

Entretien avec...

Dr Joseph Gligorov
(hôpital Tenon, Paris)

Trastuzumab après progression chez les patientes HER2+ ayant un cancer du sein avancé : résultats de l'étude GBG-26/BIG 03-05 [1]

Objectif

Le trastuzumab présente une activité clinique chez les patientes ayant un cancer du sein précoce ou avancé surexprimant HER2. L'étude GBG-26 (German Breast Group)/BIG 03-05 (Breast International Group) a pour objectif d'étudier si le trastuzumab doit être poursuivi après progression.

Patientes et méthodes

Des patientes ayant un cancer du sein HER2 positif et progressant sous traitement par trastuzumab ont été randomisées pour recevoir de la capécitabine (2 500 mg/m² de J1 à J14 [1 250 mg/m² x 2/j]), soit seule, soit associée au trastuzumab (6 mg/kg), sur des cycles de 3 semaines. L'objectif principal était le temps jusqu'à progression.

Résultats

Soixante-dix-huit patientes ont été randomisées dans le bras capécitabine et 78 dans le bras capécitabine + trastuzumab. Avec un

suivi de 15,6 mois, 65 événements et 38 décès ont été enregistrés dans le bras capécitabine versus 62 événements et 33 décès dans le bras capécitabine + trastuzumab. Les temps jusqu'à progression médians ont été de 5,6 mois et 8,2 mois, respectivement, avec un hazard-ratio non ajusté de 0,69 (IC₉₅ : 0,48-0,97 ; p [log-rank test bilatéral] = 0,0338). La survie globale a été de 20,4 mois (IC₉₅ : 17,8-24,7) dans le bras capécitabine et de 25,5 mois (IC₉₅ : 19,0-30,7) dans le bras capécitabine + trastuzumab (p = 0,257). Les taux de réponse objective ont été de 27,0 % et 48,1 %, respectivement (odds-ratio : 2,50 ; p = 0,0115). La poursuite du trastuzumab après progression ne s'est pas accompagnée d'une majoration de la toxicité.

Conclusion

La poursuite du trastuzumab associée à la capécitabine montre une amélioration significative de la réponse objective et du temps jusqu'à progression par rapport à l'administration de la capécitabine seule chez des patientes ayant un cancer du sein HER2+ et présentant une progression au cours du traitement par trastuzumab.

En quoi la publication de l'étude GBG-26 va-t-elle avoir un impact sur les stratégies thérapeutiques chez les patientes HER2+ métastatiques ?

J. Gligorov » Le premier élément s'inscrit dans une série de démonstrations précliniques, cliniques rétrospectives et prospectives, avec les résultats de l'étude de C.E. Geyer et al. (2), permettant aujourd'hui d'affirmer qu'il est nécessaire de maintenir une activité anti-HER2 au-delà de la première ligne métastatique du cancer du sein HER2+. Deuxièmement, cela permet également d'ancrer la capécitabine comme la chimiothérapie de référence à associer aux traitements anti-HER2 en deuxième ligne métastatique du cancer du sein HER2+, même si des données cliniques suggèrent que d'autres associations peuvent être efficaces. Enfin, l'impact qui est le plus important à mes yeux est que, en cas de progression après une première ligne de chimiothérapie associée au trastuzumab, la

poursuite de celui-ci et le changement de chimiothérapie permettent d'obtenir une réponse dans un cas sur deux, une médiane de 8 mois de contrôle de la maladie et une médiane de survie de près de 2 ans. Ces données sont presque aussi impressionnantes que les données des essais des équipes de D.J. Slamon et de M. Marty en première ligne (3, 4). À ce stade de la réflexion, la question de la notion même de résistance au trastuzumab se pose. Si cette résistance existe, elle n'est certainement pas définie aussi simplement qu'une progression après une première ligne de traitement comportant ce médicament. À l'ère de la biologie, il devient difficile de construire des stratégies sur des "concepts archaïques". Dans le domaine des thérapies ciblées, nous devons revisiter nos définitions de la résistance aux traitements et notre mode de pensée.

Les inclusions ont été arrêtées prématurément dans cet essai. Est-ce que la méthodologie est à remettre en question ?

J. Gligorov » Pas du tout, et j'invite les collègues qui en douteraient à lire attentivement la méthodologie statistique de l'étude de G. von Minckwitz et al. (1). Dans cet essai, l'Independent Data Monitoring Committee (IDMC) a recommandé d'arrêter les inclusions, car l'étude de C.E. Geyer et al. venait démontrer que l'association d'un traitement anti-HER2, en l'occurrence le lapatinib, en deuxième ligne du cancer du sein métastatique HER2+ améliore

indiscutablement la survie sans progression (2). De ce fait, il devenait non éthique de maintenir dans cette étude un bras capécitabine seule. Afin que l'étude soit toujours statistiquement valide, les inclusions ont été stoppées après obtention d'une taille d'échantillon suffisante. La base de calcul s'est faite à partir des résultats de l'étude lapatinib + capécitabine (2), permettant de vérifier l'hypothèse d'une supériorité de l'association trastuzumab + capécitabine sur la capécitabine en monothérapie.

Cette étude est-elle validée par les sociétés savantes ?

J. Gligorov » Oui, à plusieurs niveaux. Tout d'abord celui des référentiels nationaux comme l'*Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO) en Allemagne et celui proposé en janvier par le groupe de Saint-Paul-de-Vence. Pour ce dernier, il faudra attendre la restitution du rapport final début septembre, comme

à l'accoutumée, afin d'être sûr que cette association est bien retenue en deuxième ligne. Concernant la validation des pratiques, le plus important est que cette association intègre le référentiel de bon usage (RBU) de l'Institut national du cancer (INCa) avec un niveau II. Il s'agit donc actuellement d'un PTT (protocole temporaire de traitement).

Références bibliographiques

1. Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009 [Epub ahead of print].
2. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
3. 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.
4. 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;23:4265-74.

Les articles publiés dans *La Lettre du Cancérologue* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. © mai 1992 - EDIMARK SAS - Dépôt légal : à parution.

Imprimé en France - Point 44 - 94500 Champigny-sur-Marne