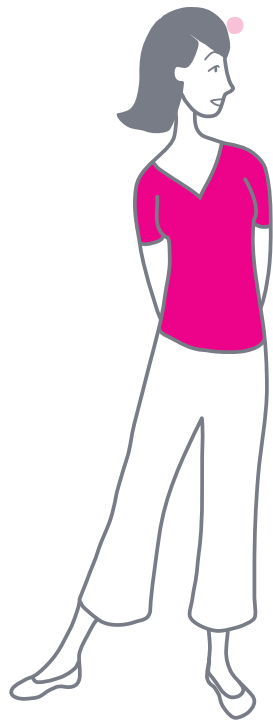


CANCER DU SEIN
MÉTASTATIQUE
HER2+



QUESTIONS DE FEMMES ^{n°1}



CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE HER2+

Hier, nous parlions de cancer du sein. Aujourd'hui, ce terme doit être précisé et affiné en fonction des caractéristiques dites histologiques et biologiques des cellules cancéreuses.

Le cancer du sein HER2+, qui représente 15 à 20 % de l'ensemble des cancers du sein, a des particularités en termes d'évolution et de traitements en comparaison aux autres types de cancer du sein.

Les traitements médicaux se sont développés ces dernières années, notamment au stade métastatique, grâce à de nombreux progrès et au développement de nouvelles molécules.

Pour mieux comprendre vos besoins, nous sommes allés à la rencontre de 13 femmes présentant un cancer du sein métastatique HER2+ qui nous ont partagé leurs interrogations.

Cette brochure a pour vocation de répondre à vos principales questions en matière de pathologie et de traitements, afin que vous vous sentiez pleinement incluse dans la prise en charge de la maladie et actrice de ce nouveau défi de vie.

Elle est complétée par une autre brochure « **Questions de femmes** » qui aborde les aspects plus pratiques de la vie quotidienne avec un cancer du sein métastatique HER2+.

1. POURQUOI « MÉTASTATIQUE » ?

- Quelle en est la définition ? p. 6
- Peut-il y avoir plusieurs localisations ? p. 7
- Quels en sont les symptômes possibles ? p. 8
- À quel moment les métastases peuvent-elles être découvertes ? p. 10

2. POURQUOI « HER2+ » ?

- Que veut dire ce nom ? p. 12
- Quelles sont ses caractéristiques par rapport aux autres cancers du sein ? p. 12
- HER2 est-il une cible de traitement à toutes les étapes de la maladie ? p. 13

3. QUELS SONT LES TRAITEMENTS ?

- Quels sont leurs objectifs? p. 14
- Pourquoi parle-t-on de lignes de traitement ? p. 16
- Quelles sont les innovations thérapeutiques ? p. 17

4. QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES DE CES TRAITEMENTS ?

POURQUOI « MÉTASTATIQUE » ?

Quelle en est la définition ?

Le cancer du sein métastatique est un cancer qui s'est propagé depuis le sein vers une ou plusieurs autres parties du corps. On parle de « **métastase** » lorsque des cellules cancéreuses issues du cancer initial (tumeur dite « primitive » ou « primaire ») migrent **vers d'autres organes** pour former une tumeur secondaire. Une métastase n'est donc pas un deuxième cancer mais la diffusion de la tumeur initiale ⁽¹⁾.

Comment se forment les métastases ?

1. Les cellules cancéreuses se détachent de la tumeur localisée dans le sein ⁽²⁾.
2. Elles passent ensuite dans la circulation sanguine ou lymphatique* et voyagent ainsi à travers le corps en échappant au système immunitaire ⁽²⁾.
3. Enfin, elles quittent les vaisseaux et sont alors en mesure de coloniser un nouveau tissu, pouvant être très différent de celui de départ. Dans certains cas, les cellules cancéreuses restent dans le nouveau tissu sans se multiplier avant de se développer (ou non) pour former une métastase. Le développement de la métastase est favorisé par la création de nouveaux vaisseaux sanguins (processus encore appelé « angiogenèse »*) ⁽²⁻⁴⁾.

Les mots avec un astérisque sont expliqués dans le Glossaire à la fin de la brochure.

Peut-il y avoir plusieurs localisations ?

Il peut y avoir **une seule ou plusieurs localisations** métastatiques ⁽⁵⁾. On parle de **maladie oligométastatique** lorsque le nombre et la taille des métastases sont limités (moins de 5 métastases, pouvant se situer sur plusieurs organes différents) ⁽⁶⁾.

Les cellules tumorales surexprimant la protéine HER2 ont la particularité de pouvoir diffuser au cerveau. Cet organe doit donc faire l'objet d'une **surveillance attentive** afin de pouvoir dépister une évolution qui pourra être traitée très localement (le plus souvent par radiothérapie stéréotaxique*) ⁽⁷⁾.



? Quels en sont les symptômes possibles ?

En cas d'évolution métastatique, la présentation clinique de la maladie, c'est-à-dire votre état général, vos symptômes ou encore votre bilan sanguin, peut varier :

- Il est possible de n'avoir **aucun symptôme ou signe clinique** lié à la maladie ⁽⁸⁾.
- À l'inverse, il est possible d'avoir **un ou plusieurs symptômes** parmi lesquels une douleur, une fatigue inhabituelle, un essoufflement ^(9, 10).
- Dans certains cas, **votre bilan sanguin peut montrer une ou des anomalies** traduisant une ou des modifications du fonctionnement de votre organisme (exemple : élévation des enzymes hépatiques...) ⁽¹¹⁾.

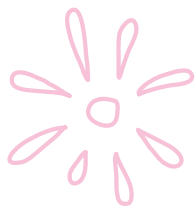
Le message important est que **la survenue de tout nouveau symptôme persistant dans le temps doit être rapportée à votre médecin** ^(9,10).



? À quel moment les métastases peuvent-elles être découvertes ?

Il existe trois situations différentes au cours desquelles des métastases peuvent être découvertes.

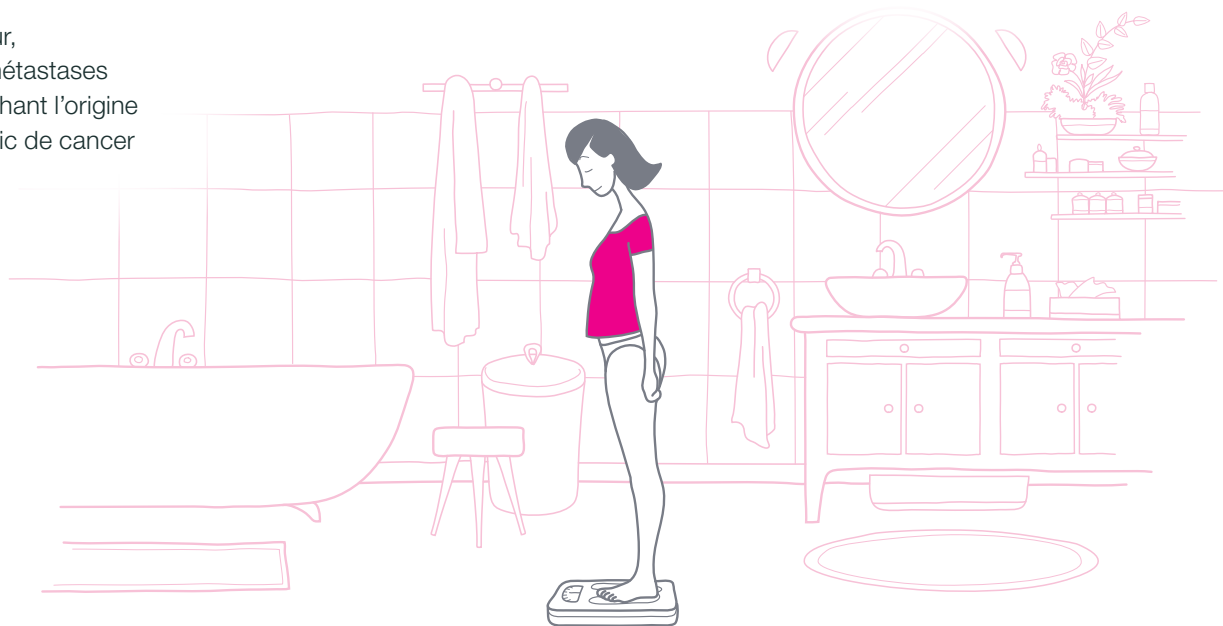
- **Dès le diagnostic initial de cancer du sein**, si les résultats des premiers examens (examen clinique, mammographie et échographie mammaire) laissent penser que les cellules cancéreuses ont pu migrer vers des parties du corps éloignées du sein malade, d'autres examens d'imagerie peuvent être réalisés. On parle de bilan d'extension. Il permet d'évaluer si la maladie a atteint d'autres organes (os, poumon, foie et parfois cerveau) ⁽¹²⁾.
- **Suite à l'apparition de symptômes** (ex : une douleur, un amaigrissement, une difficulté respiratoire), les métastases sont découvertes en premier. Les examens recherchant l'origine des symptômes vont permettre d'établir le diagnostic de cancer du sein métastatique ⁽¹²⁾.



- **En cas d'évolution d'un cancer du sein traité** dans les mois ou les années précédents. Malgré les traitements, des cellules cancéreuses peuvent rester « dormantes » pendant des périodes plus ou moins longues puis proliférer dans des organes autres que le sein pour former des métastases ^(3,5).

En cas de récurrence tardive, il sera nécessaire d'analyser les cellules métastatiques en réalisant une biopsie (prélèvement de tissu). L'objectif est de s'assurer que ces cellules proviennent du sein et de déterminer leurs caractéristiques histologiques afin de définir le ou les traitements les plus appropriés ⁽¹²⁾.

- **L'évolution de la maladie est variable** d'une patiente à une autre ⁽⁵⁾. L'objectif des traitements est de faire régresser ou de contrôler la maladie ⁽¹³⁾.



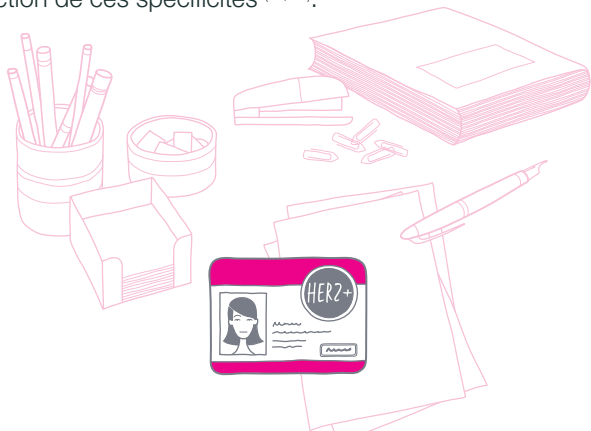
POURQUOI « HER2+ » ?

? Que veut dire ce nom ?

HER2 est l'acronyme anglais de **Human Epidermal growth factor Receptor 2** ⁽¹⁴⁾. Il s'agit d'une molécule naturellement présente à la surface des cellules et jouant un rôle dans la croissance et la survie cellulaire ⁽¹⁵⁾.

? Quelles sont ses caractéristiques par rapport aux autres cancers du sein ?

Un cancer du sein est défini par des **caractéristiques dites histologiques et biologiques** qui seront déterminées suite à l'analyse de la biopsie de la zone malade. Le traitement sera adapté en fonction de ces spécificités ^(12, 13).



- Les **cancers HER2+** ont pour caractéristique de présenter à leur surface de très nombreux récepteurs HER2. On parle de tumeurs qui surexpriment HER2 ou de tumeurs HER2+++⁺. Il existe des thérapies dites « ciblées » qui vont bloquer ce récepteur et entraîner la destruction des cellules tumorales ⁽¹³⁾.
- Dans **certains cas, les cancers HER2+ présentent également à leur surface des récepteurs hormonaux*** (RH). On parle de tumeurs HER2+ RH+. Les récepteurs RH ont la propriété de capter les hormones féminines (œstrogènes et/ou progestérone) naturellement produites dans l'organisme. La liaison entre récepteurs et hormones entraîne une prolifération des cellules cancéreuses. L'hormonothérapie peut être proposée pour traiter les cancers RH+ ^(12, 13).

Lors du diagnostic de cancer du sein, la recherche d'une sur-expression de HER2 et d'une expression des récepteurs hormonaux est systématique ^(5, 15).

Le cancer du sein métastatique HER2+ est celui qui a bénéficié des **avancées thérapeutiques les plus spectaculaires** au cours des dernières années ⁽¹⁶⁾.

? HER2 est-il une cible de traitement à toutes les étapes de la maladie ?

Les traitements anti-HER2 ont l'avantage d'être dirigés spécifiquement sur les cellules cancéreuses HER2+. Ainsi, HER2 peut être ciblé à toutes les étapes de la maladie, qu'elle soit métastatique ou localisée ^(5, 12).

QUELS SONT LES TRAITEMENTS ?

? Quels sont leurs objectifs ?

La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses en bloquant leur développement. Cependant, agissant aussi sur certaines cellules saines, elle peut entraîner plusieurs effets indésirables ^(12, 13, 17).

La thérapie ciblée anti-HER2+ a pour but d'interrompre la croissance des cellules cancéreuses qui surproduisent HER2. Dans la grande majorité des cas, elle est associée à une chimiothérapie ^(12, 13, 17).

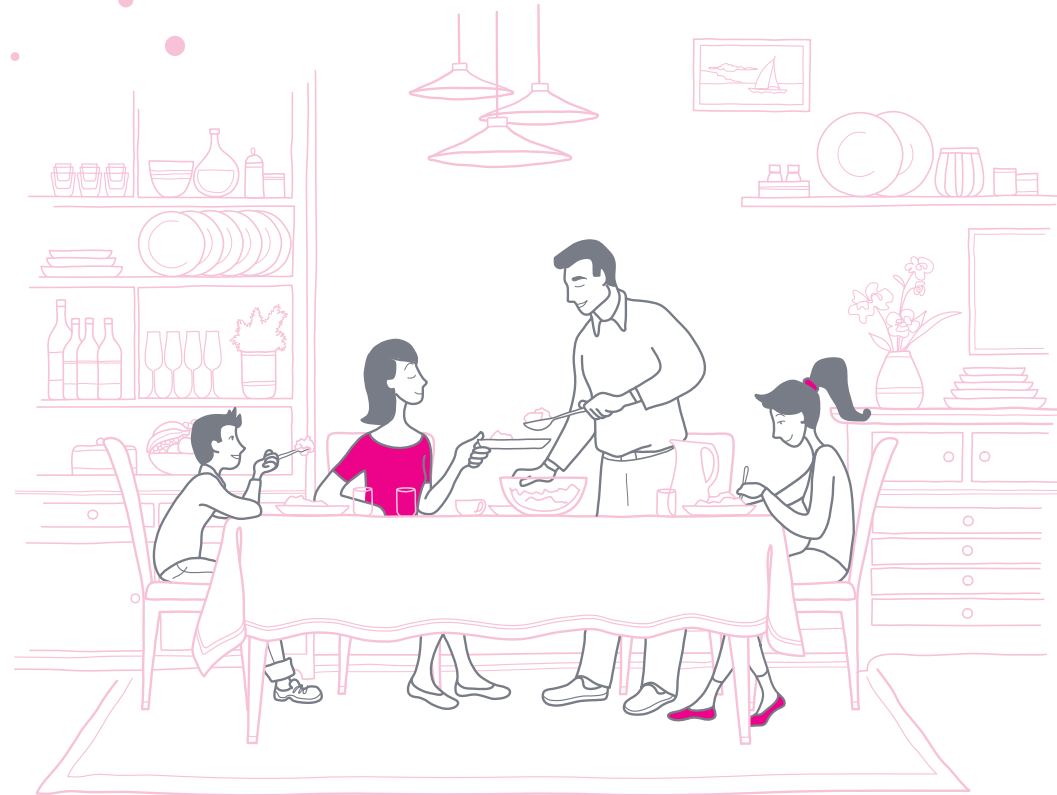
L'hormonothérapie est proposée aux femmes dont les récepteurs hormonaux sont positifs. Elle empêche les cellules cancéreuses de grandir en bloquant l'action des hormones. Les thérapies diffèrent selon que vous soyez ménopausée ou non ^(12, 13, 17).

La radiothérapie a pour but de détruire les cellules cancéreuses, telles que les métastases osseuses ou cérébrales, grâce à des rayonnements (ou radiations) tout en préservant les tissus sains avoisinants. Elle permet également de traiter la douleur ^(12, 13, 17).



La chirurgie consiste généralement à retirer les cellules cancéreuses ainsi qu'une partie des tissus sains avoisinants au cours d'une opération. Comme certaines thérapies pénètrent mal dans le cerveau, les métastases cérébrales sont parfois traitées localement. La chirurgie peut être suivie d'une radiothérapie ^(12, 13, 17).

D'autre part, elle peut également être pratiquée pour réduire l'inconfort lié à une tumeur ⁽¹⁷⁾ ou encore pour stabiliser un os à risque de fracture ⁽¹⁸⁾.



? Pourquoi parle-t-on de lignes de traitement ?

Grâce aux traitements ciblés anti-HER2, nous pouvons observer des réponses complètes (c'est-à-dire une disparition des cibles tumorales initialement visibles). Cela ne signifie pas « guérison ». Une maladie métastatique est toujours présente. Elle nécessite la poursuite du traitement, des évaluations régulières par un examen clinique et des examens d'imagerie ^(5, 12, 19).

La maladie **peut ré-évoluer sous traitement**. Cela traduit une résistance au traitement et justifie donc une modification de celui-ci ⁽²⁰⁾.

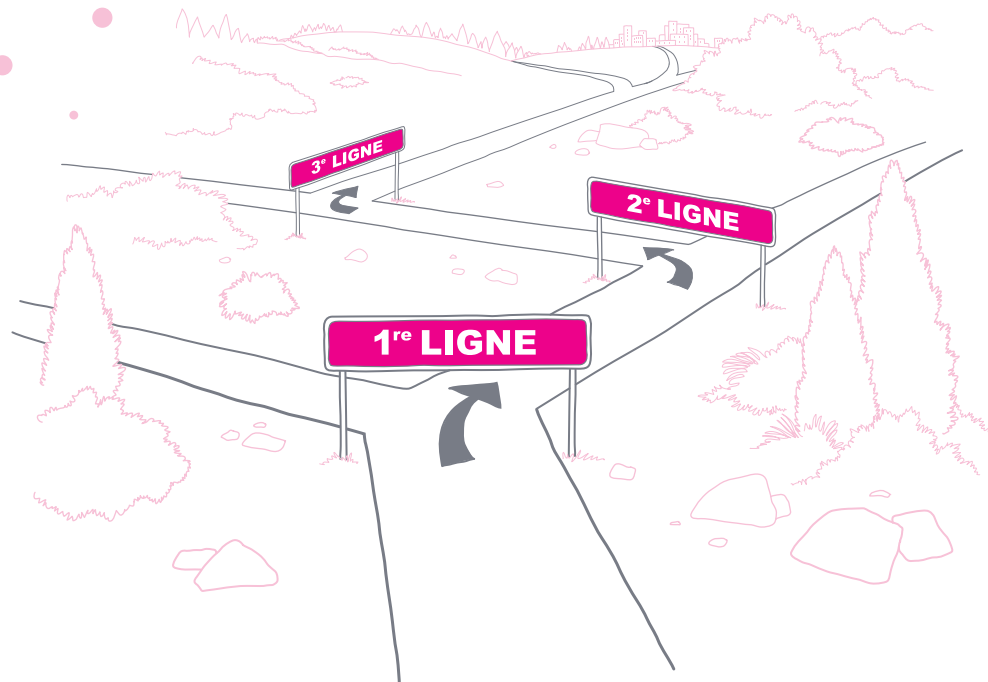
C'est ce qu'on appelle des **lignes de traitement dont la durée peut être plus ou moins longue**.

- Le traitement de **1^{re} ligne** associe une chimiothérapie à une thérapie ciblée de type « anticorps monoclonaux ». Une hormonothérapie peut également y être associée en fonction des caractéristiques histologiques du cancer ⁽¹⁷⁾.
- Le traitement de **2^e ligne** est une thérapie ciblée de type « anticorps conjugués ⁽¹⁷⁾ ».
- **En 3^e ligne et au-delà**, plusieurs options sont possibles :
 - Une chimiothérapie avec ou sans thérapie ciblée (de type « inhibiteur de tyrosine kinase » ou de type « anticorps monoclonaux ») ⁽¹⁷⁾.
 - Une thérapie ciblée de type « anticorps monoclonaux » associée à une thérapie ciblée de type « inhibiteur de tyrosine kinase » ⁽¹⁷⁾.

? Quelles sont les innovations thérapeutiques ?

Il y a des **avancées significatives** dans les traitements du cancer du sein, rendues possibles grâce à la participation à des protocoles de recherche. On parle d'essais cliniques*. Ils ont pour objectif l'évaluation de nouveaux traitements du cancer ou de nouvelles modalités de soins ^(5, 12, 13).

La recherche clinique est indispensable pour faire progresser la prise en charge des cancers. Votre participation est libre et volontaire. Aussi, votre médecin pourra vous proposer d'y participer à un moment ou un autre ^(5, 12, 13).



QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES DE CES TRAITEMENTS ?

Les traitements sont définis par les caractéristiques dites histologiques et biologiques de la maladie. Nous parlons ici de maladie HER2 +++.

Vous recevrez donc une ou plusieurs thérapies ciblées anti-HER2 : concomitamment ou successivement dans le temps. Elles peuvent être associées ou non à une chimiothérapie ou à une hormonothérapie. Les effets secondaires seront donc différents ⁽¹³⁾.

La chimiothérapie peut engendrer une fatigue, une perte de cheveux (alopécie), des troubles digestifs (nausées, vomissements), des troubles hématologiques (une baisse des globules blancs*, des plaquettes* voire des globules rouges*), des troubles cutanés (sécheresse de la peau, rougeur au niveau des mains et des pieds) ^(12, 13).

La chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être sources de modification de poids (prise de poids ou amaigrissement) par divers mécanismes ^(12, 13). N'hésitez pas à solliciter votre équipe soignante pour être conseillée.

Les thérapies ciblées anti-HER2 ont des particularités en termes d'effets secondaires. À elles seules, elles induisent moins de fatigue et de troubles digestifs, ne causent pas systématiquement de perte

de cheveux ou de troubles hématologiques ^(5, 21-23).

Cependant, elles peuvent avoir un retentissement cardiaque qui nécessite une surveillance accrue et régulière, prolongée dans le temps : on mesure, soit par isotope, soit par échographie, un paramètre que l'on appelle la fraction d'éjection du ventricule gauche. Sa valeur peut diminuer en cours de traitement et peut, dans de rares cas, nécessiter l'arrêt du traitement ^(12, 13, 24).

Parmi ces thérapies ciblées, les anticorps conjugués peuvent toutefois entraîner de la fatigue, des troubles digestifs ou hématologiques ou encore une perte de cheveux ⁽²³⁾.

Tout effet indésirable doit être rapporté à votre équipe soignante afin d'évaluer correctement l'évolution à donner à vos soins.



GLOSSAIRE



Angiogenèse : développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux déjà existants.

Circulation lymphatique : la circulation lymphatique est composée de tous les vaisseaux qui font circuler la lymphe, un liquide comparable au sang, essentiel dans la réponse immunitaire du corps. Ce sont les mouvements du corps et les contractions des parois des vaisseaux lymphatiques qui permettent à la lymphe de se déplacer.

Essai clinique : étude scientifique menée avec des patientes, dont l'objectif est de chercher de meilleurs traitements. Les essais cliniques sont très encadrés, tant sur le plan médical et scientifique qu'éthique et juridique. Seules les patientes qui l'acceptent, participent à un essai clinique. Elles peuvent revenir sur leur décision à tout moment.

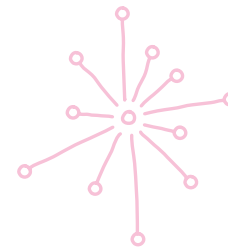
Globules blancs : également appelés leucocytes, ce sont des cellules du système immunitaire présentes dans le sang et la lymphe. Ils jouent un rôle essentiel dans la lutte contre les infections et les cancers.

Globules rouges : également appelés érythrocytes ou encore hématies, les globules rouges sont les cellules qui transportent l'oxygène dans le sang.

Plaquettes : les plaquettes, ou thrombocytes, sont présentes dans le sang et permettent de stopper une hémorragie en cas de lésion des vaisseaux sanguins.

Radiothérapie stéréotaxique : technique d'irradiation de haute précision. Elle permet de cibler la tumeur tout en préservant les tissus sains adjacents.

Récepteurs hormonaux : molécules capables de reconnaître et de capter les hormones dans le sang. Certaines cellules cancéreuses possèdent des récepteurs hormonaux qui leur permettent de grandir lorsqu'ils sont activés par des hormones.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Institut National du Cancer. Définition métastase. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/M/metastase>. Consulté le 07 juin 2021.
2. Hubert S, Abastado JP. Processus métastatique. *Médecine/Sciences*. 2014;30:378-84.
3. Bidard FC, Poupon MF. Biologie du processus métastatique. *Médecine/Sciences*. 2012;28:89-95.
4. Fondation contre le Cancer. Angiogenèse. <https://www.cancer.be/taxonomy/term/106>. Consulté le 07 juin 2021.
5. Europa Donna France. Le cancer du sein métastatique. <http://www.europadonna.fr/wp-content/uploads/2018/12/18-0763-LIVRET-Cancer-Sein-Metastatique-V5.pdf>
6. Référentiel diagnostique et thérapeutique SEIN - REMAGUS 2019-2021. <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-remagus-cancer-du-sein-gustave-rousseau-institut-curie-2019-2021.pdf>
7. Eberst L, Bachelot T. Métastases cérébrales et cancer du sein HER2+. *La lettre du Cancérologue*. 2015;24(9).
8. Société canadienne du cancer. Symptômes du cancer du sein. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/signs-and-symptoms/?region=on>. Consulté le 07 juin 2021.
9. Institut National du Cancer. Cancer du sein. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Symptomes>. Consulté le 14 juin 2021.
10. VIDAL. Les symptômes et l'évolution du cancer du sein. <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/symptomes-evolution.html>. Consulté le 14 juin 2021.
11. Palli-science. Les symptômes et les signes d'alerte d'extension. <https://palli-science.com/suivi-des-patients-atteints-de-cancer/3-votre-patiente-a-un-cancer-du-sein-quelle-est-son-extension>. Consulté le 07 juin 2021.
12. Fondation ARC. Brochure « Les cancers du sein ». 2020. <https://www.fondation-arc.org/support-information/brochure-cancers-sein>.
13. Institut National du Cancer. Brochure « Les traitements des cancers du sein ». 2013. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-traitements-des-cancers-du-sein>.
14. Société canadienne du cancer. Analyse du statut HER2. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/her2-status-testing/?region=on>. Consulté le 07 juin 2021.
15. InfoCancer. Les cancers HER2 positifs. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/formes-de-la-maladie/les-cancers.html/>. Consulté le 07 juin 2021.
16. The ASCO Post. <https://ascopost.com/issues/october-10-2020-supplement-breast-almanac/her2-positive-metastatic-breast-cancer-highlights-2019-2020-almanac/>. Consulté le 14 juin 2021.
17. Breast Cancer - Metastatic: Types of Treatment. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/types-treatment>. Consulté le 14 juin 2021.
18. Société canadienne du cancer - Métastases osseuses. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/metastatic-cancer/bone-metastases/?region=qc>. Consulté le 07 juin 2021.
19. Fondation contre le Cancer. Rémission : de quoi s'agit-il ? <https://www.cancer.be/les-cancers/r-mission-de-quoi-s-agit-il>. Consulté le 07 juin 2021.
20. Société canadienne du cancer. Traitements de la récurrence de cancer du sein. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/recurrent/?region=on>. Consulté le 14 juin 2021.
21. HAS - dépistage et prévention du cancer du sein. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
22. Société canadienne du cancer. Traitement ciblé pour le cancer du sein. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/targeted-therapy/?region=on>. Consulté le 14 juin 2021.
23. InfoCancer. Thérapies ciblées anti-HER2. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/avenir/les-therapies-dites-ciblee.html/>. Consulté le 14 juin 2021.
24. Gingrass I, de Azambuja E. Thérapeutiques ciblées anti-HER2 et tolérance cardiaque : les leçons tirées des principaux essais cliniques randomisés dans le cancer du sein HER2+. *La lettre du Cancérologue*. 2015;24(9):461-7. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/23337.pdf>

