



# GUIDE D'AIDE A LA DECISION DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE

## PLACE DES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

### INTRODUCTION

**Contexte :** ce référentiel s'appuie sur les recommandations internationales (ABC, ASCO, NCCN) sur le cancer du sein métastatique. Il prend en considération

- les AMM des traitements
- ainsi que les contraintes imposées par les autorités sanitaires françaises en termes de remboursement (remboursement *par indication*).

La définition du traitement optimal de la maladie métastatique aux différentes phases du traitement de chaque patiente doit reposer sur une discussion pluridisciplinaire (oncologie médicale, radiothérapie, radiologie et médecine nucléaire, chirurgie, soins palliatifs dans certains cas) et pluri-professionnelle (infirmière de parcours et/ou de coordination, soins de support en fonction du besoin des patients,...).

**Dans tous les cas l'accès aux essais thérapeutiques devra être privilégié en cas d'essai disponible.**

### BILAN

. Bilan pré-thérapeutique : le bilan minimal comprend un examen clinique, un bilan d'imagerie (scanner +/- scintigraphie osseuse ou TEP scanner) et un bilan biologique (au minimum hémato, biochimie, biologie hépatique, éventuellement complété du CA 15-3). Une imagerie cérébrale n'est pas recommandé en routine mais devra être réalisée (IRM préférentiellement, sinon scanner injecté) en cas de signe clinique évocateur. L'ensemble des informations issues de ce bilan devront figurer dans la fiche RCP pré-remplie par le praticien présentant le dossier.

. Bilan d'évaluation sous traitement : la réponse au traitement sera évaluée tous les 2 à 4 mois sous hormonothérapie ou tous les 2 à 4 cycles sous chimiothérapie

(selon l'évolutivité des métastases et le type de traitement). Les bilans peuvent être plus espacés (6 mois, voire plus) en cas de maladie lentement évolutive et/ou chez les patientes longues répondeuses.

. Le dosage du CA 15-3 peut aider, en complément des examens d'imagerie, à évaluer la réponse au traitement. Néanmoins il n'est pas recommandé de modifier le traitement sur le seul argument d'une élévation du CA 15-3.

. Une biopsie d'une lésion métastatique est recommandée (si techniquement possible et sans trop retarder la mise en route du traitement)

- A la 1ère rechute métastatique, en cas de doute sur l'origine mammaire des métastases ou si intervalle libre long) permettant de confirmer le diagnostic de métastase d'origine mammaire et de re-définir le profil biologique (RE/RP/HER2 au minimum)
- En cas de rechutes itératives, pour vérifier l'absence de modification du profil biologique (RE/RP/HER2) sous l'effet des traitements.

En cas de discordance entre l'histologie initiale et celle des métastases, il est recommandé de recourir à un traitement par hormonothérapie en cas de RE et/ou RP+ et/ou d'anti-HER2 si HER2+ si l'une des biopsies est positive (quel que soit le délai).

**Choix du traitement** : il s'appuiera sur les facteurs suivants:

Facteurs liés à la tumeur	Facteurs liés à la patiente	Paramètres liés à l'évolution de la maladie	Historique et impact des traitements préalables
Statut RE et RP sur la tumeur primitive	Age Statut ménopausique	Intervalle libre	Type et nombre de lignes de traitement
Statut RE et RP sur la métastase	Comorbidités Fonctions organiques	Nombre et types de métastases (viscérales, non viscérales, cérébrales)	Durée des traitements
Existence d'une mutation BRCA	Performance status	Retentissement clinique	Qualité de la réponse obtenue (importance, durée)
Existence d'une mutation relevant d'une thérapie ciblée (essai thérapeutique)	Accès veineux	Retentissement biologique (hépatique, cytopénie, ↑LDH)	Survie sans progression
	Préférence de la patiente	Nécessité d'une réponse rapide	Toxicités résiduelles et risques de toxicité du traitement envisagé

**En situation métastatique, le traitement doit être poursuivi en théorie jusqu'à progression ou toxicité et en tenant compte du choix de la patiente.**

Dans le cas de la maladie oligo-métastatique (maximum 5 localisations), une survie prolongée est parfois possible, justifiant une approche multimodale, prenant en considération à la fois le traitement systémique et la possibilité d'un traitement local de la tumeur primitive et/ou de la métastase pour des patientes bien sélectionnées.

En cas de cancer d'emblée métastatique, la stratégie thérapeutique privilégiera initialement un traitement systémique pour le traitement des métastases. Un traitement local de la tumeur primitive ne sera envisagé que dans des cas sélectionnés après une bonne réponse au traitement systémique et dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire.

## **SPECIFICITES DE LA PRISE EN CHARGE**

### **1) Cancers RH+HER2-**

#### **Place de l'hormonothérapie**

Une hormonothérapie sera privilégiée, y compris en cas de métastase viscérale, *sauf en cas de crise viscérale* (maladie symptomatique avec risque de défaillance d'organe) *ou d'envahissement médullaire avec cytopénie évolutive*, ou en cas d'hormono-résistance confirmée. Dans ces situations particulières, une chimiothérapie est recommandée dès la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

#### **Définition de l'hormono-résistance primaire**

- . rechute dans les 2 premières années d'hormonothérapie adjuvante
- . progression dans les 6 premiers mois d'une hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique

#### **Définition de l'hormono-résistance secondaire**

- . en situation adjuvante : rechute sous traitement mais plus de 2 ans après la mise en route de l'hormonothérapie, ou dans les 12 mois après l'arrêt de celle-ci
- . progression plus de 6 mois après la mise en route d'une hormonothérapie en situation métastatique.

En cas de réponse à une 1<sup>ère</sup> ligne d'hormonothérapie, à progression la 2<sup>nde</sup> ligne de traitement s'appuiera aussi sur l'hormonothérapie.

De même une hormonothérapie pourra être proposée en 3<sup>ème</sup> ligne en cas de bonne réponse en 2<sup>nde</sup> ligne, avant de recourir à la chimiothérapie.

**Modalités de l'hormonothérapie** : pour les patientes ménopausées l'hormonothérapie reposera soit sur un anti-aromatase, soit sur le fulvestrant

en cas de progression sous anti-aromatase. Pour les patientes d'emblée métastatique avec métastases osseuses exclusives, le fulvestrant est une option efficace (étude FALCON).

L'amélioration de la PFS obtenue avec les inhibiteurs de CDK 4/6 justifie leur utilisation en association à un anti-aromatase en 1<sup>ère</sup> ligne, ou au fulvestrant après progression sous anti-aromatase.

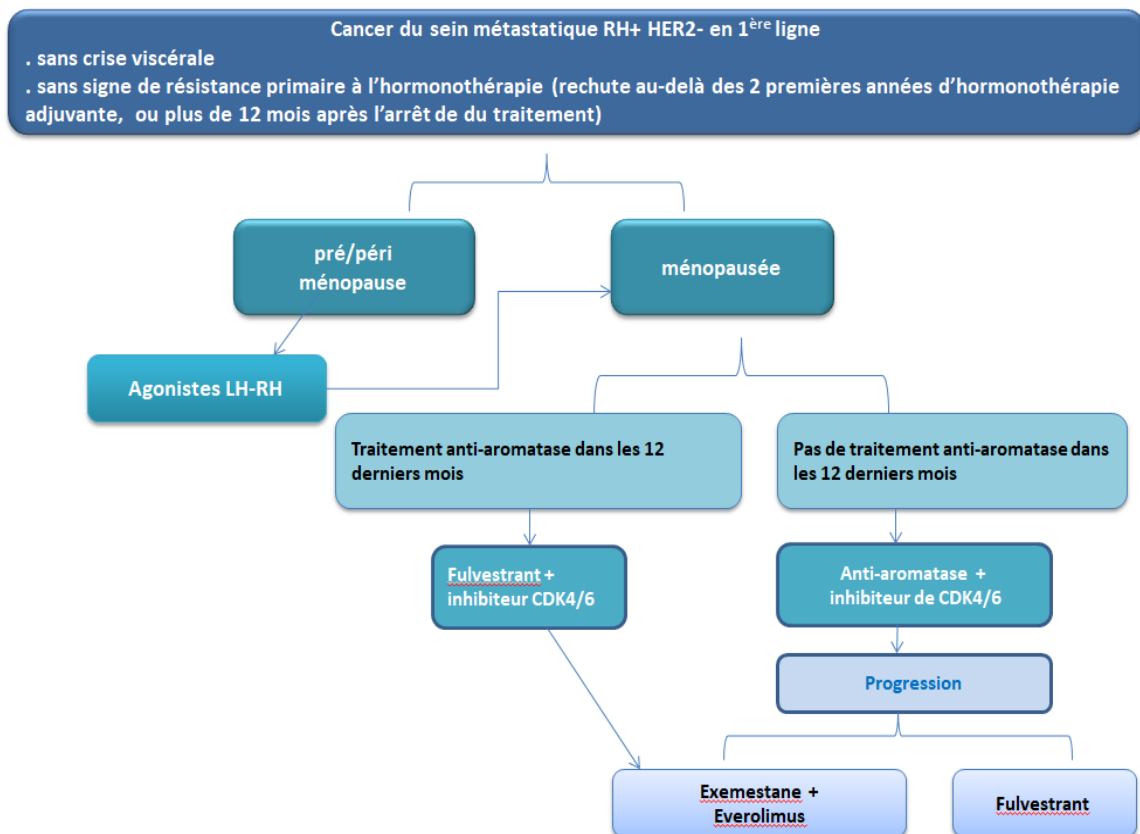
Pour les femmes non ménopausées, l'utilisation des inhibiteurs de CDK4/6 (en association aux anti-aromatases ou au fulvestrant) nécessite d'y associer un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire par injection d'agoniste de LH-RH.

Le tamoxifène seul ou en association à un agoniste de LH-RH reste une option.

Les différents inhibiteurs de CDK4/6 n'ont pas été comparés entre eux mais présentent une efficacité a priori comparable. Selon la molécule considérée, le profil de toxicité peut différer et donc influencer sur le choix de la prescription.

Place de l'hormonothérapie exclusive : Une hormonothérapie exclusive pourra être discutée en cas de fragilité de la patiente ou de contre-indication éventuelle aux inhibiteurs de CDK4/6 (surtout si localisations osseuses paucimétastatiques).

### Stratégie de traitement :



## Place de la chimiothérapie

Après apparition d'une hormonorésistance, le traitement fera appel à la chimiothérapie.

Dans la plupart des cas une mono-chimiothérapie est recommandée (en l'absence de bénéfice de la polychimiothérapie sur la survie globale). La chimiothérapie en situation métastatique reposera sur l'utilisation de :

- . Taxanes (docétaxel toutes les 3 semaines ou paclitaxel hebdomadaire).
- . Capécitabine
- . Eribuline
- . Anthracyclines (EC 50 ou FEC 50), ou Doxorubicine liposomale pégylée si recours aux anthracyclines impossible (dose cumulée)
- . Vinorelbine (IV ou oral)
- . Etoposide (Celltop)
- . Gemcitabine
- . Cyclophosphamide métronomique

*En cas de traitement par 5FU ou capecitabine, la recherche de déficit en DPD sera effectué préalablement à la mise en route du traitement pour l'ensemble des patientes (test utilisé = dosage de l'uracilémie conformément aux recommandations INCa-HAS de Décembre 2018).*

### Stratégie de traitement

**Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne** : taxane, ou anthracyclines (sauf si dose cumulée maximale d'anthracyclines déjà reçue) ou capecitabine (si a déjà reçu anthracyclines et taxanes en néo-adjuvant ou adjuvant dans un délai inférieur à 12 mois).

**Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne** : idem ou capecitabine

**Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne** : eribuline ou capécitabine

**Traitement ≥ 4<sup>ème</sup> ligne** : vinorelbine ou gemcitabine ou taxane ou cyclophosphamide métronomique

En cas de stabilisation à l'arrêt d'une ligne de chimiothérapie (dose cumulée atteinte, toxicité, souhait de la patiente, ...) le relais par une hormonothérapie est possible.

## 2) Cancers HER2+

**En situation métastatique toutes les patientes recevront une association de chimiothérapie et de thérapies ciblées anti-HER2 (sauf en cas de contre-indication formelle à la chimiothérapie).**

**La place d'une association d'hormonothérapie et de thérapies ciblées anti-HER2 n'est pour le moment pas identifiée.**

## Stratégie de traitement

**Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :** Docetaxel-Trastuzumab-Pertuzumab  
alternatives possibles :

- . Paclitaxel-Trastuzumab-Pertuzumab si CI au docetaxel
- . Paclitaxel-Trastuzumab pour des patientes âgées ou fragiles

**Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :** Trastuzumab Emtansine (T-DM1)

**Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne :** Capecitabine-Lapatinib ou T-DM1 si non reçu précédemment

**Traitement ≥ 4 lignes :** T-DM1 (si non reçu précédemment)  
ou Capecitabine-Lapatinib (si non reçu précédemment)  
ou monochimiothérapie

A l'arrêt de la chimiothérapie

- La poursuite des thérapies ciblées est systématique (Trastuzumab + Pertuzumab ou Trastuzumab seul)
- L'association d'une hormonothérapie est possible

En cas d'apparition de métastases cérébrales sous traitement : outre le traitement local des métastases cérébrales (radiothérapie, chirurgie), la poursuite des thérapies ciblées est recommandée, selon les mêmes modalités s'il n'y a pas de progression métastatique extra-cérébrale.

En cas de progression concomitante des métastases extra-cérébrales, le traitement systémique devra être modifié.

### **3) Cancers triple négatifs (CTN)**

**A ce jour seule la chimiothérapie est recommandée pour les cancers du sein métastatiques de type triple négatif.**

**Pas de protocole spécifique pour les CTN, les cytotoxiques habituels (anthracyclines, taxanes, capécitabine, eribuline, vinorelbine, gemcitabine, cyclophosphamide métronomique, ...) sont utilisés. Cependant une efficacité des alkylants et notamment des sels de platine semble avérée spécifiquement chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA 1 ou 2. Dans ce cas une chimiothérapie par carboplatine (sur la base de l'étude TNT, Tutt 2018) pourra être proposée.**

## Stratégie de traitement

**1<sup>ère</sup> ligne :**

*Docetaxel*

*Paclitaxel hebdo +/- bevacizumab*

*Paclitaxel hebdo + Atezolizumab pour les cancers triple négatifs avec un statut PD-L1 positif (dans le cadre de l'ATU de cohorte ouverte en Août 2019)*

*Capecitabine si exposition aux anthracyclines et taxanes dans les 12 mois  
carboplatine +/- gemcitabine ou paclitaxel (en cas de mutation BRCA)*

**2<sup>ème</sup> ligne :**

Capecitabine  
eribuline si CI à la capecitabine  
carboplatine  
anthracyclines si envisageable

**à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne (selon les traitements reçus antérieurement)**

Eribuline  
Capecitabine  
Taxane  
Gemcitabine  
Vinorelbine  
cyclophosphamide métronomique

**Cas particulier : cancers avec mutation BRCA (BRCAm)**

**Indication des inhibiteurs de PARP : lors de l'écriture du référentiel, seul le talazoparib est accessible dans le cadre d'une ATU de cohorte.**

Indication = cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients adultes porteurs de mutation germinale et/ou somatique du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA), et négatifs pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique, et en l'absence de résistance aux sels de platine. Les patients RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie.

**CAS PARTICULIER : CANCER DU SEIN METASTATIQUE CHEZ L'HOMME**

La prise en charge des cancers du sein chez homme est globalement superposable à celle des femmes même si nous disposons de peu de données publiées chez l'homme.

**Concernant l'hormonothérapie :** Toutes les hormonothérapies utilisées chez la femme sont efficaces chez l'homme. Le tamoxifène est le médicament disposant de plus de données et de recul. Certaines publications suggèrent que les anti-aromatases sont efficaces avec ou sans agoniste de le LHRH. Le fulvestrant est également utilisable.

Bien que nous n'ayons que peu de données sur leur utilisation chez l'homme l'utilisation des antiCDK 4/6 et de l'everolimimus semble raisonnable dans les mêmes conditions que chez la femme.

**Une enquête oncogénétique** et la recherche d'une mutation délétère des gènes BRCA notamment est recommandée.

## MISE à JOUR

Ce référentiel a été validé après discussion par les RCP-sein du Centre François Baclesse et du Centre Henri Becquerel, et pourra être modifié en fonction de l'évolution des données médico-scientifiques et de la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

### **Document approuvé et validé au Centre François Baclesse de Caen le 25 Janvier 2019 en présence de :**

Dr Djelila Allouache	oncologue médical
Dr Fabienne Divanon	pharmacien
Dr Serge Danhier	oncologue radiothérapeute
Dr Julien Geffrelot	oncologue radiothérapeute
Dr Katarina Gunzer	oncologue médical
Dr Ioana Hrab	oncologue médical
Dr Alison Johnson	oncologue médical
Dr Christelle Levy	oncologue médical
Dr Adeline Morel	oncologue médical
Dr Carine Segura	oncologue médical

### **Approbation des membres de la RCP sein du Centre Henri Becquerel de Rouen le 13/05/2019 :**

Dr Alexandru Cristina	oncologue médical
Dr Basuyau Florence	pharmacien
Dr Clatot Florian	oncologue médical
Pr Di Fiore Frédéric	oncologue médical
Dr Fontanilles Maxime	oncologue médical
Dr Gouerant Sophie	oncologue médical
Dr Guillemet Cécile	oncologue médical
Dr Leheurteur Marianne	oncologue médical
Dr Moldovan Cristian	oncologue médical
Dr Petrau Camille	oncologue médical
Dr Rigal Olivier	oncologue médical
Dr Tennevet Isabelle	oncologue médical
Dr Thery Jean Christophe	oncologue médical