

LE TRASTUZUMAB (HERCEPTIN*) dans le traitement du cancer du sein: Revue de la littérature

[Trastuzumab in early breast cancer: Literature Review]

Youssef Benabdejil¹, Khalid Guelzim¹, Ihssane Hakimi¹, Jaouad Kouach¹⁻², Driss Moussaoui¹⁻², and Mohammed Dehayni¹⁻²

¹Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

²Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, Maroc

Copyright © 2015 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Trastuzumab is the first target molecule designed for breast cancer treatment. In first-line metastatic, trastuzumab in combination with chemotherapy significantly improved survival of patients bearing HER2-positive breast cancer. In adjuvant trastuzumab was tested in several randomized trials. In contemporary literature, many strong arguments confirm the clear survival benefit of trastuzumab in adjuvant administered concomitantly with taxane-based chemotherapy and concomitant with radiation therapy, and for a period of one year

KEYWORDS: breast, cancer, trastuzumab, HER, chemotherapy.

RÉSUMÉ: Le trastuzumab est la première molécule ciblée conçue pour le traitement du cancer du sein. En première ligne métastatique, le trastuzumab en association avec la chimiothérapie a amélioré significativement la survie des patientes porteuses d'un cancer du sein HER2-positif. En adjuvant, le trastuzumab a été testé dans plusieurs essais randomisés. Dans la littérature médicale contemporaine, plusieurs arguments forts confirment le bénéfice clair en survie du trastuzumab en adjuvant, administré en concomitant avec une chimiothérapie à base de taxanes et en concomitant avec la radiothérapie, et pendant une durée d'une année

MOTS-CLEFS: cancer, sein, trastuzumab, HER, chimiothérapie.

INTRODUCTION

Le cancer du sein est la première cause de cancer et la première cause de décès par cancer chez la femme dans le monde [1]. Dans approximativement 15 à 25 % des cas, le cancer du sein surexprime le récepteur HER2 ou Epidermal Growth Factor Receptor 2 (EGFR2) (récepteur 2 des facteurs de croissance épidermique humains), un membre de la famille des quatre récepteurs EGFR dotés d'une activité tyrosine kinase [2,3]. Cette surexpression est synonyme d'un mauvais pronostic et d'un haut risque de rechute métastatique [4,5]. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal recombinant, humanisé, ciblant le domaine extracellulaire du récepteur HER2/neu [6,7]. Il inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines sur exprimant HER2. Le trastuzumab en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie a confirmé son activité et son bénéfice dans le cancer du sein métastatique HER2-positif [8,9]. Il est généralement bien toléré. La toxicité la plus importante de cette thérapie ciblée est la toxicité cardiaque secondaire à la baisse de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche (FESVG). Le but de notre étude est de donner une revue de la littérature sur l'intérêt du TRASTUZUMAB dans le traitement du cancer du sein ainsi que ses limites.

MODE D'ADMINISTRATION DU TRASTUZUMAB

Dans les deux essais randomisés européens, HERA et PACS 004, le Trastuzumab est administré toutes les trois semaines, la première injection à la dose de 8 mg/kg, puis les injections suivantes à la dose de 6 mg/kg [10,11]. Dans les essais américains, le Trastuzumab est administré en hebdomadaire, la première injection à la dose de 4 mg/kg, puis les injections suivantes à la dose de 2 mg/kg [12,13]. Les deux modes sont considérés comme équivalents selon les études pharmacocinétiques. Concernant la durée de perfusion, la première injection du Trastuzumab est administrée en 90 min avec une surveillance minimum de 6 h après, ensuite si la tolérance est bonne, le Trastuzumab est administré en 60 min, puis en 30 min [10]. Le mode d'administration Trastuzumab en concomitant avec la chimiothérapie est associé à une efficacité supérieure comparativement à l'administration séquentielle après la chimiothérapie. Le protocole concomitant est actuellement reconnu comme un standard alternatif au protocole séquentiel. Sur les modèles expérimentaux utilisant les lignées cellulaires de cancer du sein surexprimant le récepteur HER2, le Trastuzumab en bloquant la phosphorylation des deux voies principales de signalisation, AKT (protéine kinase) et mitogen-activated protein kinase (MAPK), a une action radiosensibilisante, en surmontant la résistance à l'apoptose induite par la radiothérapie [14,15]. En plus, l'association des deux traitements ne semble pas majorer la toxicité cardiaque du Trastuzumab [16]. Pour réduire le risque de toxicité lié à l'irradiation des organes médiastinaux, deux options existent [16,17] :

- sélection des patientes qui vont bénéficier réellement de l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI), telles que les patientes qui ont une atteinte ganglionnaire supérieure à 3N+
- utilisation de l'irradiation par modulation d'intensité (IMRT) et du gating, qui permettent une exclusion totale du volume cardiaque et une distribution conformationnelle de la dose au sein (ou paroi) et aux aires ganglionnaires.

TOXICITÉ CARDIAQUE DU TRASTUZUMAB

Le Trastuzumab améliore certes la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) des patientes porteuses d'un cancer du sein localisé HER2-positif, mais cet Ac monoclonal est associé à un taux plus élevé d'insuffisance cardiaque congestive qui représente sa principale toxicité en raison de l'expression du récepteur HER2 par la cellule myocardique [18]. Cependant, cette toxicité cardiaque rencontrée surtout chez des patientes prétraitées par un schéma à base d'anthracyclines, semble dans la majorité des cas être réversible [19]. Le Trastuzumab reste cependant bien toléré. Seulement 2 % ou moins des patientes ont présenté une toxicité cardiaque grave, mais réversible dans la plupart du temps.

PRÉCAUTIONS ET PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

Au cours du traitement par Trastuzumab, la surveillance de la FEVG doit être effectuée tous les trois cycles de 21 jours. Si la FEVG diminue de 16 % ou plus par rapport au départ ou de 10 à 15 % par rapport au départ à un niveau inférieur à la limite inférieure de la normale (< 50 %), le Trastuzumab doit être arrêté pendant quatre semaines, au moment où la FEVG est réévaluée. Si la FEVG reste en dessous de ces niveaux, le Trastuzumab doit être interrompu. Si la patiente a une insuffisance cardiaque symptomatique tout en recevant le Trastuzumab, le Trastuzumab doit être interrompu.

L'insuffisance cardiaque symptomatique (clinique) est définie par la présence de :

- symptômes (dyspnée, orthopnée, oedème du pied) ;
- constatations objectives (pression veineuse jugulaire élevée,
- tachycardie sinusale, tachycardie, galop S3, claquement) ;
- diminution de la FEVG ou oedème pulmonaire

CONTRE-INDICATIONS DU TRASTUZUMAB

- Angine de poitrine nécessitant un traitement régulier
- Arythmie nécessitant un traitement régulier
- Anomalies sévères de conduction
- Hypertrophie du VG en échocardiographie
- HTA mal contrôlée
- Épanchement péricardique cliniquement significatif
- Infarctus du myocarde
- Maladie valvulaire significatif

- Insuffisance cardiaque congestive
- Cardiomyopathie

TRASTUZUMAB ET GROSSESSE

Sur la base des résultats d'une analyse des femmes enceintes traitées par Trastuzumab dans l'étude HERA, le Trastuzumab ne semble pas affecter le pronostic foetal chez les patientes qui parviennent à terminer leur grossesse [20]. À notre connaissance, il n'existe pas encore de renseignements concernant l'impact du Trastuzumab chez ces enfants à long terme.

RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES EN ADJUVANT [12TH ST GALLEN INTERNATIONAL BREAST CANCER CONFERENCE (2011)]

En suivant les recommandations de St Gallen 2011, pour les patientes ayant un cancer du sein infiltrant supérieur ou égal à T1b et/ou N+, et ayant une surexpression du récepteur HER2 (score 3 en IHC : fixation membranaire intense supérieur ou égal à 10 %) ou une amplification du gène HER2/neu/c-erb B2 (FISH : CEP17 ratio de 2,0 ; quatre copies du gène HER2), et une FEVG supérieure ou égale à la limite inférieure de la normale (50–55 %), un an de Trastuzumab est un traitement standard en adjuvant. Le Trastuzumab ne doit pas être prescrit plus d'un an. Une durée inférieure à un an est reconnue comme sous-optimale. La séquence préférée est l'administration du Trastuzumab en concomitant avec la chimiothérapie (taxanes : paclitaxel ou docetaxel), et en concomitant avec la radiothérapie. Par ailleurs, l'administration séquentielle après la fin de la CT/RT peut être adoptée. Le Trastuzumab ne doit pas être prescrit sans CT, mais si la CT ne peut pas être délivrée, le Trastuzumab peut être prescrit en monothérapie. Les deux modes d'administration, hebdomadaire et toutes les trois semaines, sont équivalents [21].

CONCLUSION

Le Trastuzumab est un traitement adjuvant essentiel du cancer du sein HER2+, dont l'apport sur la réduction de la mortalité par cancer du sein se confirme à long terme. Une prolongation de la durée du Trastuzumab au-delà d'un an ne présente pas de bénéfice pour les patientes. Une durée inférieure à un an (6 mois) est moins efficace. Le Trastuzumab est bien toléré. Seulement moins de 2 % des patientes ont présenté une toxicité cardiaque grave, mais qui est réversible dans la plupart du temps. L'association du Trastuzumab avec d'autres thérapies anti-HER2 est en cours d'évaluation.

REFERENCES

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277- 300.
- [2] Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985;230(4730):1132-9.
- [3] Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004;5:63-9.
- [4] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82.
- [5] Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707-12.
- [6] Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, Fendly BM, Shepard HM, Ullrich A. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol* 1989;9(3):1165-72.
- [7] Pietras RJ, Pegram MD, Finn RS, Maneval DA, Slamon DJ. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998;17:2235-49.
- [8] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- [9] Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(3):355-65.
- [10] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.

- [11] Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6129-34 ([Epub 2009 Nov 16]).
- [12] Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
- [13] Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.
- [14] Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D et al. Monoclonal antibody to HER2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res* 1999;59:1347-55.
- [15] Liang K, Lu Y, Jin W, Ang KK, Milas L, Fan Z. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther* 2003;2(11):1113-20.
- [16] Halyard YM, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009;27:2638-44.
- [17] Remouchamps VM, Letts N, Vicini FA et al. Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:704-15.
- [18] Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
- [19] Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7820-6.
- [20] Azim HAJr, Metzger-Filho O, de Azambuja E, Loibl S, Focant F, Gresko E et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(1):387-91 ([Epub 2012 Feb 26]).
- [21] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-47 ([Epub 2011 Jun 27]).