

ANTICORPS MONOCLONAUX ET CANCER DU SEIN

Actualités thérapeutiques

J. COLLIGNON (1), C. GENNIGENS (1), A. RORIVE (1), P. COUCKE (3), E. LIFRANGE (4), S. MAWEJA (5),
G. FILLET (2), G. JERUSALEM (1)

RÉSUMÉ : Le cancer du sein touche environ 9.500 femmes par an en Belgique. L'amélioration des connaissances concernant les mécanismes moléculaires intervenant dans la prolifération cellulaire a permis le développement de thérapeutiques ciblées. Des progrès importants ont ainsi été observés dans le traitement de certains sous-groupes de cancer. Une des premières validations de cette approche est le développement d'un anticorps anti-HER-2, le trastuzumab (Herceptin®). Il s'agit du premier anticorps monoclonal ciblant la partie extra-membranaire du récepteur HER-2 surexprimé dans 20 à 25 % des cancers du sein au diagnostic. Cette molécule est réservée aux tumeurs présentant une amplification du gène HER-2 prouvée par technique FISH ou aux tumeurs présentant une surexpression 3+ du récepteur déterminée en immunohistochimie. Le bénéfice du traitement a été démontré dans le traitement adjuvant et dans les situations métastatiques du cancer du sein HER-2 positif. Une autre thérapie ciblée validée dans le traitement du cancer du sein métastatique est le bévazumab (Avastin®), un anticorps monoclonal anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), inhibiteur de l'angiogenèse. Nous allons revoir la place actuelle de ces nouvelles drogues par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

MOTS-CLÉS : Cancer du sein - Anticorps monoclonaux - Trastuzumab - Bévazumab

INTRODUCTION

Le cancer du sein est un bel exemple de l'utilisation des thérapies ciblées (1). Le premier traitement ciblé et le plus ancien est bien sûr le tamoxifène utilisé depuis plusieurs décennies. Le tamoxifène bloque une cible spécifique, le récepteur des œstrogènes. Son efficacité est maintenant reconnue pour les tumeurs hormonosensibles, c'est-à-dire présentant un taux de récepteurs aux œstrogènes (ER) et/ou progestérone (PgR) supérieur à 10%.

Ces dernières années, des progrès importants ont été faits dans la connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans le cancer du sein. Des cibles moléculaires ont été reconnues pour leur rôle dans la transformation néoplas-

MONOCLONAL ANTIBODIES AND BREAST CANCER.

CURRENT THERAPEUTIC PROGRESS

SUMMARY : About 9.500 new breast cancers are diagnosed in Belgium every year. Improvement of our knowledge of altered molecular events leading to the proliferation of tumor cells has resulted in the development of targeted therapies in subgroups of cancers. One of the first validation of targeted therapy is the anti-HER-2 monoclonal antibody trastuzumab (Herceptin®) in patients with overexpression of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) occurring in 20 to 25 % of invasive breast carcinoma. Trastuzumab binds the extracellular juxtamembrane domain and is only active in tumor with HER2 gene amplification detected by fluorescence in situ hybridization (FISH). The results from randomized trials have rapidly lead to the approval of the drug in the metastatic and then in the adjuvant setting. Another targeted therapy, also approved in the treatment of breast cancer, is the monoclonal antibody bevacizumab with an anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) activity. We will review the benefit of these targeted therapies in breast cancer and their role in the treatment of breast cancer.

KEYWORDS : Breast cancer - Targeted therapy - Trastuzumab - Bevacizumab

que, l'inhibition de l'apoptose et la prolifération tumorale. Ces cibles moléculaires ont permis le développement des anticorps monoclonaux (2) et des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

L'identification de ces cibles a changé notre stratégie thérapeutique et a permis d'ajouter aux facteurs pronostiques classiques, des facteurs prédictifs de réponse à un traitement particulier et donc une meilleure sélection des patientes.

Une des premières validations de cette approche en pathologie mammaire est l'anti-HER-2 ou trastuzumab (3), seul anticorps monoclonal actuellement remboursé dans le traitement du cancer du sein en Belgique.

Nous citerons également le bévazumab, anti-VEGF dont l'activité est validée dans le cancer du sein métastatique mais pas encore remboursée dans notre pays.

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

FAMILLE EGFR

Le HER-2 fait partie de la famille des récepteurs EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) qui est impliquée dans la régulation de la

(1) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(2) Chef de Service, Service d'Hémo-Oncologie, CHU de Liège.

(3) Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(4) Chef de Service, Service de Sénologie, CHU de Liège.

(5) Chef de Clinique, Service de Chirurgie Abdominale, Glandes Endocrines et Transplantation, CHU de Liège.

prolifération et la survie des cellules (4). Il y a 4 récepteurs : EGFR/erbB1; HER-2/erbB2; HER-3/erbB3 et HER-4/erbB4. Ils possèdent un domaine extracellulaire, une région transmembranaire et un domaine intracellulaire avec une activité tyrosine kinase. L'activation de HER-2 entraîne l'initiation des mécanismes intracellulaires responsables de la prolifération et de la survie de la cellule tumorale.

Le HER-2, surexprimé dans 20 à 25 % des tumeurs du sein, est associé à un pronostic plus réservé et une réponse différente à certains agents de chimiothérapie ou d'hormonothérapie (5). La survie globale et la survie sans rechute sont réduites. Le taux de rechute métastatique est élevé en particulier au niveau pulmonaire, hépatique et cérébral.

L'immunohistochimie mesure la surexpression du récepteur et la technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) ou CISH (Chromogenic In Situ Hybridization) évalue l'amplification du gène (6).

Le développement du trastuzumab (Herceptin®), anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la partie extracellulaire de HER-2, a significativement amélioré le pronostic réservé de ces tumeurs. Le bénéfice du traitement (7) existe uniquement chez les patientes présentant une surexpression forte 3+ en immunohistochimie ou une amplification génique confirmée par la FISH.

Les études précliniques datent du début des années 90. Le trastuzumab bloque donc le récepteur HER-2 ce qui entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse; il induit également des mécanismes de cytotoxicité anticorps-dépendante (ADCC). La part respective de ces mécanismes d'action n'est pas connue.

ETUDES EN PHASE MÉTASTATIQUE

L'efficacité du trastuzumab a d'abord été démontrée en phase métastatique avancée avec des réponses de 10 à 25% en monothérapie (8).

Ces premières études ont permis de confirmer le schéma posologique et la dose standard : soit dose de charge de 4mg/kg puis 2mg/kg /sem soit dose de 8mg/kg en dose de charge puis 6mg/kg/3 sem. Un schéma de traitement toutes les 3 semaines est donc possible vu la longue demi-vie des anticorps monoclonaux.

En première ligne métastatique (9), les études cliniques ont confirmé une augmentation de la survie globale et du temps médian de progression : le trastuzumab en association avec la

chimiothérapie augmente le taux de réponse de 32 à 50 % et la survie médiane de 20,3 mois à 25,1 mois. Ces études ont montré l'efficacité du trastuzumab uniquement dans une population ciblée : HER-2 3+ en immunohistochimie et FISH positive pour confirmer l'amplification génique (test indispensable pour obtenir le remboursement en Belgique). Cela confirme l'importance de la cible et de son identification.

Les études de phases II et III ont confirmé le bénéfice du trastuzumab en association avec la chimiothérapie et l'hormonothérapie. En cas de progression, l'intérêt de la poursuite de l'anticorps avec une deuxième, voire une troisième ligne de chimiothérapie, est également suggéré par la littérature mais malheureusement, aucune étude prospective randomisée avec un nombre suffisant de patients n'est disponible pour montrer l'ampleur du bénéfice et, en particulier, pour réaliser une évaluation économique coût-bénéfice.

ETUDES EN PHASE ADJUVANT

L'efficacité et le profil de toxicité faible ont rapidement permis d'évaluer cette molécule en adjuvant. Cinq études randomisées sur six ont validé son impact thérapeutique (10). Avec plus de 13.000 patientes et un follow up de plus de 5 ans, le trastuzumab diminue le risque relatif de rechute de 50 % et le risque de décès de 30%. Le bénéfice est retrouvé dans tous les sous-groupes (11) même ceux avec un risque de rechute relatif plus faible comme les stades T1 N0 ainsi que chez les patientes de plus de 70 ans qui représentent 25 % des cancers du sein. Chez les patientes âgées, il faut tenir compte des contre-indications cardiaques et le monitoring cardio-vasculaire est essentiel (12).

Les modalités thérapeutiques standards actuelles en adjuvant impliquent un traitement d'une année à raison d'une dose de trastuzumab toutes les 3 semaines; le traitement sera débuté après la chimiothérapie à base d'anthracycline (3 ou 4 cures).

PROFIL DE TOXICITÉ

La toxicité du trastuzumab est faible (4). En monothérapie, notons parfois des réactions allergiques aiguës rapportées chez moins de 10% des patientes.

En association avec la chimiothérapie, la toxicité potentielle est surtout cardiaque et essentiellement lors de la combinaison avec les anthracyclines et beaucoup moins avec les taxanes.

On a confirmé dans les études en adjuvant une toxicité cardiaque de 1,5 % à 2,7%; les facteurs de risque identifiés sont l'âge (> 50 ans), un traitement en cours pour l'hypertension artérielle, l'obésité et une diminution de la FEVG à 50-54 % après traitement par anthracycline. La surveillance de la fonction cardiaque tous les 3 mois est donc indispensable pendant le traitement et jusqu'à 18 mois après la fin. Mais le bénéfice du traitement reste largement supérieur à la toxicité cardiaque qui est réversible et gérable. La toxicité cardiaque à long terme reste inconnue. Le risque en cas de combinaison avec la radiothérapie est également inconnu.

QUESTIONS NON RÉSOLUES (13)

- 1) La durée optimale de traitement ? (3 mois, 6 mois, 1 an, 2 ans ?).
- 2) Le délai d'initiation du traitement (néoadjuvant, en combiné, en séquentiel ?) (14).
- 3) L'administration combinée ou séquentielle avec les taxanes (en combiné plus efficace mais un peu plus toxique).
- 4) Le traitement des tumeurs de moins de 1 cm et sans envahissement ganglionnaire – (trastuzumab non remboursé pour ces stades alors que la survie à 5 ans est de 78% *versus* 95% pour les tumeurs ER/PgR positifs, HER-2 négatif de même stade).
- 5) Le choix optimal de la chimiothérapie (place des anthracyclines ?).
- 6) La résistance primaire ou secondaire au traitement (le taux de rechute reste élevé dans les 2 premières années; 40 à 60 % de rechutes après traitement).
- 7) Le coût (35.000 Euros pour un an de traitement).
- 8) La prévention de la rechute cérébrale (28 à 48% selon les études) (15).

PERSPECTIVES

De nombreuses études (16) sont en cours pour nous aider dans le futur à améliorer nos possibilités thérapeutiques avec de nouvelles drogues en adjuvant comme en métastatique pour ces tumeurs HER-2 positif.

Citons d'autres anticorps monoclonaux comme le pertuzumab, anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'hétérodimérisation d'HER-2, le bévacizumab (anti-VEGF) et le cétuximab (anti-EGFR) et l'inhibiteur de tyrosine kinase ciblant HER-1 et HER-2 : le lapatinib.

ÉTUDES EN COURS EN ONCOLOGIE MÉDICALE

Concernant ces tumeurs HER-2 positif, plusieurs études sont accessibles dans le service d'Oncologie médicale du CHU de Liège.

En adjuvant : protocole ALTTO testant un inhibiteur de la tyrosine kinase, le lapatinib, en association avec le trastuzumab selon une randomisation en 4 bras.

En métastatique : un inhibiteur de la voie mTor, le RAD 001 en association avec le trastuzumab et le paclitaxel, un taxane ou la vinorelbine; un agent multicible, le panobinostat également en combinaison avec le trastuzumab et le paclitaxel....

BÉVACIZUMAB (AVASTIN®)

ANGIOGÈNE ET FAMILLE VEGFR

Pour se développer, tout cancer nécessite des processus de néovascularisation.

Ces processus d'angiogenèse sont étudiés depuis les années 60 (17). Il a été démontré que l'activation de l'angiogenèse, processus qui s'apparente à l'angiogenèse des phénomènes inflammatoires chroniques, est indispensable à la progression tumorale et au développement des métastases. Les facteurs pro- et anti-angiogéniques sont nombreux mais le facteur pro-angiogénique le plus important est le VEGF-A. Les facteurs VEGF sont impliqués dans les mécanismes d'angiogenèse via les récepteurs VEGFR-1 et 2 mais aussi dans la formation des capillaires lymphatiques via les récepteurs VEGF-3, processus également important pour la dissémination métastatique (18).

VEGF est souvent surexprimé dans les cellules tumorales et est associé à un pronostic défavorable, ce qui a été confirmé par de nombreuses études cliniques dans le cancer du sein que ce soit avec ganglions positifs ou négatifs.

Des stratégies thérapeutiques anti-angiogéniques ont été développées. Notons que certains agents de chimiothérapie donnés à petites doses ont une activité anti-angiogénique, thérapie nommée «métronomique» (19) : paclitaxel hebdomadaire; cyclophosphamide, méthotrexate en continu à dose réduite.

D'autres thérapies ciblées ont été développées comme par exemple le bévacizumab (Avastin®), anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF-A (20). Le bévacizumab se lie au VEGF soluble et l'empêche de se fixer sur les récepteurs VEGFR-1 ou VEGFR-2 présents sur les cellules endothéliales. Son mécanisme d'action est

lié à une inhibition de la cellule tumorale plutôt qu'à une activité anti-tumorale. Par contre, on ne connaît pas encore de facteur prédictif de réponse au bévacizumab permettant de mieux sélectionner la population ciblée.

ETUDES EN PHASE MÉTASTATIQUE

Les études prospectives randomisées ont démontré le bénéfice du bévacizumab en ligne métastatique dans les cancers du côlon, du poumon et du rein, et plus récemment dans le cancer du sein (21), et même dans l'hépatocarcinome avancé en association avec l'erlotinib (inhibiteur de la tyrosine kinase).

En phase métastatique avancée, le traitement en monothérapie a donné des taux de réponse de 10% et des stabilisations dans 16% des cas. On a défini un schéma posologique de 5 à 10 mg/kg tous les 15 jours.

Deux études randomisées de phase III ont démontré une augmentation significative du taux de réponse et de la survie sans progression, en associant le bévacizumab à un taxane : dans l'étude E2100 (22), l'utilisation du bévacizumab (10mg/kg à J 1 et J15) en association avec le paclitaxel (90mg/kg aux J 1, 8 et 15 tous les 28 jours) augmente la médiane de survie sans progression de 6 mois. Cette étude a permis l'approbation du bévacizumab dans le cancer du sein par la FDA (US Food and Drug Administration) et l'EMA (The European Medicines Agency). Ces résultats ont été confirmés par l'étude AVADO, associant le bévacizumab à un autre taxane, le docetaxel.

ETUDES EN ADJUVANT

Ces études sont en cours et aucun résultat n'est actuellement disponible.

PROFIL DE TOXICITÉ

Le profil de toxicité de cet anticorps est maintenant bien connu. L'effet secondaire le plus fréquent est l'hypertension artérielle de grade 3 dans 15 à 20 % des cas mais facilement traitée par les schémas thérapeutiques classiques (4). Des études récentes suggèrent une relation entre l'efficacité thérapeutique (4) et le développement d'une hypertension comme cela est décrit avec le cétuximab, anticorps anti-EGFR et la toxicité cutanée (7). Des cas d'hémorragies graves sont décrits mais essentiellement dans les cancers du côlon et du poumon en relation avec des masses tumorales importantes localisées près d'un organe creux ou d'une cavité. Une protéinurie asymptomatique sans conséquence clinique est

décrite dans moins de 5% des cas. Signalons enfin des complications de cicatrisation imposant un délai si possible de 28 jours entre le traitement et toute chirurgie.

QUESTIONS NON RÉSOLUES

- 1) Identification de la population cible.
- 2) Durée du traitement et choix de la ligne de traitement (néo-adjuvant, adjuvant, métastatique).
- 3) Coût /bénéfice.
- 4) Schéma de combinaison idéal.

PERSPECTIVES

De nombreuses études sont en cours avec différentes modalités.

Plusieurs études ont débuté en adjuvant et en néo-adjuvant. En effet, il apparaît qu'en ligne métastatique, les voies dans le processus d'angiogenèse sont multiples nécessitant une association de plusieurs drogues. L'utilisation du bévacizumab dans les stades précoces devrait améliorer son efficacité.

La définition d'une population cible est importante. Une étude est en cours dans les tumeurs du sein triple négative : ces tumeurs représentent 10 à 15% des cancers du sein, sont caractérisées par l'absence de récepteurs hormonaux, l'absence de surexpression du HER-2 et un mauvais pronostic. Dans l'étude 2100, ce sous-groupe bénéficiait du bévacizumab avec une augmentation de la survie sans rechute de 47%.

Par ailleurs, l'association de thérapies ciblées agissant sur les voies de l'angiogenèse est également à l'étude : soit un blocage à différents niveaux d'une même voie d'activation, soit un blocage de plusieurs voies d'activation différentes.

ETUDES EN COURS EN ONCOLOGIE MÉDICALE

Première ligne métastatique : AMG 386

Cette étude randomisée teste l'association des taxanes avec le bévacizumab +/- l'AMG 386, inhibiteur de l'angiopoïétine 2, autre voie d'activation de l'angiogenèse.

CONCLUSIONS

Le développement de ces thérapies ciblées a ouvert une nouvelle voie dans le traitement du cancer du sein. La sélection des patientes pouvant bénéficier de l'un ou l'autre traitement

reste primordiale pour l'efficacité de la thérapeutique.

De nombreuses drogues sont à l'étude. Le cancer du sein est caractérisé par l'existence de plusieurs sous-types avec une évolution clinique différente et des réponses thérapeutiques également variables. Il est donc important que les études cliniques permettent de déterminer l'efficacité des thérapies ciblées dans ces sous-types particuliers.

On espère beaucoup des études en néo-adjuvant pour trouver des biomarqueurs spécifiques. Les anticorps monoclonaux constituent une arme thérapeutique importante et un progrès vers une thérapie plus ciblée et moins toxique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Di Cosimo S, Baselga J.— Targeted therapies in breast cancer: where are we now? *Eur J Cancer*, 2008, **44**, 2781-2790.
2. Oldham RK, Dillman RO.— Monoclonal antibodies in cancer therapy: 25 years of progress. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 1774-1777.
3. Orman JS, Perry CM.— Trastuzumab : in HER2 and hormone receptor co-positive metastatic breast cancer. *Drugs*, 2007, **67**, 2781-2789.
4. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al.— Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 807-815.
5. Hicks DG, Kulkarni S.— Trastuzumab as adjuvant therapy for early breast cancer: the importance of accurate human epidermal growth factor receptor 2 testing. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, **132**, 1008-1015.
6. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al.— American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, **131**, 18.
7. Bono P, Elfving H, Utriainen T, et al.— Hypertension and clinical benefit of bevacizumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 393-394.
8. Bartsch R, Wenzel C, Altörjai G, et al.— Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 3853-3858.
9. Bullock K, Blackwell K.— Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*, 2008, **13**, 515-525.
10. Jahanzeb M.— Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2008, **8**, 324-333.
11. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al.— Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol*, 2008, **19**, 1090-1096.
12. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al.— Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*, 2007, **8**, 1101-1115.
13. Dinh P, de Azambuja E, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ.— Facts and controversies in the use of trastuzumab in the adjuvant setting. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, **5**, 645-654.
14. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Pavlidis N.— Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, **66**, 31-41.
15. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al.— Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol*, 2008, **19**, 1242-1248.
16. Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, et al.— Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2008, **34**, 539-557.
17. Folkman J.— Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971, **285**, 1182-1186.
18. Bando H.— Vascular endothelial growth factor and bevacitumab in breast cancer. *Breast Cancer*, 2007, **14**, 163-173.
19. Van Cutsem E, Geboes K.— The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The integration of cytotoxics and biologicals in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007, **21**, 1089-1108.
20. McCormack PL, Keam SJ.— Bévacicizumab : a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs*, 2008, **68**, 487-506.
21. Sachdev JC, Jahanzeb M.— Evolution of bévacizumab-based therapy in the management of breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2008, **8**, 402-410.
22. Miller K, Wang M, Gralow J, et al.— Paclitaxel plus bévacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 2666-2676.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J. Collignon, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.