

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Évérolimus (Afinitor®) dans le traitement du cancer du sein métastatique

G. JERUSALEM (1), A. RORIVE (2), J. COLLIGNON (2)

**Résumé :** Le traitement de choix pour un cancer du sein métastatique, sans maladie viscérale étendue, exprimant les récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone sans surexpression de l'oncogène HER2 est à base d'une hormonothérapie anti-tumorale. Néanmoins, le pronostic est extrêmement réservé si l'on traite ainsi les cancers qui progressent sous traitement par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase seul. Récemment, l'évérolimus, un inhibiteur mTOR, combiné avec l'exémestane, un inhibiteur stéroïdien de l'aromatase, a été approuvé en Europe et aux Etats-Unis pour le traitement de ce type de patientes. En effet, l'étude BOLERO-2 a montré une augmentation de la survie sans progression de 3,2 à 7,8 mois chez les patientes qui reçoivent l'évérolimus en association avec de l'exémestane par comparaison aux patientes qui reçoivent un placebo et de l'exémestane. Un bénéfice significatif a été observé dans tous les sous-groupes préalablement définis. Les effets secondaires sont tolérables et la qualité de vie est au moins conservée. L'évérolimus a également été récemment étudié dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le HER2 dans une population de patientes lourdement prétraitées. L'étude BOLERO-3 a montré une amélioration de la survie sans progression si les patientes reçoivent trastuzumab, vinorelbine et évérolimus par comparaison aux patientes qui reçoivent trastuzumab, vinorelbine et placebo. Cet article rapporte les caractéristiques pharmacologiques et effets secondaires de ce traitement anti-tumoral ainsi que les études cliniques importantes qui ont permis son remboursement.

**MOTS-CLÉS :** Cancer du sein - Traitement - Evérolimus - Inhibiteur mTOR - Biomarqueur - Voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR

### THE DRUG OF THE MONTH: EVEROLIMUS (AFINITOR®) FOR THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

**SUMMARY :** Sequential endocrine treatments are recommended for estrogen receptor (ER) positive human epidermal growth factor receptor 2 (HER 2) negative metastatic breast cancers except in the case of symptomatic visceral disease. However, patients who suffer from disease progression while receiving a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) have a very poor prognosis with standard endocrine therapy alone. Recently, based on the results of the BOLERO 2 trial, the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor everolimus, combined with exemestane, a steroidal aromatase inhibitor, has been approved in Europe and the US for patients suffering from ER positive HER2 negative advanced breast cancer previously treated by a NSAI. The median progression-free survival (PFS) increased from 3.2 to 7.8 months in patients receiving everolimus and exemestane compared to placebo and exemestane. The magnitude of benefit was consistent in all pre-specified subgroups. Side effects were manageable and the quality of life was at least maintained. Everolimus has also been recently studied in HER2 positive locally advanced or metastatic disease in heavily pretreated patients (BOLERO 3 trial). This trial met its primary endpoint. The median PFS was increased in patients receiving trastuzumab, vinorelbine and everolimus compared to patients receiving trastuzumab, vinorelbine and placebo. We review pharmacological data and side effects of the drug. We also review the most important clinical trials leading to reimbursement of everolimus in metastatic breast cancer.

**KEYWORDS :** Breast cancer - Treatment - Everolimus - mTOR inhibitors - Biomarkers - PI3K/AKT/mTOR pathway

### INTRODUCTION

Le cancer du sein est la maladie oncologique la plus fréquente chez la femme en Belgique avec à peu près 10.000 nouveaux cas par an (1). Aujourd'hui, le taux de guérison dépasse 75%, mais comme il s'agit d'une maladie extrêmement fréquente, malgré ce pronostic relativement favorable, elle demeure la première cause de décès par cancer pour les femmes en Belgique. De nombreuses options thérapeutiques sont actuellement disponibles comme traitement du cancer du sein avancé : l'hormono-

thérapie anti-tumorale, la chimiothérapie, les traitements anti-HER2 et d'autres traitements ciblés. A peu près 70% des cancers du sein expriment les récepteurs aux oestrogènes et ne surexpriment pas l'oncogène HER2. En cas de maladie métastatique, les différentes recommandations internationales préconisent, pour le traitement de ce sous-type de cancer du sein, d'utiliser successivement plusieurs lignes d'hormonothérapie anti-tumorale et de postposer l'utilisation de la chimiothérapie (2-4). Les seules exceptions à cette règle sont les disséminations viscérales symptomatiques et/ou étendues mais, pour la majorité des patientes avec atteinte viscérale asymptomatique ou non viscérale, une approche avec hormonothérapie anti-tumorale reste un premier choix. Aujourd'hui, nous administrons habituellement aux patientes

(1) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service, (2) Chef de Clinique, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège.

ménopausées avec un cancer du sein exprimant les récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone une hormonothérapie anti-tumorale à base d'un inhibiteur de l'aromatase comme traitement adjuvant lorsqu'il s'agit de patientes à risque intermédiaire ou élevé de rechute. Les patientes que nous prenons en charge pour maladie métastatique ont ainsi habituellement déjà reçu préalablement un inhibiteur de l'aromatase. Deux études récentes montrent cependant que les résultats obtenus avec une hormonothérapie seule chez des patientes souffrant d'un cancer résistant aux inhibiteurs de l'aromatase sont extrêmement décevants (5, 6). En effet, dans ces deux études, la survie sans progression était inférieure à 5 mois quel que soit le bras de traitement, fulvestrant à la dose de 250 mg toutes les 4 semaines ou exémestane (7). Ces résultats non satisfaisants indiquent clairement que de nouvelles options thérapeutiques sont indispensables pour cette population de patientes où la tumeur était préalablement exposée à des inhibiteurs de l'aromatase.

#### EVÉROLIMUS : INDICATIONS

L'évérolimus (Afinitor®) est un inhibiteur *per os* de la voie de signalisation mTOR qui joue un rôle important dans la croissance et le métabolisme de la cellule tumorale. Ce médicament est déjà approuvé et remboursé en Belgique dans le traitement du cancer du rein métastatique (8) ainsi que dans les tumeurs neuroendocrines localement avancées, non résécables ou métastatiques du pancréas (9). Les autorités américaines et européennes ont approuvé un élargissement de l'indication de l'évérolimus pour le cancer du sein. En particulier, l'agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable concernant l'évérolimus associé à l'exémestane pour le traitement du cancer du sein avancé exprimant les récepteurs aux oestrogènes sans surexpression du HER2 chez les femmes postménopausées, sans maladie viscérale symptomatique, après récurrence ou progression suite à l'administration d'un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il est donné à la dose de 10 mg par jour en association avec l'exémestane. En cas de toxicité sévère (grade 3 ou 4), la dose sera habituellement réduite à 5 mg. En Belgique, les modalités de remboursement obligent en plus que la patiente remplisse les critères pour avoir accès au remboursement de l'exémestane, ce qui impose en pratique qu'elle ait également reçu préalablement un traitement à base de tamoxifène (10). Ce critère supplémentaire ne se base sur aucune publication

scientifique, mais s'explique probablement par des raisons économiques sachant qu'un comprimé d'évérolimus de 10 mg coûte 105 euros et le comprimé de 5 mg, utilisé en cas de réduction de dose, coûte 75 euros.

#### EVÉROLIMUS ET INHIBITEUR DE L'AROMATASE: MÉCANISME D'ACTION

La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR joue un rôle important dans la régulation de la prolifération des cellules, le métabolisme, l'angiogenèse et la survie. L'hyperactivation de cette voie a été démontrée dans différents cancers dont le cancer du sein et est liée à la progression tumorale et la résistance au traitement.

La prolifération tumorale est un phénomène complexe avec de nombreuses interactions entre les voies de signalisation. C'est ainsi qu'il existe une interaction entre la voie de signalisation activée par les oestrogènes et la voie de signalisation mTOR. En fait, l'hyperactivation de la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR mène également à une activation du récepteur aux oestrogènes, indépendamment de la présence des oestrogènes (11, 12). mTOR est une sérine-thréonine kinase qui joue un rôle central dans la régulation cellulaire. L'hyperactivation de la voie mTOR constitue un facteur péjoratif dans le cancer du sein. Les cellules tumorales développent des résistances aux différentes thérapies grâce à l'activation de la voie PI3K-AKT-mTOR. C'est le rationnel pour ajouter un inhibiteur mTOR aux traitements standards du cancer du sein pour tenter d'augmenter l'efficacité thérapeutique. De nombreuses molécules, ciblant la voie PI3K-AKT-mTOR sont en développement, mais actuellement, seul l'inhibiteur mTOR, l'évérolimus, est approuvé dans le cancer du sein métastatique. L'évérolimus utilisé seul a montré une efficacité dans le traitement du cancer du sein (13). D'autres travaux de recherche ont ensuite prouvé que l'association de l'évérolimus avec une hormonothérapie anti-tumorale comparée à l'hormonothérapie anti-tumorale seule permet d'améliorer les résultats dans des études de phase 2 (14, 15).

#### EVÉROLIMUS PLUS EXÉMESTANE : UNE NOUVELLE OPTION THÉRAPEUTIQUE IMPORTANTE

Cette option a été démontrée par des études de phase 2, mais la pratique de l'oncologie médicale ne peut être modifiée que sur base des études randomisées de phase 3. BOLERO-2 (tableau I) (16, 17) est un essai clinique pros-

TABLEAU I. MESSAGES CLÉS DE L'ÉTUDE BOLERO-2

- Amélioration de la survie médiane sans progression de 3,2 à 7,8 mois avec l'association évérolimus plus exémestane comparé à exémestane plus placebo dans le traitement du cancer du sein exprimant les récepteurs aux oestrogènes HER2 négatifs dans le traitement d'une maladie avancée résistante aux inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase.
- Bénéfice similaire dans tous les sous-groupes cliniques pré-spécifiés.
- Effet secondaire le plus fréquent : la stomatite.
- Effet secondaire médicalement le plus important : la pneumonie interstitielle non infectieuse.
- Effets secondaires gérables : importance de l'éducation du patient et de l'utilisation des recommandations d'interruption de traitement et/ou de modification de dose.

pectif de phase 3 comparant évérolimus 10 mg par jour et exémestane 25 mg par jour à un placebo et exémestane 25 mg par jour chez 724 patientes qui ont préalablement reçu un traitement à base d'un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase soit comme traitement adjuvant, soit pour une maladie avancée. Cette étude a montré le pronostic extrêmement médiocre des patientes qui reçoivent une hormonothérapie anti-tumorale seule. La survie sans progression est uniquement de 3,2 mois dans le bras contrôle. La médiane de survie sans progression est plus que doublée chez les patientes qui ont reçu l'évérolimus (7,8 mois) (17). Cette amélioration spectaculaire de la survie sans progression a été observée dans tous les sous-groupes préalablement définis et est ainsi indépendante, entre autres, de l'âge, de la race, de l'état de performance, du taux de récepteurs à la progestérone, de l'utilisation préalable de chimiothérapie pour maladie avancée, de l'utilisation préalable également d'autres hormonothérapies anti-tumorales que les inhibiteurs de l'aromatase, de la présence de lésions viscérales, d'une dissémination limitée au niveau des os ou de la sensibilité à l'hormonothérapie anti-tumorale antérieure (17).

Le bénéfice absolu est évidemment moins prononcé dans les sous-groupes à pronostic moins favorable, mais le bénéfice relatif est similaire dans tous les sous-groupes :

1) Pour les patientes avec atteinte viscérale, de pronostic plus péjoratif, qui représentaient 56 % des patientes dans l'étude, la médiane de survie sans progression est augmentée de 2,8 à 6,8 mois (18).

2) Pour les patientes sans atteinte viscérale, ce bénéfice passe de 4,21 à 9,86 mois (17).

3) Pour les patientes avec une dissémination osseuse exclusive, le bénéfice passe de 5,29 à 12,88 mois (17).

4) Dans le sous-groupe des patientes qui ont eu uniquement une hormonothérapie adjuvante, mais pas encore de traitement systémique pour maladie localement avancée ou métastatique, la médiane de survie sans progression passe de 4,17 à 11,7 mois si l'on ajoute le traitement par évérolimus à l'exémestane (17). Le bénéfice absolu est particulièrement prononcé dans ce sous-groupe et suggère qu'il faut utiliser l'évérolimus le plus tôt possible dès que les critères d'inclusion de BOLERO-2 sont remplis, car il s'agit des patientes qui bénéficient le plus en valeur absolue du traitement.

5) Les patientes âgées bénéficient également du traitement avec un profil de toxicité similaire (19).

Les résultats concernant la survie globale viennent récemment d'être présentés (20) et ne montrent pas de différence statistiquement significative. La médiane de survie est supérieure de 4 mois dans le bras évérolimus plus exémestane, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Malheureusement, la puissance statistique de l'étude BOLERO 2 permettait uniquement de détecter une différence en termes de survie de 8 mois. Tenant compte que l'amélioration de la médiane de survie sans progression était d'un peu plus de 4 mois et que la survie après progression était de l'ordre de 2 ans, l'objectif de déceler une amélioration de survie de 8 mois paraît *a posteriori* irréaliste.

Une recherche intensive pour identifier des biomarqueurs qui permettent de sélectionner les patientes qui bénéficient le plus du traitement par évérolimus est en cours (21, 22). Toutefois, à ce stade, aucun de ces biomarqueurs ne peut être utilisé en routine. Jusqu'à preuve du contraire, il est impossible de prédire les patientes qui ne bénéficient pas de l'ajout de l'évérolimus au traitement par exémestane.

#### EVÉROLIMUS ET EXÉMESTANE : EFFETS SECONDAIRES ACCRUS

Comme il faut s'y attendre, on observe davantage d'effets secondaires avec le traitement combiné d'autant que le temps d'exposition aux médicaments est plus que doublé comparé à l'exposition dans le bras contrôle (17) (tableau II). Les effets secondaires les plus fréquents sont les atteintes épithéliales et cutanées (stomatite, rash), les atteintes pulmonaires (pneumopathies non infectieuses), les

TABLEAU II. LES EFFETS SECONDAIRES

	Évérolimus Exémestane Tout grade	Évérolimus Exémestane Grades 3 + 4	Placebo Exémestane Tout grade	Placebo Exémestane Grades 3 + 4
<b>Effets secondaires les plus courants :</b>				
- Stomatite	59%	8%	12%	< 1%
- Eruption cutanée	39%	1%	7%	0%
- Fatigue	37%	4%	27%	1%
- Hyperglycémie	13%	4%	2%	< 1%
<b>Effets secondaires médicalement les plus importants :</b>				
Pneumopathie interstitielle	16%	3%	0%	0%

dysfonctions métaboliques (hyperglycémie), la fatigue et l'immunosuppression (infections). Il est important d'insister sur le fait que la qualité de vie est maintenue dans le bras de traitement avec évérolimus indiquant que les effets secondaires sont compensés par un meilleur effet anti-tumoral (23). Les effets indésirables sont habituellement réversibles, mais il faut, en fonction de la sévérité, interrompre le traitement et/ou modifier la dose d'évérolimus. Il est donc extrêmement important que la patiente soit au courant des effets secondaires les plus courants et qu'elle soit rapidement prise en charge pour que soient appliquées les recommandations d'interruption de traitement ou d'adaptation de dose.

#### STOMATITE

Dans notre centre, dès que les patientes développent une stomatite, nous débutons des bains de bouche à base de corticostéroïdes et d'analgésiques. Nous proposons, pour des douleurs plus importantes, des séances de laser qui, habituellement, ont un effet immédiat sur la sévérité de la douleur. Si les lésions sont plus étendues et, en particulier, si les lésions interfèrent avec les possibilités de manger ou de boire ou lorsqu'il existe un impact important sur la qualité de vie, le traitement est interrompu jusqu'à résolution des symptômes. Souvent, lorsque l'on reprend le traitement, même sans réduire la dose, les symptômes, s'il y a récurrence, sont beaucoup moins sévères et on arrive à poursuivre avec la dose de 10 mg. Toutefois, de temps à autre, des symptômes plus importants réapparaissent et, après une nouvelle interruption, il est indiqué de réduire la dose d'évérolimus à 5 mg.

#### PNEUMOPATHIE NON INFECTIEUSE

Dès que la patiente développe de la toux, il faut être extrêmement vigilant, car il peut s'agir du premier symptôme associé à une pneumopathie interstitielle. Contrairement à la stomatite qui apparaît habituellement au premier mois et surtout après 15 jours de traitement, la pneumopathie interstitielle peut arriver à tout moment lors du traitement par évérolimus. Les symptômes plus importants qui s'ajoutent à la toux sont habituellement d'abord la dyspnée, puis une fatigue plus intense et/ou de la fièvre. Dès que la pneumopathie interstitielle devient symptomatique, il faut envisager l'interruption temporaire du traitement :

1) Après résolution complète, il faut tenter de reprendre le traitement par évérolimus en diminuant toujours la dose à 5 mg.

2) En cas de symptômes plus sévères, une corticothérapie permet habituellement d'obtenir rapidement une amélioration de la situation clinique et doit être maintenue pendant 4 semaines.

3) Dans certains cas de pneumopathie interstitielle très sévère, il peut être difficile d'envisager la reprise du traitement par évérolimus.

4) Parfois, lors des bilans radiologiques, on découvre un syndrome interstitiel sans symptôme. Dans ce cas, le traitement par évérolimus peut être poursuivi tout en suivant cliniquement la patiente de très près afin de réagir dans les meilleurs délais si des symptômes apparaissent.

#### RASH

C'est un effet de classe typique des inhibiteurs mTOR. Les lésions sont de type dermatite acnéiforme, mais dans des zones différentes de l'acné comme les extrémités supérieures et le cou. Ce rash survient rapidement, comme la

stomatite, mais est le plus souvent résolu sans traitement particulier.

#### DYSFONCTION MÉTABOLIQUE

Il convient d'être vigilant surtout si les patientes présentent déjà, avant de débiter le traitement, une pathologie sous-jacente à risque comme le diabète ou une hypercholestérolémie.

50 % des hyperglycémies surviennent dans les 6 premières semaines. Il faut donc être vigilant et, pour les patientes qui ont déjà une perturbation de la glycémie, le traitement par évérolimus ne peut commencer que si le diabète est équilibré. Le même principe s'applique pour l'hyperlipidémie (24).

### ÉVÉROLIMUS ET CANCER DU SEIN HER2 NÉGATIF

#### 1) PLACE DE L'ÉVÉROLIMUS EN ADJUVANT

Vu l'impact positif de l'étude BOLERO-2 sur la survie médiane sans progression, une question-clé est évidemment de savoir si l'utilisation, dès le diagnostic dans le cadre du traitement adjuvant, permet de guérir plus de patientes. Deux études sont actuellement en cours qui évaluent l'impact potentiel de l'évérolimus dans le traitement adjuvant du cancer du sein exprimant les récepteurs aux oestrogènes sans surexpression du HER2 (25, 26).

*Première étude* : En Europe, le groupe Unicancer a débuté, en France, une large étude prospective randomisée comparant l'évérolimus à un placebo : l'objectif est de recruter 2.010 patientes pré- ou post-ménopausées souffrant d'un cancer du sein exprimant les récepteurs aux oestrogènes sans surexpression du HER2 avec au moins 4 ganglions infiltrés au moment du diagnostic. Ces patientes doivent être sans nouvel événement oncologique deux à trois ans après le début du traitement adjuvant. C'est uniquement avec ce recul et en l'absence de récurrence, que les patientes peuvent être incluses dans l'étude où, pendant deux ans, en plus du traitement par tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase, elles reçoivent soit de l'évérolimus 10 mg par jour, soit un placebo. Le critère principal de cette étude sera la survie sans maladie deux ans après la randomisation.

*Deuxième étude* : Une étude de phase 3 randomisée avec contrôle par placebo est organisée aux Etats-Unis par le SWOG et le NSABP. L'évérolimus - ou le placebo - est donné pour une durée d'un an et, cela, dès le début, en associa-

tion avec une hormonothérapie standard. 3.500 patientes à haut risque vont être incluses dans cet essai. Dans l'étude américaine, toutes les patientes doivent recevoir une chimiothérapie en adjuvant ou en néoadjuvant préalablement à l'entrée dans l'étude. L'objectif principal est la survie sans maladie invasive.

Ces deux études évaluent l'évérolimus pour la première fois en adjuvant dans ces types de cancers du sein. Nous n'avons pas encore de données concernant le profil de toxicité et le taux d'acceptation de ce type de traitement dans un contexte adjuvant. Néanmoins, il faut se rappeler que, pour le traitement néoadjuvant dans l'étude de phase 2, deux fois plus de patientes ont arrêté prématurément le traitement expérimental alors que la durée de traitement n'était que de 4 mois (18,8% vs 9,1%) (14). Si un nombre important de patientes abandonnent précocement le traitement ou, pire, si éventuellement certaines patientes abandonnent non seulement l'évérolimus, mais également le traitement anti-hormonal standard, ceci risque évidemment d'avoir un impact important sur les résultats de cette étude.

#### 2) PLACE DU TRAITEMENT COMBINÉ EN PREMIÈRE LIGNE MÉTASTATIQUE

L'étude BOLERO-4 est une étude non randomisée de phase 2 qui va évaluer l'efficacité du traitement par évérolimus 10 mg par jour en combinaison avec le létrozole 2,5 mg par jour chez des patientes qui, préalablement, n'ont pas reçu de traitement anti-hormonal pour maladie avancée (27). Dans cette étude, lors de la progression, l'évérolimus, le traitement ciblé, est poursuivi et on change uniquement le traitement anti-hormonal. Ce type de stratégie est actuellement utilisé dans le cancer du sein HER2 positif où le traitement ciblé par trastuzumab est poursuivi avec plusieurs lignes successives de chimiothérapie. Alternativement, il pourrait être intéressant de changer le type de médicament, mais de maintenir un agent qui agit au niveau de la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR. L'étude BELLE-3 va évaluer, chez des patientes qui rechutent après traitement par évérolimus et exemestane, un traitement à base de fulvestrant avec ou sans BKM120, un inhibiteur PI3K (28). Nous utilisons, par exemple, ce type d'approche dans le cancer du côlon métastatique où nous poursuivons avec plusieurs lignes de traitement anti-angiogénique en association avec la chimiothérapie, tout en changeant le type de traitement anti-angiogénique (29).

### 3) ÉVÉROLIMUS SEUL OU EN ASSOCIATION

L'étude BOLERO-6, une étude de phase 2, randomise les patientes qui ont des caractéristiques similaires aux patientes incluses dans BOLERO-2, entre évérolimus plus exémestane, évérolimus seul ou chimiothérapie orale à base de capécitabine. L'objectif principal est de comparer évérolimus et exémestane à exémestane seul. La question qui intéresse probablement le plus le clinicien est de savoir comment l'association se comporte par rapport à une chimiothérapie orale. La tolérance de l'exémestane chez les patientes prétraitées par hormonothérapie est habituellement extrêmement bonne et comme le coût est également assez faible, l'enthousiasme par rapport au bras avec évérolimus en monothérapie est limité. Toutefois, sur base scientifique, la question est extrêmement importante et, par ailleurs, il faut bien rappeler que, dans le cancer du rein par exemple, l'évérolimus est utilisé en monothérapie. Par ailleurs, des données préliminaires indiquent clairement que, dans le cancer du sein, l'évérolimus a une activité en monothérapie (13).

#### ÉVÉROLIMUS ET CANCER DU SEIN HER2 POSITIF

Dans le cadre du programme BOLERO, deux études importantes, BOLERO-1 et BOLERO-3, évaluent également la place de l'évérolimus dans le traitement du cancer du sein HER2 positif. Des études de phase 1 et 2 ont déjà montré des résultats prometteurs de l'évérolimus en combinaison avec d'autres médicaments, soit le trastuzumab seul, soit le trastuzumab et une chimiothérapie (paclitaxel ou vinorelbine) dans le traitement du cancer du sein HER2 positif (30-33).

L'étude BOLERO-3 (34) (tableau III) est une étude de phase 3 randomisée, avec un placebo, en double aveugle, comparant trastuzumab et vinorelbine hebdomadaire avec soit évérolimus à la dose de 5 mg par jour, soit un placebo. Au total, 569 patientes avec cancer du sein avancé

TABLEAU III. MESSAGES CLÉS DE L'ÉTUDE BOLERO-3

- Amélioration significative de la médiane de survie sans progression avec l'association trastuzumab, vinorelbine + évérolimus comparé à trastuzumab, vinorelbine + placebo.
- Bénéfice absolu uniquement de 5 semaines indiquant l'importance d'identifier les sous-groupes de patientes qui bénéficient le plus.
- Bénéfice plus prononcé dans le traitement des cancers du sein HER2 positif qui n'expriment pas les récepteurs aux oestrogènes.

ayant préalablement reçu au moins un traitement par trastuzumab et taxane ont été incluses dans cette étude. L'étude BOLERO-3 est une étude positive pour l'objectif principal, la survie sans progression. En effet, la médiane de la survie sans progression augmente de 5,78 à 7 mois dans le bras expérimental. Certaines toxicités sont plus fréquentes dans le bras expérimental, en particulier, la stomatite et le risque de neutropénie fébrile. C'est, par ailleurs, à cause de la stomatite que l'étude de phase 1-2 a conclu que la dose d'évérolimus à utiliser pour un protocole de phase 3 est de 5 mg alors que le blocage optimal de la voie de signalisation mTOR est obtenu avec une dose de 10 mg (33). Une analyse de sous-groupes révèle que le bénéfice avec évérolimus est plus prononcé chez les patientes qui ont préalablement reçu du trastuzumab en adjuvant ou en néoadjuvant, qui ne présentent pas une infiltration viscérale ou dont la maladie n'exprime pas les récepteurs aux oestrogènes. Le taux de réponse et le taux de bénéfice clinique n'ont pas pu être améliorés en ajoutant l'évérolimus dans l'étude BOLERO-3. Cependant, d'une manière intéressante, concernant la survie, 36,3% des patientes sont décédées dans le bras évérolimus comparé à 41,1% dans le bras placebo. Cette différence n'est pas statistiquement significative. Il faudra attendre l'analyse finale pour savoir si cette tendance se traduira par un avantage de survie significatif lorsque l'on ajoute l'évérolimus au traitement standard. Comme le bénéfice absolu en termes de survie sans progression n'est que de cinq semaines pour les patientes recevant de l'évérolimus, il est important de tenter de trouver des biomarqueurs qui permettent d'identifier des patientes qui en bénéficient le plus. L'analyse préliminaire des biomarqueurs a été présentée à l'European Cancer Conference à Amsterdam en septembre 2013 (35). Lorsque les cellules tumorales expriment faiblement le gène suppresseur de tumeur PTEN ou intensément le pS6, le bénéfice absolu est respectivement de 4 et de 3 mois en gain de survie sans progression si l'on ajoute l'évérolimus au trastuzumab et à la vinorelbine. Ces marqueurs sont des indicateurs d'activation de la voie de signalisation PI3K-AKT- mTOR. Ces résultats doivent évidemment être validés sur d'autres cohortes de patientes avant que l'on puisse s'en servir pour identifier les patientes qui bénéficient le plus d'un traitement par évérolimus.

D'autres résultats importants pour les cancers du sein HER2 positif sont attendus en 2014. Les résultats de l'étude BOLERO-1 concernant la

survie sans progression seront présentés. Dans cette étude, les patientes n'ont pas été préalablement traitées pour maladie avancée. Elles reçoivent du trastuzumab, du paclitaxel et soit de l'évérolimus à la dose de 10 mg par jour, soit un placebo (36). Il faut espérer que le bénéfice absolu soit plus prononcé chez des patientes moins lourdement prétraitées que ce que nous avons observé dans l'étude BOLERO-3.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES (tableau IV)

Pendant de nombreuses années, nous n'avons pas réellement observé de progrès majeurs dans le traitement du cancer du sein exprimant les récepteurs aux oestrogènes sans surexpression du HER2. Le bénéfice observé dans l'étude BOLERO-2 en termes d'amélioration de la médiane de survie sans progression est d'autant plus spectaculaire. En plus, d'autres molécules ciblées sont en voie de développement soit visant la même voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR, soit visant d'autres cibles thérapeutiques. Il faudra évidemment attendre les études de phase 3 afin de confirmer les résultats prometteurs observés. Sur base de l'étude BOLERO-2, nous venons d'obtenir le remboursement en Belgique de l'association évérolimus + exemestane qui représente une nouvelle option thérapeutique importante pour la majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant le récepteur aux oestrogènes sans surexpression du HER2 et souffrant d'une maladie métastatique. Il est important de souligner que les effets secondaires sont plus fréquents, mais les recommandations d'inter-

ruption de traitement et d'adaptation de doses existent pour les gérer avec succès. De plus, malgré les effets indésirables, la qualité de vie est au moins maintenue indiquant que ces effets secondaires sont largement compensés par un meilleur effet anti-tumoral.

L'étape suivante est l'évaluation du traitement en adjuvant, si l'on ajoute l'évérolimus à l'hormonothérapie anti-tumorale standard, afin d'augmenter le taux de guérison de patientes atteintes d'un cancer du sein exprimant les récepteurs aux oestrogènes sans surexpression du HER2 avec un risque élevé de rechute. Toutefois, nous devons patienter pendant plusieurs années encore, car les études de ce type ne viennent que de commencer. Il sera également intéressant de voir comment est accepté ce traitement en adjuvant en raison des effets secondaires plus importants que ceux que l'on observe avec une hormonothérapie anti-tumorale seule.

## BIBLIOGRAPHIE

- Desreux J, Gaspard U, Bleret V, et al.— Le cancer du sein en Belgique : pourquoi sommes-nous les premiers en Europe ? *Rev Med Liege*, 2011, **66**, 231-237.
- Cardoso F, Costa A, Norton L, et al.— 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast*, 2012, **21**, 242-252.
- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, et al.— Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012, **23** Suppl 7, vii11-vii19.
- [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf), NCCN Clinical Practice Guidelines : *Breast Cancer* v3, 2014, consulté le 17/5/2014
- Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al.— Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 1664-1670.
- Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al.— Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA) : a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2013, **14**, 989-998.
- Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI.— Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer*, 2004, **90** Suppl 1, S2-S6.
- Gennigens C, Sautois B, Jerusalem G.— Evérolimus (RAD001/Afinitor®) dans le traitement du cancer du rein métastatique. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 212-216.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.— Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *New England J Med*, 2011, **364**, 514-523.

TABLEAU IV. QUESTIONS CLÉS PAR RAPPORT AUX ÉTUDES CLINIQUES EN COURS

- Quel est le rôle de l'évérolimus dans le traitement de première ligne des cancers du sein avancés exprimant les récepteurs aux oestrogènes sans surexpression du HER2 chez des patientes qui n'ont pas été préalablement exposées à un traitement anti-hormonal ?
- Faut-il poursuivre avec l'évérolimus après avoir observé une progression de la maladie sous ce traitement soit lors de la prochaine ligne de traitement, soit ultérieurement ? Est-il plus intéressant d'utiliser un autre médicament ciblant la voie de signalisation PI3-AKT-mTOR ou faut-il totalement changer de stratégie thérapeutique ?
- L'évérolimus joue-t-il un rôle dans le traitement adjuvant du cancer du sein exprimant les récepteurs aux oestrogènes sans surexpression du HER2 chez des patientes à haut risque de rechute ?
- Va-t-on observer une amélioration de la survie globale dans l'étude BOLERO-3 (cancers du sein HER2 positifs) ?
- Le bénéfice absolu en termes de survie sans progression sera-t-il supérieur dans l'étude BOLERO-1 où l'on évalue l'évérolimus en association avec le trastuzumab et le paclitaxel chez des patientes moins lourdement pré-traitées pour un cancer du sein surexprimant le HER2 ?

10. Arrêté Ministériel du 16/7/2013. *Moniteur belge du 19/7/13*, 2013, 45449-45480.
11. Yamnik RL, Holz MK.— mTOR/S6K1 and MAPK/RSK signaling pathways coordinately regulate estrogen receptor alpha serine 167 phosphorylation. *FEBS Lett*, 2010, **584**, 124-128.
12. Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, et al.— S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. *J Biol Chem*, 2009, **284**, 6361-6369.
13. Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, et al.— Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer : NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 4536-4541.
14. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al.— Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 2630-2637.
15. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al.— Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors : a GINECO study. *J Clin Oncol*, 2012, **30**, 2718-2724.
16. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al.— Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 520-529.
17. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al.— Everolimus Plus Exemestane in Postmenopausal Patients with HR(+) Breast Cancer : BOLERO-2 Final Progression-Free Survival Analysis. *Adv Ther*, 2013, **30**, 870-884.
18. Campone M, Bachelot T, Gnant M, et al.— Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer : subgroup analysis from the BOLERO-2 study. *Eur J Cancer*, 2013, **49**, 2621-2632.
19. Pritchard KI, Burris HA, III, Ito Y, et al.— Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer*, 2013, **13**, 421-432.
20. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al.— Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC) : overall survival results from BOLERO-2. *Eur J Cancer*, 2014, **50**, Suppl 3, S1.
21. Treilleux I, Arnedos M, Cropet C, et al.— Predictive markers of everolimus efficacy in hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) : final results of the TAMRAD trial translational study. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, Suppl 15, abst 510.
22. Hortobagyi GN, Piccart-Gebhart MJ, Rugo HS, et al.— Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer : Results from BOLERO-2. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, Suppl 15, abst LBA509.
23. Burris HA, III, Lebrun F, Rugo HS, et al.— Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer*, 2013, **119**, 1908-1915.
24. Aapro M, Andre F, Blackwell K, et al.— Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer. *Ann Oncol*, 2014, **25**, 763-773.
25. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01805271?term=NCT01805271&rank=1> Consulté le 13/05/2014.
26. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01674140?term=NCT01674140&rank=1> Consulté le 13/05/2014.
27. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01698918?term=NCT01698918&rank=1> Consulté le 13/05/2014.
28. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01633060?term=NCT01633060&rank=1> Consulté le 13/05/2014.
29. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al.— Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*, 2012, **30**, 3499-3506.
30. Morrow PK, Wulf GM, Ensor J, et al.— Phase II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 3126-3132.
31. Andre F, Campone M, O'Regan R, et al.— Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 5110-5115.
32. Hurvitz SA, Dalenc F, Campone M, et al.— A phase 2 study of everolimus combined with trastuzumab and paclitaxel in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer that progressed during prior trastuzumab and taxane therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, **141**, 437-446.
33. Jerusalem G, Fasolo A, Dieras V, et al.— Phase I trial of oral mTOR inhibitor everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in pre-treated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, **125**, 447-455.
34. Andre F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al.— Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, **15**, 580-591.
35. Jerusalem G, Andre F, Chen D, et al.— Evaluation of everolimus (EVE) in HER2+ advanced breast cancer (BC) with activated PI3K/mTOR pathway: exploratory biomarker observations from the BOLERO-3 trial. *Eur J Cancer*, 2013, **49**, PS8.
36. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00876395?term=NCT00876395&rank=1> Consulté le 13/05/2014.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G. Jerusalem, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, Belgique.  
Email : g.jerusalem@chu.ulg.ac.be