

Treatment of overexpressed Her2 advanced breast cancer

Soraya SAMI- Kamel BOUZID

Summary

Her2 is overexpressed on the cell surface and/or there is gene amplification in approximately 20% of all breast cancers. Her2 status has prognostic significance: Her2-positive tumors are more aggressive and, without specific therapy, are associated with worse outcomes.

Two Her2-targeted therapies are currently available for the management of advanced breast cancer: trastuzumab and lapatinib.

Trastuzumab was shown to be active in patients with Her2 metastatic breast cancer in the first-line setting as a single agent and in combination with cytotoxic therapy. The combination of taxanes and trastuzumab is the standard first-line treatment for patients with Her2 metastatic breast cancer, but other chemotherapy drugs have been studied.

The combination of aromatase inhibitors with anti Her2 is a therapeutic option for patients who coexpress Her2 and hormone receptors.

Lapatinib is a reversible small-molecule dual tyrosine kinase inhibitor of both the Her1 and Her2 signaling pathways. A phase III study compared capecitabine monotherapy with the combination of capecitabine and lapatinib in patients with trastuzumab-refractory advanced/metastatic disease. This study reported significant benefits from the addition of lapatinib in terms of PFS and overall response.

Benefits have also been reported for the addition of lapatinib to trastuzumab in a chemotherapy-free regimen in patients with heavily pretreated metastatic breast cancer, indicating the benefits from dual blockade of the Her2 receptor.

New anti Her2 therapies have shown activity in Her2 positive tumors.

Her2-targeted monoclonal antibody pertuzumab binds to the dimerization domain of Her2, a different epitope than the binding site for trastuzumab, where it prevents Her2 forming dimers with ligand-activated members of the Her family. In the CLEOPATRA study, Patients were assigned to either docetaxel every 3 weeks with trastuzumab or the same combination with pertuzumab. This trial demonstrated dramatic results in terms of the PFS time, consistent across predefined subgroups. There was a higher response rate and longer survival time for the dual Her2 blockade. Based on these data, pertuzumab is FDA-approved for use with trastuzumab and chemotherapy in patients with metastatic Her2-positive breast cancer.

TDM1 is a first-in-class anti-Her2 antibody-drug conjugate that combines the biological activity of trastuzumab with a highly potent antimicrotubule agent (DM1).

EMILIA study compared TDM1 with capecitabine plus lapatinib in patients progressing after trastuzumab and a taxane. PFS and OS were significantly prolonged by TDM1.

The prognosis for breast cancer patients overexpressing Her2 has changed with anti-HER2-targeted therapy. Although anti-Her2 therapy with trastuzumab and chemotherapy is the standard first-line treatment, the best therapeutic regimen has yet to be defined, and new strategies are evolving.

Traitement du cancer du sein Her2 positif au stade avancé

Résumé

Her2 est surexprimé dans environ 20% des cancers du sein. La surexpression de Her2 est un facteur histopronostique indépendant de tous les autres, qui s'accompagne d'une diminution de la survie globale.

Trastuzumab et Lapatinib sont les deux thérapies ciblées anti Her2 indiquées dans le traitement du cancer du sein Her2 positif au stade avancé.

L'association Trastuzumab plus taxanes est le standard thérapeutique en première ligne métastatique. L'association avec la vinorelbine est également une alternative thérapeutique.

Les patientes Her2 et récepteurs hormonaux co-positifs sont traitées par l'association d'un anti Her2 et d'un inhibiteur de l'aromatase.

Le Lapatinib est une petite molécule administrée par voie orale inhibant de façon réversible les domaines tyrosines-kinases de HER1 et HER2.

Lapatinib en association avec la capécitabine, après progression sous trastuzumab, améliore la SSP et le taux de réponse objective.

L'association Trastuzumab plus Lapatinib chez les patientes en progression sous trastuzumab augmente significativement la SSP et le taux de réponse objective indiquant l'intérêt du double blocage du récepteur Her2.

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie spécifiquement à la partie extracellulaire du récepteur HER2, inhibe les hétérodimérisations et toutes les signalisations d'aval qui en découlent. L'intérêt de son association avec le trastuzumab résiderait dans le double blocage de la dimérisation et de la signalisation HER en complément de l'action extracellulaire du trastuzumab.

Le pertuzumab en association au trastuzumab et au docetaxel chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique Her2 positif non prétraitées par thérapie ciblée anti HER2 et chimiothérapie améliore significativement la PFS et la survie globale. Cette association a été approuvée par la FDA.

TDM1 c'est le premier anticorps couplé à une substance combinant l'activité du trastuzumab et d'un agent antimétabolite (maytansine = DM1).

T-DM1 en deuxième ligne de traitement après progression avec un traitement associant taxane et trastuzumab comparé à l'association capécitabine + lapatinib améliore significativement la SSP.

La prise en charge et le devenir de ces patientes atteintes d'un cancer du sein Her2 positif ont considérablement changé depuis l'avènement des thérapies ciblées. L'avenir est prometteur, puisque de nombreuses molécules sont actuellement en cours de développement.