

Cancer du sein métastatique HER2-positif

Le trastuzumab-emtansine en cas de métastases cérébrales

En comparaison avec le cancer du sein HER2-négatif, un statut HER2-positif est associé à un pronostic moins favorable (1,2). Les traitements ciblés tels que le trastuzumab-emtansine ont toutefois conduit à une amélioration substantielle de la survie globale (OS) et de la survie sans progression de la maladie (PFS) (3,4). Chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique (CSm) HER2-positif, l'incidence des métastases cérébrales (30 à 55%) est sensiblement plus élevée que dans le reste de la population de patientes avec CSm (5 à 15%) (5).

Le conjugué anticorps-principe actif trastuzumab-emtansine interagit avec le récepteur HER2 et inhibe ainsi la prolifération cellulaire. Après l'absorption du médicament par les cellules cancéreuses, la partie emtansine se lie aux microtubules, ce qui déclenche l'apoptose (6). Le trastuzumab-emtansine est homologué en Suisse depuis mai 2013 pour le traitement en monothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif inopérable localement avancé (CSLA) ou métastatique (CSm), précédemment traité par le trastuzumab et un taxane (7).

Chez les patientes ayant reçu un traitement préalable par trastuzumab/taxane, l'étude de phase III EMILIA (n=991) a fait état d'une survie médiane sans progression de 9,6 mois sous trastuzumab-emtansine contre 6,4 mois sous lapatinib/capécitabine (hazard ratio (HR) 0,65; p<0,001) (4). La survie globale médiane dans le groupe traité par trastuzumab-emtansine était de 30,9 mois (contre 25,1 mois; HR 0,68; p<0,001) avec un taux de survie estimé à 85,2% (contre 78,4%) après un an et 64,7% (contre 51,8%) après deux ans. La durée de réponse médiane était de 12,6 mois (contre 6,5 mois) avec un taux de réponse objective de 43,6% (contre 30,8%) (4). L'incidence des effets indésirables de grade 3/4 était par ailleurs nettement moindre sous trastuzumab-emtansine (40,8%) que sous lapatinib/capécitabine (57,0%).

L'étude randomisée de phase III TH3RESA (n=602) incluait des patientes à partir de la 3^e ligne de traitement, 68% d'entre elles ayant reçu un traitement antérieur par trastuzumab et chimiothérapie. La survie médiane sans progression sous trastuzumab-emtansine était deux fois plus importante que celle observée avec le traitement de

choix du médecin de l'étude (treatment of physicians choice, TPC) (6,2 mois contre 3,3 mois; HR 0,528; p<0,0001) (3). Les nouvelles données présentées au San Antonio Breast Cancer Symposium 2015 témoignent d'une amélioration significative de la survie globale médiane sous trastuzumab-emtansine en comparaison avec le traitement de choix du médecin (22,7 mois contre 15,8 mois, soit une augmentation de 6,9 mois; HR 0,677; p=0,0007). Au moment de l'analyse, 93 patientes (47%) étaient passées du groupe TCM dans le groupe de traitement par trastuzumab-emtansine (cross-over). L'incidence des événements indésirables de grade 3 ou de grade supérieur était moindre sous trastuzumab-emtansine que sous le traitement de choix du médecin (40% contre 47,3%) (8).

Le trastuzumab-emtansine en cas de métastases cérébrales

Les traitements locaux constituent souvent l'une des seules méthodes thérapeutiques possibles dans le traitement des métastases cérébrales. Mais compte tenu du fait qu'ils ne sont pas applicables dans tous les cas, il est indispensable de développer des traitements systémiques adaptés (9, 10).

Sur les 991 patientes de l'étude EMILIA, 95 présentaient déjà des métastases cérébrales en début d'étude (trastuzumab-emtansine: 45, lapatinib/capécitabine: 50) (5). Une étude exploratoire rétrospective a mis en évidence chez ces patientes un doublement de la survie globale médiane sous trastuzumab-emtansine en comparaison avec le traitement par lapatinib/capécitabine (OS médiane de 26,8 mois contre 12,9 mois; HR 0.38; p=0,008). La survie globale médiane sous trastuzumab-emtansine chez les patientes présentant des mé-

tastases cérébrales était comparable à celle de la population globale de l'étude EMILIA (26,8 mois contre 30,9 mois). Sous lapatinib/capécitabine, en revanche, la survie globale des patientes présentant des métastases cérébrales était près de deux fois inférieure à celle de la population globale (12,9 contre 25,1 mois) (5).

Dans une série de cas prospective portant sur 10 patientes, le trastuzumab-emtansine a été utilisé en tant que traitement systémique des métastases cérébrales (9). A l'issue d'un suivi de 8,5 mois, la survie médiane sans progression intracrânienne était de 5 mois. La survie médiane globale n'avait pas encore été atteinte au terme de ce délai. Une rémission partielle a été observée chez trois des dix patientes (3/10), une stabilisation chez 4/10 et une progression de la maladie chez 3/10. Le bénéfice global pour le système nerveux central sous trastuzumab-emtansine s'élevait à 50% (9).

Malgré sa taille relativement importante, le conjugué anticorps-principe actif trastuzumab-emtansine semble atteindre les cellules tumorales dans le cerveau. Il est admis que sous l'effet de la maladie métastatique, la barrière hémato-encéphalique perd de son étanchéité, ce qui la rend perméable au médicament (9). S'appuyant sur une analyse TEP, une étude de Dijkers et coll. a montré que le trastuzumab marqué au zirconium 89 s'accumulait 18 fois plus dans les cellules tumorales que dans les cellules cérébrales saines (11).

Références:

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235(4785):177-182.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. (1989) Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244(4905):707-712.
- Krop IE, Kim S-B, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Smitt M, et al. (2014) Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15(7):689-699.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. (2012) Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 367(19):1783-1791.
- Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. (2015) Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 26(1):113-119.
- Wong DJL, Hurvitz SA (2014) Recent advances in the development of anti-HER2 antibodies and antibody-drug conjugates. *Annals of Translational Medicine* 2(12).
- www.swissmedicinfo.ch.
- Wildiers H, Kim S-B, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Yu R, et al. (2015) Trastuzumab emtansine improves overall survival versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Final overall survival results from the phase 3 TH3RESA study. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, abstract S5-05 and oral presentation.
- Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, Rudas M, Bergen E, Dubsy P et al. (2015) Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. *Clinical & Experimental Metastasis* 32(7):729-737.
- Mehta AI, Brufsky AM, Sampson JH (2013) Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: Circumventing the blood-brain barrier. *Cancer treatment reviews* 39(3):261-269.
- Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, et al. (2010) Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-Positive Lesions in Patients With Metastatic Breast Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 87(5):586-592.
- Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS (2005) Breast Cancer Metastasis to the Central Nervous System. *The American Journal of Pathology* 167(4):913-920.

Kadcyla® (trastuzumab-emtansine), conjugué anticorps-principe actif composé d'un anticorps monoclonal humanisé relié de façon covalente au DM1 grâce à un agent de liaison thioéther [MCC] stable. **I:** Kadcyla est indiqué en monothérapie pour le traitement de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif inopérable, localement avancé ou métastatique qui ont été préalablement traités par le trastuzumab et un taxane. **P:** Perfusions q3w. Dose initiale: 3,6 mg/kg, en perfusion intraveineuse pendant 90 minutes. Si la perfusion initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Il est recommandé de poursuivre le traitement par Kadcyla jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. **A:** En vue d'éviter les erreurs de traitement, il est impératif de vérifier les étiquettes des flacons afin de garantir que le médicament préparé et administré est bien Kadcyla (trastuzumab-emtansine) et non le trastuzumab. Préparation de la solution pour perfusion par dilution du volume calculé de Kadcyla reconstitué dans 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9%. Kadcyla ne doit pas être dilué dans une solution de glucose (5%). Kadcyla ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Un filtre en polyéthylène sulfoné (PES) de 0,22 µm ou 0,2 µm doit être utilisé pour l'administration et le site de perfusion doit être étroitement surveillé afin de détecter toute infiltration sous-cutanée éventuelle (extravasation). **Ci:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition. **P:** Le traitement par Kadcyla ne doit être instauré que sous le contrôle d'un membre du personnel médical ayant l'expérience de la prise en charge des patients cancéreux. Le produit doit être administré en perfusion intraveineuse et non en bolus. La prise en charge d'effets indésirables symptomatiques peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt définitif du traitement par Kadcyla. Après une réduction posologique, la dose de Kadcyla ne devra pas être de nouveau augmentée. **Ei:** Réactions dues à la perfusion: bouffées de chaleur avec rougeurs au visage, frissons, pyrexie, dyspnée, hypotension, respiration haletante ou siffante, bronchospasme et tachycardie. Autres effets indésirables: pneumopathie interstitielle (ILD), y compris pneumonie, hépatotoxicité (augmentation des transaminases et hausse du taux de phosphatase alcaline dans le sang), dysfonctionnement ventriculaire gauche. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants: infections des voies urinaires, thrombopénie, anémie, hypokaliémie, augmentation des transaminases, insomnie, céphalées, neuropathie périphérique, vertiges, saignements, épistaxis, toux, dyspnée, nausées, constipation, vomissements, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, stomatite, éruption cutanée, douleurs de l'appareil locomoteur, arthralgie, myalgie, fatigue, asthénie. **P:** Flacons à 100 mg et à 160 mg. Liste A. **Ac-m (L).** Pour toute information supplémentaire veuillez consulter l'information professionnelle sur le site www.swissmedicinfo.ch. Situation: Août 2015.

Signalisation renforcée concernant l'innocuité lors de grossesses avec exposition potentielle à KADCYLA® (trastuzumab-emtansine)

- Si une grossesse se développe au cours d'un traitement par Kadcyla ou dans les 7 mois suivant l'administration de la dernière dose de Kadcyla, veuillez signaler immédiatement la grossesse au service de pharmacovigilance de Roche Pharma (Suisse) SA par téléphone au 061 715 43 45 ou par courriel à switzerland.ds@roche.com.
- Des informations supplémentaires seront demandées au cours d'une grossesse avec exposition à Kadcyla et de la première année du nourrisson. Elles permettront à Roche de mieux comprendre la sécurité d'emploi de Kadcyla et de fournir des informations pertinentes aux autorités sanitaires, aux prestataires de soins et aux patientes.

Cas de la Dr Barbara Bolliger, Centre des tumeurs et du sein ZeTuP, St-Gall

Carcinome mammaire postménopausique avec métastases cérébrales*



Dr Barbara Bolliger

Profil de la patiente	
Age	58 ans (née en 1952)
Diagnostic	1. Diagnostic initial: carcinome mammaire postménopausique droit pT2 (max. 4 cm) pN2a (4/6). Carcinome canalaire invasif moyennement différencié, ER1/PgR0, HER2-positif. Foyer rond pulmonaire, diagnostic par imagerie TEP/CT sans injection de FDG de valence incertaine. 2. Métastases cérébrales trois mois après la fin du traitement adjuvant par trastuzumab
Traitement	• Radiothérapie 1 ^{re} ligne: lapatinib/capécitabine • Craniotomie et métastectomie ouverte sur le site principal 2 ^e ligne: trastuzumab/vinorelbine 3 ^e ligne: trastuzumab-emtansine • Craniotomie suivie d'une reconstruction osseuse par ciment Palacos 4 ^e ligne: trastuzumab + pertuzumab 5 ^e ligne: doxorubicine liposomale/trastuzumab 6 ^e ligne: trastuzumab/carboplatine
Réponse	• Métastases cérébrales trois mois après la fin du traitement adjuvant par trastuzumab • Progression tumorale après une bonne réponse initiale sous lapatinib/capécitabine • Trastuzumab/vinorelbine: stabilisation initiale de la maladie puis progression au bout de dix mois • Bonne rémission initiale sous trastuzumab-emtansine, progression tumorale au bout d'un an • Bonne stabilisation de la maladie sous trastuzumab/pertuzumab, progression au bout de dix mois • Interruption du traitement par doxorubicine liposomale/trastuzumab au bout de trois mois, rémission partielle, atrophie cérébrale progressive post-radiothérapique • Trastuzumab/carboplatine, évolution incertaine, tendance à une légère progression

Contexte

Un carcinome mammaire canalaire invasif (pT2 pN2a ER1/PRO HER2+) HER2-positif quasi négatif aux récepteurs hormonaux a été diagnostiqué en 2010 chez la patiente ménopausée. Après une mastectomie droite, la patiente a été soumise à une chimiothérapie adjuvante (4 x EC, 12 x taxol), à une radiothérapie et à un traitement par trastuzumab (un an). Au moins trois métastases cérébrales ont été décelées à l'IRM trois mois après la fin du traitement adjuvant par trastuzumab.

Traitement

Une radiothérapie de l'ensemble du cerveau a conduit dans un premier temps à une réduction du marqueur tumoral CEA, lequel est néanmoins reparti à la hausse au bout de quatre mois. Sous traitement palliatif par lapatinib/capécitabine, la tumeur a recommencé à progresser après une bonne réponse initiale. La patiente a alors été placée sous trastuzumab/vinorelbine**. Après une stabilisation initiale de la maladie, un hémisyndrome a été diagnostiqué au bout de dix mois (avec interruptions) et une craniotomie ostéoplastique a été effectuée. Se sont ensuivis quatre mois sans traitement jusqu'à une nouvelle progression métastatique avec problèmes fonctionnels au niveau du bras gauche, troubles de l'équilibre et vision double. Le traitement par trastuzumab-emtansine s'est traduit par une bonne rémission (figure 1). Au bout de douze mois, la maladie a connu une nouvelle progression et la récurrence tumorale a été traitée chirurgicalement par une craniotomie suivie d'une reconstruction osseuse par ciment Palacos. La patiente a été placée sous trastuzumab/pertuzumab***, ce qui a permis de stabiliser la maladie avec une bonne qualité de vie. Au bout de dix mois, une nouvelle progression tumorale a été observée avec des difficultés croissantes à marcher et un hémisyndrome partiel/une négligence du bras gauche. S'est ensuivie une chimiothérapie avec doxorubicine liposomale/trastuzumab (après demande de prise en charge). Le traitement a dû être interrompu au bout de trois

mois en raison de la survenue d'éruptions cutanées. Une IRM a mis en évidence une rémission partielle des métastases cérébrales mais avec une atrophie cérébrale progressive post-radiothérapique.

Situation actuelle

A l'heure actuelle, la patiente est traitée par trastuzumab**/carboplatine. L'évolution est incertaine avec une tendance à une légère progression des symptômes neurologiques. La dose de dexaméthasone a été ajustée à 2 mg/jour.

Commentaire

Les métastases cérébrales surviennent chez environ un tiers à la moitié des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2. Le pronostic de survie moyenne dans de tels cas n'est pas favorable. Le taux de survie à un an est de 20% environ et seulement 2% des patientes sont encore en vie au bout de deux ans. Les atteintes métastatiques exclusivement cérébrales sont rares (12).

Le lapatinib est une petite molécule dont la capacité à passer la barrière hémato-encéphalique est connue depuis longtemps. Depuis l'étude EMILIA, nous savons que le trastuzumab-emtansine est supérieur à l'association lapatinib/capécitabine dans le traitement des métastases cérébrales et apporte un bénéfice en termes de survie globale (5).

Ma patiente a tiré profit du traitement par trastuzumab-emtansine pendant toute une année, avec une réponse nette des métastases cérébrales et une bonne qualité de vie. La prise de stéroïdes a déjà pu être arrêtée au bout d'un mois. A ce jour, elle vit depuis 4,5 ans avec le diagnostic de métastases cérébrales.

* La responsabilité de ce cas incombe à la spécialiste.

** Le trastuzumab est indiqué en Suisse dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2:

- en monothérapie chez des patients ayant préalablement reçu une ou plusieurs chimiothérapies pour leur maladie métastatique,
- en association avec le paclitaxel ou le docétaxel chez des patients qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

*** En Suisse, le pertuzumab est homologué en association avec herceptin et le docétaxel pour le traitement de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récidivant, non résecable, qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique

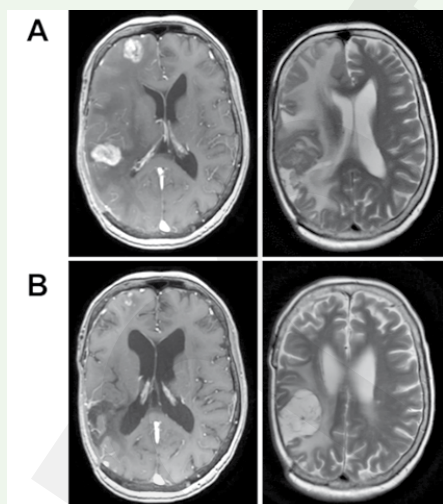


Fig. 1: IRM avant le début du traitement (A) ainsi qu'après 9 mois (B) avec une thérapie de trastuzumab-emtansine

MENTIONS LÉGALES

Rapport: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Avec le soutien de Roche Pharma (Suisse) SA, Reinach

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach