

Réflexions recueillies lors de la présentation d'un cas clinique par J.P. Guastalla

J.P. Guastalla*

La patiente, âgée de 40 ans en juillet 2005, mère de deux enfants, a des antécédents de maladie de Hodgkin, en 1983 (traitée par 6 cures d'ABVD, radiothérapie en mantelet et barre épigastrique). Un cancer est diagnostiqué au niveau du quadrant supéro-externe du sein gauche. Au décours de l'intervention, l'histologie révèle un cancer canalaire infiltrant de 18 mm, grade SBR II (2,2,3), 5/6 ganglions positifs, des embolies vasculaires, un statut négatif des récepteurs de progestérone (RP) et d'estrogène (RE) et une surexpression d'HER2. Les marges sont saines. Compte tenu d'antécédents familiaux, une recherche de mutations de BRCA-1 et 2 et de P53 est menée. Après tumorectomie, une chimiothérapie adjuvante est administrée par 3 cycles de FEC (5-fluoro-uracile, cyclophosphamide et épirubicine) et 3 cycles de docétaxel associée à un traitement concomitant par trastuzumab (1 injection toutes les 3 semaines pendant 1 an, soit 18 injections). En septembre 2007, la patiente se plaint de vertiges liés à une métastase unique du cervelet. À la suite de l'exérèse chirurgicale, une radiothérapie de 40 Gy est effectuée. Le bilan d'extension ne retrouve pas d'autre anomalie, et la fraction d'éjection ventriculaire gauche de la patiente est de 57 %.

Évaluation du statut HER2 et implication de la surexpression, du grade, des récepteurs hormonaux et de l'âge

Différentes méthodes d'analyse permettent une évaluation du statut HER2, telles l'immuno-histochimie (IHC), qui détecte la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales, et les méthodes FISH et CISH/SISH, qui évaluent en biologie moléculaire le nombre de copies du gène HER2. La détermination du statut HER2 en IHC est obligatoire pour toutes les tumeurs invasives du sein (1) avec un seuil de 30 % déterminé par l'American Society of Clinical

Oncology (ASCO) témoignant d'un marquage fort et complet de plus de 30 % des cellules tumorales (tableau).

Tableau. Détermination du score HER2 (2).

Score	Marquage	Indication traitement anti-HER2
0	Absence de marquage ou moins de 10 % de cellules	Non
+	Marquage faible et incomplet de plus de 10 % de cellules	Non
++	Marquage faible ou modéré et complet de 10 % de cellules ou plus	Oui, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH
+++	Marquage fort et complet de plus de 30 % de cellules	Oui

En cas de marquage de moins de 30 % de cellules carcinomateuses infiltrantes avec une intensité forte (cas hétérogènes vrais exceptionnels), il convient de vérifier le statut d'erb-2 sur une éventuelle localisation métastatique (ganglion axillaire, métastase viscérale), de consolider le résultat par une détermination du statut du gène par FISH/CISH. L'indication d'un traitement par anti-erb-2 sera discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

À partir de quels éléments (biopsies ou pièce opératoire) déterminer le statut HER2 ? La détermination du statut HER2 qui se fonde sur les biopsies permet d'identifier les patientes éligibles pour des essais néo-adjuvants avec le trastuzumab. L'expression d'HER2 est généralement homogène pour toute la tumeur. Les premiers résultats de l'étude CRITHER indiquent une concordance de 94,2 % pour le statut HER2 entre les données provenant des biopsies et celles de la pièce opératoire.

En pratique, l'évaluation du statut HER2 en IHC nécessite un calibrage de l'IHC et des contrôles de qualité rigoureux (1). La surexpression d'HER2 est essentiellement observée dans les tumeurs de type canalaire (elle est présente dans moins de 5 % des tumeurs lobulaires), et elle est d'autant plus fréquente que la taille et le grade tumoral sont élevés (3). Il reste les cas particuliers des cancers survenant chez des femmes jeunes et des cancers inflammatoires qui présentent une surexpression d'HER2 fréquente, estimée à 30 % des cas. Alors qu'une corrélation inverse est observée entre le niveau d'expression d'HER2 et le statut des récepteurs hormonaux (RH), un certain nombre de tumeurs RH+ (10 à 49 %) surexpriment malgré tout HER2 (4).

* Hôpital Léon-Bérard, Lyon.

Globalement, la concordance entre les évaluations du statut HER2 par IHC et par FISH est bonne – environ 90 % –, et une surexpression confirmée d'HER2 constitue l'indication d'un traitement par thérapie ciblée anti-HER2. Actuellement, le trastuzumab est indiqué dans le cancer du sein en situation adjuvante et en situation métastatique chez les patientes surexprimant HER2. En adjuvant, le trastuzumab doit être donné jusqu'à la reprise de la maladie ou pendant une durée de 1 an (soit 18 injections à raison d'une injection toutes les 3 semaines). Dans l'étude HERA, le trastuzumab a été donné après une chimiothérapie standard (le plus souvent, des protocoles à base d'anthracyclines seules ou d'anthracyclines et d'un taxane). Le trastuzumab a aussi été étudié en administration hebdomadaire, en association avec le paclitaxel après 4 cycles d'AC (doxorubicine-cyclophosphamide).

Y a-t-il une place pour la radiothérapie après irradiation pour une maladie de Hodgkin ?

Le risque de développer un cancer du sein est augmenté après irradiation pour une maladie de Hodgkin, avec une période de latence estimée de 5 à 15 ans. Ce risque, dépendant essentiellement de l'âge de la patiente au moment de l'irradiation pour la maladie de Hodgkin, est plus élevé si l'irradiation est réalisée avant l'âge de 30 ans ; mais il dépend aussi de la dose de radiothérapie administrée et des faisceaux d'irradiation.

Les principaux facteurs de risque de récurrence locorégionale après traitement conservateur sont l'âge, le grade histologique, l'atteinte ganglionnaire, la présence d'embolies vasculaires, le statut des RH et le niveau de surexpression d'HER2 (5). Le risque de récurrence locorégionale diminue fortement lorsqu'une radiothérapie est associée au traitement conservateur (6), un gain significatif étant alors observé sur la survie, versus chirurgie seule. Ces données suggèrent donc, en l'absence de mutation de P53, de proposer à cette patiente une radiothérapie en prenant en compte la dose reçue précédemment (notamment au niveau du cœur). La radiothérapie adjuvante qui pourrait être proposée serait une irradiation de la glande mammaire dans sa totalité associée à un *boost* et à une irradiation des aires ganglionnaires susclaviculaires, si les doses le permettent. Les toxicités cardiaque et pulmonaire dépendent des doses de radiothérapie et du volume d'organe irradié et peuvent survenir tardivement, notamment les toxicités cardiaques. Sur le plan esthétique, le résultat est généralement bien accepté, mais il est nécessaire d'attendre plusieurs années (cinq ans environ) pour qu'il soit optimal.

Radiothérapie cérébrale pour métastase unique en 2008

En cas de métastase unique, deux modalités de radiothérapie sont envisageables : soit une radiothérapie de l'encéphale in toto associée à un *boost* par radiothérapie stéréotaxique, soit

une radiothérapie stéréotaxique. Le choix peut s'appuyer sur les facteurs pronostiques (score de Karnofsky, âge, nature de la tumeur primitive et son contrôle sous traitement, nombre de métastases cérébrales) [7]. Une aide à la décision en termes de radiothérapie cérébrale a été élaborée à partir de la classification pronostique RPA comportant 3 scores, dont le score 1, défini par un index de Karnofsky supérieur à 70, un âge inférieur à 65 ans, une tumeur primitive contrôlée et une absence de métastases extracrâniennes (8). Le fractionnement de la radiothérapie ne semble pas avoir de conséquence sur la survie, mais, chez des patientes dont l'espérance de vie est longue, il est probablement préférable de choisir le traitement le moins toxique. Par ailleurs, les résultats de l'étude menée par H. Aoyama et al. (9) indiquent que l'association d'une radiothérapie de l'encéphale in toto et d'une radiochirurgie stéréotaxique (versus radiochirurgie exclusive) n'améliore pas la survie globale chez des patientes présentant 1 à 4 métastases cérébrales, mais réduit considérablement le risque de rechute intracrânienne. Parmi les modalités d'irradiation à venir, l'association de molécules comme le témozolomide avec la capécitabine et avec la radiothérapie encéphalique, ainsi que l'irradiation prophylactique cérébrale, sont en cours d'évaluation.

De plus en plus d'arguments en faveur d'un traitement par trastuzumab au-delà de la progression

Il avait été montré in vitro que la poursuite du traitement par trastuzumab après progression sensibilisait les cellules tumorales à la chimiothérapie, avec des effets de l'association trastuzumab-chimiothérapie supérieurs sur le volume tumoral à ceux observés sans aucun traitement, avec le trastuzumab seul ou le paclitaxel seul (10). Aujourd'hui, de nombreuses séries rétrospectives ont mis en évidence l'intérêt de poursuivre le traitement par trastuzumab au-delà de la progression : les résultats de l'étude observationnelle française HERMINE rapportent une différence de survie globale médiane impressionnante : 4,6 mois chez les patientes ayant arrêté le trastuzumab à la progression et 21,3 mois chez les patientes ayant poursuivi le trastuzumab au-delà de la progression (11). Les résultats d'autres études de phase II ou d'études observationnelles vont dans le même sens (12-14) et ont été récemment confirmés par les données de l'étude de phase III menée avec l'association capécitabine-trastuzumab versus capécitabine seule, chez des patientes en échec à un premier traitement contenant du trastuzumab associé à des taxanes et des anthracyclines (15). Les résultats montrent que la poursuite du traitement par trastuzumab en association avec la capécitabine améliore significativement le temps jusqu'à progression (8,2 mois versus 5,6 mois ; $p = 0,03$), critère principal de l'étude, mais aussi le taux de réponse (48 % versus 27 % ; $p = 0,01$) et le bénéfice clinique (75,3 % versus 54 % ; $p = 0,007$) [figure, p. 226]. Le bénéfice en survie globale (25,5 mois versus 20,4 mois) n'est, en revanche, pas statistiquement significatif.

L'intérêt de maintenir un blocage de la voie HER2 au-delà de la progression, en association avec une chimiothérapie, qu'il s'agisse

de taxanes ou d'autres molécules (vinorelbine, gemcitabine, cisplatine, capécitabine, etc.), est devenu ainsi évident.

La poursuite du traitement par trastuzumab au-delà de la progression est aussi recommandée pour les patientes présentant des métastases cérébrales, les trois études menées dans ce contexte (16-18) ayant mis en évidence un allongement significatif de la survie globale lorsque le trastuzumab était maintenu et associé à la nouvelle chimiothérapie.

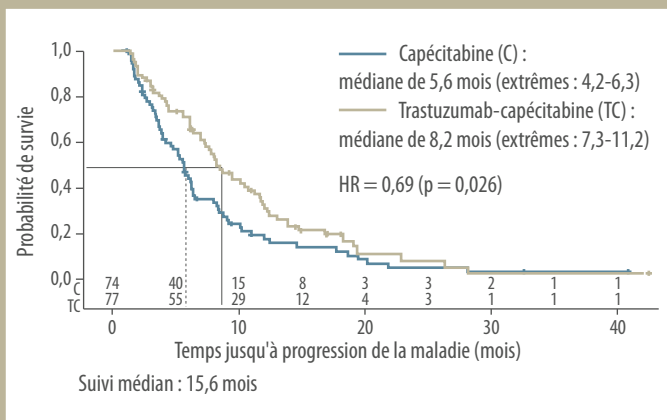


Figure. Poursuite du traitement par trastuzumab au-delà de la progression : un gain significatif sur le temps jusqu'à progression.

Stratégies thérapeutiques dans le cas d'une rémission de courte durée sous trastuzumab

Il est maintenant tout à fait admis que le trastuzumab a permis de modifier le devenir des patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2, doté désormais d'un pronostic comparable à celui des tumeurs HER2- (19). En revanche, le pronostic des tumeurs HER2+ traitées en néo-adjuvant par trastuzumab sans réponse pathologique complète est aussi mauvais que celui observé pour les tumeurs *basal-like*. Une rémission de courte durée témoigne-t-elle d'une résistance au traitement ? Le meilleur modèle pour étudier les résistances intrinsèques au trastuzumab est celui que fournit la situation néo-adjuvante. Il semble que les résistances primaires au trastuzumab donné en néo-adjuvant soient rares, de l'ordre de 3 à 8 % dans les séries publiées par B.P. Coudert et al. (20, 21) et, en situation métastatique, les études de phase III indiquent une progression sous taxanes-trastuzumab dans un peu plus de 10 % des cas (22-24). Dans ces situations de tumeurs prétendues résistantes (résistance primaire ou bénéfice clinique de courte durée), l'étude du GETNA-1 (21) a montré l'intérêt de vérifier une deuxième fois le profil HER-2 (IHC 3+ et/ou FISH+). Si le statut HER2+ est confirmé, l'ensemble des données existantes plaident en faveur du maintien d'un blocage d'HER2. D'autres pistes sont actuellement à l'étude, qu'il s'agisse du pertuzumab associé au trastuzumab (25), des associations trastuzumab-lapatinib (26), trastuzumab-bévacizumab (27), pazopanib-lapatinib (28) ou trastuzumab-ixabépilone (29).

Références bibliographiques

1. Recommandations Saint-Paul-de-Vence, 2007 : <http://cours-saint-paul.fr>
2. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(1):118-45.
3. Lal P, Salazar PA, Hudis CA, Ladanyi M, Chen B. HER-2 testing in breast cancer using immunohistochemical analysis and fluorescence in situ hybridization: a single-institution experience of 2,279 cases and comparison of dual-color and single-color scoring. *Am J Clin Pathol* 2004;121(5):631-6.
4. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005;123(4):541-6.
5. Livi L, Paiar F, Simontacchi G et al. Local regional failure pattern after lumpectomy and breast irradiation in 4,185 patients with T1 and T2 breast cancer. Implications for nodal irradiation. *Acta Oncol* 2006;45(5):564-70.
6. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.
7. Rades D, Pluemer A, Veninga T et al. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer* 2007;110(10):2285-92.
8. Le Scodan, Massard C, Mouret-Fourme E et al. Brain metastases from breast carcinoma: validation of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification and proposition of a new prognostic score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):839-45.
9. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiotherapy alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(21):2483-91.
10. Shirane, ECCO 2005.
11. Extra, SABCS 2006.
12. Fountzilias G, Razis E, Tsavdaridis D et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer* 2003;4(2):120-5.
13. Ménard S, on behalf of the Demetra Group; Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy. Observational Demetra study: survival of metastatic breast carcinoma patients after treatment with trastuzumab. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 1062.
14. Papadopoulos, ASCO 2008.
15. Minckwitz, ESMO 2008.
16. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol* 2005;23(9):2114-6.
17. Bartsch R, Wenzel C, Gampenrieder SP et al. Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(5):903-10.
18. Church DN, Modgil R, Gugliani S et al. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2008;31(3):250-4.
19. Dawood SS, Kristine B, Hortobagyi GN et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional review. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 1018.
20. Coudert BP, Arnould L, Moreau L et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2006;17(3):409-14.
21. Coudert BP, Largillier R, Arnould L et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETNA-1 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2678-84.
22. 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;23(19):4265-74.
23. Gasparini G, Gion M, Mariani L 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.
24. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2786-92.
25. Baselga, ESMO 2008.
26. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 1015.
27. Pegram, SABCS 2006.
28. Slamon D, Gomez HL, Kabbinnar FF et al. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER-positive advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 1016.
29. Lee, J Clin Oncol 2005.