

Tumeurs du sein luminales (récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatives) au stade avancé : les nouvelles options thérapeutiques en 2015

Hélène Vanacker¹, Olivia Bally¹, Loay Kassem², Olivier Tredan¹, Pierre Heudel¹,
Thomas Bachelot¹

Reçu le 30 mars 2015
Accepté le 9 avril 2015

1. Département de médecine, Centre Léon-Bérard, Lyon, France
2. Clinical Oncology Departments, Cairo University Teaching Hospital, Le Caire, Egypte

Correspondance :

Thomas Bachelot, Département de médecine, Centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France.
thomas.bachelot@lyon.unicancer.fr

Mots clés

Cancer du sein
hormonosensible
Hormonothérapie
Thérapies moléculaires
ciblées

■ Résumé

Malgré les progrès réalisés dans la détection précoce, la chirurgie et les thérapies systémiques, le cancer du sein au stade métastatique reste l'une des principales causes de décès par cancer. Les cancers du sein de type luminal exprimant un récepteur hormonal (RH) à l'estrogène (ER) ou à la progestérone (PR) et ne surexprimant pas HER2 sont généralement sensibles à l'hormonothérapie, mais posent le problème de la survenue de résistance au traitement, en particulier au stade métastatique. Une meilleure compréhension de l'hormonorésistance permet d'orienter le développement de nouvelles classes thérapeutiques. Les stratégies consistent à potentialiser les effets de l'hormonothérapie en optimisant ses schémas thérapeutiques ou en développant des traitements ciblant spécifiquement les voies moléculaires impliquées dans l'hormonorésistance, en particulier les voies PI3K-AKT mTOR et la voie des Cyclin Dependant Kinase (CDK). L'année 2014 a été marquée par la confirmation de l'intérêt d'une utilisation du fulvestrant à la dose de 500 mg par mois (et non 250 mg), et la commercialisation de l'évérolimus, premier inhibiteur de mTOR dans cette indication. Cette molécule associée à l'exémestane permet une très nette amélioration du contrôle tumorale pour les patientes progressant sous anti-aromatase. On notera également le développement d'inhibiteurs des CDK, nouvelles molécules très prometteuses en association à l'hormonothérapie. De nombreuses autres stratégies sont à l'essai, en particulier de nouvelles associations d'hormonothérapie à des inhibiteurs de PI3K, du récepteur du facteur de croissance à pseudo-insulinique (IGF-1R) ou des histones désacétylases (HDAC). Les années qui viennent devraient être riches de résultats et pourraient changer radicalement notre façon de traiter ces patientes.

Keywords

Hormone
receptor-positive
advanced breast cancer
Hormone therapy
Targeted therapy

■ Summary
**Advanced luminal breast cancer (hormone receptor-positive, HER2 negative):
New therapeutic options in 2015**

Despite improvements in early detection, surgery and systemic therapy, metastatic breast cancer remains a major cause of death. Luminal type breast cancers expressing hormone estrogen receptor (ER) or progesterone (PR) and without HER2 overexpression are generally sensitive to endocrine therapy, but raise the issue of the occurrence of resistance to treatment, particularly at metastatic stage. A better understanding of hormone resistance may guide the development of new therapeutics. New strategies aim at enhancing and prolonging of endocrine sensitivity, by optimizing existing schemes, or by combining an endocrine therapy with a targeted therapies specific to hormone resistance pathways: ER signaling, PI3K/AKT/mTOR and Cyclin Dependent Kinase (CDK). Key corners of 2014 include confirmation of benefit of high dose fulvestrant, and commercialization of everolimus as the first mTOR inhibitor in this indication. Other strategies are being tested dealing with new endocrine therapies or new molecular targets such as PI3K inhibitors, insulin-like growth factor receptor (IGF-R) and histone deacetylase (HDAC) inhibitors. Coming years may be fruitful and might radically change our way to treat these patients.

**Faire du neuf avec de l'ancien :
fulvestrant ajusté à double dose**

Le fulvestrant est le premier *Specific estrogen receptor degrader* (SERD) à avoir été commercialisé. Il agit comme un antagoniste des récepteurs aux œstrogènes en dégradant ces derniers après s'y être lié selon un mécanisme compétitif induisant un changement de conformation. Son mode d'action est associé à une diminution de l'expression de la protéine du récepteur aux œstrogènes (RE). Son bénéfice a été prouvé en clinique à la dose standard de 250 mg mensuels en injection intramusculaire. La question de la dose optimale est fondée sur la possibilité d'une augmentation de la saturation des récepteurs aux œstrogènes. L'étude CONFIRM a comparé un bras fulvestrant standard 250 mg/mois à fulvestrant haute dose, 500 mg/mois [1]. Elle a montré une supériorité de l'option haute dose, avec une survie sans progression (SSP) passant de 5,5 à 6,5 mois, soit un hazard ratio (HR) = 0,80 (IC 95 % 0,68-0,94 ; $p = ,006$). Une deuxième analyse avec plus de recul a été présentée au *San Antonio Breast Symposium* 2014, montrant un avantage en survie [2]. La survie globale augmente de 4 mois, passant de 22 à 26 mois avec l'augmentation des doses à 500 mg/mois ($p = ,02$, exploratoire puisque ce n'était pas un objectif initial de l'étude). Néanmoins, il est notable que plus de la moitié des patientes de cette étude n'avaient pas reçu d'anti-aromatase avant leur inclusion, mais seulement du tamoxifène. Ces patientes présentaient donc probablement un profil plus sensible à un blocage précoce et complet, en comparaison à des patientes prétraitées par anti-aromatases [3] comme celles incluses dans des études telles que EFFECT ou BOLERO-2.

Ces résultats ont été confortés par l'étude FIRST [4], ayant fait l'objet d'une présentation orale au *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2014. Cet essai de phase II randomisait anastrozole 1 mg *versus* fulvestrant 500 mg/4 semaines chez des patientes porteuses de cancer du sein avancé RH+/HER2 non amplifié en

première ligne métastatique. Sa particularité est de montrer une augmentation significative de la survie globale de 48,4 avec l'anastrozole, à 54,1 mois avec le fulvestrant 500 mg (HR = 0,70 ; IC 95 % 0,50-0,98 ; $p = 0,041$). Il retrouve par ailleurs une augmentation significative de la SSP avec fulvestrant, celle-ci étant de 23,4 mois *versus* 13,1 dans le bras anastrozole (HR = 0,68 ; IC 95 % 0,47-0,92 ; $p = 0,01$). À noter que cette phase II comporte seulement 205 patientes d'âge médian 67 ans, dont une forte proportion était métastatique d'emblée. Ceci pourrait expliquer la forte hormono-sensibilité générale de cette population. En pratique, le fulvestrant haute dose à 500 mg/4 semaines a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, uniquement en deuxième ligne métastatique chez les femmes porteuses de cancer du sein RH+ HER2 non surexprimé.

**Reverser l'hormonorésistance :
inhibition de mTOR par évérolimus
associé à l'hormonothérapie**

Le rationnel biologique est fondé sur l'importance de la voie PI3K/AKT/mTOR pour tous les types moléculaires de cancer du sein comme l'illustre la fréquence des mutations des gènes des différentes protéines, jusqu'à 25 % de mutation de PIK3CA codant pour la sous-unité alpha de PI3K dans l'étude SAFIR 01 [5]. Elle est impliquée dans la résistance primaire et secondaire à l'hormonothérapie pour les tumeurs lumorales en augmentant l'activité d'ER en présence ou en absence d'œstrogènes [6]. Les modèles précliniques de cancer du sein RH+ métastatiques ont de ce fait étudié les inhibiteurs de mTOR avec deux molécules testées en clinique : le temsirolimus et l'évérolimus.

Le temsirolimus associé au létrozole s'est révélé décevant dans l'essai de phase III HORIZON [7]. Cet essai randomisait 1 112 patientes avec un cancer du sein de stade avancé

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978370>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978370>

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