Folia Pharmacotherapeutica janvier 2021

Traitements systémiques du cancer du sein invasif : principes généraux pour les non-spécialistes du cancer

Le traitement du cancer du sein, dont il existe de nombreuses variantes, a considérablement évolué ces dernières années. Cet article donne un bref aperçu des stratégies de traitement médicamenteux du cancer du sein invasif, en fonction des différents sous-types connus. Le profil d'efficacité et d'innocuité des médicaments n'est pas approfondi dans le présent article.

Sous-types de cancer du sein et principes du traitement systémique

Le statut des récepteurs

Le pronostic et le choix du traitement du cancer du sein sont principalement déterminés par le stade du cancer, le degré de différenciation de la tumeur et le statut des récepteurs. Les biomarqueurs suivants sont systématiquement testés :

- les récepteurs aux oestrogènes (ER)
- les récepteurs à la progestérone (PR)
- le récepteur HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, également HER2/neu ou ERBB2)

D'autres biomarqueurs peuvent également influencer le choix de la thérapie. Lorsque l'on envisage une immunothérapie, le niveau d'expression du PD-L1 (ligand de mort cellulaire programmée 1 ou *Programmed cell Death 1-Ligand*) est évalué. Des analyses de mutation peuvent être effectuées pour déterminer par exemple le statut BRCA (voir plus loin).

Le pourcentage de cellules tumorales exprimant ER, PR et HER2 varie. Habituellement, un seuil est utilisé pour distinguer les cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs (HR+) et les cancers du sein à récepteurs hormonaux négatifs (HR-). Lorsque plus de 1% des cellules tumorales sont marquées positives pour la présence de ER ou de PR dans les analyses d'immunohistochimie, on parle d'un cancer hormonosensible ou HR+. La tumeur est alors ER positive (ER+) ou PR positive (PR+) ou les deux (ER+ et PR+). La détermination du statut HER2 est plus complexe, mais ici aussi, on distingue en fin de compte les tumeurs HER2 positives (HER2+) et les tumeurs HER2 négatives (HER2-).

Sous-types de cancer du sein en fonction du statut des récepteurs

Les formes les plus courantes (± 70 %) de cancer du sein sont **les tumeurs HR+/HER2-**. Le cancer du sein HER2+, hormonosensible ou non (**HR+/HER2+** ou **HR-/HER2+**), représente ±15 à 20 % des cancers du sein. En cas de tumeurs ER négatives (ER-), PR négatives (PR-) et HER2 négatives (HER2-), on parle de « **cancer du sein triple négatif** ». Les cancers du sein triple négatifs représentent ±15 % de tous les types de cancer du sein et ont généralement un taux de mortalité plus élevé.
Une hétérogénéité cellulaire intratumorale est toutefois possible et le statut des récepteurs peut changer avec le temps ; c'est ainsi qu'une tumeur HR+ peut générer des métastases HR-. Une nouvelle biopsie avec réévaluation du statut des récepteurs peut être nécessaire en cas de rechute du cancer du sein.

Principes de traitement

Sur la base de la biologie de la tumeur et d'autres facteurs non abordés ici (par exemple l'âge biologique), la patiente reçoit un traitement personnalisé en concertation avec les médecins traitants, qui peut consister en **un traitement locorégional** (chirurgie et/ou radiothérapie) et **une thérapie systémique**. Selon le stade du cancer, le traitement est à visée **curative** ou **palliative**.
Dans les cancers HR+, la thérapie systémique comprend au moins une hormonothérapie. Les cancers HER2+ sont traités avec des médicaments ciblant HER2 et généralement aussi avec une chimiothérapie. Un patient atteint d'un cancer HR+/HER2+ peut donc être traité par une hormonothérapie, une

chimiothérapie et des médicaments ciblant HER2. En général, les cancers du sein triple négatifs sont seulement traités par chimiothérapie, étant donné l'absence de récepteurs hormonaux et de HER2. Pour certains cas de cancer du sein avancé, des médicaments ayant une autre cible que les récepteurs hormonaux et le HER2 sont actuellement aussi disponibles (par exemple, les inhibiteurs de CDK4/6, les inhibiteurs de PARP et l'immunothérapie).
Les guides de bonne pratique clinique résument les différents traitements possibles sous forme d'algorithmes de traitement, en distinguant **les cancers du sein au stade précoce** (stades I et II) et **les cancers du sein avancés** (cancer du sein localement avancé et cancer du sein métastatique), parce qu'ils requièrent une approche différente. Sans vouloir être exhaustif, un certain nombre de principes de traitement sont discutés ci-dessous, pour chacune de ces deux catégories.

Cancers du sein au stade précoce

Le traitement primaire d'un cancer du sein au stade précoce consiste en une intervention chirurgicale, éventuellement associée à une radiothérapie. Une chimiothérapie complémentaire peut être proposée en préopératoire (néo-adjuvante) et en postopératoire (adjuvante), à laquelle une hormonothérapie et des médicaments ciblant HER2 peuvent être ajoutés, en fonction du statut des récepteurs. En situation adjuvante (c.-à-d. postopératoire), des médicaments ciblant HER2 sont administrés habituellement pendant un an, ainsi qu'une hormonothérapie pendant 5 à 10 ans, afin de prévenir une rechute.
La **chimiothérapie néo-adjuvante** vise à réduire la taille tumorale et à tester l'efficacité des médicaments utilisés. En cas de non réponse ou de réponse insuffisante, on peut essayer un autre schéma en situation néoadjuvante et /ou adjuvante.
La **chimiothérapie adjuvante** réduit généralement le risque de rechute et améliore la survie. Dans le contexte adjuvant, on tente d'éliminer les éventuelles micrométastases. Le bénéfice absolu de la chimiothérapie adjuvante est toutefois faible chez les patientes présentant un faible **risque de rechute**. Il est important de bien sélectionner les patientes susceptibles de bénéficier de la chimiothérapie en raison des effets indésirables connus de celle-ci à court et à long terme. Le choix d'administrer ou non une chimiothérapie adjuvante repose essentiellement sur une bonne estimation du risque de rechute. Les patientes sont divisées en deux catégories : à risque faible ou élevé. Cette **évaluation du risque** tient compte des caractéristiques de la tumeur, telles que le degré de différenciation de la tumeur, le nombre de ganglions lymphatiques envahis et l'indice de prolifération Ki67 (voir « Plus d'infos »). En outre, pour certaines patientes atteints d'un cancer du sein HR+/HER2-, des tests commerciaux d'expression génique (tels que *Mammaprint®*, *Oncotype DX®)* sont aujourd'hui disponibles.

- La protéine Ki67 ne peut être trouvée que dans les cellules en division ; le pourcentage de cellules tumorales marquées positives pour Ki67 permet de mesurer le taux de croissance de la tumeur et son agressivité. Un score <10% est considéré comme un score faible. Dans les cancers HR+/HER2- au stade précoce, une chimiothérapie (néo-)adjuvante est souvent administrée en cas de score Ki67 élevé. La valeur seuil pour définir un score Ki67 élevé ne fait pas l'objet d'un consensus.
- Le test d'expression génique *Mammaprint®* indique si certaines patientes ont intérêt ou non à subir une chimiothérapie adjuvante. Ce test évalue le « risque génomique » de développer des métastases. Les patientes sont classées en deux catégories : à risque faible et à risque élevé. On mesure pour cela l'expression de 70 gènes tumoraux dans l'ADN. La place de ces profils d'expression génique dans la pratique clinique n'est pas encore pleinement établie.

Cancers du sein avancés

Parmi les cancers avancés, on distingue les cancers localement avancés et les cancers métastatiques. Dans le cas d'un cancer du sein localement avancé, un traitement systémique est d'abord recommandé, dans le but de réduire le volume de la tumeur. En fonction de la réponse (suivie d'une radiothérapie si nécessaire), on évalue si la tumeur devient résécable ou non, ce qui déterminera la suite de la prise en charge. Le traitement peut encore être curatif dans le cas d'une tumeur résécable. Le traitement est palliatif lorsqu'un cancer du sein localement avancé est non résécable et en cas d'un cancer du sein métastatique (dans la suite du texte, pour simplifier, nous utiliserons le terme de « cancer avancé » pour

faire référence à ces deux situations). Cependant, un cancer de sein avec seulement quelques métastases (oligométastases) peut parfois encore être traité de manière curative. L'objectif d'un traitement palliatif est d'améliorer la qualité de vie et/ou de prolonger la survie.
En cas de cancer du sein HR+/HER2- avancé, l'hormonothérapie est en général préférée à la chimiothérapie en traitement initial. La chimiothérapie sera par exemple utilisée en cas de progression rapide de la maladie.
En cas de cancer du sein HER2+ avancé , hormonosensible ou non, le traitement initial consiste en une chimiothérapie associant des médicaments ciblant HER2. Pour ces patientes, le traitement d'entretien qui suit est composé de médicaments ciblant HER2, et en cas d'une tumeur HR+/HER2+, également l'hormonothérapie. Ce traitement est le traitement initial pour certaines patientes qui, par exemple, ne sont pas considérées comme aptes à la chimiothérapie.
Si la maladie progresse, on passe à un autre traitement, selon le sous-type de cancer du sein. Souvent, plusieurs « lignes » successives d'hormonothérapie et plusieurs « lignes » de chimiothérapie sont administrées.
L'hormonothérapie d'un cancer du sein HR+/HER2- avancé peut être associée à une thérapie ciblée, par exemple avec des inhibiteurs de CDK4/6, un inhibiteur de mTOR ou, en cas de mutation PIK3CA, un inhibiteur de PI3K (voir plus loin). Les inhibiteurs de PARP dans certaines formes de cancer du sein avancé et l'immunothérapie dans le cancer du sein triple négatif avancé sont abordés plus loin dans le texte.

Médicaments utilisés dans le cancer du sein

Le traitement systémique du cancer du sein invasif peut comprendre l'hormonothérapie, des médicaments ciblant HER2 et une chimiothérapie. Ces dernières années, l'éventail thérapeutique s'est élargi avec les inhibiteurs de CDK4/6, l'immunothérapie et les inhibiteurs de PARP. Plus loin dans l'article, les médicaments utilisés sont brièvement abordés. Seuls les médicaments actuellement autorisés par l'Agence européenne des médicaments (EMA) (situation au 20/11/2020) et disponibles en Belgique sont mentionnés. Les noms de spécialité ne sont ajoutés que pour les médicaments oraux.

Des médicaments antihormonaux

Pour l'hormonothérapie d'un cancer du sein HR+ au stade précoce, on utilise le modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes **tamoxifène** (Nolvadex® et génériques) ou les inhibiteurs de l'aromatase **anastrozole** (Arimidex® et génériques), **exémestane** (Aromasin® et génériques) ou **létrozole** (Femara® et génériques). Le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase sont administrés par voie orale. Le choix entre les deux dépend du statut ménopausique (voir « plus d'infos »), de leur profil d'effets secondaires et du risque de rechute. Lorsque les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés chez des femmes en pré/périménopause, un agoniste de la LHRH (la goséréline p.ex.) y est rajouté pour la suppression ovarienne. En postménopause, le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase peuvent également être administrés de manière séquentielle.

Dans les cancers du sein HR+ avancés, l'hormonothérapie est privilégiée en traitement initial. Chez les femmes en pré/périménopause, une suppression ou ablation ovarienne préalable est toujours indiquée (même avec le tamoxifène). Le choix entre les différentes hormonothérapies, combinées ou non à une thérapie ciblée, se fera selon que la patiente a reçu une hormonothérapie antérieure ou non. Le fulvestrant, un antagoniste pur des ER, est parfois utilisé dans ce contexte.

- Le tamoxifène appartient au groupe des modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM). Ce médicament exerce un effet antagoniste sur les ER du tissu mammaire, mais un effet agoniste (partiel) sur les ER du squelette, du foie et de l'endomètre. Le tamoxifène est utilisé aussi bien chez les femmes en préménopause qu'en postménopause. Pour plus d'informations, voir le Répertoire 13.5.1.1.
- Les inhibiteurs de l'aromatase inhibent la synthèse périphérique d'oestrogènes. Chez les femmes en préménopause, les oestrogènes sont principalement produits par les ovaires et en postménopause par les surrénales. Étant donné que les inhibiteurs de l'aromatase ne suppriment pas la production ovarienne d'oestrogènes, ils sont surtout utilisés chez les femmes en postménopause. Pour plus d'informations, voir le Répertoire 13.5.2.
- Le fulvestrant, un antagoniste pur des ER, est enregistré pour le traitement du cancer du sein HR+ avancé et en association avec les inhibiteurs de CDK4/6 pour le cancer du sein HR+/HER2- avancé.

Chimiothérapie

La chimiothérapie (néo-)adjuvante du cancer du sein consiste souvent en une chimiothérapie contenant une **anthracycline** (p.ex. doxorubicine, épirubicine) administrée séquentiellement à un **taxane** (p.ex. docétaxel, paclitaxel). Compte tenu de la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines, divers schémas sans anthracyclines sont également disponibles.
Dans les cancers du sein avancés, beaucoup de schémas sont proposés en fonction d'un traitement antérieur par anthracyclines ou taxanes et de la « ligne » de traitement.

Médicaments ciblant HER2

Les tumeurs HER2+ sont associées à un phénotype agressif. L'identification du HER2 et le développement de **trastuzumab**, le premier médicament ciblant HER2, ont fortement changé le traitement du cancer du sein. Les divers médicaments ciblant HER2 font partie des thérapies ciblées du groupe des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs oraux de protéines kinases. À quelques exceptions près, ces médicaments sont utilisés à la fois dans les cancers du sein au stade précoce (en néo-adjuvant ou en adjuvant) et les cancers du sein avancés.

- Le **trastuzumab** est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie. La chimiothérapie par anthracyclines et le trastuzumab étant tous deux liés à un risque de toxicité cardiaque, ils sont parfois administrés de manière séquentielle plutôt que concomitante.
- Le **lapatinib** (Tyverb®) est un inhibiteur de protéines kinases. Les anticorps monoclonaux sont trop gros pour franchir la barrière hémato-encéphalique, contrairement au lapatinib, qui est une « *small molecule* », et qui pourrait donc représenter un avantage chez les patientes atteintes de métastases cérébrales. Chez certaines patientes, le lapatinib oral peut être associé au trastuzumab pour obtenir un double blocage anti-HER2.
- Le **pertuzumab** est indiqué en association avec le trastuzumab et la chimiothérapie. Ces deux anticorps monoclonaux se lient au HER2 à un endroit différent, ce qui entraîne un double blocage anti-HER2.
- Le **trastuzumab-emtansine** ou T-DM1 est un anticorps monoclonal conjugué, l'anticorps monoclonal trastuzumab étant lié à un agent cytotoxique. Après liaison au HER2 via le trastuzumab, l'emtansine cytotoxique (DM1) est absorbée dans les cellules tumorales. Ce médicament est utilisé en monothérapie.

Inhibiteurs de CDK4/6

Les kinases cyclines-dépendantes (*Cyclin-Dependent Kinase*, CDK) participent à la régulation du cycle cellulaire. Cette régulation peut être perturbée dans les cellules tumorales.
Les inhibiteurs de CDK4/6 par voie orale, l'**abémaciclib** (Verzenios®), le **palbociclib** (Ibrance®) et le **ribociclib** (Kisqali®), bloquent la prolifération cellulaire par l'inhibition de CDK4 et de CDK6. Les

inhibiteurs de CDK4/6 font partie des thérapies ciblées du groupe des inhibiteurs de protéines kinases. Ces médicaments sont enregistrés pour le cancer du sein HR+/HER2- avancé en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant.

Immunothérapie

L'**atézolizumab** est un inhibiteur de points de contrôle immunitaires qui cible le PD-L1 (*Programmed cell Death 1-Ligand*) sur les cellules tumorales et/ou sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. La liaison de PD-L1 aux récepteurs PD-1 inhibe l'activité cytotoxique des cellules T, la prolifération des cellules T et la production de cytokines. Les inhibiteurs de PD-L1 annulent cette régulation négative de l'activation des cellules T. Vous trouverez plus d'informations sur cette forme d'immunothérapie dans les Folia de juillet 2019.
L'atézolizumab a été enregistré pour le cancer du sein triple négatif avancé, en association avec la chimiothérapie (paclitaxel lié à l'albumine). L'une des conditions d'éligibilité à ce traitement est une expression de PD-L1 dans ≥1% des cellules tumorales (on parle alors de tumeur PD-L1-positive). Ce traitement n'est actuellement disponible en Belgique (situation au 20/11/2020) que dans le cadre d'un programme médicale d'urgence.

Inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP sont des inhibiteurs de protéines kinases qui empêchent un mécanisme naturel de réparation de l'ADN des cellules tumorales. Les inhibiteurs de PARP ne peuvent être envisagés qu'après confirmation de la présence de mutations BRCA 1/2.
Les inhibiteurs de PARP oraux, l'**olaparib** (Lynparza®) et le **talazoparib** (Talzenna®), sont enregistrés en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein HER2- avancé et présentant des mutations germinales BRCA 1/2, qui ont déjà reçu une chimiothérapie ou qui n'étaient pas éligibles pour une chimiothérapie. Les mutations germinale peuvent être héréditaires et sont distinctes des mutations somatiques qui ne le sont pas. L'olaparib et le talazoparib ne sont actuellement pas remboursés pour l'indication cancer de sein (situation au 20/11/2020).

Les enzymes PARP (poly-ADP-ribose-polymérase) et BRCA (*BReast CAncer*) sont impliquées dans la réparation des cassures d'ADN dues à des processus biologiques normaux ou des facteurs environnementaux.
La réparation de l'ADN est perturbée dans les cellules présentant des mutations d'au moins un des deux gènes BRCA. L'activité des PARP étant inhibée, le second mécanisme de réparation ne fonctionne pas dans ces cellules. L'échec simultané de ces 2 mécanismes de réparation entraînerait la mort des cellules tumorales en raison de l'accumulation de dommages à l'ADN.

Autres traitements systémiques

Le bévacizumab, l'évérolimus et l'alpélisib sont parfois utilisés dans le traitement du cancer du sein.

- Le **bévacizumab** est un anticorps monoclonal qui se lie au facteur angiogénique VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire) et inhibe ainsi l'angiogenèse tumorale. Le bévacizumab est enregistré en association avec la chimiothérapie pour le traitement de certaines patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.
- L'**évérolimus** (Afinitor®, Votubia®) peut être classé dans le groupe des inhibiteurs de protéines kinases. Ce médicament oral inhibe l'activité de la protéine kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*) qui est régulée à la hausse dans un certain nombre de cancers. La mTOR est un régulateur important de plusieurs processus cellulaires essentiels (tels que la croissance, la prolifération et la survie des cellules). Les inhibiteurs de la mTOR inhiberaient également l'angiogenèse tumorale. L'évérolimus est enregistré, en association avec l'inhibiteur de l'aromatase exémestane, pour le traitement de certaines femmes atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2- avancé après l'échec d'hormonothérapies antérieures.
- L'**alpélisib** (Piqray®) est un inhibiteur oral de protéines kinases pour les patients présentant une mutation PIK3CA dans le gène codant pour la protéine PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase). La PI3K se situe en amont la voie de transduction du signal de la mTOR mentionnée précédemment. L'alpélisib, inhibiteur de PI3K, est utilisé avec le fulvestrant ou le létrozole pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2- avancé et présentant la mutation spécifique PIK3CA, après échec des traitements précédents. Ce traitement n'est actuellement disponible en Belgique (situation au 20/11/2020) que dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel.

Conclusion

Le choix du traitement systémique d'un cancer du sein se fait en fonction du profil d'expression des récepteurs hormonaux et du statut HER2. Les traitements systémiques possibles sont la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les médicaments ciblant HER2. L'éventail thérapeutique s'est élargi ces dernières années avec de nouvelles thérapies ciblées : nouveaux médicaments ciblant HER2, inhibiteurs de CDK4/6, inhibiteurs de PARP et inhibiteurs de PI3K. L'immunothérapie a également fait son entrée dans la prise en charge des cancers du sein.

Sources

https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer
Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments mentionnés

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.