sous-types moléculaires, les facteurs de risque et la stratification du risque, le risque de développer un cancer du sein et les options thérapeutiques

Aperçu sur le cancer du sein (Breast Cancer, BC)^{1,2}



Le cancer du sein est une maladie dans laquelle les cellules du tissu mammaire se développent de façon non contrôlée et forment des tumeurs
Principale cause de décès lié au cancer des femmes dans le monde



Cancer du sein précoce (Early Breast Cancer, EBC)²
Cancer localisé dans le tissu mammaire ou limité aux ganglions lymphatiques



Cancer du sein métastatique (Metastatic Breast Cancer, MBC)
Cancer qui s'est propagé à des organes plus éloignés du corps



30 % des patientes atteintes d'un EBC peuvent développer des métastases plus éloignées des mois ou des années après avoir reçu le traitement initial³

Épidémiologie ¹		
Stade de la tumeur	Cas par stade au moment du diagnostic (%)	Survie relative à 5 ans (%)
Localisé	63	99,6
Régional	28	86,7
À distance	6	31,9

Catégorie de la tumeur, taille et atteinte des ganglions lymphatiques⁴

Stade de la tumeur



Taille du cancer et propagation

Catégorie de la tumeur



Degré d'anomalie des cellules lorsqu'elles sont observées au microscope

Un dépistage précoce augmente les chances de survie cinq ans après le diagnostic



Système de stadification de la tumeur (Tumeur, T), des ganglions lymphatiques (lymph node, N) et des métastases (métastasis, M) ou système TNM :
Stade 1 : tumeur ≤ 2 cm de diamètre
Stade 2 : tumeur > 2 cm mais < 5 cm de diamètre
Stade 3 : tumeur > 5 cm
Stade 4 : tumeur d'une taille variable qui s'étend à la paroi thoracique ou à la peau



N1 : cancer détecté dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires
N2 : cancer qui s'est propagé à plus de 4 mais moins de 10 ganglions lymphatiques axillaires
N3 : le cancer s'est propagé à plus de 10 ganglions lymphatiques axillaires et aux ganglions lymphatiques situés près de la clavicule, avec au moins une zone de propagation tumorale de plus de 2 mm
M ; Le cancer s'est propagé à des organes distants

Le stade et le grade, parmi d'autres facteurs, du cancer du sein au moment du diagnostic déterminent le traitement approprié ainsi que la durée de survie

Des informations précises sur les cas et la stadification, collectées et conservées par les registres du cancer, sont importantes pour l'évaluation des courbes de survie et d'autres variables épidémiologiques⁵

Le cancer du sein est un groupe hétérogène et phénotypiquement diversifié comprenant des sous-types biologiques qui ont un pronostic, une progression et une réponse au traitement distincts

Sous-types histologiques⁶

Carcinome mammaire invasif sans autre précision

- ✓ 70 à 75 %
- ✓ Caractéristiques morphologiques particulières et divers types histologiques

Carcinome lobulaire infiltrant

- ✓ 5 à
- ✓ Cellules tumorales discohésives
- ✓ Récepteur aux œstrogènes positif (ER+), récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain négatif (HER2-), E-cadhérine anormale

Carcinome mucineux invasif

- ✓ 2 %
- ✓ Tumeur de bas/moyen grade
- ✓ Récepteur aux œstrogènes positif (ER+), positif pour le récepteur de la progestérone (PR+), HER2-
- ✓ Réservoir de mucine extracellulaire
- ✓ Entités rares spéciales : ≤1 %

Sous-types intrinsèques ou moléculaires⁶

Immunohistochimie

Luminal A

- ✓ ~40 %
- ✓ Pronostic le plus favorable
- ✓ ER+ et/ou PR+, HER2-
- ✓ Ki-67 faible

Luminal B

- ✓ ~20 %
- ✓ ER+ et/ou PR+, HER2+/-
- ✓ Ki-67 >20 %

Classification moléculaire

HER2 enrichi

- ✓ ~10-15 %
- ✓ ER-, PR-, HER2+

Triple-négatif

- ✓ ~15-20 %
- ✓ Prognostic le plus défavorable
- ✓ ER-, PR-, HER2-

Risques de développer un cancer du sein⁷

Selon les directives du National Institute for Health and Care Excellence



Risque pour la population générale

- Probabilité de développer un cancer du sein au cours de la vie : 11 %
- Les cancers du sein se développent au-delà de l'âge de 50



Risque modéré

- Probabilité de développer un cancer du sein au cours de la vie : 17 à 30 %
- 3 à 8 % de chances de développer un cancer du sein entre 40 et 50 ans



Risque élevé

- Probabilité de développer un cancer du sein au cours de la vie : >30 %
- >8 % de chances de développer un cancer du sein entre 40 et 50 ans



Probabilité significativement plus élevée de développer un cancer du sein à un âge plus jeune que dans la population générale



Une stratification précise des risques de cancer du sein permettra d'adapter les programmes de dépistage afin d'identifier et de cibler les populations à risque, réduisant ainsi la mortalité spécifique au cancer du sein⁸

Facteurs de risque génétiques du cancer du sein^{9,10,11}

15 % des cancers du sein sont associés à une prédisposition génétique et 50 % de ces cas sont associés au gène 1/2 du cancer du sein (BRCA1/2)



Gènes à forte pénétrance

- BRCA1
- BRCA2
- Cadhérine épithéliale ou gène E-cadhérine (CDH1)
- Gène de la phosphatase et homologue de la tensine (PTEN)
- STK11
- TP53



Gènes à pénétrance modérée

- Kinase de point de contrôle 2 (CHEK2)
- Partenaire et localisateur du BRCA2 (PALB2)
- Protéine sensible aux radiations 51 Paralog C (RAD51C)
- ATM
- BRIP1



Gènes à faible pénétrance

- MDM4, 19p13.1 et TERT-CLPTM1L rs10069690 sont des loci exclusifs au cancer du sein triple négatif et au cancer du sein associé à BRCA1
- FGFR2, LSP1, MAP3K1, TGF-β1, TOX3, RECQL, MUTYH, MSH6, NF1 et NBN sont des gènes associés au cancer du sein

Outils et modèles d'évaluation du risque de cancer du sein^{12,13,14}



Outil d'évaluation du risque de cancer du sein (BCRAT) de Gail/BC
Estime le risque de développer un cancer du sein sur 5 ans et sur toute une vie, en se basant sur des facteurs de risque non génétiques



Modèle de Claus
Prend en compte uniquement l'historique familial du cancer du sein pour estimer le risque



Modèle de BRCAPro

- BRCAPro, un programme informatique bayésien ou modèle statistique, calcule les chances qu'un individu soit porteur de variantes germinales pathogènes (VGP) de BRCA1/BRCA2
- Tient compte des antécédents personnels et familiaux de cancer du sein et de l'ovaire pour identifier la présence de variants germinaux pathogènes BRCA1 / BRCA2



Modèle du Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC)
Calculateur de risque BCSC estimant le risque sur 5 et 10 ans d'une femme de développer un cancer du sein invasif en fonction de :
• l'âge, la race/l'origine ethnique, les antécédents familiaux de cancer du sein, une biopsie antérieure et la densité mammaire



Modèle Tyrer-Cuzick/International Breast Cancer Intervention Study (IBIS)
Estime le risque individuel de cancer du sein au fil du temps et la probabilité de VGP des gènes BRCA1/BRCA2



Analyse de l'incidence du cancer du sein et de l'ovaire et algorithme d'estimation du portage génétique modèle (BOADICEA)/CanRisk
Estime la probabilité de VGP des gènes BRCA1 / BRCA2 et l'incidence du cancer du sein en fonction des antécédents familiaux et des génotypes pour les VGP



PENN II, Myriad, Lambda et Couch sont quelques-uns des autres modèles d'évaluation du risque de cancer du sein



Dépistage du cancer du sein dans l'ensemble de la population¹⁵

Étude de dépistage du cancer du sein personnalisée basée sur le RISque (PRISMA)

Participants



Femmes asymptomatiques âgées de 50 à 75 ans



Communication adaptée des résultats de l'évaluation du risque



Évaluations des risques standardisées dans les politiques nationales

Étude Karolinska Mammography Project pour la Prédiction du Risque de Cancer du Sein (étude KARMA)



Participants : 70 000 femmes



Développé CAD2Y, un nouveau modèle de prédiction du risque à court terme individualisé qui intègre les caractéristiques mammographiques avec les facteurs cliniques

Traitement anticancéreux local



Chirurgie

- Chirurgie conservatrice du sein (Breast-conserving surgery, BCS) suivie d'une radiothérapie (RT)
- Pour les tumeurs de grande taille, une chimiothérapie néoadjuvante (neoadjuvant chemotherapy, NAC) permet de réduire la tumeur avant la BCS
- En cas d'atteinte des ganglions lymphatiques axillaires (Axillary lymph node, GLA), une dissection des GLA est pratiquée



Radiothérapie

- Efficace et peu toxique chez les patientes à faible risque
- Pour les patientes à haut risque (jeune âge, charge plus élevée de la maladie dans le sein et l'aisselle, et caractéristiques biologiques), une radiothérapie post-mastectomie est recommandée

Traitement anticancéreux systémique

Chimiothérapie

Réduit le risque de récurrence de 30 % dans le cancer du sein précoce

- ✓ Chimiothérapie néoadjuvante (CNA) pour les patientes à haut risque
 - Convertit une tumeur inopérable en tumeur résecable
 - Élimine les lésions micrométastatiques
 - Diminue le taux de mastectomie

Ki-67 est un marqueur prédictif de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (NAC) et à la thérapie endocrine néoadjuvante (NA)

- ✓ Chimiothérapie adjuvante (AC)

Thérapie hormonale ou endocrine (ET)

- ✓ ET adjuvante pour cancer du sein avec ER+ et/ou PR+ (tamoxifène) pendant 5 à 10 ans
 - Réduit le risque de récurrence de 50 % au cours des 4 premières années

La positivité ER/PR comme biomarqueur prédictif pour la thérapie hormonale (ET)

Chez les patientes ménopausées, une monothérapie par un inhibiteur de l'aromatase ou le tamoxifène pendant 5 à 7 ans est recommandée

Thérapie ciblée

- ✓ Thérapie ciblée anti-HER2, trastuzumab +/-pertuzumab (1 an) avec AC ou NAC non à base d'anthracycline chez les patientes HER2+ TDM1 sans réponse complète à la prescription néoadjuvante

La positivité HER2 comme biomarqueur prédictif de la thérapie anti-HER2

- ✓ Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI)
- ✓ Inhibiteurs de CDK4/6

Lignes directrices de l'ESMO sur le traitement du cancer du sein métastatique^{16,18}

Évaluation des biomarqueurs

- ✓ ER, PR, et HER2
- ✓ Statut de la mutation germinale *BRCA1/2* (*gBRCAm*)
- ✓ Statut du ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1)
- ✓ Sous-unité catalytique alpha de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PIK3CA)
- ✓ Gène du récepteur alpha des œstrogènes (ESR1)

Cancer du sein luminal (ER+ PR+ HER2- MBC)

Traitement de première intention

- ✓ Inhibiteurs de CDK4/6 associés à l'ET
- ✓ Chimiothérapie pour les patientes présentant des crises viscérales

Traitement de seconde intention

- ✓ Agents d'ET non encore testés en association avec des thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de PI3K, mTOR ou de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP)
- ✓ Chimiothérapie

Cancer du sein HER2-positif

Traitement de première intention

- ✓ Pour ER- PR- HER2+
 - Trastuzumab et pertuzumab avec chimiothérapie (si non contre-indiqué)
- ✓ For ER+ PR+ HER2+
 - Ajouter ET au trastuzumab avec chimiothérapie (si non contre-indiqué)
 - ET en traitement d'entretien

Traitement de seconde intention

- ✓ Patients sans métastases cérébrales
 - Traitement anti-HER2 et chimiothérapie

Traitement de troisième intention

- ✓ Monothérapie par sacituzumab govitecan
- ✓ Chimiothérapie

Cancer du sein triple négatif (TNBC)¹⁸

Traitement systémique de première intention

- ✓ Pour les cancers PD-L1 positifs
 - Chimiothérapie avec ICI
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
- ✓ Pour cancer du sein triple-négatif métastatique (mTNBC) avec mutation germinale des *BRCA1/2*
 - Carboplatine
- ✓ Pour le cancer du sein triple-négatif métastatique (mTNBC) négatif pour PD-L1 et de type sauvage pour *gBRCA*
 - Chimiothérapie
 - Anthracyclines ou taxanes en monothérapie ou en association
 - Nab-paclitaxel-carboplatin
 - Sacituzumab govitecan-hzyi

Les métastases cérébrales sont plus fréquentes chez les patientes HER2+ et le TDXd et le tucatinib sont disponibles pour le traitement de ces patientes

Chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique, la décision clinique pour un traitement personnalisé est basée sur l'expression des biomarqueurs¹⁸



Score ESMO-MCBS v1.1 : 3 ;
Score ESCAT : I-C

- Larotrectinib

Tumeurs irrésecables ou métastatiques à instabilité microsatellitaire élevée/déficientes en réparation des mésappariements

- PembrolizumabScore

ESMO-MCBS v1.1 : 3 ; Score ESCAT : I-C

- Entrectinib

Importance d'une équipe multidisciplinaire¹⁸

La prise en charge optimale des maladies métastatiques nécessite une approche interdisciplinaire



Infirmiers(ères) en oncologie et/ou en cancérologie
Dépister et gérer de manière proactive les toxicités liées au traitement



Spécialistes des traitements multimodaux
Administer une thérapie ablative locale guidée par imagerie, une radiothérapie et des thérapies systémiques



Les spécialistes
Surveillent les changements liés au squelette chez les patients présentant des métastases osseuses



Neurologues, chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, infirmières, psychologues, pathologistes, radiologues, nutritionnistes, généticiens, orthopédistes et autres spécialités
Gérer le système nerveux central et d'autres situations

Il convient d'instaurer rapidement des soins palliatifs et de les proposer aussi bien en milieu hospitalier qu'en ambulatoire¹⁸



Contrôle optimal des symptômes

La gestion proactive des symptômes et l'information des patients contribuent à atténuer les effets secondaires et à améliorer la qualité de vie



Soutien psychologique, social et spirituel



Résultats rapportés par les patients qui permettent de recueillir leur expérience et de percevoir l'impact du traitement et du caractère toxique sur leur état de santé

Prise en charge des soins pour : ● Douleur ● Dyspnée ● Cachexie ● Fatigue ● Dépression et anxiété



Une bonne communication et une prise de décision conjointe entre le patient et les professionnels de santé sont essentielles pour garantir une compréhension mutuelle des attentes et des objectifs du traitement¹⁸

Messages clés

- ✓ Un diagnostic précoce et précis du cancer du sein est essentiel pour améliorer les résultats du traitement
- ✓ La stratification des risques ou l'identification du risque de cancer du sein d'un individu permet l'adoption de programmes de traitement ciblant les populations à risque
- ✓ Une stadification clinique précise, le statut des biomarqueurs et les altérations moléculaires spécifiques sont essentiels pour le pronostic, la prise de décision thérapeutique et la mise en œuvre de choix de traitement personnalisés

References:

- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed 10 December 2024.
- <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>. Accessed 10 December 2024.
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., ... & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106.
- <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>. Accessed 10 December 2024.
- Soares, L. R., Curado, M. P., & Freitas-Junior, R. (2021). Breast cancer staging in population-based registries: an alert to the quality of information. *Mastology*, 31,1–5.
- Pankotai-Bodó, G., Oláh-Németh, O., Sükösd, F., & Pankotai, T. (2024). Routine molecular applications and recent advances in breast cancer diagnostics. *Journal of Biotechnology*, 380, 20–28.
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/ifp/chapter/how-breast-cancer-risk-is-described#general-population-risk>. Accessed 10 December 2024.
- Anderson, A., Visintin, C., Antoniou, A., Pashayan, N., Gilbert, F. J., Hackshaw, A., ... & Given-Wilson, R. (2024). Risk stratification in breast screening workshop. In *BMC Proceedings* (Vol. 18, No. Suppl 19, p. 22). London: BioMed Central.
- Walsh, M. F., Nathanson, K. L., Couch, F. J., & Offit, K. (2016). Genomic biomarkers for breast cancer risk. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 882,1–32.
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast cancer risk factors. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*, 14(3), 196–202.
- Pal, M., Das, D., & Pandey, M. (2024). Understanding genetic variations associated with familial breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 22(1), 271.
- Irelli, A., Patruno, L. V., Chiatamone Ranieri, S., Di Giacomo, D., Malatesta, S., Alesse, E., ... & Cannita, K. (2024). Role of breast cancer risk estimation models to identify women eligible for genetic testing and risk-reducing surgery. *Biomedicines*, 12(4), 714.
- Gail, M. H. (2020). Choosing breast cancer risk models: Importance of independent validation. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(5), 433–435.
- Lee, C. S., Sickles, E. A., & Moy, L. (2019). Risk stratification for screening mammography: Benefits and harms. *American Journal of Roentgenology*, 212(2), 250–258.
- Clift, A. K., Dodwell, D., Lord, S., Petrou, S., Brady, S. M., Collins, G. S., & Hippisley-Cox, J. (2022). The current status of risk-stratified breast screening. *British Journal of Cancer*, 126(4), 533–550.
- Wang, J., & Wu, S. (2023). Breast cancer: An overview of current therapeutic strategies, challenges, and perspectives. *Breast Cancer Targets and Therapy*, 15, 721–730.
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194–1220.
- Gennari, A., André, F., Barrios, C., Cortés, J., De Azambuja, E., DeMichele, A., ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475–1495.

