

Nouvelles stratégies thérapeutiques dans les cancers mammaire et tubo-ovarien de stade avancé

Drs ASTERIA NIKOLOPOULOU^{a*}, ILIANNA GALLI-VAREIA^{b*}, ATHINA STRAVODIMOU^b, APOSTOLOS SARIVALASIS^{b*} et KHALIL ZAMAN^{b*}

Rev Med Suisse 2019; 15: 1027-31

Les nouvelles thérapies ciblées modifient les stratégies thérapeutiques des cancers du sein et tubo-ovarien de stade avancé. La chimiothérapie et l'hormonothérapie restent les pierres angulaires du traitement du cancer du sein. Les inhibiteurs de CDK4/6, de mTOR et de PI3K sont associés à l'hormonothérapie pour augmenter son efficacité. Les inhibiteurs de la PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) surpassent la chimiothérapie chez les porteuses de mutation *BRCA1/2*. L'immunothérapie arrive dans le traitement des cancers triple négatifs avec des résultats très prometteurs. Pour le cancer tubo-ovarien, le concept «platine-sensible» est relativisé depuis l'arrivée du traitement anti-angiogénique et des inhibiteurs de la PARP qui prolongent la durée de contrôle de la maladie non seulement chez les patientes avec mutation de *BRCA1/2*, mais également chez les autres.

New therapeutic strategies in advanced stage breast and tubo-ovarian cancers

New targeted therapies modify therapeutic strategies for advanced stage breast and tubo-ovarian cancers. Chemotherapy and endocrine therapy remain the cornerstones of breast cancer treatment. Inhibitors of CDK4/6, mTOR and PI3K are associated with endocrine therapy to increase its effectiveness. PARP inhibitors outperform chemotherapy in BRCA1/2 mutation carriers. Immunotherapy integrates into the treatment of triple-negative cancers with very promising results. For tubo-ovarian cancers, the concept of «platinum-sensitive» has been tempered since the arrival of antiangiogenic treatment and PARP inhibitors that prolong the disease control not only in patients with BRCA1/2 mutation, but also in others.

INTRODUCTION

Avec environ 6000 nouveaux cas et 1400 décès par année en Suisse, le cancer mammaire demeure la première cause de malignité mais également de mortalité due au cancer chez la femme. Le cancer tubo-ovarien est moins fréquent avec chaque année environ 580 femmes touchées. Toutefois en raison de son stade souvent d'emblée avancé, il occasionne un taux de mortalité s'élevant à 75% et le taux de survie à cinq ans

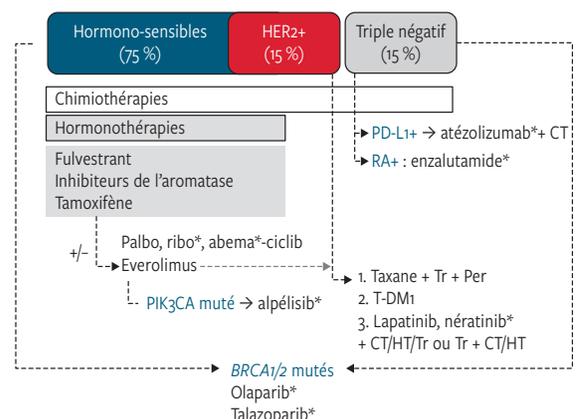
est de 40%. Grâce à la connaissance de la biologie tumorale, des thérapies ciblées sont venues enrichir les options de prise en charge et offrir un meilleur contrôle de ces maladies. Nous décrivons dans cet article les dernières stratégies thérapeutiques intégrant ces nouvelles thérapies.

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

Grâce au dépistage et aux traitements adjuvants, la mortalité due au carcinome mammaire diminue progressivement depuis les années 90. Néanmoins, malgré ce gain, plus d'une patiente sur cinq présente d'emblée ou dans un second temps une maladie métastatique (mBC) à l'issue fatale. Bien que la chimiothérapie et l'hormonothérapie restent les pierres angulaires du traitement de la mBC, les thérapies ciblées jouent un rôle croissant. La stratégie thérapeutique se base tout d'abord sur la classification des carcinomes mammaires en trois sous-types biologiques, c'est-à-dire les cancers hormono-sensibles, HER2 positifs et triple négatifs (TN, c'est-à-dire n'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni HER2) (figure 1). Chacun de ces sous-types est supposé répondre ou résister à certains traitements sur la base des études pré-cliniques et cliniques. Dans certains cas, il est possible de sélectionner plus précisément les patientes les plus à même de répondre à un traitement spécifique grâce à l'expression de la cible ou d'un biomarqueur. Ces derniers peuvent être

FIG 1 Stratégies thérapeutiques pour les cancers du sein métastatiques

CT: chimiothérapie; HT: hormonothérapie; Per: pertuzumab; RA: récepteurs aux androgènes; Tr: trastuzumab; *: non enregistrés ou remboursés en Suisse, pour l'instant.



^a Service d'oncologie médicale, Hôpital Riviera Chablais, Avenue de la Prairie 3, 1800 Vevey, ^b Service d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne

asteria.nikolopoulou@hopitalrivierachablais.ch | ilianna.galli-vareia@chuv.ch
athina.stravodimou@chuv.ch | apostolos.sarivalasis@chuv.ch
khalil.zaman@chuv.ch

* Ces 4 auteurs ont participé de manière égale à la rédaction de l'article.

indépendants des trois sous-types tumoraux ou se limiter à certains sous-types uniquement.

Cancers mammaires hormono-sensibles

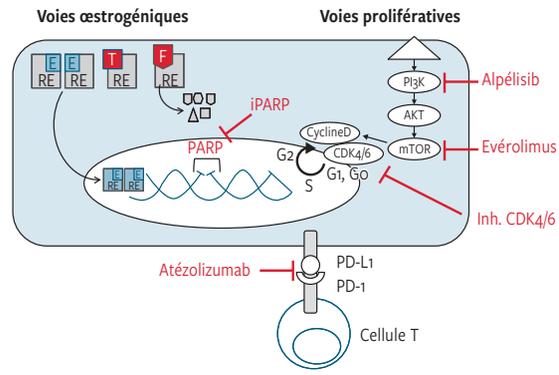
La vaste majorité des carcinomes mammaires (70-80%) expriment des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou à la progestérone (RP). Chez les patientes concernées, l'hormonothérapie par tamoxifène (modulateur sélectif des RE), le fulvestrant (dégradeur du RE) et les inhibiteurs de l'aromatase (IA, inhibant la synthèse périphérique des œstrogènes), peuvent contrôler la maladie durant des mois, voire des années (figure 2). Néanmoins le bénéfice est variable selon les patientes, puisque la médiane de survie sans progression (mPFS) est de 8 à 14 mois en première ligne et 3-6 mois en 2^e ligne métastatique. Le fulvestrant, donné à la dose de 500 mg, s'est avéré plus efficace que les IA en cas d'atteinte non viscérale avec une survie médiane sans progression de 22,3 versus 13,8 mois, en première ligne métastatique.¹

Les études précliniques ont révélé la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR/Cycline D comme la plus impliquée dans la résistance innée ou acquise à l'hormonothérapie (figure 2). De là, ont progressivement émergé des thérapies ciblées, capables d'amplifier l'efficacité des hormonothérapies. Le premier a été l'évérolimus, un inhibiteur de mTOR, qui, en association avec un IA a permis de plus que doubler la survie médiane sans progression en 2^e ligne (2,8 versus 6,9 mois).² Cette substance nécessite toutefois une surveillance attentive en raison de ses éventuels effets adverses tels que stomatite, cytopénies, pneumonite, hyperglycémie et fatigue, nécessitant des adaptations de dose. Malgré la connaissance de la cible et une recherche approfondie, aucun biomarqueur pouvant prédire la réponse ou non à l'évérolimus n'a pu être mis en évidence. L'évérolimus a été également démontré comme pouvant inverser la résistance au trastuzumab dans les cancers HER2 positifs hormonorésistants.

Plus récemment, les inhibiteurs de CDK4/6 (iCDK4/6, palbociclib, ribociclib et abémaciclib) interagissant avec la cycline D1 et régulant le cycle cellulaire, se sont révélés comme une option majeure en association à l'hormonothérapie. D'efficacité similaire à l'évérolimus, la tolérance clinique est clairement meilleure, propulsant ces substances devant l'inhibiteur mTOR. Comparés à l'hormonothérapie seule, la survie médiane sans progression passe de 15 à 25 mois en première ligne et de 4-9 à 9-16 mois en 2^e ligne. Là aussi, aucun biomarqueur n'a pu être mis en évidence.³

Le développement de l'inhibition de PI3K (iPI3K), initialement la plus prometteuse des cibles, a été plus laborieux notamment en raison du rôle de PI3K dans diverses fonctions physiologiques. Plusieurs grandes études de phase 3 ont échoué notamment en raison d'une administration difficile liée à la toxicité. Finalement l'alpérisib, un inhibiteur sélectif de PI3K-p110 α , a pu atteindre l'objectif avec une tolérance adéquate et une amélioration de la survie médiane sans progression de 5,7 à 11 mois lors de son ajout à l'hormonothérapie de 2^e ligne.⁴ Cette fois-ci, un biomarqueur (la mutation du gène *PIK3CA* présente dans 40% des tumeurs hormono-sensibles) permet de sélectionner les patientes pouvant potentiellement bénéficier du traitement.

FIG 2 Mécanismes d'action des traitements
E: œstrogènes; F: fulvestrant; IA: inhibiteurs de l'aromatase; RE: récepteurs aux œstrogènes; T: tamoxifène.

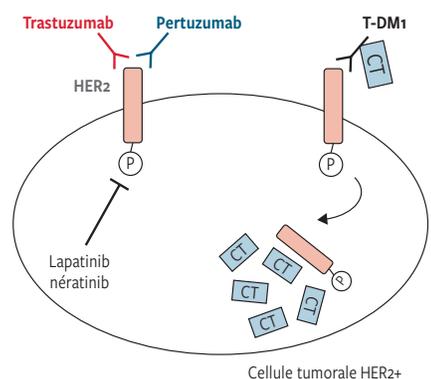


La voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR/Cycline D (figure 2) a donc offert trois familles de traitement pouvant être utilisées séquentiellement en association avec l'hormonothérapie: les iCDK4/6 en premier choix, puis l'évérolimus et en cas de mutation *PIK3CA*, l'alpérisib.

Cancers mammaires HER2 positifs

Quinze pour cent des tumeurs mammaires surexpriment la protéine HER2 (figure 3), rendant la maladie particulièrement agressive. En 2001, l'association de l'anticorps anti-HER2 trastuzumab à la chimiothérapie, donnée en 1^{re} ligne, a amélioré la survie médiane (mOS) des patientes de 20 à 25 mois. En 2011, l'ajout d'un 2^e anticorps anti-HER2, le pertuzumab, à la combinaison chimiothérapie-trastuzumab augmentait la survie médiane de 41 à plus de 56 mois.⁵ D'autres substances enrichissent également les options disponibles (figure 3). L'anticorps monoclonal conjugué, le T-DM1 a montré une amélioration de la survie médiane en 2^e ligne (29,9 vs 25,9 mois) par rapport au traitement de capécitabine et lapatinib, une combinaison de chimiothérapie et inhibiteur de tyrosine kinase (iTK) lié à HER2.⁶ A partir de la 3^e ligne, la poursuite du trastuzumab avec d'autres lignes de chimio- ou d'hormonothérapie ou le lapatinib, représentent des options

FIG 3 Traitements anti-HER2
CT: chimiothérapie fixée au trastuzumab.



pouvant permettre de continuer à contrôler la maladie tumorale. Le pronostic des patientes avec ce type de cancer, initialement sombre, est aujourd'hui parmi les meilleurs. La survie médiane, inférieure à 2 ans, approche dorénavant les 5 ans. D'autres anticorps anti-HER2 (margetuximab), chimiothérapies conjuguées au trastuzumab (DS-8201, SYD985) et iTK (nératinib, pyrotinib, tucatinib) sont en évaluation dans les études cliniques.

Cancers mammaires triple négatifs (TNBC)

Sans autre option thérapeutique que la chimiothérapie, les patientes avec un TNBC métastatique ont eu longtemps un pronostic particulièrement réservé avec une survie médiane de 12 à 15 mois. Ces dernières années, l'immunothérapie a permis d'offrir un contrôle durable du cancer chez certaines patientes souffrant de TNBC, surtout en première ligne et lorsque le tissu tumoral était préalablement infiltré par des lymphocytes (figure 2). Les résultats préliminaires d'une première étude de phase III randomisée (IMpassion130) a également révélé une amélioration significative de la survie médiane sans progression (5 versus 7,5 mois), voire de la survie médiane (15,5 versus 25 mois) lors de l'association atézolizumab, un inhibiteur du PD-L1 (*Programmed death ligand 1*) à la chimiothérapie de première ligne.⁷ Le bénéfice semble se limiter aux 40% des patientes dont la tumeur exprime PD-L1.

Les récepteurs aux androgènes (RA) sont exprimés par 32% des TNBC. Chez les patientes traitées par un inhibiteur du RA, l'enzalutamide, 20% ont obtenu un contrôle de leur maladie durant au moins 24 semaines.

Options indépendantes du sous-type tumoral

Cinq à 10% des patientes avec un cancer du sein présentent une mutation pathogène des gènes *BRCA1/2*. Chez ces patientes, les inhibiteurs de la PARP (iPARP), impliqués dans la réparation de l'ADN, se sont révélés supérieurs à la chimiothérapie standard en termes de taux de réponse, de survie médiane sans progression et de tolérance.⁸

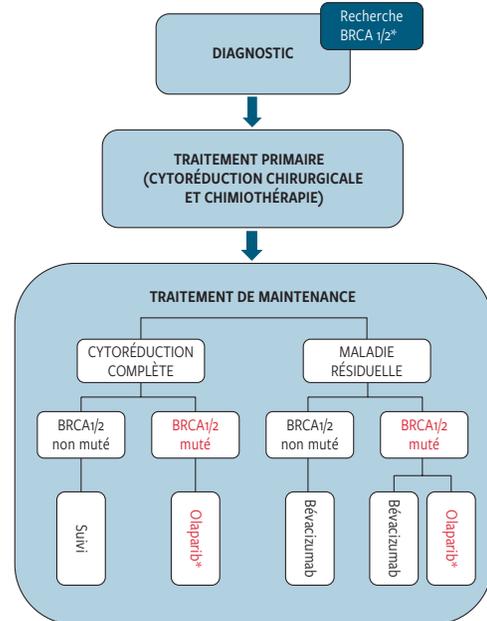
CANCER TUBO-OVARIEN DE STADE AVANCÉ

Traitement primaire du cancer tubo-ovarien

Ce cancer est souvent diagnostiqué à un stade avancé. Lorsqu'il est réalisable, son traitement primaire consiste en une chirurgie de cytoréduction maximale visant à réséquer toute maladie visible au niveau abdominal. Le traitement est ensuite complété par 6 cycles de chimiothérapie adjuvante. Dans les cas où l'atteinte tumorale extensive ou alors l'état général de la patiente ne permettent pas la réalisation d'une chirurgie primaire optimale, le traitement débute par une chimiothérapie préopératoire. Une chirurgie d'intervalle idéalement après 3 cycles est réalisée, par la suite. Pour les patientes non opérables ou présentant un résidu tumoral macroscopique, un traitement anti-angiogénique par bévacizumab peut être considéré en maintenance avec une amélioration de la survie médiane sans progression (15,9 versus 10,5 mois) et de la survie médiane (39,4 versus 34,5 mois), selon l'étude ICON7.⁹ En dépit de ces stratégies multi-

FIG 4 Stratégie de traitement primaire du cancer tubo-ovarien

* Dépistage *BRCA1/2* pour tous les cancers ovariens non mucineux. Traitement par olaparib à considérer pour les carcinomes séreux et endométrioïdes ovariens de haut grade.



disciplinaires, la survie médiane des patientes atteintes d'un cancer tubo-ovarien avancé n'a jusque-là connu qu'une augmentation marginale.

Environ 20% des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire non mucineux présentent une mutation pathogène des gènes *BRCA1/2*. Les cellules mutées sont alors particulièrement sensibles aux iPARP, interagissant avec la réparation de l'ADN. L'efficacité des iPARP avait été montrée dans les lignes de traitement plus tardives. L'étude SOLO1, publiée récemment, a randomisé 391 patientes porteuses d'une mutation *BRCA 1/2* et atteintes d'un cancer ovarien de haut grade séreux ou endométrioïde, de stade avancé et ayant répondu à la chimiothérapie première, à recevoir olaparib ou un placebo.¹⁰ Soixante pour cent des patientes sous olaparib n'avaient pas progressé à 3 ans versus 26% dans le bras placebo. Ces résultats impressionnants impliquent que dorénavant, la détermination du statut des gènes *BRCA* devrait être proposée dès le diagnostic d'un cancer tubo-ovarien avancé afin de pouvoir offrir aux patientes concernées ce traitement (figure 4).

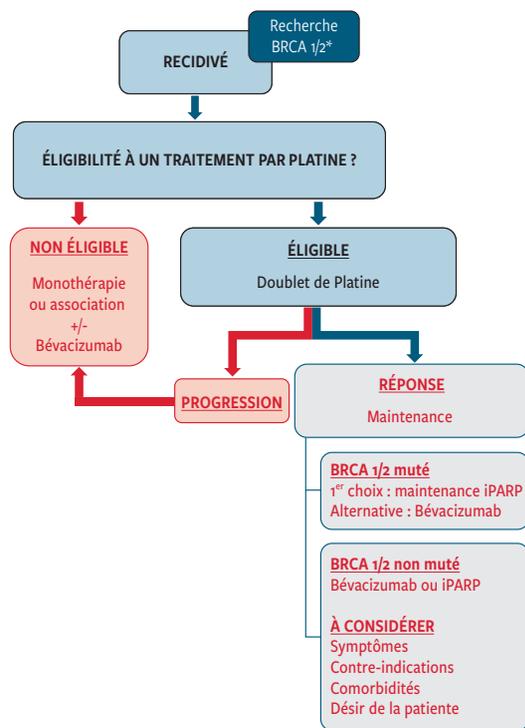
Cancer tubo-ovarien récidivant

Historiquement, la «sensibilité aux platines» définie par le délai entre la fin de la précédente chimiothérapie à base de platine et le moment de la rechute, définissait la prochaine ligne de traitement. Si le délai était au-delà de 6 à 12 mois, une combinaison à base de platine était préconisée et dans le cas contraire une autre monothérapie était proposée. Datant d'avant l'ère des traitements anti-angiogéniques ou des iPARP, ce concept a été remis en cause lors de la première conférence consensuelle européenne ESMO-ESGO pour le cancer de l'ovaire en 2018. Il a été proposé que tant qu'une

FIG 5

Stratégie de traitement du cancer tubo-ovarien récidivant

* Dépistage *BRCA1/2* à effectuer si pas précédemment fait pour tous les cancers ovariens non mucineux.



maladie n'est pas réfractaire aux sels de platine et qu'il n'existe pas de contre-indication, la réutilisation de cette option devrait être envisagée. En effet, environ 50% des cancers ovariens présentent un déficit du mécanisme de recombinaison homologue (HRD), altérant la capacité de réparation de l'ADN. Les cellules tumorales sont alors particulièrement sensibles aux agents alkylants, notamment les sels de platine, ainsi qu'aux iPARP tels que l'olaparib, le niraparib ou le rucaparib.¹¹⁻¹³ Certaines mutations des gènes codant pour les enzymes de réparation, tels que *BRCA1/2*, *RAD51*, *BRIP1* et *PALB2*, peuvent être détectées. Cependant, à ce jour, il n'existe pas de biomarqueur unique et validé pour la détermination d'un statut HRD de façon générale. Toutefois la sensibilité au traitement par platine semble capable de discriminer les tumeurs présentant un statut HRD. Ainsi, toute patiente qui a répondu à un traitement de platine, peut potentiellement bénéficier d'un traitement de maintenance par iPARP. La survie médiane sans progression est alors améliorée de 5,5 à 21 mois en cas de mutations germinales de *BRCA1/2* et de 3,9 à 9,3 mois, en l'absence de mutation. Devant l'ampleur de l'impact des iPARP, chez les patientes porteuses d'une mutation somatique ou germinale de *BRCA1/2* ces substances représentent le 1^{er} choix de traitement en maintenance.

L'efficacité des traitements anti-angiogéniques, tels le bévacizumab, semble indépendante de ce mécanisme. Le bévacizumab peut donc être proposé en maintenance indépendamment du statut mutationnel, lors d'une maladie réfractaire aux sels de platine, ainsi qu'en cas de contre-indication aux iPARP.

Pour les patientes non éligibles pour un traitement à base de platines, les monochimiothérapies parfois associées au bévacizumab restent le standard (figure 5).¹⁴

L'immunothérapie arrive actuellement comme une nouvelle option dont la place doit encore être définie. En effet, deux études de phase II combinant l'immunothérapie au bévacizumab ou à un iPARP ont rapporté un contrôle de la maladie de ≥ 24 semaines chez environ un tiers des patientes. Si ces résultats sont confirmés par les études de phase III, l'immunothérapie pourrait bientôt faire partie du traitement standard du cancer ovarien.

CONCLUSION

Les thérapies ciblées sont progressivement intégrées dans les stratégies thérapeutiques en combinaison ou en séquentiel aux traitements historiques suite à la démonstration de leur capacité à prolonger significativement le contrôle de la maladie (mPFS). Souvent le recul est encore trop court pour connaître exactement l'impact sur la survie globale de l'ensemble de la population traitée. Certains biomarqueurs permettent de sélectionner les patientes les plus à même de profiter du traitement, ceci est le cas pour les hormonothérapies, les anti-HER2, l'iPI3K, les iPARP et parfois de l'immunothérapie. Dans d'autres cas (iCDK4/6, mTOR ou le bévacizumab), même si la cible est connue, ni son expression ni d'autres biomarqueurs n'ont pu être démontrés comme utiles dans la sélection des patientes.

Conflit d'intérêts: Asteria Nikolopoulou: Participation à l'advisory board de Pfizer. Ilianna Galli-Vareia: L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Apostolos Sarivalasis: Participation à des advisory boards de Roche, Celgene et AstraZeneca; Soutien pour participation à des congrès internationaux par Pfizer, Amgen, Celgene, Roche et Novartis. Apostolos Sarivalasis: Participation à des advisory boards de Roche, Eisai, Pfizer et Novartis; Soutien pour participation à des congrès internationaux par Pfizer, Roche et Lilly. Khalil Zaman: Participation à des advisory boards de Novartis, Roche, Amgen, Celgene, AstraZeneca, Pfizer et Lilly; Soutien pour participation à des congrès internationaux par Roche, Celgene, AstraZeneca, Pfizer et Lilly; soutien sans restriction pour l'organisation de symposiums Novartis, Roche, Eisai, AstraZeneca, Pfizer, Lilly, Genomic Health et Pierre Fabre.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La chimiothérapie et l'hormonothérapie restent les pierres angulaires du traitement du cancer du sein métastatique
- L'association des inhibiteurs de CDK4/6, de PI3K et de mTOR, en 1^{re} ou 2^e ligne augmente significativement l'efficacité de l'hormonothérapie
- L'immunothérapie est une nouvelle option thérapeutique pour certains cancers du sein triple négatifs
- Les inhibiteurs du PARP sont particulièrement efficaces chez les patientes porteuses d'une mutation pathogène de *BRCA1/2* tant pour les cancers du sein que tubo-ovariens
- La réponse du cancer tubo-ovarien aux sels de platine est un facteur prédictif de la réponse aux inhibiteurs de PARP, indépendant du statut mutationnel *BRCA1/2*

- 1 Robertson JFR, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;17:1543-57.
- 2 Baselga J, et al. Everolimus in post-menopausal hormone-receptor positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
- 3 Petrelli F, Ghidni A, Pedersini R, et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2019; epub ahead of print.
- 4 André F, et al. Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: results from the phase III SOLAR-1 trial. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 8).
- 5 Swan S, et al. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel in HER2 positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
- 6 Diera V, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2 positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:732-42.
- 7 Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108-21.
- 8 Robson M, Goessl C, Domchek S. Olaparib for metastatic germline BRCA-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1792-3.
- 9 Perren T. A phase 3 trial of Bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96.
- 10 Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2495-505.
- 11 Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-84.
- 12 Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:2154-64.
- 13 Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-61.
- 14 Pujade Lauraine E, Hilpert F, Weber , et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8.