

L'avancée majeure est d'avoir individualisé les différents profils biologiques de cancers du sein

The major step forward is to have individualized the different biological profiles of breast cancers

L. Zelek*



Si nous avions dû rédiger cet article dans les années 1990, nous aurions sans doute encore mis l'accent sur des questions de dose-intensité et de développement des nouvelles chimiothérapies. L'hormonothérapie était quant à elle bouleversée par l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase, mais peu auraient parié que le sujet continuerait à connaître des évolutions un quart de siècle plus tard. Nul n'avait en effet prévu le développement d'un certain nombre de traitements comme les inhibiteurs du cycle cellulaire. Même le trastuzumab, qui est un modèle par excellence de traitement ciblé, ne s'est imposé qu'au début de ce siècle. Nous sommes en effet entrés dans un nouveau siècle et l'évolution des traitements l'illustre bien.

Il ne faut pas omettre que l'évolution des thérapeutiques est indissociable de la compréhension de la biologie tumorale. Les essais de chimiothérapie intensive avaient été conduits de façon uniforme dans toutes les populations de patientes car nous n'avions pas encore mis en évidence l'hétérogénéité de la maladie. Aujourd'hui, la question serait sans doute posée différemment dans une population ciblée, par exemple les cancers triple-négatifs. A contrario, certains traitements prometteurs sont tombés en désuétude faute d'avoir identifié des biomarqueurs prédictifs d'efficacité.

Comme le résume cette citation que l'on attribue à Woody Allen : "La prédiction est un art complexe, surtout lorsqu'elle concerne l'avenir."

Chimiothérapie

Tenter de prévoir le futur de la chimiothérapie des cancers du sein pour la décennie à venir est un

exercice de style périlleux. Force est en effet de constater qu'il s'agit de la classe thérapeutique qui a connu le moins de bouleversements au cours de la décennie écoulée : les 2 classes thérapeutiques majeures demeurent à ce jour les anthracyclines et les taxanes dont les autorisations de mise sur le marché (AMM) remontent respectivement au début des années 1970 et 1990. Les anthracyclines atteindront donc leur demi-siècle à l'aube de la prochaine décennie. Si leurs indications se sont restreintes dans nombre de localisations, elles demeurent dans la plupart des cas un élément incontournable de la prise en charge des stades précoces comme de ceux plus avancés. Par ailleurs, si la tendance est à la désescalade non seulement en adjuvant avec une meilleure sélection des patientes grâce aux signatures génomiques, mais également en phase métastatique du fait du développement des nouvelles modalités d'hormonothérapie, une proportion importante de patientes continue d'en bénéficier. Il s'agit entre autres des patientes HER2+, triple-négatives et de nombreux cas de tumeurs luminales B, notamment avec atteinte ganglionnaire, dont le pronostic reste amélioré par la chimiothérapie adjuvante. En phase métastatique, même si les indications de chimiothérapie d'emblée concernent une population minoritaire atteinte de tumeurs hormonorésistantes ou très rapidement évolutives au niveau viscéral, il ne faut pas omettre que pratiquement toutes les patientes, dès lors que leur état général l'autorise, seront un jour candidates à une chimiothérapie après progression sous hormonothérapie en phase métastatique. Le cancer du sein demeurant une des tumeurs les plus chimiosensibles, l'arsenal thérapeutique est large, ce qui permet de multiplier les lignes de traitement.

* Service d'oncologie médicale, hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny.

Points forts⁺

» Le cancer du sein restera un des modèles historiques de traitement ciblé avec la mise en évidence de la protéine HER2 puis le développement du trastuzumab. Il est remarquable que plus de 10 ans après cette découverte le pronostic des patientes HER2+ continue à bénéficier de nouvelles thérapies anti-HER2.

» À côté des innovations les plus récentes, la chimiothérapie fait parfois figure de traitement désuet. C'est oublier qu'elle reste indispensable dans bien des situations en adjuvant ou en métastatique. Par ailleurs, il s'agit d'un domaine qui est encore aujourd'hui incomplètement exploré comme le montre la question de la dose-densité.

En effet au cours des dernières années, plusieurs cytotoxiques se sont imposés dans les situations de rattrapage sans pour autant s'imposer en première ligne métastatique. La capécitabine (1) présente l'avantage de son profil de tolérance et de la voie orale même s'il ne s'agit somme toute que d'un avatar du fluorouracile en perfusion continue dont l'intérêt avait déjà été décrit. L'éribuline est apparue plus récemment et il s'agit d'un des rares cytotoxiques ayant fait la preuve d'une augmentation de la survie dans des études randomisées en situation d'échec des traitements classiques (2). Reste à savoir si ce cytotoxique peut présenter un intérêt à des stades plus précoces de la maladie. La vinorelbine est un cas particulier car elle a été marginalisée lors du développement des taxanes, faute de grandes études randomisées permettant d'en établir la supériorité en première ligne. Elle fait l'objet d'un intérêt renouvelé, avec l'élaboration d'une forme orale qui en permet l'administration sous une forme métronomique (3). Il faut par ailleurs souligner les progrès apportés aux patientes en matière de qualité de vie au quotidien : le profil de tolérance de ces agents est globalement bien plus satisfaisant que celui des chimiothérapies pratiquées à la fin des années 1990 et le développement de la voie orale est un apport indiscutable.

Schéma optimal d'administration de la chimiothérapie

La question du schéma optimal d'administration de la chimiothérapie a également fait l'objet il y a peu d'un rebondissement aussi remarquable qu'inattendu avec la présentation il y a 1 an au congrès de San Antonio des résultats de la méta-analyse de l'EBCTCG sur les traitements dose-denses en adjuvant qui permettent une réduction significative de la mortalité avec un odds-ratio (OR) de l'ordre de 0,85 (4). Cette méta-analyse retrouve ce bénéfice dans tous les sous-groupes étudiés. Le concept de dose-densité a été développé par Norton et Simon dans les années 1980 et fait partie des dernières théories fondées sur des modèles mathématiques de prolifération tumorale. Il prédit une efficacité accrue des chimiothérapies séquentielles à intervalles rapprochés

(intercures < 14 jours) en raison d'une limitation des phénomènes de repopulation tumorale (5). Rappelons d'ailleurs que l'intervalle classique de 21 jours n'a été établi que sur des bases empiriques, notamment du fait des délais de récupération hématologique. Ce fut une nouvelle façon de penser la question de la dose de chimiothérapie en fonction du temps après l'échec des tentatives d'intensification thérapeutique avec greffe (il est probable que si de tels essais devaient voir le jour actuellement, ils seraient pensés autrement, par exemple sur des populations mieux définies comme les triple-négatifs, et on ne peut s'empêcher d'imaginer que les résultats auraient pu être différents...). Cela revient à dire que l'administration de la chimiothérapie selon des modalités optimisées a le même impact thérapeutique que l'introduction d'un nouvel agent dans le protocole. Il aura fallu 3 décennies d'essais cliniques pour arriver à le démontrer et les chimiothérapies dose-denses ne sont pas encore rentrées dans les habitudes pratiques. L'inertie clinique est bien une réalité...

Optimisation de la chimiothérapie

D'autres tentatives d'optimisation de la chimiothérapie ont connu un succès mitigé. Les chimiothérapies intra-artérielles ou intracavitaires appartiennent à l'histoire de la discipline à l'exception des chimiothérapies intrathécales (qui n'ont pas évolué depuis leur origine). Les progrès de la galénique avaient laissé espérer une avancée avec les chimiothérapies liposomales. Ces dernières ont une diffusion intratumorale accrue en raison du caractère perméable de l'endothélium fenêtré des néovaisseaux, alors que la diffusion dans les tissus sains est réduite. Elles ont surtout permis une amélioration de la tolérance (ce qui est loin d'être négligeable !) parfois au prix d'effets indésirables nouveaux (syndromes palmoplantaires). Toutefois, il n'a pas été possible de mettre en évidence une supériorité en termes d'efficacité malgré le rationnel pharmacologique. Le paclitaxel combiné aux nanoparticules d'albumine dont le rationnel est grossièrement similaire a eu un destin comparable bien qu'il se soit imposé dans d'autres localisations tumorales comme le pancréas (6).

Mots-clés

Chimiothérapie

Dose-densité

HER2

Thérapeutiques ciblées

Biomarqueurs

Highlights

» *Breast cancer can be considered as an historical model of development for targeted therapies with the discovery of HER2 and, later, the clinical trials with trastuzumab. More than 10 years later, newer anti-HER2 therapies continue to improve the prognosis of these patients, which is remarkable.*

» *Compared to the most recent therapies, chemotherapy seems in some extent old-fashioned. We shouldn't however forget that it is still necessary in a large number of settings, adjuvant or metastatic. Furthermore this field remains in some extent partially explored as it is shown by the example of dose-density.*

Keywords

Chemotherapy

Dose-density

HER2

Targeted therapies

Biomarkers

La mise au point d'anticorps conjugués à la chimiothérapie peut être vue comme une étape supplémentaire de la vectorisation des cytotoxiques. Le trastuzumab-emtansine a été un succès indiscutable dans la prise en charge des cancers HER2+ même s'il demeure un traitement de rattrapage. Le sacituzumab-govitécan est à un stade plus précoce de son développement, mais il donne déjà des résultats intéressants dans les cancers triple-négatifs avec des réponses particulièrement prolongées en situation de rattrapage (troisième ligne et plus) [7]. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre la protéine de surface Trop-2 conjugué avec un analogue du SN-38, métabolite actif de l'irinotécan. Il est remarquable qu'un des agents actuellement les plus prometteurs dans les cancers triple-négatifs, qui représentent un des grands défis thérapeutiques de l'oncologie, soit une chimiothérapie ! Les essais de phase III en cours nous préciseront sans doute d'ici peu sa place dans la stratégie thérapeutique.

Plusieurs questions demeurent non résolues. Il est surprenant de constater que la pharmacologie des cytotoxiques anciens comporte de nombreuses zones d'ombre, par exemple pour les sujets obèses ou âgés. Par ailleurs, le problème de la sélection des patients susceptibles de répondre à un type donné de chimiothérapie demeure en grande partie entier. Il semble par exemple que les tumeurs triple-négatives soient plus sensibles aux organoplatines, et en particulier lorsqu'elles surviennent dans un contexte de mutation BRCA (8). Cela relance d'une façon générale la problématique des marqueurs moléculaires prédictifs de chimiosensibilité qui est régulièrement évoquée depuis plus de 10 ans...

Thérapeutiques ciblées

Le cancer du sein est un modèle historique de succès d'une thérapeutique ciblée depuis le début des années 2000. Il s'agit d'une des rares situations où l'on a identifié un biomarqueur spécifique, HER2, dont l'intensité de l'expression était prédictive de la réponse thérapeutique. Le pronostic des patientes atteintes a été transformé : alors qu'HER2 était auparavant considéré comme un marqueur de mauvais pronostic, la survie des patientes en situation métastatique a été considérablement augmentée grâce au trastuzumab avec des cas de survie longue excédant plusieurs années qui ont cessé d'être anecdotiques. En situation adjuvante, le pronostic de ces patientes qui était auparavant proche de celui des patientes souffrant d'un cancer triple-négatif a été pratique-

ment inversé et rejoint celui des formes lumorales. Toutes les thérapeutiques ciblées n'ont pas connu un tel succès, soit parce que leur efficacité a été remise en cause, soit parce que nous avons été incapables de mettre en évidence un biomarqueur fiable et reproductible. La cas du bévacizumab dans le cancer du sein en est une bonne illustration.

Compte tenu du bénéfice apporté par le trastuzumab, nombre d'entre nous doutaient il y a encore quelques années que la stratégie thérapeutique dans les formes HER2 connaisse de grands développements, ce d'autant plus que le lapatinib (qui était un agent prometteur car in vitro capable de bloquer HER2 et EGFR) n'a pas tenu ses promesses. Les résultats produits par le double blocage HER2 associant trastuzumab et pertuzumab sont spectaculaires en situation métastatique avec une survie atteignant 50 mois dans l'essai CLEOPATRA (9). Si l'on tient compte du fait que les patientes peuvent également bénéficier de la chimiothérapie vectorisée par trastuzumab-emtansine (ce qui n'était pas le cas dans l'essai CLEOPATRA), une médiane de survie de l'ordre de 5 ans n'est plus une utopie, et une minorité non négligeable de patientes peuvent espérer une survie approchant les 10 ans. Le mécanisme d'action du trastuzumab-emtansine est particulièrement intéressant : il s'agit d'un anticorps conjugué à la chimiothérapie qui montre non seulement un bénéfice en termes de contrôle de la maladie, mais aussi une réduction très significative des effets indésirables gênants comme l'alopécie. D'une certaine façon, il s'agit d'une victoire partagée entre chimiothérapie classique et thérapeutique ciblée. Cela montre que nous ne sommes pas encore prêts à nous passer de chimiothérapie dans le traitement des cancers du sein HER2. Le fait est que les combinaisons de traitements anti-HER2 seuls ne parviennent pas à dépasser les associations avec chimiothérapie.

En adjuvant et en néo-adjuvant, la situation est plus nuancée : le bénéfice du double blocage est plus modeste. Il se traduit par une augmentation du taux de réponse complète histologique en néo-adjuvant et une augmentation modeste mais significative de la survie en adjuvant (10, 11). Même si une AMM est obtenue en adjuvant, il n'est pas possible d'occulter la question médico-économique eu égard au coût des biothérapies ciblées (bien que celui-ci soit appelé à être sensiblement réduit avec l'arrivée rapide sur le marché des biosimilaires). Cela pose notamment la question de la sélection des patientes. Le double blocage par exemple semble bénéficier de façon plus importante aux femmes dont la tumeur n'exprime pas les RH.

Traitements ciblés et hormonothérapie

L'irruption des traitements ciblés dans le domaine de l'hormonothérapie a été une surprise de taille que peu avaient anticipé il y a encore moins d'une décennie. L'évérolimus a été le premier à montrer des résultats spectaculaires en termes de survie sans progression (SSP) et de bénéfice clinique sans toutefois que l'on puisse mettre en évidence d'amélioration significative de la survie (12). Cela, joint au profil de toxicité, a freiné les prescriptions dans le cancer du sein RH+ au profit des inhibiteurs du cycle cellulaire qui seront à très court terme sur le marché. Tous permettent d'obtenir des résultats correspondant grossièrement à un doublement de la SSP et du bénéfice clinique, sans qu'il soit à ce jour possible de mettre en évidence un biomarqueur prédictif de réponse ni même un sous-groupe de patientes chez qui ce type de thérapie n'est pas indiquée (13). Dans la réalité, une proportion importante de patientes reçoit toujours une hormonothérapie seule, ce qui n'est que partiellement expliqué (il est par exemple légitime de traiter de façon minimaliste des patientes très âgées avec comorbidités multiples, mais cela représente une population limitée). Plusieurs questions vont se poser pour les années à venir. En premier lieu, une question de stratégie en phase métastatique. Si nous admettons que l'hormonothérapie est un traitement de référence en première ligne métastatique et, pour les patientes répondeuses, pour les lignes ultérieures, il nous faudra définir non seulement la séquence optimale d'hormonothérapie, mais également celle des traitements associés. Cela pose bien entendu la question de la place future de l'évérolimus mais également celle des agents à venir. En particulier, nous assistons à un retour récent des inhibiteurs de PI3K : alors que le développement des inhibiteurs d'ancienne génération a été stoppé, l'alpélisib qui est un inhibiteur spécifique de l'isoforme alpha, fait passer la survie médiane sans progression de 5,7 à 11 mois (HR = 0,65) chez les patientes dont la tumeur présente une mutation de cette isoforme ce qui est tout à fait remarquable (enfin une thérapie ciblée avec un biomarqueur...) [14]. La deuxième question est bien sûr celle de la place des inhibiteurs du cycle en adjuvant, en sachant qu'ils ajoutent une toxicité supplémentaire à l'hormonothérapie – dont les effets indésirables quotidiens sont déjà largement sous-estimés par les cliniciens. Même à doses réduites, il faut prévoir une surveillance hématologique allégée et accepter la majoration

de l'alopecie. Les essais cliniques ont débuté et des premiers résultats seront sans doute obtenus avant la fin de la prochaine décennie.

Curieusement, les nouvelles modalités d'hormonothérapie pourraient faire évoluer la prise en charge des femmes atteintes de tumeurs HER2+ RH+. Rappelons que cela concerne la moitié des femmes HER2+. Les premiers essais datent d'une dizaine d'années et s'étaient avérés décevants tant avec le trastuzumab qu'avec le lapatinib. L'utilisation d'une combinaison hormonothérapie + inhibiteurs de CDK pourrait-elle permettre de se passer de chimiothérapie chez ces patientes ? Les réponses seront disponibles au cours des prochaines années.

Immunothérapie

On ne saurait enfin clore ce paragraphe sans mentionner l'immunothérapie. L'idée qui prévalait depuis l'origine était que les tumeurs mammaires étaient de mauvaises candidates à l'immunothérapie. En effet, les tumeurs chez lesquelles un *driver* était retrouvé sont habituellement peu sensibles à l'immunothérapie ce qui concerne donc la majorité des cancers du sein (RH+ mais aussi HER2+). Restait donc le cas des cancers triple-négatifs. Dans les premiers essais, les anticorps anti-PD1 permettaient d'obtenir des réponses chez une minorité de patientes, qui présentaient comme dans les autres localisations la particularité d'être durables. Les derniers résultats avec l'atézolizumab (anti PD-L1) montrent une amélioration significative de la SSP de 38 % (la survie globale étant augmentée dans la même proportion) chez les patientes PD-L1+ (41 % des patientes de l'étude) [15]. Cela relance bien entendu l'intérêt pour l'immunothérapie dans cette indication, mais il ne faut pas omettre que celle-ci était associée dans tous les cas à une chimiothérapie. Nous sommes loin des résultats obtenus dans d'autres indications comme le poumon ou le mélanome.

Conclusion

L'avancée majeure de la dernière décennie est sans doute au moins autant d'avoir trouvé de nouvelles thérapies que d'avoir individualisé les différents profils biologiques de cancers du sein. Cela posera indiscutablement des questions pour la méthodologie des essais futurs si le cancer du sein devient, comme certaines autres localisations tumorales, une mosaïque de maladies orphelines.

Pour la décennie à venir, les associations de thérapeutiques ciblées et d'hormonothérapie seront sans doute une des préoccupations majeures. Il est trop tôt pour prédire l'avenir de l'hormonothérapie malgré un regain d'intérêt récent.

Si de nouveaux agents sont apparus et ont, contre toute attente, donné une nouvelle jeunesse à l'hormonothérapie (qui est rappelons-le le plus ancien traitement médical des tumeurs solides), et si les traitements anti-HER2 ont bouleversé

le pronostic de près de 15 % des patientes, il est étonnant de constater qu'en aucun cas nous ne sommes parvenus à nous passer de chimiothérapie, même si les indications en seront à l'avenir mieux posées. Il nous reste encore beaucoup à apprendre de celle-ci, et la cancérologie est une discipline qui s'inscrit dans le temps long. À titre d'exemple, il nous aura fallu 3 décennies pour démontrer le bénéfice des traitements dose-denses... ■

L. Zelek déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche et Novartis.

Références bibliographiques

1. Kaufman PA, Awada A, Twelves C et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33(6):594-601.
2. Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R, Guo M, Berrak E, Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016;27(8):1525-31.
3. Cazzaniga ME, Torri V, Villa F et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: the phase I-II VICTOR-1 study. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:769790.
4. Gray R. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: an EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 randomised trials. *SABCS 2017*, abstr. GSI-01.
5. Norton L1. Cancer log-kill revisited. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:3-7.
6. Schettini F, Giuliano M, De Placido S, Arpino G. Nab-paclitaxel for the treatment of triple-negative breast cancer: rationale, clinical data and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2016;50:129-41.
7. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR et al. Efficacy and safety of anti-trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2141-8.
8. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT trial. *Nat Med* 2018;24(5):628-37.
9. Swain SM, Kim SB, Cortés J et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.
10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25-32.
11. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122-31.
12. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol* 2014;25(12):2357-62.
13. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.
14. André F, Kaufman B, Juric D et al. A phase III study of alpelisib and fulvestrant in men and postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) *Annals of Oncology* 2016;27(6):68-99.
15. Schmid P. ESMO 2018 presidential symposium-IMpassion130: atezolizumab+nab-paclitaxel in triple-negative breast cancer. *ESMO Open*. 2018 Oct 20;3(6):e000453.

