

Le rôle des inhibiteurs CD4/6, dans le traitement du cancer du sein métastatique

... Par A. Zemmour, B. Larbaoui *

Résumé

Malgré les avancées considérables dans le diagnostic précoce du cancer du sein, cette maladie demeure une cause majeure de morbidité et de mortalité féminine, par cancer.

Soixante-dix à soixante-quinze pour cent des cancers du sein expriment les récepteurs hormonaux α , l'hormonothérapie est la première thérapie ciblée dans le cancer du sein; cependant, au stade métastatique, une grande partie de ces cancers développent une résistance à l'hormonothérapie. La compréhension des mécanismes de cette résistance a mis en évidence le rôle de la signalisation cellulaire, dont la voie cycline dépendante kinase (CD4/6).

La progression du cycle cellulaire se fait sous le contrôle strict des check-points, qui sont régulés par de multiples protéines, dont les kinases dépendantes de cyclines (CDK).

L'utilisation des inhibiteurs de CD4/6 a permis de contourner l'hormono-résistance et de prolonger, de façon significative, la survie sans progression, tout en maintenant une autonomie pour les patientes et une bonne qualité de vie.

Mots-clés:

Hormono-résistance, check-points, ciblage, CD4/6.

INTRODUCTION

Chez la femme ménopausée, l'aromatase est l'enzyme-clé de l'aromatation périphérique des androgènes en œstrogènes. Les antiaromatases sont, actuellement, l'hormonothérapie de choix, dans cette population de patientes.

En phase métastatique, l'hormonorésistance représente un challenge clinique majeur, car c'est une situation assez fréquente. Les kinases dépendantes sont au nombre de huit: CDK1 à CDK8. La première génération de CDK regroupe certains produits comme le Flavopiridol, la R-Roscovitine et UCN-01. Ces produits sont moins spécifiques, puisqu'ils sont capables de bloquer un grand nombre de CDK (inhibiteurs pan CDK). Ils ont montré une activité clinique modeste, au prix d'un profil de tolérance médiocre; d'où, le développement de ces molécules stoppé et la découverte de la seconde génération CDK qui a montré une activité plus puissante, plus sélective et une toxicité moindre (2, 3).

CDK4/6 ET CANCER DU SEIN

L'activité des CDK 4/6 est dépendante de leur activation par les cyclines D, le complexe CDK 4/6-cycline D conduit à la phosphorylation et l'inactivation de la protéine Rb, puis la progression du cycle cellulaire, de la phase G1 à la phase S. (4)

La voie CDK4/6 semble être impliquée précocement dans la pathogenèse du cancer du sein, étant donné que la surexpression de la cycline D1 est fréquemment retrouvée dans le carcinome canalaire in situ et persiste, également, dans les lésions métastatiques; mais, elle est absente dans les états précancéreux, comme l'hyperplasie canalaire (5).

Le complexe CDK-Cycline permet la phosphorylation de certaines protéines spécifiques, nécessaires au passage à la phase suivante.

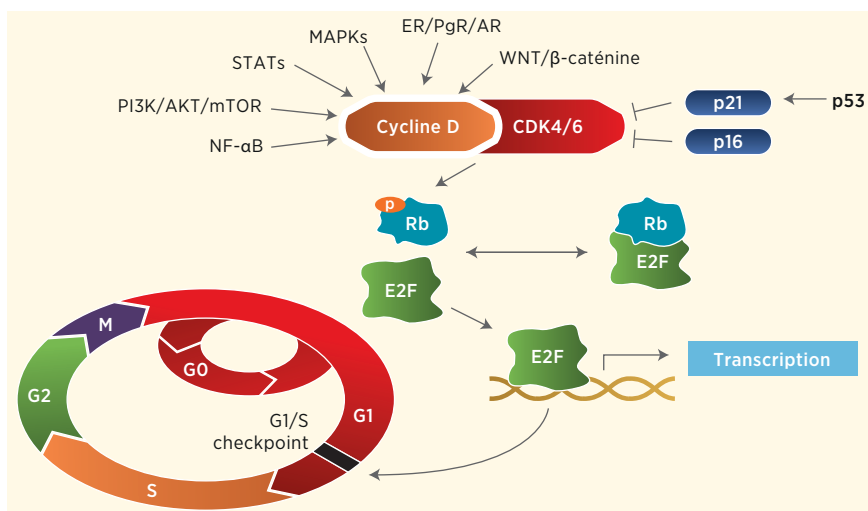


Figure 1: rôle de la cycline D et de la CDK 4/6, dans la régulation du cycle cellulaire (6)

Ces deux dernières années ont été marquées par la confirmation des trois inhibiteurs CDK 4/6 Palbociclib, Ribociclib et Abemaciclib, dans le traitement du cancer du sein métastatique RH positif, Her2 négatif.

PALBOCICLIB

Le Palbociclib est un inhibiteur des CDK4/6 hautement sélectif administré par voie orale, qui se présente sous forme de capsules de 75 mg, 100 mg, 125 mg.

La dose recommandée est de 125 mg / j. pendant 21 j. suivis de 07 j d'arrêt, constituant un cycle de 28 j.

Ses principaux effets secondaires sont la neutropénie, moins souvent, la leucopénie et l'anémie.

Étude	Type	Situation	n	Design	Résultats
PALOMA 1²	Randomisée Phase II	Métastatique L1 RE positif Her2 négatif	165	Létrozole +/- Palbociclib	HR: 0, 488 Médiane PFS: 20, 2 vs 10, 2 mois p= 0, 0004
PALOMA2²	Randomisée 2:1 Phase III	Métastatique L1 RE positif Her2 négatif	666	Létrozole +/- Palbociclib	HR: 0, 58 Médiane PFS: 24, 8 vs 14, 5 mois p= 0, 000001
PALOMA 3⁷	Randomisée Phase III	Métastatique L2 RE positif Her2 négatif	521	Fulvestrant +/- Palbociclib	HR: 0, 422 Médiane PFS: 9, 2 vs 3, 8 mois p< 0, 000001

N: effectif; HR: hasard ratio; PFS: progression free survival

Tableau 1: les études évaluant le PALBOCICLIB, dans le cancer du sein

L'addition du Palbociclib à une hormonothérapie, en première ligne métastatique dans le cancer du sein RH positif, entraîne une amélioration très significative de la PFS, dans tous les sous groupes et devient un standard d'hormonothérapie en première ligne.

Depuis février 2015, le Palbociclib est approuvé aux Etats-Unis, en association avec le Létrozole, dans le cancer du sein métastatique RH positif, Her2 négatif et depuis le 19 février 2016, le Palbociclib est, également, approuvé aux Etats-Unis, en association avec le Fulvestrant, dans la même indication.

Le Palbociclib est, actuellement, enregistré en Algérie

RIBOCICLIB

Le Ribociclib est un inhibiteur sélectif des CDK4/6 oral, qui a démontré une activité anti-tumorale in vivo et in vitro. Il bloque la phosphorylation Rb et induit un arrêt du cycle cellulaire.

Il a prouvé son efficacité dans certaines localisations, comme le cancer du sein PI3KCA muté, le mélanome NRAS et BRAF muté et le neuro-blastome.

Il se présente sous forme de comprimé à 200 mg; la dose quotidienne est de 600 mg.

Ses principaux effets secondaires se résument à la neutropénie (74%), nausée (51, 5%), fatigue (36, 5%), diarrhée (35%) (8).

Étude	Type	Situation	Design	n	Résultats
MONALEESA 2⁸	R, PIII	M1, L1 RE positif Her2 négatif	Létrozole +/- Ribociclib	668	HR: 0, 568 (0, 457-0, 704) IC 95% Médiane PFS: NR vs 14, 7 mois p= 9, 63 x 10 ⁻⁸
MONALEESA 7⁹	R PIII	M1, L1 RE positif Her2 négatif	ET +/- Ribociclib	660	HR: 0, 5553 (0, 441-0, 694) IC 95% Médiane PFS: 23, 8 vs 13, 0 mois p< 0, 0001

NR: non atteinte; ET/ Tam+Gosereline, ou Inhibiteur de l'Aromatase

Tableau 2: les études évaluant le RIBOCICLIB, dans le cancer du sein

Le 13 mars 2017, la FDA approuve l'association Ribociclib-anti aromatase, dans le cancer du sein localement avancé, ou métastatique RH positif Her2 négatif.

ABEMACICLIB:

L'Abemaciclib est un inhibiteur sélectif des CDK4/6 oral, qui a montré une activité en monothérapie en phase préclinique, dans le cancer bronchique non à petites cellules. Il est plus développé, dans le cancer du sein luminal.

Présenté sous forme de comprimé de 50mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, dose 400 mg/j. (1 gel à 200 mg 2x/j.)

Les principales toxicités sont diarrhée (19, 7%), neutropénie (G3 22, 3% G4 4, 6%), fatigue (12, 9%) (10).

Étude	Type	n	Schéma	Objectif
MONARCH 1¹⁰	P II 1 bras	128	A en monothérapie RH+, Her2- après 2 lignes incluant un T	ORR 19% IC95% (13, 3-27, 5) PFS 06 mois Fin d'étude avril 2018
MONARCH 2¹¹	P III R 2:1	669	F+/- A après rechute sous trt. adj., ou dans les 12 mois, ou après trt. pour stade avancé.	PFS 16.4 vs 9.3 mois HR: 0.553 IC à 95% (0.449 -0.681) p=0, 001
MONARCH 3¹²	P III R 2:1	493	Ana +/-A en M1, L1 chez des femmes ménopausées.	PFS NR A vs 14, 7 mois HR: 0, 54 IC à 95% (0.41 -0.72) p=0, 000021
neoMONARCH¹³	P II	220	Néo-adjuvant T>1cm, RH+, Her2-: Ana, A, Ana + A pdt. 2 semaines; puis, 14 sem. A	A J14: taux Ki67 Après chir. pCR résultats en cours
MonarcHER¹⁴	P II	225	A+Trastuzumab +/- F dans les RH+Her2+ LA, ou M1	PFS Fin d'étude fév. 2021.

A: abemaciclib; T: taxane; trt: traitement; adj: adjuvant; M1: métastatique;
L1: première ligne; Ana: anastrozole; F: fulvestrant; NR: non atteinte;
LA: localement avancé

Tableau 3: les études évaluant ABEMACICLIB, dans le cancer du sein

Depuis 28 septembre 2017, Abemaciclib est approuvé aux Etats-Unis, pour les patientes qui présentent un cancer du sein localement avancé, ou métastatique RH positif, Her2 négatif, ayant reçu une hormonothérapie antérieure (10).

COMPARAISON DES DIFFÉRENTS INHIBITEURS DE CYCLINE

	PALBOCICLIB	RIBOCICLIB	ABEMACICLIB
Dosage	125 mg/j	600mg/j	200mg 2x/j
Schéma	03 sem. (01 sem. de repos)	03 sem. (01 sem. de repos)	Administration continue
Pharmacocinétique	Tmax 4, 2-5, 5 h T1/2 25, 9- 26, 7 h	Tmax 4 h T1/2 24-36 h	Tmax 4-6 h T1/2 17-38 h (passe la barrière hémato-méningée)
Pénétration du SNC	Non	Non	Oui
Toxicités limitantes	neutropénie, thrombopénie	neutropénie, thrombopénie	fatigue
Autres toxicités	nausées, anorexie, diarrhée, fatigue, anémie	nausées, mucite ↑créat, allongement QT	diarrhée, neutropénie

Tmax: concentration maximale; T1/2: temps de demi-vie

Tableau 4: comparaison entre les 03 CDK

La neutropénie est un effet indésirable fréquent des agents cytotoxiques. Dans le cas des inhibiteurs de CDK 4/6, elle se distingue par une rapide réversibilité, qui reflète un effet cytostatique sur les précurseurs neutrophiles au niveau médullaire. Ainsi, le palbociclib et le ribociclib sont administrés de façon intermittente, afin de permettre une récupération hématologique. De façon intéressante, l'abémaciclib présente une toxicité digestive plus importante, à type de diarrhée et qui nécessite une chimio-prophylaxie par l'opéramide, tandis que la neutropénie est moins évidente; ce qui permet une administration continue.

DISCUSSION:

En métastatique, le choix de la patiente est l'élément le plus important à considérer, puisqu'il faut absolument intégrer la malade au processus thérapeutique, la prévenir des éventuels effets secondaires, lui expliquer les mesures symptomatiques et l'informer à chaque évaluation du traitement.

Plusieurs critères doivent être pris en considération. Certains dépendent de la patiente, comme: l'état général, l'âge biologique, la présence ou non de comorbidités, la tolérance des traitements antérieurs, la distance de l'hôpital, l'observance du traitement. D'autres facteurs sont propres à la maladie, comme: le nombre et le(s) site(s) de métastase(s), le statut RH et Her2, l'intervalle libre et le nombre de lignes de traitement reçus, la présence ou non de crise viscérale.

A noter qu'il existe une différence majeure entre la maladie viscérale, définie par la présence de métastase viscérale, qui peut être traitée par l'hormonothérapie et la crise viscérale, qui est définie comme un dysfonctionnement sévère cliniquement symptomatique, avec des perturbations des fonctions biologiques (données de laboratoire) et une progression rapide de la maladie.

Sans traitement, la crise viscérale évolue vers l'altération de l'état général de la patiente; d'où, la nécessité d'un traitement plus rapidement efficace, comme la chimiothérapie (15).

CONCLUSION:

Selon les recommandations de l'ASCO, ABC et NCCN 2017, l'hormonothérapie est le standard de traitement de première ligne, pour le cancer du sein RE positif localement avancé et /ou métastatique, hormis la crise viscérale.

L'avantage de l'hormonothérapie est une toxicité moindre et une qualité de vie meilleure.

L'association de l'hormonothérapie standard, chez la femme ménopausée et pré-ménopausée, aux inhibiteurs CDK4/6 (Monaleesa7) s'est montrée efficace et bien tolérée, améliorant, ainsi, le référentiel de prise en charge de cette population de patientes. Leur évaluation en phase précoce, dans les cancers RE positif avec des facteurs de mauvais pronostic, est en cours; de même que leur association à d'autres thérapeutiques ciblées ■

* **A. Zemmour - B. Larbaoui,**

Établissement Hospitalier Spécialisé "Emir Abd El Kader",
Centre de Lutte Contre le Cancer – Oran.

**Références**

1. Hormonothérapie dans le cancer du sein: efficacité et effets adverses; R. Odermatt; A. Wolfer; K. Zaman Revue Médicale Suisse - 22 mai 2013-9: 1090-4.
2. Inhibiteurs de CDK 4/6 et cancers du sein métastatiques hormono-dépendants: V. Diéras; M. P. Sablin, J. Y. Pierga; La Lettre du Cancérologue; vol XXV n° 8 sept 2016.
3. Fornier MN, Rathkopf D, Shah M, Patil S, O'Reilly E, Tse AN, et al. Phase I dose-finding study of weekly docetaxel followed by flavopiridol for patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2007; 13:5841-6.
4. Ma CX, Ellis MJ, Petroni GR, Guo Z, Cai SR, Ryan CE, et al. Phases II study of UCN-01 in combination with irinotecan in patients with metastatic triple negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;137:483-92.
5. Richard S Finn; Alexey Aleshin; Denis Slamon Targeting the Cyclin dependent kinase (CDK) 4/6 in oestrogen receptor positive breast cancers: Breast Cancer Research (2016) DOI 10.1186/s13058-015-0661-5.
6. Resistance to anti-hormonal treatments: theory and practice; Innovations & Thérapeutiques en Oncologie. John Libbey Eurotext Volume 2, issue 4, July-August 2016.
7. Palbociclib in Hormone receptor positive advanced breast cancer; Nicholas. C. Turner M. D; PhD Jungsil Ro, M.D; Fabrice André, M.D; PhD Sherene Loi M.D; PhD et al the NEJM July 16 2015, vol.373 n° 3 p 209-219.
8. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer; Gabriel N Hortobagyi et al N Engl J Med 2016; 375:1738-1748 DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
9. Tripathy Debu .et al. Of the University of MD Anderson Texas, SABCS 2017, GS2-05
10. Results from Monarch1 trial of Abemaciclib monotherapy Phase II data Eli Lilly & company June 03 2016
11. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy Georges Sledge & al JCO Vol 35 N° 25 sept 1 2017.
12. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer; Matthew P Goetz et al; JCO
13. A Neoadjuvant Study of Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer (neoMONARCH) clinical Trials.gov NCT02441946.
14. monarchHER: A Phase 2, Randomized, Multicenter, 3-Arm, Open-Label Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib Plus Trastuzumab With or Without Fulvestrant to Standard-of-Care Chemotherapy of Physician's Choice Plus Trastuzumab in Women With HR+, HER2+ Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer; Clinical Trials.gov NCT 02675231
15. Fatima Cardoso et al Ann Oncol. 2014; 1-18.

