

Le trastuzumab dans le cancer du sein non métastatique en situation adjuvante : Une étude rétrospective à propos de 36 cas.

Trastuzumab in breast cancer non-metastatic adjuvant setting: A retrospective study about 36 cases.



Kuanou Azon A**, Illo KNA**, Mano M**, Houngbé F*.

RÉSUMÉ

Rappel : Le trastuzumab, un anticorps monoclonal murin humanisé, a montré son efficacité chez des femmes avec un cancer de sein et HER-2 /neu positives et cela dans plusieurs études dont la plus grande et la plus vaste reste l'étude HERA. Nous avons rapporté ici l'intérêt de l'utilisation de l'anticorps dans une étude menée à Bruxelles après un an de traitement.

Méthodes : Notre travail est le résultat de l'expérience d'un centre médical à Bruxelles ayant administré du trastuzumab en adjuvant chez des femmes HER-2 /neu positives.

La période totale couverte par l'étude est d'environ 2 ans (Juillet 2005 à Juin 2007).

Toutes les patientes recevant l'anticorps à cette période ont été sélectionnées sauf celles ayant un cancer de sein métastase.

Résultats : De Juillet 2005 à Juin 2007, nous avons enregistré 36 patientes sous trastuzumab en adjuvant.

Trois patientes, soit 8%, ont développé un syndrome grippal après la 1ère cure, une patiente soit 3% de l'échantillon a développé des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, et six patientes soit 17%, ont eu une baisse de leur fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) dont trois arrêts prématurés.

Aucun décès ne fut enregistré dans notre étude.

La moitié des patientes ayant fini le traitement est en rémission complète et celles dont le traitement est en cours n'ont développé aucune récurrence.

Conclusion : Bien que la taille de l'échantillon soit faible pour tirer des conclusions définitives, on peut déjà constater un bénéfice clinique non négligeable avec l'utilisation du trastuzumab chez les HER-2/neu positives en situation adjuvante.

ABSTRACT

Background: Trastuzumab, a humanized mouse monoclonal antibody, has demonstrated its efficacy in women with breast cancer and HER-2 / neu positive and that several studies in which the largest and most extensive remains the HERA study. We reported here the interest of the use of antibodies in a study conducted in Brussels after a year of treatment.

Methods: Our work is the result of the experience of a medical center in Brussels who administered adjuvant trastuzumab in women with HER-2 / neu positive.

The total period covered by the survey is about 2 years (July 2005 to June 2007).

All patients receiving the antibody during this time have been selected except those with metastatic breast cancer.

Results: From July 2005 to June 2007, we recorded 36 patients receiving trastuzumab in adjuvant.

Three patients (8%) developed an influenza-like illness after the 1st treatment, a patient (3%) developed clinical signs of heart failure, and six patients (17%) had a lower fraction of their left ventricular ejection (LVEF) with three premature stops.

No death was recorded in our study.

Half of the patients who finished the treatment are in complete remission and those whose treatment is being developed have no recurrence.

Conclusion: Although the sample size is small to draw any definitive conclusions, we can already see a significant clinical benefit with the use of trastuzumab with the HER-2/neu positive adjuvant women.

* Service de Médecine Interne, CNHU HKM Cotonou, Bénin. ** Cliniques Universitaires Saint-Luc Bruxelles, Belgique.

INTRODUCTION

Le Professeur Slamon découvrit en 1986 [1] une altération génétique par amplification de HER-2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2), présente chez environ 25 à 30% de femmes atteintes d'un cancer de sein. L'amplification du gène confère à la cellule tumorale mammaire un comportement plus agressif corrélé à un mauvais pronostic avec un risque accru de récurrence, de métastases et une survie globale inférieure [1,2].

Le trastuzumab, un anticorps monoclonal est retrouvé après injection à la surface des cellules cancéreuses et lorsqu'il se lie à HER-2, il arrête la croissance de ces cellules.

Plusieurs études ont montré son efficacité dans le cancer du sein métastasé, mais aussi dans le cancer du sein en situation adjuvante.

Dans notre étude, trastuzumab est administré après une chimiothérapie pour mettre l'accent sur l'intérêt de son utilisation chez des femmes HER-2 positives dans le contexte adjuvant ; donner les caractéristiques anatomopathologiques des cancers HER-2/neu positifs non métastasés à Saint-Luc, et montrer la tolérance de l'anticorps.

PATIENTES ET MÉTHODES

Nous avons inclus dans notre étude toutes les patientes sous trastuzumab dans le contexte adjuvant de Juillet 2005 à Juin 2007 et celles ayant reçu au minimum 3 cures pour celles ayant débuté leur traitement en 2007.

Toutes nos patientes sur exprimaient le HER-2/neu, confirmées par immunohistochimie et /ou par l'étude de l'amplification génique en hybridation in situ.

Ont été exclues de l'étude toutes les patientes HER-2 positives mais avec un cancer de sein métastasé.

Après chimiothérapie adjuvante ou néo adjuvante +/- radiothérapie, nos patientes avaient au moins 55% de FEVG avant le début du traitement par l'anticorps.

La chimiothérapie comportait soit 6 cures de FEC (5 Fluoro uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) à raison d'une cure toutes les 3 semaines, soit 4 cures de FEC et 4 cures de taxotère également à 3 semaines d'intervalle, avec 500mg/m² pour le 5FU, 100mg/m² pour l'Epirubicine, 600mg/m² pour le Cyclophosphamide, et 100mg/m² pour le Docétaxel.

Deux patientes parmi les 36 ont reçu du trastuzumab après récurrence locale. Ce sont des patientes qui ont été au préalable traitées chacune par 6 cures de FEC en adjuvant

suivie d'une radiothérapie et qui ont après récurrence, reçu 4 cures de Docétaxel toutes les 3 semaines.

Le trastuzumab était donné à raison de 8mg/kg à la 1ère dose dite de charge en perfusion intraveineuse de 90 minutes, suivie trois semaines plus tard par 6 mg/kg données toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant un an.

En Juin 2007, nous avons arrêté l'enregistrement et évalué l'efficacité du produit chez les patientes ayant comptabilisé 1 an de traitement.

RÉSULTATS

36 patientes ont été enregistrées entre Juillet 2005 et Juin 2007 aux Cliniques Universitaires Saint-Luc de Bruxelles pour recevoir 1 an de traitement par trastuzumab.

Toutes nos patientes avaient eu au préalable un bilan d'extension qui était négatif, comprenant au minimum une scintigraphie osseuse, une radiographie du thorax et une échographie du foie.

Nous avons regroupé dans ce tableau les différentes caractéristiques de nos patientes, des tumeurs, et les traitements reçus avant l'administration de l'anticorps.

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes

Age	Effectif	Pourcentage
35 - 39 ans	3	9
40 - 49 ans	9	25
50 - 59 ans	12	33
60 - 69 ans	12	33

Grade de la tumeur	Effectif	Pourcentage
grade 1	1	3
grade 2	1	3
grade 3	34	94

Statut hormonal	Effectif	Pourcentage
Incertain	4	11
Ménopausée	24	67
Préménopausée	8	22

Récepteurs hormonaux	Effectif	Pourcentage
RO* + et RP* +	21	58
RO - et RP -	5	14
RO - et RP +	7	20
RO + et RP -	3	8

Statut nodal	Effectif	Pourcentage
Non évaluable	7	19
Négatif	11	31
Positif	18	50

Radiothérapie au préalable	Effectif	Pourcentage
Oui	33	92
non	3	8

Taille de la tumeur	Effectif	Pourcentage
Non évaluable	7	19
1-3 cm	22	61
3-5 cm	6	17
>5 cm	1	3

Type de chimiothérapie	Effectif	Pourcentage
Anthracyclines	15	42
Anthracyclines+ Taxanes	20	55
Taxanes	1	3

*RO : Récepteurs à l'œstrogène
 *RP : Récepteurs à la progestérone.

Du point de vue histologie, environ 92% des patientes avaient un carcinome canalaire infiltrant, 56% un cancer multifocal et 11% des patientes avaient une néoplasie mammaire bilatérale.

81% des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante et presque la totalité des patientes (94%) avaient un grade III, ce qui vient conforter l'agressivité de la tumeur sur exprimant le HER-2/neu.

La moitié de nos patientes avaient des ganglions régionaux positifs (nous avons exclu les patientes ayant reçu une chimiothérapie néo adjuvante puisque les informations sont le plus souvent faussées par l'administration pré-opératoire de la chimiothérapie.

La FEVG moyenne variait entre 58 et 60% que ce soit au début, après 3 mois, et 6 mois de traitement illustrée par les figures ci après :

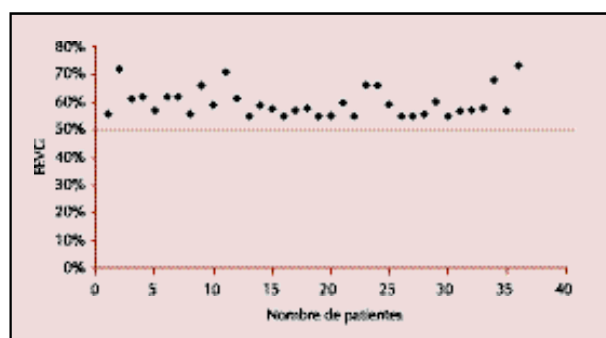


Figure 1 : Fraction d'éjection pour toutes les patientes avant le traitement par Trastuzumab.

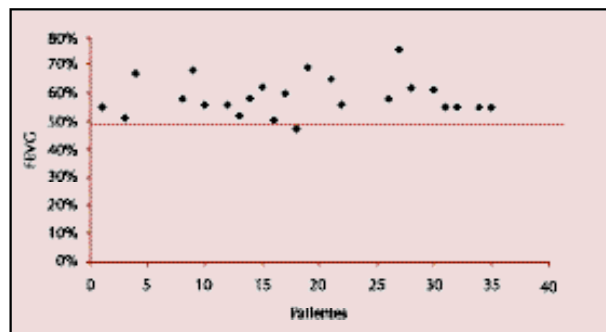


Figure 2 : Fraction d'éjection des patientes après 3 mois de traitement.

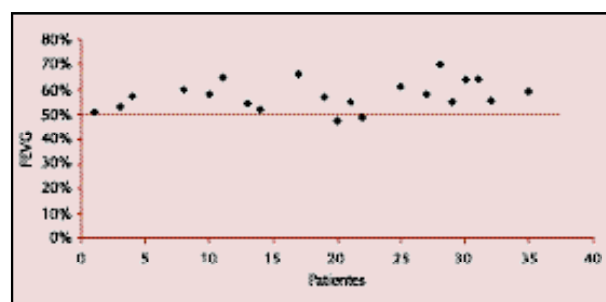


Figure 3 : Fraction d'éjection des patientes après 6 mois de traitement.

Tableau 2 : Principaux effets secondaires

Effets	Nombre de patientes	Pourcentage
Réaction	3	8
Signes cliniques d'insuffisance cardiaque	1	3
Baisse de la FEVG de > 10 points	6	17
Baisse de la FEVG > 10 points et < 50%	3	8
Arrêt prématuré du traitement	3	8

Avant la 1^{ère} dose d'Herceptine, toutes nos patientes avaient au moins 55 % de FEVG avec un maxima à 73 % pour une FEVG moyenne de 60 % (figure1).

A l'intervalle de 6 mois de traitement, 6 patientes ont eu une fraction d'éjection diminuée de plus de 10 points par rapport à celle de base (tableau 2).

Parmi ces 6 patientes, trois ont certes diminué, mais ont gardé des valeurs supérieures à 50 %. Les trois autres avaient moins de 50 % et une a développé une insuffisance cardiaque de grade III selon la classification de New York Heart Association (tableau 2).

Les 3 patientes ayant eu une FEVG diminuée de plus de 10 points avec moins de 50 %, ont dû arrêter leur traitement, mais ont pu reprendre quand la FEVG a pu atteindre, voire dépasser les 50 %.

Il n'y eut aucun décès, ni aucune rechute pour toutes nos patientes depuis l'administration du trastuzumab et la moitié ayant fini 1 an de traitement est en rémission.

DISCUSSION

Dans notre étude, l'intervalle moyen entre la fin de la radiothérapie ou de la chimiothérapie et du début de traitement par trastuzumab était en moyenne de 6 semaines comme dans l'étude HERA.

Nous relevons également que l'âge moyen relativement jeune de la population (53 ans), est en concordance avec les données de la littérature qui suggèrent aussi une plus grande incidence des tumeurs HER-2/neu positives chez des jeunes patientes avec une moyenne d'âge égale à 51 ans pour Aman U. Buzdar et al [3], et à 49 ans selon Ian Smith et al [4, 5].

Concernant le grade III qui est celui rencontré en majorité dans notre travail, les données restent en conformité avec celles rapportées dans la littérature [4, 5, 6].

On note également une très haute incidence des cancers canaux invasifs dans notre étude, conforme aux données de la littérature car les autres types histologiques ne sont presque jamais HER-2/neu positifs [7].

Les cas de toxicité cardiaque sont faibles dans le contexte des patientes traitées à Saint-Luc, similaires à ceux décrits dans la littérature [4, 5, 8].

On a cependant noté une discordance avec les études adjuvantes menées en ce qui concerne les taux d'expression des récepteurs hormonaux qu'on retrouve à 58 % dans notre étude versus 31 % [4, 5, 9].

Egalement, 19 % de nos patientes présentaient simultanément des récepteurs à l'œstrogène négatifs et des récepteurs à la progestérone positifs, phénotype assez rare retrouvé dans environ 3 % des cas selon les données.

En ce qui concerne les études publiées dans le même contexte que le nôtre, la plus vaste est l'étude HERA [9].

Les critères de l'étude étaient que les femmes devaient avoir des ganglions positifs ou négatifs si la taille de la tumeur dépassait 1cm, avoir une FEVG supérieure ou égale à 55 % et être sans facteurs de risques cardiovasculaires.

Les patientes ont reçu un minimum de 4 cycles de chimiothérapie dont 68 % avec anthracyclines, 26 % avec anthracyclines plus taxanes, et 6 % d'autres types de chimiothérapie, +/- radiothérapie.

L'analyse rapportée comparait le bras 1an versus observation avec un suivi médian de 2 ans: 10 patientes soit 0,6 % ont développé une insuffisance cardiaque congestive de grade III, 51 soit 3 % ont eu une baisse de leur FEVG et 72 soit 4%, ont dû arrêter prématurément.

Il en ressort que le risque de récurrence était réduit de 46 % avec trastuzumab et la survie sans récurrence est de 85,8 % avec l'anticorps contre 77,4 % sans, soit un gain absolu de près de 8 % après 1an de suivi.

Deux études nord américaines [10] ont également utilisé trastuzumab en adjuvant.

Les critères de l'étude NCCTG N9831 incluait les patientes qui avaient des ganglions positifs ou négatifs mais à haut risque, celles ayant une FEVG normale et qui sont sans facteurs de risques cardiovasculaires.

Ils ont comparé une administration séquentielle de trastuzumab avec une chimiothérapie.

Dans l'étude NSABP B-31, les patientes étaient randomisées avec les mêmes critères d'éligibilité que N9831, mais en excluant les ganglions négatifs à haut risque.

Le trastuzumab était donné concomitamment pendant 4cycles d'une chimiothérapie et poursuivi ensuite pendant une durée totale de 1an.

L'analyse combinée de ces 2 études avec un suivi médian de 2 ans, montre que le risque de récurrence était réduit de 52 %; la médiane de survie à 3 ans était de 87 % contre 75 % et à 4 ans de 85 % contre 67 %, soit des gains absolus de 12 % et 18%. Le délai avant la 1ère récurrence à distance était également plus long, 90 % versus 81 % à 3 ans et 90% versus 74 % à 4 ans, avec un risque réduit de 53 %. Le risque de décès était réduit de 33 %.

Toutes ces données demeurent plutôt encourageantes si l'on considère que les HER-2/neu positives sont à haut risque de rechute précoce, plus souvent sous la forme de métastases à distance. On peut ainsi affirmer que globalement, chez les patientes HER-2 positives, un traitement adjuvant par trastuzumab améliore significativement le pronostic.

CONCLUSION

Des questions importantes se posent d'une part par rapport à la durée idéale de traitement, et d'autre part, par rapport au choix de la chimiothérapie la plus efficace et la mieux tolérée, le type de chimiothérapie adjuvante ayant la meilleure synergie avec l'anticorps et bien sûr, le protocole ayant la meilleure tolérance cardiaque.

Finalement, pour toutes les études et pour les patientes traitées, il est important d'avoir un suivi cardiologique plus long surtout pour les patientes ayant eu une chute de la FEVG et / ou une insuffisance cardiaque clinique.

RÉFÉRENCES

1. **Slamon D J, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ulrich A, Mc Guire WL.** Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177- 82.
2. **Ravdin PM, Chamness GC.** The C erb B-2 proto oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers- a review *Gene*. 1995; 159: 19-27.
3. **Aman U. Buzdar, Vicente valer and al.** Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide chemotherapy and concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Operable Breast Cancer: An Update of the initial Randomized Study Population and Data of Additional patients treated with the Same Regimen. *Clinical Cancer Research* 13, 228-233, January 1, 2007.
4. **Ian Smith, Marion Procter, Richard D Gelber et al.** Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *New England Journal of medicine* 2005; 353 : 1659-72.
5. **Edward H. Romond, MD, Edith A. Perez et al.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *New Engl. J. Med.* 2005; 353 : 1673-84.
6. **Ferlay J., Hamidi-Cherif M., Sitas F.** Et al *Cancer in Africa. Epidemiology and prevention.* IARC Scientific Publications No. 153. LYON, IARC Press 2003, 414p.
7. **Bane AL, Tjan S, Parkes RK, Andrulis I, O'Malley FP.** Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. *Mod Pathol.* 2005 May;18(5):621-8.
8. **Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al.** Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
9. **The HERA Study Team.** Trastuzumab (H: Herceptin) following adjuvant chemotherapy (CT) significantly improves disease-free survival (DFS) in early breast cancer (BC) with HER2 over expression: the HERA Trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2005 [abstract 11].*
10. **E. A. Pérez, E. H. Romond, V. J. Suman et al.** Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S 2007: 512.*