



CANCER DU SEIN :

SUR TOUS LES FRONTS,
LA TENDANCE À LA DÉSESCALADE THÉRAPEUTIQUE

DOSSIER DE PRESSE
2018

Des études présentées en juin dernier à la conférence annuelle de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) à Chicago, aux Etats-Unis, mettent en évidence l'inutilité de la chimiothérapie contre certains cancers du sein localisés et hormonodépendants : près des trois quarts des patientes concernées peuvent éviter la chimiothérapie préventive et ses effets secondaires. Les médicaments hormonaux habituellement prescrits après la chirurgie seraient en effet souvent suffisants.

La médiatisation de ces résultats révèle l'intérêt pour la désescalade thérapeutique dans la prise en charge des pathologies cancéreuses, parmi lesquelles le cancer du sein.

A l'Institut Paoli-Calmettes, une fois le diagnostic d'un cancer du sein posé, la désescalade thérapeutique, lorsqu'elle s'avère possible, est déjà une réalité : elle fait partie intégrante de la stratégie de soins. Etat des lieux.

CANCER DU SEIN SUR TOUS LES FRONTS, LA TENDANCE À LA DÉSESCALADE THÉRAPEUTIQUE

- | | |
|---|----|
| 1. A l'IPC, un nouvel espace dédié à l'imagerie de la femme pour renforcer l'accessibilité au dépistage et au diagnostic | 4 |
| 2. Vers moins de chimiothérapies pour les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé hormonodépendant | 5 |
| 3. L'apport du séquençage à haut débit pour les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique | 6 |
| 4. Le monitoring de l'ADN tumoral circulant dans le sang pour anticiper les rechutes et mieux adapter les traitements | 7 |
| 5. Immunothérapies, nouvelles classes thérapeutiques : les axes de recherche en cours | 9 |
| 6. Le désir de grossesse : cancer du sein et évolutions sociétales | 11 |

1. A L'IPC, UN NOUVEL ESPACE DEDIE A L'IMAGERIE DE LA FEMME POUR RENFORCER L'ACCESSIBILITE AU DEPISTAGE ET AU DIAGNOSTIC

Le dépistage permet de prendre en charge des cancers débutants. Plus un cancer du sein est détecté tôt, mieux il se soigne, avec des traitements moins lourds et moins de séquelles. Un cancer du sein pris en charge à un stade précoce, s'il est de petite taille, est guéri dans 9 cas sur 10 : le dépistage précoce constitue l'une des armes les plus efficaces contre cette maladie.

A l'IPC, un nouveau pôle d'imagerie de la femme dédié au dépistage et au diagnostic du cancer du sein a ouvert ses portes le 18 juin dernier. D'une surface totale de 300 m², doté de nouveaux équipements à la pointe de la technologie, il va permettre aux équipes de renforcer l'offre intégrée de dépistage – diagnostic rapide proposée aux femmes de la région PACA - Corse, et notamment de réduire les délais d'attente pour l'obtention d'un rendez-vous.

Favoriser le bien-être des patientes

Dorénavant, l'accès aux plateaux techniques de l'Institut (sénologie, imagerie, IRM, scanner, médecine nucléaire) s'effectue par une entrée spécifique, indépendante de l'hôpital, bénéficiant d'un cheminement propre à partir du boulevard Sainte-Marguerite et de l'arrêt de bus.

Et parce que se faire dépister ou effectuer un examen diagnostique peut être source d'anxiété, ce nouveau pôle de sénologie a été pensé pour limiter le stress et accentuer la sensation de bien-être. Les différents espaces, qu'il s'agisse des salles d'attente, des couloirs ou des salles d'examen, sont colorés et lumineux. Partout, l'éclairage LED se veut apaisant. Toujours dans un souci d'apaisement, un ciel lumineux a été installé au plafond de la salle de mammographie.

Au bien-être visuel s'ajoute le bien-être olfactif. Un travail spécifique a été mené en aromathérapie : des odeurs d'orange et de lavande, apaisantes pour le cerveau, sont diffusées dans les salles d'attente et dans les salles d'examen. Enfin, des haut-parleurs ont été installés dans les salles de consultation et diffusent un fond musical doux. La musique participe au bien-être, tout en accentuant la confidentialité de la consultation.

Des équipements à la pointe de la technologie

Qu'il s'agisse de l'espace dédié au dépistage ou de l'espace dédié aux biopsies mammaires, les patientes bénéficient d'équipements à la pointe de la technologie. Au total, le nombre de machines a été multiplié par deux, ce qui va permettre d'accélérer les prises en charge.

Un second mammographe équipé de tomosynthèse a été installé, ainsi qu'une table supplémentaire pour réaliser les biopsies, notamment sous tomosynthèse.

Dernière innovation technologique en matière de mammographie, la tomosynthèse numérique mammaire offre une image du sein en 3D, plus claire et plus nette par rapport à la mammographie conventionnelle bidimensionnelle avec, à la clé, une meilleure détection des anomalies.

L'angiomammographie, alternative à l'IRM, est également disponible. Cette nouvelle pratique d'imagerie diagnostique bénéficie d'une salle dédiée spécifique. En pratique, l'angiomammographie combine la mammographie et l'injection en intraveineuse d'un produit de contraste iodé : grâce à un système d'algorithme, la machine traite l'image.

Le Conseil départemental 13 a contribué à l'acquisition des matériels à hauteur de 1 million d'euros. Les associations de proximité ont, quant à elles, permis de financer les aménagements de mieux-être et de confort.

2. VERS MOINS DE CHIMIOTHERAPIES POUR LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN LOCALISE HORMONODEPENDANT

De plus en plus de cancers du sein sont détectés tôt, à un stade où la tumeur, peu développée, reste localisée. Sur 100 cancers du sein localisés, 75 sont hormonodépendants et 25 sont HER2 positifs ou triple-négatifs (ni hormonodépendants, ni HER2 positifs).

Pendant de très nombreuses années, pour prévenir le risque de métastases d'un cancer localisé hormonodépendant, bien souvent, une chimiothérapie « adjuvante » était délivrée après le traitement local (chirurgie) et avant la radiothérapie. Or on sait aujourd'hui que dans environ 70 % de ces cancers du sein localisés hormonodépendants n'ont pas besoin d'être traités par chimiothérapie après la chirurgie ou la radiothérapie. En revanche, bien entendu, l'hormonothérapie reste de mise, possiblement de façon prolongée (de 5 à 10 ans).

A l'IPC, l'ensemble des analyses standard réalisées dans le cadre de la prise en charge personnalisée permet d'ores et déjà d'identifier les patientes qui vont pouvoir éviter cette chimiothérapie adjuvante préventive, lourde, toxique, inutile. En cas de doute ou de discordance des informations recueillies, pour différencier les patientes en fonction de leur risque réel de récidive et ne prescrire une chimiothérapie adjuvante qu'à bon escient, dans un souci de désescalade thérapeutique et de mieux-être, un test dit de « signature » pronostique est effectué.

Accessible pour les patientes et pris en charge par l'hôpital, ce test biologique est réalisé par les équipes de l'Institut depuis août 2016, mais dans le cadre d'une utilisation rationnelle compte tenu de ses coûts. Pratiqué aujourd'hui au quotidien, il est basé sur un algorithme qui utilise à la fois des informations moléculaires (niveau d'expression des 50 gènes de la signature génomique prédéfinie) et des données cliniques (taille de la tumeur et statut ganglionnaire). L'algorithme permet d'estimer le niveau de risque de récidive : trois catégories de risque sont évaluées, afin de préciser le bénéfice ou non d'une chimiothérapie. Parallèlement, ce test pourrait permettre également de décider de la durée des traitements hormonaux.

3. L'APPORT DU SEQUENCAGE A HAUT DEBIT POUR LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCE OU METASTATIQUE

Les techniques de séquençage à haut débit permettent dorénavant d'identifier des altérations moléculaires pouvant servir de cible thérapeutique. Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique résistant aux traitements traditionnels, l'Institut a développé un programme de médecine de précision basé sur ce séquençage à haut débit.

Environ 10 % des femmes prises en charge pour un cancer du sein sont concernées.

Pour pouvoir leur proposer des alternatives thérapeutiques personnalisées, éviter les traitements inutiles qui ne fonctionnent pas, augmenter les chances de contrôle de leur maladie et améliorer le pronostic, les équipes de l'IPC réalisent une analyse moléculaire des cellules de leur tumeur. 500 gènes sont systématiquement étudiés pour repérer ceux qui sont altérés.

Lorsque cela est possible, la patiente est ensuite orientée vers un essai clinique en cours qui évalue la thérapie ciblée correspondant à l'altération moléculaire trouvée grâce à l'analyse de son échantillon tumoral. Parfois, il s'agit d'une nouvelle molécule. Parfois, ce médicament est déjà présent sur le marché, mais utilisé dans une autre pathologie, et l'essai vise à élargir son champ d'action à d'autres cancers.

4. LE MONITORING DE L'ADN TUMORAL CIRCULANT DANS LE SANG POUR ANTICIPER LES RECHUTES ET MIEUX ADAPTER LES TRAITEMENTS

Depuis mai 2017, une nouvelle plateforme technologique, financée grâce aux dons des associations qui soutiennent l’Institut, permet d’analyser l’ADN tumoral circulant dans le sang. A partir d’une simple prise de sang, beaucoup moins invasive qu’une chirurgie ou qu’une biopsie, on peut en effet détecter l’ADN tumoral circulant et y analyser les altérations présentes. Outre la simplicité et la rapidité de l’acte, cette nouvelle technique de « biopsie liquide » (par opposition à la biopsie solide de la tumeur) offre l’avantage de pouvoir identifier un grand nombre d’anomalies, même si elles sont très minoritaires et ne sont donc présentes qu’à une très faible fréquence.

A la différence d’autres pathologies, comme le cancer du poumon non à petites cellules, le monitoring de l’ADN circulant dans le sang n’est pas encore utilisé en routine dans le cancer du sein. En revanche, de nombreux travaux de recherche, auxquels l’IPC participe, sont en cours.

En cas de cancer du sein localisé

80 % à 85 % des patientes opérées d’un cancer du sein localisé sont guéries à l’issue de leur prise en charge thérapeutique. Il s’agit donc d’identifier les 15 % à 20 % restantes, afin d’adapter leur traitement et diminuer leur risque de rechute.

La plateforme de « PCR digitale », installée au sein du laboratoire d’oncologie prédictive (CRCM - Centre de recherche en cancérologie de Marseille), est utilisée spécifiquement en recherche pour ces patientes-là, pour analyser et tracer les anomalies biologiques synonymes d’une éventuelle rechute. Les patientes pourraient ainsi être traitées au plus tôt, à bon escient, dès l’apparition de la rechute biologique, avant même les signes de rechute clinique.

C’est dans ce cadre qu’un essai dédié aux patientes atteintes d’un cancer du sein localisé surexprimant HER2 pourrait démarrer courant 2019. Sur trois ans, le protocole prévoit d’inclure 800 patientes qui n’ont pas encore rechuté mais qui sont considérées comme étant à risque. Objectif : effectuer des prises de sang régulières afin de détecter l’éventuelle apparition d’anomalies tumorales dans le sang et de pouvoir immédiatement traiter ces patientes de façon ciblée. Cet essai international, promu par Unicancer, sera coordonné par l’IPC.

Le suivi des cancers du sein métastatiques

Pour les femmes prises en charge pour un cancer du sein métastatique, plusieurs essais, basés sur ce type de monitoring, visent à mieux piloter les traitements, à limiter les toxicités inutiles. Qu’il s’agisse d’une chimiothérapie ou d’un traitement ciblé, en cas de résistance, l’ADN tumoral circulant augmente même sous traitement. Sans attendre l’apparition d’une évolution de la maladie sur les examens d’imagerie, il est alors possible de proposer une autre alternative thérapeutique, plus adaptée en termes de bénéfices / risques.

En ce qui concerne les cancers du sein métastatiques hormonodépendants, un essai, démarré au printemps 2017, vient de se terminer. En moins de un an et demi, 800 patientes ont été incluses au niveau national, dont une quarantaine à l'IPC. En recherchant dans le sang des mutations du gène du récepteur aux oestrogènes, impliquées dans 20 % à 25 % des cas de résistance à l'hormonothérapie, donc en donnant aux cliniciens le « reflet » de la tumeur dans le sang circulant, cette étude évalue l'intérêt d'une modification de l'hormonothérapie basée sur les résultats des tests sanguins. Cette approche pourrait, dans un avenir proche, s'avérer profitable pour le suivi à distance de la maladie et permettre ainsi d'anticiper les éventuelles rechutes ou les résistances thérapeutiques associées.

5. IMMUNOTHERAPIES, NOUVELLES CLASSES THERAPEUTIQUES : LES AXES DE RECHERCHE EN COURS

Un champ de recherche dédié à l'immunothérapie

L'immunothérapie est utilisée dans le traitement des cancers du sein depuis l'identification, en 1985, de l'oncogène HER2, impliqué dans le développement de certains cancers du sein, et le développement d'un médicament ciblé : l'Herceptin®, dès 1998. Cet anticorps monoclonal spécifique reconnaît la cible HER2 à la surface des cellules cancéreuses positives, vient s'y fixer, perturbe le mécanisme impliqué dans la prolifération et « recrute » le système immunitaire de la patiente pour détruire les cellules reconnues. Depuis, d'autres thérapies ciblées anti-HER2 ont été commercialisées. Et encore aujourd'hui, HER2 reste la cible de plusieurs projets de recherche : de nouveaux anticorps anti-HER2 sont actuellement à l'étude.

Néanmoins, comparativement à d'autres pathologies cancéreuses comme le mélanome, le cancer du poumon ou le cancer du rein, le cancer du sein n'apparaît pas comme une maladie particulièrement sensible aux autres agents d'immunothérapie disponibles à ce jour et ne bénéficie pas d'avancées radicales de ce point de vue.

Les stratégies d'immunothérapie (anti-PD-1, anti-PD-L1) qui ont du succès dans les autres maladies (déjà 20 indications approuvées pour des tumeurs solides ou hématologiques aux Etats-Unis) ne fonctionnent pas très bien sur le cancer du sein : seulement 10 % des femmes traitées pour un cancer du sein répondent.

De nouveaux travaux de recherche tentent donc d'identifier avec plus de précision cette minorité de cancers du sein sensibles à ces nouveaux traitements d'immunothérapie, et de comprendre pourquoi. Parallèlement, chercheurs et cliniciens tentent de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques, en combinant plusieurs immunothérapies entre elles, ou encore en testant des combinaisons chimiothérapie-immunothérapie, afin d'étendre le nombre de patientes qui pourraient bénéficier de ces stratégies innovantes. Plusieurs projets sont en cours à l'IPC.

L'irruption de nouvelles approches thérapeutiques permettant d'optimiser l'impact de l'hormonothérapie

En ciblant les récepteurs hormonaux, l'hormonothérapie constitue depuis plusieurs années une stratégie majeure dans le cancer du sein. Mais, de fait, un certain nombre de cancers du sein hormonodépendants résistent au traitement, soit initialement, soit après une phase préalable de sensibilité. Et il convient aujourd'hui de renforcer l'arsenal contre ces cancers hormonodépendants résistants.

Depuis quelques mois, une nouvelle classe de médicaments est indiquée en routine en cas de tumeur hormonosensible métastatique. A la différence de la médecine de précision personnalisée, ces nouveaux médicaments ne sont pas prescrits sur la base d'altérations moléculaires identifiées dans la tumeur de la patiente. Conçus pour perturber la cellule tumorale, ce sont des inhibiteurs du cycle cellulaire. Couplés au traitement d'hormonothérapie, il a été démontré qu'ils permettent de différer la résistance à l'hormonothérapie, ou de la surmonter lorsque celle-ci est déjà installée.

Cette nouvelle approche, qui permet d'augmenter l'effet du traitement hormonal, est maintenant à l'étude pour les tumeurs du sein hormonosensibles non métastatiques. L'idée : évaluer les bénéfices / risques de la combinaison hormonothérapie / inhibiteur de cycle cellulaire, en complément ou même en alternative à la chimiothérapie adjuvante.

Enfin, pour les 5 % des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique présentant une mutation BRCA, de nouveaux médicaments qui, comme les anti PARP, visent le système de réparation de l'ADN, devraient être disponibles en routine courant 2019. L'IPC a activement participé aux études qui ont validé leur utilisation avec, à l'appui, une publication dans le *New England Journal of Medicine*. Ces médicaments pourraient avoir un intérêt au-delà des patientes porteuses d'une mutation, dès lors que leurs tumeurs présentent des anomalies dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Leur combinaison à l'immunothérapie est également une piste prometteuse.

6. LE DESIR DE GROSSESSE : CANCER DU SEIN ET EVOLUTIONS SOCIETALES

Le cancer du sein touche un tout petit pourcentage de femmes jeunes : seulement 7 % ont moins de 40 ans. Compte tenu des récentes évolutions sociétales et d'un nombre grandissant de grossesses tardives, mais aussi des progrès de la cancérologie allant de pair avec des taux de survie de plus en plus importants, ces patientes de moins de 40 ans se retrouvent de plus en plus souvent confrontées au désir de grossesse et aux problématiques de fertilité. Les équipes de l'IPC mettent tout en œuvre pour « entendre ce désir de grossesse », préserver la fertilité en vue d'un projet futur tout en proposant une prise en charge oncologique optimisée.

Les traitements, en particulier la chimiothérapie, peuvent en effet retentir sur la fertilité, entraîner une ménopause précoce ou une insuffisance ovarienne transitoire. Et la récupération est imprévisible. Or un cancer du sein qui survient avant 40 ans a de fortes chances de nécessiter une cure de chimiothérapie.

Lors d'une consultation spécialisée, consultation spécifique d'oncofertilité, le risque d'insuffisance ovarienne définitive est évalué. En fonction du résultat, des techniques de préservation de la fertilité peuvent être mises en oeuvre, notamment la congélation d'ovocytes effectuée en centre spécialisé. En pratique, une stimulation hormonale de 10 à 15 jours est nécessaire. Cette stimulation hormonale ne peut se faire qu'après la chirurgie et en accord avec l'oncologue. Il faut ensuite attendre deux ans de rémission après la cure de chimiothérapie avant de tenter une grossesse spontanée ou d'opter pour une fécondation in vitro. En cas d'échec, il est encore possible de demander un don d'ovocytes, pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

Une stratégie initiale de préservation de la fertilité n'est mise en œuvre qu'en cas de traitement par chimiothérapie. L'hormonothérapie, quant à elle, n'altère pas la fertilité, n'impacte pas le fonctionnement des ovaires. En revanche, elle induit des risques pour le fœtus. Sachant qu'un traitement d'hormonothérapie est généralement prescrit sur une durée de 5 à 10 ans, pour répondre à un désir de grossesse et mener à bien un projet parental, il convient donc de faire une pause dans le traitement, en accord avec son oncologue. Toujours après deux ans de rémission minimum, et si la tumeur était seulement localisée, non métastatique.

En région PACA, le Réseau régional de cancérologie OncoPaca-Corse met à disposition des patientes une plateforme Cancer & Fertilité, en lien avec l'ARS PACA.

A propos de l'INSTITUT PAOLI-CALMETTES

Basé à Marseille, et membre du groupe Unicancer, l'IPC rassemble 1 550 chercheurs et personnels médicaux et non médicaux, engagés dans la prise en charge globale de l'ensemble des pathologies cancéreuses : recherche, soins médicaux et de support, enseignement et formation. L'IPC a réalisé plus de 100 000 consultations et accueilli plus de 10 280 nouveaux patients en 2017, et est donc le troisième centre de lutte contre le cancer français. La prise en charge à l'IPC s'effectue exclusivement sur la base des tarifs de la sécurité sociale, et les dépassements d'honoraires ne sont pas pratiqués dans l'établissement. L'IPC a été certifié par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2015 niveau A, sans remarque. L'IPC abrite le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) qui réunit Aix-Marseille université (AMu), le CNRS, l'Inserm et l'IPC.

Pour plus d'informations : www.institutpaolicalmettes.fr

L'Institut Paoli-Calmettes, notamment à travers son nouveau projet d'établissement s'enracine dans le socle des valeurs communes aux Centres de lutte contre le cancer (CLCC) dont l'IPC fait partie : la quête d'excellence, la solidarité, l'humanité, et l'innovation dans la relation aux patients. Ainsi, l'IPC marque plus nettement son appartenance à Unicancer, l'unique réseau hospitalier français dédié à 100 % à la lutte contre le cancer et la seule fédération hospitalière nationale dédiée à la cancérologie. Elle réunit 18 Centres de lutte contre le cancer (CLCC), établissements de santé privés à but non lucratif, répartis sur 20 sites hospitaliers en France. Les CLCC prennent en charge plus de 516 000 patients par an (en court-séjour, HAD et actes externes).

Les 18 Centres de lutte contre le cancer du réseau Unicancer : Centre Antoine Lacassagne (Nice), Centre Eugène Marquis (Rennes), Centre François Baclesse (Caen), Centre Georges-François Leclerc (Dijon), Centre Henri Becquerel (Rouen), Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand), Centre Léon Bérard (Lyon), Centre Oscar Lambret (Lille), Centre Paul Strauss (Strasbourg), Institut Bergonié (Bordeaux), Institut de Cancérologie de Lorraine – Alexis Vautrin (Nancy), Institut de Cancérologie de l'Ouest (Angers, Nantes), Institut Curie (Paris, Orsay, Saint-Cloud), Institut Jean Godinot (Reims), Institut Paoli-Calmettes (Marseille), Institut régional du Cancer de Montpellier – Val d'Aurelle, Institut universitaire du cancer de Toulouse – Oncopole (IUCT), Gustave Roussy (Villejuif). [Voir la carte des CLCC](#)

Ensemble, nous inventons la cancérologie de demain.

En savoir plus : www.unicancer.fr   et découvrez [les rapports d'activité 2017](#) d'Unicancer.

Contact presse :

Elisabeth BELARBI – Chargée des Relations presse

06 46 14 30 75 – belarbie@ipc.unicancer.fr

