

Trastuzumab

Christa K. Baumann^a, Monica Castiglione-Gertsch^b

^a Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Berne, ^b International Breast Cancer Study Group, Berne

Le trastuzumab (Herceptin®), depuis son admission en 1998, a inauguré une nouvelle ère dans le traitement du cancer. C'est ce que démontre l'article suivant de «NOVA retard». L'identification du récepteur EGF (Epidermal Growth Factor Receptor) et du nouveau récepteur structurellement apparenté HER2/new (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), tout comme l'identification du gène y appartenant, indiquent que des interactions avec le récepteur au facteur de croissance influencent la prolifération du taux de cellules tumorales. 25% à 30% de tous les cancers du sein ont un gène anormalement amplifié et hyperactif, ce qui entraîne une surexpression de HER2/new à la surface des cellules tumorales. Il s'est avéré que le trastuzumab représente un anticorps dont l'effet est spécifique sur la tumeur, et qui correspond à ses informations génétiques. Il remplit les critères idéaux d'un traitement tumoral, dans la mesure où il s'agit d'une maladie de mauvais pronostic.

Mécanisme d'action

Le trastuzumab est un anticorps murin humanisé. Il se lie à la région extracellulaire de la protéine ErbB2 liée à la membrane (= HER2/new) et par cette liaison, il est en mesure d'inhiber la croissance tumorale. La liaison du trastuzumab au récepteur HER2/new peut avoir pour conséquence une internalisation et une destruction du récepteur, un blocage de la dimérisation à d'autres récepteurs et une stimulation de la formation de tétramères. Ce tétramère n'a aucune activité kinase et a donc perdu la capacité de transmettre à l'ADN des cellules tumorales le message de proliférer (fig. 1 [1]).

Principe actif et forme galénique

Le trastuzumab est produit par technologie génétique à partir de cellules «d'ovaires de hamster chinois». Son poids moléculaire est de 145 kDalton. Il est fabriqué sous forme de lyophilisat destiné à produire un concentré de perfusion administré par voie veineuse.

Indications

En Suisse, le trastuzumab est admis pour le traitement des patientes souffrant de cancer du sein. La condition d'utilisation de cette substance est que le gène HER2/new soit exprimé de manière excessive (hyperexpression immunohistochimique de 3+ ou amplification du gène HER2 par biologie moléculaire). Le trastuzumab peut être utilisé lors de cancer du sein métastatique sous forme de traitement de première intention associé à une chimiothérapie par taxane, ou comme seconde thérapie ou monothérapie associée. Pour le carcinome du sein au stade précoce, le trastuzumab est admis après une opération et après une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante.

Profil pharmacocinétique

Lorsque le trastuzumab est administré par voie intraveineuse à la dose de charge de 4 mg/kg puis aux doses consécutives hebdomadaires de maintien de 2 mg/kg, le volume de distribution est de 2,95 litres et la clairance de 0,225 litre par jour. La demi-vie est en moyenne de 28,5 jours. Ainsi, après environ 20 semaines, on obtient un «steady state» de trastuzumab situé entre 66 mg/l

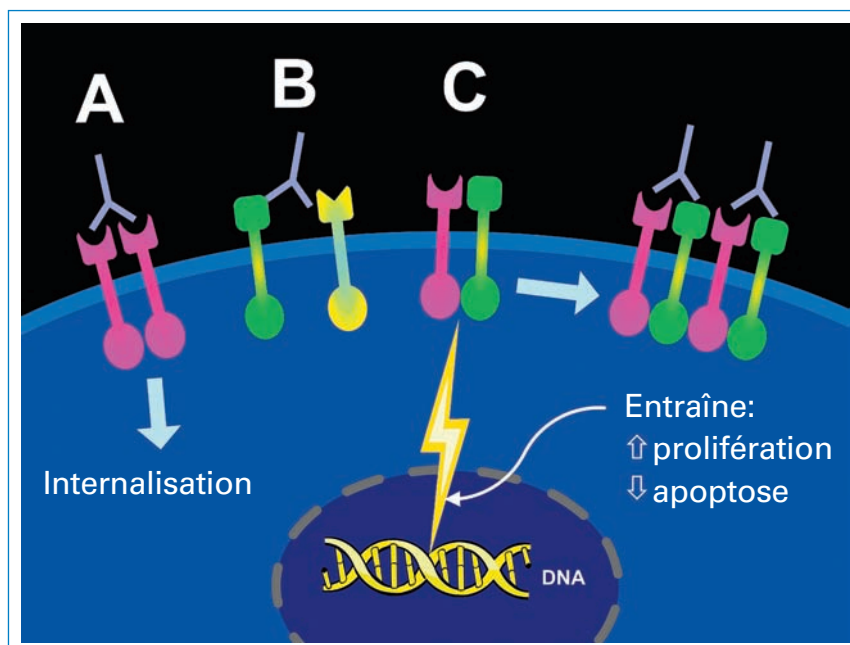


Figure 1

Mécanisme d'action du trastuzumab:

- A la liaison de l'anticorps trastuzumab aux récepteurs Her2/new peut entraîner une internalisation ou une destruction des récepteurs;
- B la liaison des récepteurs peut entraîner un obstacle spatial à la formation d'un hétérodimère actif;
- C l'hétérodimère actif entraîne, de par son activité de kinase, une transduction sans obstacle du signal en direction du noyau cellulaire, ce qui a pour conséquence une augmentation de la prolifération et un obstacle des cellules tumorales. La liaison de l'anticorps peut modifier l'équilibre de l'hétérodimère actif en faveur de la formation du tétramère et ainsi empêcher l'activité proliférative tumorale.

et 110 mg/l. En cas d'administration à intervalles de trois semaines, par exemple en cas de traitement du cancer du sein au stade précoce, une concentration plasmatique minimale de 63 mg/l est mesurée selon un cycle de treize jours. L'élimination du trastuzumab après la fin du traitement dure de 18 à 24 semaines. Pour cette raison, durant cette période, la prudence est de rigueur dans l'administration de médicaments dont le profil d'effets indésirables est influencé par la présence du trastuzumab (par exemple, toxicité des anthracyclines).

On ne dispose d'aucune étude concernant la pharmacocinétique spécifique chez les patientes âgées ou ayant un trouble des fonctions rénales ou hépatiques. L'influence de la créatinine sérique sur la pharmacologie n'a pas pu être mise en évidence.

Administration et posologie

Le trastuzumab est administré par voie intraveineuse, à une dose soit de 2 mg/kg par semaine, soit de 6 mg/kg toutes les trois semaines. Pour ces deux types d'administration, on administre une dose de charge de 4 ou de 8 mg/kg. La perfusion est administrée sur une période de 90 minutes.

Efficacité (indications admises ayant fait l'objet d'examens)

Traitement palliatif lors de cancer du sein métastatique

Sous forme de monothérapie, le trastuzumab montre un taux de réponse de 30% [2]. Associé à une chimiothérapie, les taux de réponse doublent. Plusieurs types de thérapies associées ont été tentés comme par exemple le docétaxel, le paclitaxel, la vinorelbine, la capécitabine et le carboplatine. L'une des premières études a étudié le trastuzumab avec la chimiothérapie standard en vigueur, contenant de l'anthracycline ou du taxane. Les patientes, qui ont reçu en outre du trastuzumab, présentaient une survie prolongée sans progression (7,4 vs 4,6 mois avec trastuzumab seul, $p < 0,001$) ainsi qu'une prolongation de la survie (25,1 vs 20,3 mois, $p = 0,01$).

L'inconvénient majeur de l'association du trastuzumab et d'une anthracycline a été le développement d'une insuffisance cardiaque (NYHA classe III ou IV), qui, par rapport au groupe des taxanes, était pratiquement le double du taux parmi le groupe des anthracyclines (27% vs 13%). La plupart des symptômes d'insuffisance cardiaque ont pu être traités par des médicaments et ont été réversibles [3]. Le trastuzumab, associé à la vinorelbine, a permis d'obtenir des taux de réponses d'environ 90%. La survie sans progression était de 9,9 mois et la survie de 23 mois [4].

Il est donc aujourd'hui évident qu'une patiente avec un cancer du sein métastatique présentant des récepteurs Her2/new-positifs soit traitée par trastuzumab, que ce soit en association avec une chimiothérapie ou, secondairement, une monothérapie. Certaines données prospectives montrent que le trastuzumab sous forme de «monothérapie d'entretien» après une chimiothérapie pourra prolonger la survie globale, même en présence d'une progression de la tumeur sous chimiothérapie/trastuzumab. On ne dispose pas d'études randomisées. Une étude en phase III a dû être interrompue précocement en raison du faible nombre de patientes.

Le développement de métastases cérébrales (dans le sens d'une progression avancée et métastatique de la maladie) est fréquent chez les patientes prenant du trastuzumab, et qui y répondent. Dans ce cas, le risque est de 25% à 48%. Une explication possible de ce fait est que le trastuzumab, avec ses 145 kDalton, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et que, dans l'ensemble, les patientes vivent plus longtemps grâce au trastuzumab.

Traitement adjuvant lors de cancer du sein au stade précoce

Après son succès dans les maladies métastatiques, le trastuzumab a été examiné sous forme de thérapie adjuvante. Le tableau 1 résume cinq études publiées au cours des deux dernières années et qui ont inclus plus de 13 000 patientes. Malgré la brève demi-vie de la substance et la population variable de patientes, cette étude a montré des résultats similaires. Le taux de rechutes a pu être réduit de moitié grâce au trastuzumab. La survie sans maladie a été significativement prolongée lorsque le trastuzumab était administré suite à une chimiothérapie adjuvante ou déjà pendant une chimiothérapie en cours, puis à la fin de celle-ci. Trois études montrent déjà une prolongation de la survie globale.

L'étude HERceptin-Adjuvant (HERA) représente la plus vaste de ces études et inclut trois groupes thérapeutiques: A: chimiothérapie standard suivie par une observation; B: chimiothérapie standard suivie par trastuzumab sous forme de perfusion toutes les trois semaines pendant un an; C: chimiothérapie standard suivie par trastuzumab sous forme de perfusion toutes les trois semaines, pendant deux ans. Les chiffres indiqués dans le tableau sont valables pour la comparaison des groupes A et B. Les données du troisième groupe incluant le traitement de trastuzumab à durée prolongée ne sont pas encore publiées [5, 6].

L'étude du Breast Cancer International Research Group 006 (BCIRG 006) est particulièrement intéressante, car l'un des trois groupes thérapeutiques sous trastuzumab, qui a été également administré pendant un an après chimiothérapie, par rapport au groupe thérapeutique sans trastuzumab, n'a montré aucune cardiotoxicité accrue.

Tableau 1. Résumé de cinq études.

Etude	Nombre de patientes	Survie sans maladie		Survie totale		Insuffisance cardiaque NYHA III et IV \diamond	
		sans trastuzumab	avec trastuzumab	sans trastuzumab	avec trastuzumab	sans trastuzumab	avec trastuzumab
HERA	5090	après 3 ans 74,3%	après 3 ans 80,6% P <0,0001	après 3 ans 92,4%	après 3 ans 89,7% P <0,0051	après 1 an 0%	après 1 an 0,6%
BCIRG 006	3222	après 4 ans 77%	après 4 ans 83% P <0,0001 resp. resp. 82% # P = 0,0003 #	après 4 ans 86%	après 4 ans 92% P = 0,004 resp. resp. 91% # P = 0,017 #	après 4 ans 0,4%	après 4 ans 2% resp. 0,4% ! #
Intergroup N9831	2766	après 4 ans*	après 4 ans*	après 4 ans*	après 4 ans*	après 3 ans 0%	après 3 ans 2,9%
NSABP B-31	2043	67,1%	85,3% P <0,0001	86,6%	91,4% P = 0,015	après 3 ans 0,8%	après 3 ans 4,1%
FinHer	232	après 3 ans	après 3 ans	après 3 ans	après 3 ans		
	HER2/new positifs: 131	77,6% ∇	89,3% ∇ P = 0,01	89,7% ∇	96,3% ∇ P = 0,15		

* Analyse poolée d'Intergroup N9831 et NSABP B-31.

2 groupes thérapeutiques différents avec trastuzumab. Premier bras mentionné: doxorubicine et cyclophosphamide x4 suivis par docétaxel x4 suivi par trastuzumab. Second bras mentionné: docétaxel et carboplatine x6 et trastuzumab.

∇ Résultats valables uniquement pour les 131 patientes avec tumeurs positives HER2/new.

\diamond Insuffisance cardiaque NYHA III: douleurs lors de légère surcharge physique, NYHA IV: douleurs au repos.

En gras, amélioration significative des résultats par le trastuzumab.

C'est le groupe thérapeutique qui ne contenait aucune anthracycline [7].

D'autres données ont été glanées de l'analyse poolée de deux études américaines. Il s'agit de l'étude National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 (NSABP B-31) et de l'étude Intergroup N9831. Les groupes thérapeutiques incluaient quatre cycles de doxorubicine et de cyclophosphamide, suivis par deux cycles de paclitaxel sous forme de chimiothérapie soit avec, soit sans trastuzumab. Le trastuzumab a été administré dans les groupes thérapeutiques de manière synchronisée au traitement de paclitaxel, puis pendant une année supplémentaire [8]. L'étude FinHer est la plus petite des études discutées ici, mais il vaut la peine de la citer puisque le trastuzumab, dans ce cas, a été administré pendant neuf semaines suivant une chimiothérapie (vinorelbine ou docétaxel). Malgré la brève durée du traitement, la survie sans maladie a pu être prolongée de manière significative en utilisant du trastuzumab. La survie globale, cependant, n'a toutefois pas pu être prolongée de manière significative [9]. Cette étude pose la question de la durée idéale du traitement par trastuzumab. Une durée plus brève qu'un an aurait-elle un effet similaire? La question de savoir si deux ans seraient plus avantageux qu'une année seule sera résolue grâce à l'évaluation des données de l'étude HERA.

Traitement néo-adjuvant lors de cancer du sein au stade précoce

Un traitement préopératoire est un traitement standard lors de cancer du sein non opérable, et avancé sur le plan local. Dans cette situation également, l'avantage de l'administration de trastuzumab avec une chimiothérapie a pu être dé-

montré, avec un nombre nettement plus élevé de rémissions complètes (65% sous trastuzumab versus 26% sans) [10]. Trois ans plus tard, les patientes traitées par trastuzumab n'ont présenté encore aucune rechute [11]. On attend encore les résultats d'autres études néo-adjuvantes.

Effets indésirables

Le trastuzumab, administré comme traitement adjuvant, entraîne dans 2% des cas (jusqu'à 15%, si l'on administre des anthracyclines) une insuffisance cardiaque grave. Lors de traitement adjuvant, le risque que le trastuzumab développe une insuffisance cardiaque sévère, lors de l'étude NSABP B-31, a été de 4,1% et dans l'étude HERA, de 0,5% (tab. 1) [12]. Ces études n'ont inclus que des patientes avec fraction d'éjection ventriculaire gauche normale (LVEF). Le risque de développer une insuffisance cardiaque dépend de plusieurs facteurs. L'administration préalable d'anthracyclines ou l'administration concomitante de trastuzumab et d'une chimiothérapie semblent augmenter la toxicité cardiaque. D'autres facteurs de risque de développer une insuffisance cardiaque sont une hypertension artérielle et un âge avancé. En général, l'aggravation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche s'améliore six mois après l'arrêt du traitement par trastuzumab.

Un autre effet indésirable du trastuzumab est une hypersensibilité envers cette substance, qui se manifeste par une réaction anaphylactique et ce, souvent (jusqu'à 50%) après la première perfusion. Pour cette raison, on administre souvent un antihistaminique de routine lors de la première perfusion. D'autres effets indésirables plus

rare sont les suivants: œdèmes périphériques (10%), troubles du sommeil (14%), toux, dyspnée dans le cadre de réactions d'hypersensibilité, troubles gastro-intestinaux tels que nausées, diarrhées et vomissements (20 à 30%) et éruptions cutanées (18%).

Interactions

On ne connaît aucune interaction avec d'autres médicaments.

Groupes à risque et mesures de précaution

Avant tout traitement par trastuzumab, il convient de procéder à une anamnèse orientée, à un ECG et à une échocardiographie. Chez les patientes avec insuffisance cardiaque connue, et après prétraitement avec des anthracyclines, la prudence est de rigueur. Les patientes devraient subir un examen clinique et une échocardiographie régulièrement si l'on se décide en faveur d'un traitement par trastuzumab. En fonction du degré d'insuffisance cardiaque et de son évolution, une échocardiographie est recommandée tous les six à douze semaines. Même chez les patientes dont le cœur semble «sain», un traitement adjuvant par trastuzumab doit être surveillé par une échocardiographie tous les 3 mois. Le profil d'effets indésirables d'un traitement adjuvant par trastuzumab chez les patientes de plus de 60 ans avec cancer du sein au stade précoce a peu été étudié, car dans les études mentionnées, le nombre de femmes non traitées et la durée d'observation étaient dans l'ensemble relativement faibles.

Indications sur l'opportunité et l'aspect économique

Le traitement adjuvant par trastuzumab des patientes avec cancer du sein exprimant le gène HER2/new de manière excessive, malgré une durée d'observation brève, a déjà permis d'empêcher des rechutes significatives. Le taux de rechutes a pu être à peu près diminué de moitié. Nous verrons, au cours des prochaines années, si l'effet du traitement adjuvant par trastuzumab persiste. Les seuls coûts médicamenteux pour un an de trastuzumab sont exorbitants: ils se montent, en Suisse, pour une patiente de 65 kg, de 53 954 à 63 212 CHF [13].

Evaluation et résumé

Le trastuzumab est l'exemple-type d'une «targeted therapy» (traitement ciblé), basée sur un mécanisme moléculaire que l'on pense connaître en partie. Lors de soins palliatifs en cas de cancer du sein métastatique, il s'est avéré qu'un traitement ciblé est également en mesure d'entraîner des effets indésirables. Sa cardiotoxicité est au premier plan. L'utilisation d'un traitement adjuvant lors de cancer du sein a ouvert un vaste domaine d'indications et a permis une réduction du taux de rechutes chez les patientes. Toutefois, lors de ces dernières années, de nouvelles substances ont déjà été utilisées chez les patientes avec cancer du sein exprimant le gène HER2/new de manière excessive, comme le lapatinib, un inhibiteur de la tyrosine-kinase qui interagit avec les domaines intracellulaires de HER1 et de HER2/new. Son rôle dans l'armement visant à combattre le cancer du sein métastatique ou dans le traitement adjuvant doit toutefois encore être défini.

Références

- Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357:39–51
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:719–26.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783–92.
- Chan A, Martin M, Untch M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer.* 2006;95:788–93.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659–72.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:29–36.
- Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2006; General Session 2: abstract 52.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673–84.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809–20.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3676–85.
- Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et 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. *Clin Cancer Res.* 2007;13:228–33.
- Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3859–65.
- Garrison LP Jr, Lubeck D, Lalla D, et al. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant setting for treatment of HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110:489–98.

Trastuzumab: questions au fabricant

1. *Quel rôle le trastuzumab pourrait-il avoir à l'avenir par rapport à ses concurrents? Ceux-ci sont le lapatinib, un inhibiteur de la tyrosinase exerçant un effet sur HER 1 et 2, et le pertuzumab, un anticorps alternatif contre HER 2.*

Le trastuzumab représente aujourd'hui le standard dans le traitement du cancer du sein adjuvant et métastatique HER2-positif. On ne peut que spéculer sur ses perspectives futures. Le rôle des nouvelles thérapies dépendra finalement des résultats des études randomisées.

2. *Quel est le rôle du traitement adjuvant par trastuzumab chez les patientes à faible risque, par exemple en cas de tumeurs de petite taille, sans adénopathie? Quelle est l'efficacité du traitement adjuvant par trastuzumab sans chimiothérapie préalable, que l'on ne désire pas administrer lors de situations peu risquées?*

La positivité du HER2 est un facteur de risque qui augmente aussi drastiquement le taux de rechutes lors de petites tumeurs sans adénopathies. Norris et al. [1] ont montré que même les patientes avec petites tumeurs (T1), sans adénopathies, ont un risque de rechutes significativement accru lorsque les cellules tumorales sont HER2-positives. Les analyses de sous-groupes de la Joint Analysis [2] et de l'étude HERA [3] montrent que le risque de rechute est réduit de moitié environ grâce au trastuzumab, indépendamment de la taille de la tumeur et du statut nodal. Dans l'absolu, l'évaluation actualisée de la Joint Analysis

a montré lors de l'ASCO 2007 une baisse du taux de rechutes de 9,2% pour les sous-groupes des tumeurs <2 cm.

Les effets du trastuzumab sans administration préalable d'une chimiothérapie sont encore sujets à spéculation, car on ne dispose d'aucune étude clinique. On sait toutefois, concernant les métastases, que le trastuzumab associé à un inhibiteur de l'aromatase double l'intervalle jusqu'à la progression de la maladie [4]. Ces résultats ont entraîné le fait que, lors de la Conférence-consensus de St-Gall en mars de cette année, apparemment 58% des experts en cancérologie se sont déclarés en faveur de l'administration de trastuzumab lors de tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux, même sans chimiothérapie, en association avec un traitement endocrinien.

3. *Quelle est l'utilité d'un traitement palliatif par trastuzumab au stade métastatique, après avoir déjà administré du trastuzumab dans un but adjuvant?*

Cette question recevra une réponse grâce à l'étude internationale RHEA, dont le recrutement n'est pas encore terminé. Cette étude examine, chez les patientes ayant subi une rechute après un traitement adjuvant par trastuzumab, l'efficacité du trastuzumab seul ou du trastuzumab plus un taxane (docétaxel ou paclitaxel) dans le cadre d'un traitement en première intention. Une première analyse intermédiaire s'est avérée positive, et l'on attend la publication des premières données pour fin 2007.

Références

- 1 Norris B, Chia S, Cheang M, et al. Poor 10 yr breast cancer specific survival and relapse free survival for HER2 positive T1N0 tumors, Breast cancer research and treatment [0167-6806], 2006;100;Suppl.1:S90.
- 2 Perez E, Romond E, Suman V, 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 1. Vol 25, No.18S (June 20 Supplement), 2007:512.
- 3 Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2007;369(9555):29-36.
- 4 Kaufman B, Mackey J, Clemens M, et al. Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer (MBC) Ann Oncol. 2006;17 (Suppl 9).

Correspondance:
Roche Pharma Schweiz AG
Schönmattstrasse 2
CH-4153 Reinach
switzerland.oncology@roche.com