

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE SÉNOLOGIQUE : place actuelle et perspectives des traitements ciblés

G. JERUSALEM (1), A. RORIVE (1), CH. GENNIGENS (2), B. SAUTOIS (1), C. MIEVIS (3), G. FILLET (4)

RÉSUMÉ : Toute la stratégie de traitement systémique a changé depuis l'identification des cibles spécifiques en oncologie. Dans le cancer du sein on cherche actuellement 2 cibles spécifiques qui influencent le traitement: les récepteurs hormonaux et la surexpression du HER2. Le trastuzumab, un anticorps monoclonal, est le seul traitement ciblé antiHER2 actuellement enregistré en Belgique. L'association du trastuzumab avec une chimiothérapie classique est devenu le traitement adjuvant standard du cancer du sein précoce surexprimant le HER2. D'autres médicaments antiHER2 sont actuellement à l'étude. L'angiogenèse est une autre cible thérapeutique potentielle. Le CHU de Liège, en tant que centre de référence dans le traitement des tumeurs solides, participe à de nombreuses études internationales pour valider ces nouvelles approches. Ceci nous oblige à répondre à des critères de qualité de soins très élevés et donne aux patientes un accès gratuit à des médicaments de dernière génération.

MOTS-CLÉS : *Bevacizumab - Cancer du sein - Traitements ciblés - Trastuzumab*

INTRODUCTION

Les progrès en oncologie médicale ces dernières années sont essentiellement en rapport avec le développement de thérapeutiques moléculaires ciblées (1).

Désormais, le sous-type d'une tumeur, défini par des altérations moléculaires spécifiques, doit être identifié pour prédire une réponse favorable au traitement.

L'usage des thérapeutiques ciblées n'est pas réellement une nouveauté dans le traitement du cancer du sein; en effet, depuis des décennies, le tamoxifène est employé comme agent bloqueur d'une cible spécifique: le récepteur aux œstrogènes. Jusqu'il y a une dizaine d'années, il était recommandé d'utiliser le tamoxifène chez toutes les patientes ménopausées atteintes de cancer du sein; à l'heure actuelle, il est bien admis que ce traitement est totalement inefficace lorsque la tumeur n'exprime pas les récepteurs hormonaux. Toute la stratégie de traitement systémique a changé depuis l'identification des cibles spécifiques. Effectivement, les recommandations actuelles se basent sur la présence ou l'absence de cibles. On individualise ainsi beaucoup mieux l'approche thérapeutique. Dans le cadre

TARGETED THERAPIES IN BREAST CANCER : CURRENT STATUS AND PERSPECTIVES

SUMMARY : The introduction of targeted therapies has largely modified the treatment strategies in oncology. Two targets are currently used for defining the systemic treatment of breast cancer: hormone receptors and HER2 overexpression. Trastuzumab, a monoclonal antibody, is the only registered antiHER2 treatment in Belgium. The association of trastuzumab with chemotherapy is now the recommended adjuvant treatment for early breast cancer overexpressing HER2. Other antiHER2 medications are available and some will probably be registered soon. Angiogenesis is another potential target for improving the treatment results. The CHU Liège, as a reference center for the systemic treatment of solid tumors, participates in many international trials in order to validate these new approaches. The highest quality of care is required to be in compliance with the conduct of these clinical trials. Another benefit for the patient is the easy access to last generation medical treatments, generally not accessible in our health care system in Belgium outside of clinical trials.

KEYWORDS : *Bevacizumab - Breast cancer - Targeted treatments - Trastuzumab*

du cancer du sein, on recherche deux facteurs prédictifs de réponse : la présence de récepteurs hormonaux (tumeurs hormonosensibles) et la surexpression du HER2 (=cerbB2). Cette dernière est prédictive d'une réponse au trastuzumab et aux autres traitements en voie de développement visant ce récepteur. On a d'abord observé que la surexpression du HER2 est un facteur de mauvais pronostic (2). Ensuite, un médicament efficace a été mis au point, en préclinique, puis, en clinique. Lorsque aucune de ces cibles n'est présente, tumeurs n'exprimant les récepteurs ni aux hormones, ni au HER2, on parle de cancers «triple négatifs».

Cet article concerne les médicaments qui ciblent le HER2 ou l'angiogenèse. D'autres nouvelles voies thérapeutiques sont explorées dans le cadre d'études cliniques, mais les résultats sont trop préliminaires dans le contexte du cancer du sein pour justifier que nous les abordions dans cet article.

HER2

L'oncogène HER2 est un gène codant pour une protéine membranaire de la famille des récepteurs aux EGF (Epidermal Growth Factor); ceux-ci sont au nombre de quatre. La dimérisation de ce récepteur avec un autre récepteur de la famille des EGF (surtout avec HER3)

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Clinique Adjoint
(4) Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.
(3) Etudiante en médecine, ULg, Liège.

entraîne une cascade d'événements (activation de signaux intratumoraux) qui aboutit à la stimulation, notamment, de la prolifération tumorale. Deux techniques sont validées pour mettre en évidence une surexpression du HER2, mais seule la technique d'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) est acceptée par l'INAMI pour obtenir le remboursement du trastuzumab. La technique FISH mesure directement l'amplification du gène au niveau de la tumeur. L'autre technique d'immunohistochimie utilise un anticorps marqué dirigé contre les récepteurs HER2 membranaires des cellules tumorales.

TRASTUZUMAB

Le trastuzumab, un anticorps monoclonal, est le seul traitement ciblé antiHER2 enregistré en Belgique. Ces nouveaux traitements présentent des toxicités spécifiques. Fièvre et/ou frissons peuvent apparaître à la première perfusion, mais ces problèmes décroissent habituellement très rapidement au fur et à mesure des cycles de perfusion. Dyspnée, hypotension, bronchospasme, détresse respiratoire et choc anaphylactique sont beaucoup plus rares. La toxicité cardiaque est un effet secondaire important à connaître. En effet, une réduction de la fraction d'éjection et des cas d'insuffisance cardiaque congestive avec dyspnée peuvent être observés. Une surveillance de la fonction cardiaque pendant le traitement par trastuzumab est ainsi indispensable. Durant la première année de traitement, il est recommandé de contrôler la fraction d'éjection du ventricule gauche tous les 3 mois. Les traitements ciblés, bien que plus spécifiques, exposent les patientes à de potentielles toxicités graves comme avec la chimiothérapie classique; cependant, le type de toxicité observé est différent. Malheureusement, même en présence de la cible, beaucoup de patientes ne vont pas présenter de réponse objective. En situation métastatique, après échec des chimiothérapies dites «traditionnelles», les taux de réponse sont de l'ordre de 11-15% (3, 4) alors qu'en première intention, ces taux atteignent 34% de réponse (5). Ils atteignent 55-65% si on réalise des associations avec des chimiothérapies telles que le cisplatine, les taxanes, la gemcitabine et la vinorelbine (6-9). Il est donc important de mieux comprendre les mécanismes de résistance au trastuzumab et aux autres traitements ciblés actuellement en cours de développement. En situation adjuvante, le trastuzumab, en combinaison avec une chimiothérapie, améliore le taux de survie sans récurrence et le taux de survie globale; ceci, comparé à la même chimiothérapie administrée seule (10-12). L'association

du trastuzumab avec une chimiothérapie classique est ainsi devenue le traitement adjuvant standard du cancer du sein précoce surexprimant le HER2.

AUTRES TRAITEMENTS ANTIHER2

Le lapatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase, réversible et spécifique des récepteurs HER1 et HER2. Les résultats thérapeutiques dans le cancer du sein semblent cependant être exclusivement en rapport avec une inhibition des récepteurs HER2. Depuis décembre 2006, ce médicament est accessible en association avec la capecitabine; ceci, dans le cadre d'une étude de phase 4 en attendant un remboursement éventuel au plus tôt en 2008. Une étude randomisée de phase 3 a démontré la supériorité de cette stratégie par rapport à un traitement par capecitabine chez des patientes en progression tumorale après traitement par trastuzumab, anthracyclines et taxanes (13). L'intérêt par rapport au trastuzumab est que le lapatinib peut être administré par voie orale. Il présente également l'avantage de diffuser au niveau du système nerveux central; en effet, ces patientes développent souvent des métastases cérébrales.

Des recherches avec d'autres médicaments sont en cours. Il existe une activation des deux voies de signalisation intracellulaires PI3K/AKT et Ras/MAPK dans les cellules tumorales surexprimant le *cerbB2*. On peut ainsi également inhiber la prolifération cellulaire par des traitements agissant au niveau de ces voies de signalisation intracellulaire. Les inhibiteurs de mTOR (mammalian Target of Rapamycin) comme le RAD001 (everolimus) agissent sur la voie PI3K et sont donc une piste intéressante pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Nous étudions actuellement, dans le cadre d'une étude de phase 1B au CHU, l'association vinorelbine-trastuzumab-RAD001 chez des patientes ayant présenté une progression tumorale après traitement par trastuzumab, anthracyclines et taxanes.

ANTIANGIOGÉNIQUES

La croissance rapide d'un cancer dépend du développement de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) qui apportent les éléments nutritifs aux cellules tumorales. L'angiogenèse est aujourd'hui une importante cible thérapeutique potentielle évaluée dans de nombreuses études cliniques. La stratégie antiangiogénique en association avec une chimiothérapie possède plusieurs avantages par rapport à la chimiothérapie

classique utilisée seule. Les cellules de l'endothélium ne présentent pas de résistance naturelle ou acquise aux agents antiangiogéniques. De plus, l'angiogenèse n'est pas un processus spécifique de certaines tumeurs et, par conséquent, un même agent est potentiellement efficace dans plusieurs types de tumeurs. Enfin, une activité synergique entre une chimiothérapie et une stratégie antiangiogénique a été observée *in vitro*.

Certains médiateurs de l'angiogenèse ont été identifiés: Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFs) et Fibroblast Growth Factor (FGFs). Les VEGFs sont particulièrement reconnus comme cibles thérapeutiques, car ils jouent un rôle clé dans plusieurs phases du processus d'angiogenèse. Les traitements peuvent être des anticorps administrés en intraveineux ciblant le VEGF (anticorps anti-VEGF) ou le récepteur extramembranaire du VEGF (anticorps antirécepteur du VEGF). Une alternative consiste en une inhibition intracellulaire des récepteurs de la tyrosine kinase par un médicament oral (anti-tyrosine kinases). Les résultats thérapeutiques en première ligne métastatique sont significativement améliorés dans le cancer du sein lorsqu'on ajoute le bevacizumab, anticorps anti-VEGF-A, à une chimiothérapie standard (14). Le temps jusqu'à progression de la maladie est augmenté de 6.1 à 11.4 mois. Le bevacizumab est actuellement le seul agent antiangiogénique commercialisé dans le traitement du cancer du sein.

L'angiogenèse est fortement activée dans les tumeurs mammaires surexprimant le *cerbB2*. Des études précliniques suggèrent que l'amplification de *HER2* et une augmentation de l'expression de VEGF sont souvent liées (15). Le bénéfice potentiel est donc particulièrement important dans ce sous-type de cancer du sein reconnu comme spécialement agressif. C'est ainsi qu'une large étude internationale (BETH) va essayer de prouver que le bevacizumab, en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie classique améliore les résultats dans le traitement adjuvant du cancer du sein surexprimant le *cerbB2*.

Dans notre service, 3 études sont en cours ou en voie d'activation. Elles évaluent le bénéfice

d'une stratégie antiangiogénique en association avec des chimiothérapies classiques dans le traitement du cancer du sein métastatique en première ou deuxième ligne de traitement.

La participation à un essai thérapeutique est pour le moment la seule possibilité d'obtenir un accès gratuit à ces traitements antiangiogéniques pour nos patientes. Le coût du bevacizumab, non remboursé en Belgique, est de l'ordre de 80.000 Euros par an.

IMPORTANCE DES ESSAIS CLINIQUES

L'introduction des traitements ciblés en oncologie a entraîné une explosion des coûts pharmaceutiques. Le trastuzumab est remboursé en Belgique dans le traitement adjuvant du cancer du sein surexprimant le *HER2* uniquement depuis juin 2007. Pour offrir dès aujourd'hui, les meilleures possibilités thérapeutiques à nos patientes, il est indispensable de participer à des essais cliniques internationaux qui permettent l'accès gratuit à des médicaments de dernière génération. Le CHU de Liège, en tant que centre de référence dans le traitement des tumeurs solides, participe à un nombre très important d'études internationales, ceci nous obligeant à répondre à des critères de qualité de soins très élevés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gennigens C, Sautois B, Rorive A, et al.— Actualités thérapeutiques en oncologie : l'essor des thérapeutiques ciblées. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 391-398.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al.— Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the *HER-2/neu* oncogene. *Science*, 1987, **235**, 177-182.
3. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al.— Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with *HER2/neu*-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1996, **14**, 737-744.
4. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al.— Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-*HER2* monoclonal antibody in women who have *HER2*-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 2639-2648.
5. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al.— Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of *HER2*-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 719-726.
6. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al.— Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/*neu* monoclonal antibody plus cisplatin in patients with *HER2/neu*-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2659-2671.

Si vous souhaitez des renseignements concernant les études actuellement en cours, n'hésitez pas à contacter directement le Docteur Jerusalem (de préférence par Email : g.jerusalem@chu.ulg.ac.be ou par téléphone via la centrale du CHU 04/3667111) ou, en son absence, un des co-investigateurs, co-auteur de cette publication.

7. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al.— Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 2587-2595.
8. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, et al.— Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2004, **5**, 142-147.
9. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al.— Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer : multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 2889-2895.
10. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al.— Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1659-1672.
11. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.— Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1673-1684.
12. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al.— Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 809-820.
13. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.— Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2733-2743.
14. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al.— E2100 : a randomized phase III trial of paclitaxel vs paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. Forty-first Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. *Am Soc Clin Oncol*, 2005.
15. Petit AM, Rak J, Hung MC, et al.— Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol*, 1997, **151**, 1523-1530.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. G. Jerusalem, Chef de Clinique, Service d'Onco-logie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.