



Le cancer du sein HER2 amplifié

QUELLE PRISE EN CHARGE EN 2021 ?

**Dr Benjamin Verret**

Département de médecine oncologique, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif

La découverte de la surexpression d'HER2 dans le cancer du sein, puis le développement du trastuzumab ont révolutionné la prise en charge de ce sous-type de cancer du sein historiquement de très mauvais pronostic (1). Les 20 dernières années ont été marquées par le développement de plusieurs thérapies ciblant HER2, révolutionnant le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2

amplifié métastatique. L'analyse de la cohorte Esme, comportant des données de vie réelle issues des centres de lutte anticancéreux en France, montre ainsi que la médiane de survie globale de ce sous-type est passée de 39 à 58 mois entre 2008 et 2013 et est probablement doublée à partir de 2016 (2). Nous proposons dans cette revue un état des lieux du traitement du cancer du sein HER2 amplifié.

Cancer du sein HER2+ localisé

De la même façon que pour les autres types de cancer du sein, le risque de rechute va être évalué selon la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire, le grade, etc.

Escalade chez les hauts risques

> En adjuvant

De façon logique, plusieurs études ont tenté de positionner en adjuvant des drogues efficaces en phases métastatiques afin de diminuer le risque de rechute et d'augmenter le taux de guérison.

Le lapatinib

L'essai ALTTO a ainsi évalué le lapatinib en adjuvant **sans démontrer de bénéfice** (3).

Le pertuzumab

Le pertuzumab a été lui évalué dans l'essai APHINITY, son utilisation en adjuvant était associée à **une**

Les recommandations de l'ESMO positionnent ainsi le nératinib comme une option en adjuvant après 1 an de traitement par trastuzumab chez des patientes à haut risque de rechute.

discrète diminution du risque de rechute (locale, controlatérale et à distance) sans effets sur le risque de rechute métastatique ou la mortalité et son intérêt est donc débattu (4).

Le nératinib

Plus récemment, le nératinib, un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération, a été évalué dans l'essai ExteNET. La prise de 1 an de traitement à l'issue de 1 an de traitement par trastuzumab était associée à **une diminution modeste, mais significative, de 2,5 % du taux de rechute invasive** (rechute locale, controlatérale

et métastatique) (iDFS ; HR = 0,73 ; IC 95 % = 0,57-0,92) et **de 1,7 % du taux de rechute métastatique à 5 ans** (DDFS ; HR = 0,78 ; IC 95 % = 0,60-1,01) (5). L'année dernière, les données de survie globale ont été présentées au congrès de San Antonio 2020, l'ajout du nératinib n'était pas associé à un bénéfice en survie globale (90,2 *versus* 90,1 % ; HR = 0,95 ; IC 95 % = 0,75-1,21), il y avait toutefois un signal en faveur du nératinib dans le sous-groupe des patientes RH+/HER2- (91,6 *versus* 90,1 % ; HR = 0,80 ; IC 95 % = 0,58-1,12) (6). Plus récemment, à l'ESMO 2021, une analyse exploratoire chez les patientes

RH+/HER2 positives sans réponse histologique complète (pCR) après une chimiothérapie néoadjuvante a retrouvé un net avantage au nératinib sur le risque de rechute à 5 ans (83,3 versus 76,6 % ; HR = 0,64 ; IC 95 % = 0,35-1,14), et la survie globale à 8 ans (91,2 versus 80,1 % ; HR = 0,44 ; IC 95 % = 0,2-0,89) (7). Les recommandations de l'ESMO positionnent ainsi le nératinib comme une option en adjuvant après 1 an de traitement par trastuzumab chez des patientes à haut risque de rechute (8).

> En néoadjuvant (Fig. 1)

Une donnée essentielle pour définir un sous-groupe de patientes à haut risque de rechute est la qualité de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. En effet, la chimiothérapie première permet dans la moitié des cas d'obtenir une réponse histologique complète (pCR), c'est-à-dire l'absence de cancer invasif résiduel sur la pièce opératoire (5, 9), ce qui est associé à un faible risque de rechute. À l'inverse, en l'absence de pCR, le risque de rechute est nettement plus important (10), ce qui a amené à la réalisation d'essais cliniques spécifiquement dans cette population en "post-néoadjuvant".

Le T-DM1

L'essai KATHERINE (11) a ainsi comparé chez des patientes en non-pCR après une chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein HER2 positif un traitement par T-DM1 pendant 1 an par rapport au traitement par trastuzumab standard. Le traitement par T-DM1 diminuait de façon significative le taux de rechute avec, à 3 ans, 88,3 % des patientes indemnes de rechute versus 77 % dans le bras trastuzumab (HR = 0,50 ; IC 95 % = 0,39-0,64 ;

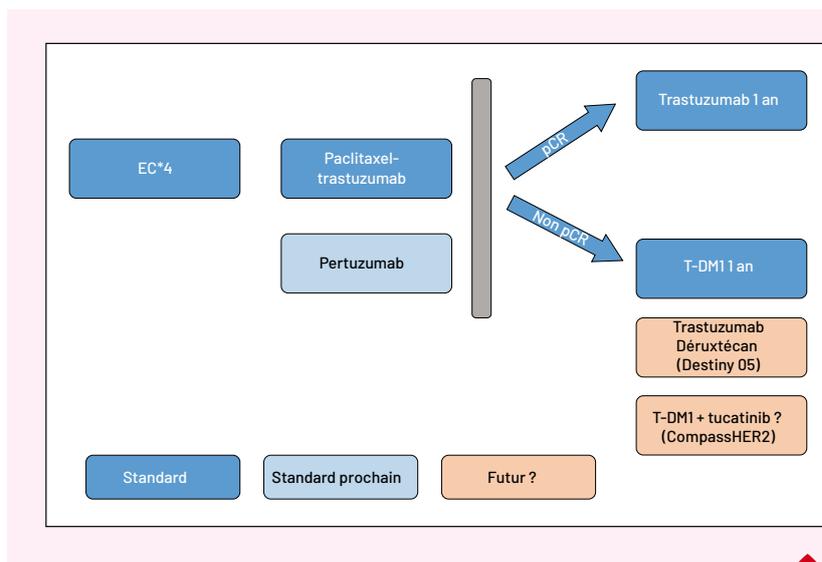


Figure 1

Traitements adjuvants, néoadjuvants et post-néoadjuvants.

p < 0,001). Le T-DM1 est donc devenu le standard de traitement adjuvant en l'absence de pCR, et, au-delà de ces résultats, l'essai Katherine, en modifiant la stratégie post-néoadjuvante en fonction de la qualité de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, justifie la réalisation systématique d'une chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du sein localisés HER2 amplifié de taille supérieure à 20 mm.

Désescalade chez les bas risques

À l'inverse de la situation précédente, une logique de désescalade des traitements a également été évaluée pour les cancers du sein HER2 amplifié de bon pronostic.

> Schéma sans anthracyclines

Un schéma de traitement adjuvant sans anthracyclines avec une association de paclitaxel-trastuzumab (ou Tolaney) a été évalué de façon prospective chez des patientes atteintes de cancer du sein HER2 amplifié de petite taille (< 3 cm) sans

invasion ganglionnaire (No). Parmi les 410 patientes de l'essai, seules 12 rechutes (dont deux métastatiques) ont été constatées à 3 ans, soit un taux de survie sans rechute de 98,7 % (IC 95 % = 97,6-99,8) (12). Les données réactualisées à 7 ans retrouvent la persistance d'une excellente efficacité de ce schéma sans anthracyclines avec un taux de survie sans rechute de 93 % (IC 95 % = 90,4-96,2) avec seulement 1 % de rechute métastatique et un taux de survie globale de 95 % (IC 95 % = 92,4-97,7) (13). Le schéma "Tolaney" est ainsi une option valide en adjuvant pour des petites tumeurs HER2 amplifié.

> Traitements adjuvants raccourcis

Plusieurs études ont évalué la possibilité de traitements adjuvants raccourcis de 6 mois, voire 9 semaines, par rapport au 1 an standard de trastuzumab adjuvant. Si ces essais n'ont pas permis de démontrer la non infériorité d'un schéma raccourci de 6 mois, une méta-analyse de données individuelles des essais

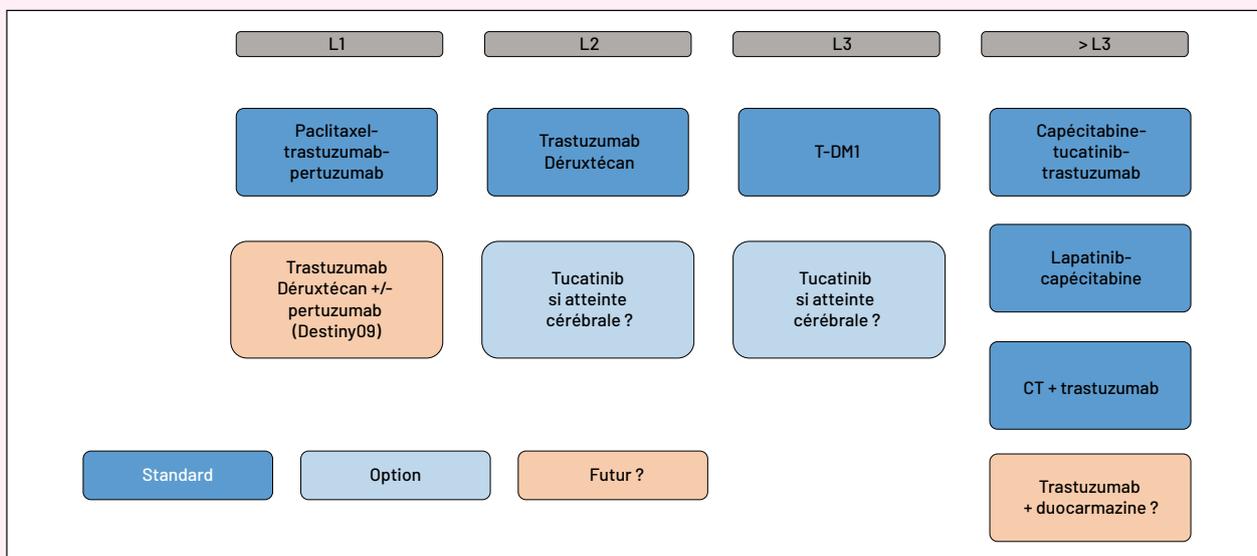


Figure 2

Prise en charge des cancers du sein HER2 métastatiques.

PERSEPHONE, PHARE et HORG a récemment été présentée à l'ESMO. Le taux de survie sans rechute à 5 ans était de 88,56 % chez les patientes ayant reçu 6 mois de trastuzumab adjuvant *versus* 89,26 % pour celles ayant reçu 1 an de traitement (HR = 1,07 ; IC 90 % = 0,98-1,17 ; p = 0,02) (14). Toutefois, l'hypothèse statistique prenant une borne de non infériorité à 1,2 peut être discutable, s'agissant d'un traitement peu toxique, désormais disponible par voie sous-cutanée au domicile et moins coûteux, **la logique de raccourcir la durée de traitement au détriment de l'efficacité est moins pertinente.**

Le trastuzumab-déruxtécán est ainsi sur le point de révolutionner la prise en charge du cancer du sein HER2 amplifié.

Cancer du sein HER2+ métastatique

Les 2 dernières années ont été riches en actualités dans le cancer du sein HER2 amplifié métastatique (Fig. 2).

Première ligne

> L'association taxane-trastuzumab-pertuzumab

Sur la base de l'essai CLEOPATRA, le standard en première ligne est l'association taxane (docétaxel ou paclitaxel)-trastuzumab-pertuzumab avec entretien au long cours par trastuzumab-pertuzumab (15). Des données de suivi actualisées montraient que l'utilisation du

pertuzumab apportait **un bénéfice de plus de 17 mois en médiane de survie globale** (16).

Deuxième ligne

> Le T-DM1

En deuxième ligne, le standard de traitement est le T-DM1 sur la base de l'essai Emilia (17) ayant comparé le T-DM1 à un traitement par capécitabine-lapatinib. Le T-DM1 augmente la survie sans progression avec une survie sans progression médiane de 9,6 *versus* 6,4 mois (HR = 0,65 ; IC 95 % = 0,55-0,77 ; p < 0,001) ainsi que la survie globale avec une médiane de survie globale de 29,9 *versus* 25,9 mois (HR = 0,75 ; IC 95 % = 0,64-0,88) (18).

> Le trastuzumab-déruxtécán

Le T-DM1 est un anticorps conjugué de première génération, ces dernières années ont été marquées par une maîtrise plus importante de cette technologie et le développement de

nouveaux anticorps conjugués. Le trastuzumab-déruxtécán est ainsi sur le point de révolutionner la prise en charge du cancer du sein HER2 amplifié. Il s'agit d'un anticorps anti-HER2 (trastuzumab) sur lequel un inhibiteur de topoisomérase 1 est lié. Par rapport au T-DM1, **la concentration en chimiothérapie est plus importante** avec un ratio chimiothérapie/anticorps à 8/1 *versus* 3,5/1. De plus un effet *by-stander* a été constaté, c'est-à-dire que le traitement est efficace sur les cellules exprimant HER2, mais également sur des cellules autour négatives pour HER2 (19).

Destiny 01

Dans l'essai de phase II Destiny 01 (20), le trastuzumab-déruxtécán a montré **une efficacité remarquable** dans une population de patientes ayant reçu plusieurs lignes de traitements pour un cancer du sein HER2 positif métastatique. Dans cette étude, le taux de réponse était de 60,9 % (IC 95 % = 53,4-68,0) et la survie sans progression médiane de 16,4 mois (IC 95 % = 12,7-non atteint). Les principaux effets secondaires étaient la neutropénie (20 %), l'anémie (9 %), les nausées (7,6 %) ainsi que des cas de pneumopathie interstitielle (grade 1 ou 2 : 10,9 % ; grade 3 ou 4 : 0,5 %).

Destiny 03

À l'ESMO cette année, ont été présentés les résultats de l'essai Destiny 03 (Cortés J. ESMO Congress 2021, Abstract LBA1), évaluant le trastuzumab-déruxtécán en deuxième ligne *versus* T-DM1. **Les résultats sont incontestablement en faveur du trastuzumab-déruxtécán qui va donc devenir le standard en deuxième ligne** avec une survie sans progression médiane non atteinte *versus* 6,8 mois (HR = 0,28 ; p = 7,8 × 10⁻²²). À 1 an, plus des trois quarts des patientes demeuraient sous

Les résultats sont incontestablement en faveur du trastuzumab-déruxtécán qui va donc devenir le standard en deuxième ligne.

traitement contre seulement un tiers dans le bras T-DM1. Les données n'étaient pas suffisamment matures pour la survie globale, mais une différence en survie globale à 1 an était retrouvée en faveur du trastuzumab-déruxtécán (94,1 *versus* 85,9 % ; HR = 0,56 ; IC 95 % = 0,36-0,86).

À suivre

D'autres études sont en cours pour positionner le trastuzumab-déruxtécán **en première ligne** en association au pertuzumab (Destiny 09) ou bien **en post-néoadjuvant en l'absence de pCR** en prévention de la rechute (Destiny 05), et il est probable au vu des résultats en deuxième ligne que la place de ce traitement va devenir prépondérante dans la prise en charge des cancers du sein HER2 amplifié.

Troisième ligne et plus

> Le trastuzumab-duocarcomazine

Toujours à l'ESMO, ont été présentés les résultats de l'essai Tulip, évaluant un autre nouvel anticorps conjugué, le trastuzumab-duocarcomazine. Cet essai a randomisé 437 patientes à partir de la troisième ligne entre le trastuzumab-duocarcomazine et un traitement au choix de l'investigateur. Ce traitement apportait **un bénéfice en termes de survie sans progression** avec une médiane à 7 *versus* 4,9 mois sans bénéfice en survie globale. Le profil de tolérance était moins favorable que le trastuzumab-déruxtécán avec des kérato-conjonctivites dans 38 % des cas et 7,6 % de pneumopathies toxiques.

> L'association tucatinib-trastuzumab-capécitabine

L'actualité récente a également été marquée par les résultats de l'étude HER2CLIMB (21), évaluant l'association tucatinib (un TKI anti-HER2 de nouvelle génération), trastuzumab, capécitabine *versus* trastuzumab-capécitabine, chez des patientes suivies pour un cancer du sein HER2 amplifié métastatique pré-traité par trastuzumab-pertuzumab et T-DM1. L'ajout du tucatinib était associé à **un net bénéfice en survie sans progression** avec une médiane passant de 5,6 à 7,8 mois (HR = 0,54 ; IC 95 % = 0,42-0,71 ; p < 0,001) et en survie globale avec une médiane passant de 17,4 à 21,9 mois (HR = 0,66 ; IC 95 % = 0,50-0,88 ; p = 0,005).

Cas des métastases cérébrales

Le tucatinib, par sa petite taille, est supposé passer la barrière hémato-encéphalique, les patientes avec des métastases cérébrales stables ou en progression pouvaient être inclus dans cette étude. Le bénéfice du tucatinib était maintenu en cas de métastases cérébrales, mais surtout, parmi les patients avec des métastases cérébrales en progression à l'inclusion, le taux de réponse était de 47,3 % et la survie sans progression et globale médiane étaient de 9,5 et 20,7 mois *versus* respectivement 4,1 et 11,6 mois dans le bras *placebo* confirmant **l'intérêt particulier du tucatinib en cas de lésions cérébrales** (22).

