



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Métastases cérébrales de cancer du sein : traitements systémiques[☆]



Systemic treatment of brain metastases from breast cancer

S. Taillibert^{a,b,c}, R. Conforti^{c,d}, J. Bonneterre^{e,f}, T. Bachelot^g, E. Le Rhun^{e,h,*,i,j,k},
C. Bernard-Marty^l

^a Département de neurologie 2, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Département de radiothérapie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^c Université Pierre-et-Marie-Curie Paris VI, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France

^d Département d'oncologie médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^e Département de sénologie, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France

^f Université de Lille Nord-de-France, 365-bis, rue Jules-Guesde, BP 50458, 59658 Villeneuve d'Ascq cedex, France

^g Département de sénologie, centre Léon-Bérard, 28, promenade Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France

^h Service de neuro-oncologie, département de neurochirurgie, hôpital Roger-Salengro, CHRU, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

ⁱ Laboratoire Prism, université Lille 1, bâtiment SN3 1^{er} étage, 59655 Villeneuve d'Ascq cedex, France

^j Inserm U1192, 59655 Villeneuve d'Ascq cedex, France

^k Groupe de réflexion sur la prise en charge des métastases cérébrales (GRPCMaC), 13273 Marseille cedex 09, France

^l Oncorad, clinique Pasteur, 45, avenue de Lombez, 31300 Toulouse, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 24 novembre 2014

Accepté le 1^{er} décembre 2014

Mots clés :

Métastases cérébrales

Cancer du sein

Trastuzumab

Lapatinib

Chimiothérapie

Anti-HER-2+

Traitement

RÉSUMÉ

En raison d'un accroissement constant de l'arsenal thérapeutique disponible dans le cancer du sein, et du développement de thérapies ciblées, en particulier ciblant HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), la survie des patientes s'est améliorée au cours des dernières années. Il en a résulté une augmentation de l'incidence des métastases cérébrales, notamment chez les patientes atteintes d'une tumeur surexprimant HER2. Le neurotropisme des tumeurs exprimant HER2 associé à l'impact favorable majeur du trastuzumab sur la survie des patientes explique cette situation. La prise en charge des métastases cérébrales de cancer du sein est multidisciplinaire et le traitement systémique fait partie intégrante de celle-ci. En effet, les métastases cérébrales sont le plus souvent associées à une atteinte métastatique extracérébrale dont le contrôle est impératif pour obtenir une amélioration de la survie des patientes. Un groupe de travail avec neuro-oncologues, neurochirurgiens, radiothérapeutes et oncologues français s'est constitué pour élaborer des recommandations nationales sur la prise en charge des métastases cérébrales dans le cadre de l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef). Les résultats de ce travail concernant la prise en charge systémique des patientes atteintes de cancer du sein sont détaillés ici.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

An increase in the incidence of breast cancer patients with brain metastases has been observed over the last years, mainly because the recent development of new drugs including therapies targeting HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) resulted in an increased survival of these patients. With HER2+ patients living longer and the well-known neurotropism of HER2+ tumour cells, the resulting high incidence of brain metastases is not really surprising. Moreover, brain metastases more often occur within a context of existing extracranial metastases. These need to be treated at the same time in order to favourably impact patients' survival. Consequently, the management of breast cancer patients with brain metastases clearly relies on a multidisciplinary approach, including systemic treatment. A working group including neuro-oncologists, neurosurgeons, radiation oncologists and oncologists was created in order

Keywords:

Brain metastases

Breast cancer

Trastuzumab

Lapatinib

Chemotherapy

Anti-HER-2+

Treatment

[☆] Travail soutenu par l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef) – groupe métastases SNC. Le référentiel Anocef métastases cérébrales est disponible sur le site : www.anocef.org/.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emilie.lerhun@chru-lille.fr (E. Le Rhun).

to provide French national guidelines for the management of brain metastases within the “Association des neuro-oncologues d’expression française” (ANOCEF). The recommendations regarding the systemic treatment in breast cancer patients are reported here including key features of their management.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Chez 5 à 15% des patientes atteintes d’un cancer du sein, une localisation secondaire cérébrale se développe, et le neurotropisme varie selon le phénotype tumoral initial, avec des incidences plus élevées (25 à 50%) pour les cancers triple négatifs ou surexprimant HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) et moins élevées (7,6 à 10,8%) pour les cancers du sein de type luminal A ou B [1–5]. Il faut toutefois noter que le phénotype tumoral peut varier entre la tumeur primitive et la métastase, y compris cérébrale : l’expression de HER2 et des récepteurs des estrogènes et de la progestérone doit être réévaluée dès lors qu’une biopsie est disponible. Le traitement systémique prend actuellement une place de plus en plus importante dans la prise en charge des métastases cérébrales. Il est nécessaire de prendre en compte le volume et le caractère symptomatique ou non des métastases cérébrales et l’évolution de la maladie extracérébrale avant de poser l’indication d’un traitement systémique et de décider du moment de son instauration par rapport à la radiothérapie.

Un groupe de travail constitué de neuro-oncologues, neurochirurgiens, radiothérapeutes et oncologues s’est créé pour élaborer des recommandations nationales sur la prise en charge des métastases cérébrales dans le cadre de l’Association des neuro-oncologues d’expression française (Anocef). Ce travail comportait une partie ciblant la prise en charge systémique des métastases cérébrales secondaires à un cancer du sein, celle-ci est exposée ci-dessous.

2. Chimiothérapie

Bien que peu de cytotoxiques passent la barrière hématoencéphalique lorsque celle-ci est intacte, un certain nombre de ces agents (cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile, méthotrexate, adriamycine) ont montré une activité dans le traitement des métastases cérébrales en raison de l’altération de la barrière hématoencéphalique et de la perméabilité vasculaire accrue qui en découle [6,7].

C’est le degré d’efficacité sur le cancer primitif qui est le facteur de choix le plus important à prendre en compte [8]. La prise en charge systémique doit donc être basée sur le phénotype de la tumeur initiale.

Il est possible d’utiliser pour les cibles cérébrales des agents ayant déjà montré une efficacité lors du traitement de localisations systémiques, si celles-ci sont bien contrôlées, car le cerveau pourrait avoir été moins exposé à ces agents (notion de site sanctuaire au niveau du système nerveux central).

Les taux de réponse aux différents agents de chimiothérapie varient de 18 à 68% selon les différentes études présentées dans le [Tableau 1](#) [9–15]. Dans une série ancienne, utilisant des polychimiothérapies à base de cyclophosphamide, anthracyclines, 5-fluoro-uracile, méthotrexate, ou vincristine, les taux de réponse observés au niveau cérébral et systémique étaient similaires et approchaient 50%, dont 10% de réponses complètes avec une durée de réponse médiane de 7 mois [9]. Néanmoins, dans cette série les patientes étaient peu traitées comparativement aux standards actuels : moins de 10% de celles-ci avaient reçu une chimiothérapie adjuvante et la moitié n’avaient pas reçu de chimiothérapie en

situation métastatique. Les autres agents cytotoxiques testés dans cette indication sont la capécitabine, le témozolomide, l’étoposide et les sels de platine [10–15] ([Tableau 1](#)).

À la lecture de ces études, il apparaît que la capécitabine, les anthracyclines et les sels de platine peuvent apporter une nette contribution en termes de taux de réponse, alors que l’efficacité des taxanes semble atténuée en partie en raison de probables problèmes de passages de la barrière hématoencéphalique, même à distance d’une chirurgie ou d’une radiothérapie. Enfin, le témozolomide ne démontre clairement pas d’activité dans cette population tumorale.

De nouveaux agents sont actuellement en cours d’étude, avec des résultats préliminaires plus ou moins prometteurs. Ceux-ci incluent : les épothilones (patupilone, sagopilone), une nouvelle classe d’agents antimicrotubules ; les composés GRN 1005/ANG 1005, qui correspondent à des conjugués entre paclitaxel et peptides spécifiques lui permettant de franchir la barrière hématoencéphalique ; le 2B3-101, qui correspond à de la doxorubicine liposomale pégylée conjuguée au glutathion ; la bérubicine et le RTA 744, dérivés des anthracyclines ; le TPI 287 et le larotaxel, nouveaux taxanes plus aptes à traverser la barrière hématoencéphalique.

3. Thérapies ciblées

3.1. Anti-HER-2

Il existe une concordance d’expression d’HER2 dans les tumeurs primitives et les métastases cérébrales supérieure à 80% [9]. Il a été retrouvé entre 14 et 20% de conversion du statut d’HER2 entre le cancer primitif et les métastases cérébrales (non lié à la chimiothérapie systémique ou au trastuzumab) [9,16].

Chez les patientes atteintes d’un cancer exprimant HER2+ et de métastases cérébrales, un traitement systémique ciblant HER2 est indiqué [17].

3.1.1. Trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER2. Son poids moléculaire est de 148 kDa. Le ratio du trastuzumab entre le liquide céphalorachidien et le sérum, évalué sur sept patients, variait de 0,0023 à 0,02. Le passage du trastuzumab est plus important en présence de métastases du système nerveux central (métastases cérébrales ou méningées), en cas de traitement par irradiation cérébrale [18].

Le schéma le plus utilisé prévoit une injection toutes les trois semaines à la dose 6 mg/kg après une dose de charge de 8 mg/kg.

D’après plusieurs études, le trastuzumab est significativement associé à un allongement de la survie globale et retarde le délai d’apparition des métastases cérébrales [19–21]. De plus en plus d’études rétrospectives suggèrent également que la poursuite du trastuzumab après progression cérébrale augmente la durée médiane de survie en comparaison avec des groupes témoins sans trastuzumab [22–25]. Un récapitulatif des études principales est proposé sous forme de tableau ([Tableau 2](#)). Une étude de phase I a récemment exploré la voie intrathécale d’administration

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2117485>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2117485>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)