

Trastuzumab (herceptine) dans le traitement medical des cancers du sein

Lamia Bayoudh*, Mehdi Afrit**, Olfa Daldoul**, M Zarrad*, Hamouda Boussen***

*Caisse nationale d'assurance maladie - **Service de carcinologie médicale de l'Institut Salah Azaiz -
Service de carcinologie médicale de l'Hôpital Abderrahman Mami, Ariana***. Tunis
Faculté de Médecine. Tunis - Université Tunis El Manar

L. Bayoudh, M. Afrit, O. Daldoul, M. Zarrad, H. Boussen

L. Bayoudh, M. Afrit, O. Daldoul, M. Zarrad, H. Boussen

Trastuzumab (herceptine) dans le traitement medical des cancers du sein

Trastuzumab (herceptine) in medical therapy in breast cancer

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°01) : 6 - 12

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°01) : 6 - 12

R É S U M É

Prérequis : Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui agit sur le récepteur HER2 neu, surexprimé dans 20% des cancers du sein et qui fait partie du complexe de l'Epidermal Growth Factor Receptor.

But : Préciser les connaissances récentes concernant l'utilisation pratique du « Trastuzumab (l'herceptine ®) » dans le cancer du sein.

Méthode : Recherche bibliographique et revue de la littérature effectuées en se référant aux bases de données médicales informatisées (Medline, Science direct) en utilisant les mots clés suivants : cancer du sein (breast cancer), thérapeutique ciblée (targeted therapy), HER2 neu, transtuzumab/herceptine

Résultats : Le trastuzumab représente une importante avancée thérapeutique dans les cancers du sein et a permis une amélioration de la survie médiane en situation métastatique et une augmentation des survies actuarielle et globale en situation adjuvante. Sa tolérance est bonne avec un risque de toxicité cardiaque qui est rarement rapportée.

Conclusion : Le trastuzumab constitue une avancée thérapeutique pour les cancers du sein.

S U M M A R Y

Background: Trastuzumab is humanized monoclonal antibody targeting her 2 neu receptor, overexpressed in 20% of breast cancers and part of the complex of Epidermal Growth Factor Receptor.

Aim: To review new advances in the knowledge of the practical use of "trastuzumab (Herceptin ®)" in breast cancer.

Methods: Review of literature using medical data bases (Medline, Science direct) with the following key words: breast cancer, targeted therapy, HER2 neu, transtuzumab/herceptine

Résultats : Trastuzumab represent an important advance in breast cancer treatment with an improvement of median survival in metastatic setting and overall and disease-free survival in adjuvant setting in association with chemotherapy. Herceptin remain well tolerated with a low and rare risk of cardiac failure.

Conclusion : Trastuzumab is a new therapeutic tool very interesting to ameliorate prognosis of reast cancer

Mots - clés

Cancer du sein; Her 2 neu; thérapie ciblée

Key - words

Breast cancer; HER2neu; targeted therapy

Les thérapies ciblées ont apporté un plus en cancérologie et en particulier dans le traitement du cancer du sein qui reste un problème de santé publique, restant la première néoplasie féminine en Tunisie et dans le monde. (1) Dans notre pays, son incidence standardisée a presque doublé depuis 1994 passant à 28,5 par 100000 femmes en 2004 vs 16,7 en 1994 et 2000 cas annuels sont diagnostiqués de façon encore tardive expliquant les tailles moyennes clinique de 40 mm et histologique de 30 mm (2). Cette taille tumorale permet d'évaluer le pronostic avec les autres éléments que sont l'âge, le grade histologique, l'état des récepteurs hormonaux, l'état des ganglions axillaires et le statut du récepteur HER2 neu. Ces paramètres accessibles en pratique oncologique courante sont à la base de la classification des cancers du sein en trois catégories de risque par les conférences de consensus Européennes ou Américaines permettant de mieux préciser les indications thérapeutiques (3). Parmi eux, la présence d'une amplification de l'oncogène Her 2 neu, présente dans 20% des cancers du sein est un facteur de chimio et hormonorésistance et de mauvais pronostic (4, 5). Ces tumeurs ont largement bénéficié de l'apport thérapeutique du trastuzumab (Herceptine®). Cette molécule, ciblée contre l'her 2 neu, est un remarquable progrès dans le traitement des cancers du sein, ayant apporté un bénéfice en terme de survie de l'ordre de 5% dans les grands essais menés en situation adjuvante (6).

MÉTHODOLOGIE

Nous avons effectué une revue de la littérature sur les bases de données bibliographiques médicales (Medline, Science direct) en utilisant les mots clés suivants :

- Cancer du sein (breast cancer)
- Thérapeutique ciblée (targeted therapy)
- HER2 neu
- Trastuzumab/herceptine

Nous avons essayé de dégager les caractéristiques des principales publications et d'en faire une synthèse concernant l'utilisation pratique du « Trastuzumab (l'herceptine ®) » dans le cancer du sein. Nous avons sélectionné 32 références bibliographiques concernées par le travail actuel.

HISTORIQUE

En 1986, le Dr Denis SLAMON a rapporté pour la 1^{ère} fois en 1986 la présence d'une anomalie génétique à type de surexpression de l'oncogène Her 2 neu, codant pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, chez environ 30% des femmes atteintes de cancer du sein. L'amplification de ce gène est à l'origine de la surproduction d'une protéine qui favorise la prolifération tumorale.(4)

HER2-neu et Trastuzumab

Her 2 neu, également appelé C-ErbB-2 est une protéine codée par un proto-oncogène situé sur le chromosome 17q21 qui appartient à la famille HER codant pour quatre récepteurs transmembranaires appelés Her 1 à 4. Toutes ces protéines sont une sous-famille des récepteurs de facteurs de croissances

épidermiques (ErbB), impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation cellulaire. La protéine Her 2 neu code pour un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase, la p185 Her 2 neu, très proche sur le plan structural du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGF) et des protéines C-erbB-3 et C-erbB-4 (7). Elle possède 3 domaines, extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire expliquant le rôle de récepteur de la Tyrosine-Kinase. Le domaine extracellulaire des cellules cancéreuses mammaires, est un complexe de quatre sous-domaines dont deux sont riches en Le terme Her 2 neu signifie Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 qui est un récepteur des facteurs épidermiques humains (7).

La surexpression de HER2 peut être recherchée par méthode immunohistochimique (IHC) ou par dosage sérique. L'étude IHC couple la fixation d'anticorps spécifiques à une technique de coloration pour différencier les cellules surexprimant Her 2 des cellules négatives, qui en général, présentent un taux faible (< 2+) de Her 2. Par contre, les cellules positives prennent une forte coloration du réactif, en général, évaluée à 2 ou 3+. Le niveau d'expression de Her 2 est exprimé de façon semi-quantitative selon l'intensité et le pourcentage de fixation cellulaire de l'anticorps anti-HER2 gradé sur une échelle de 0 à 3+. En pratique, un score de 3+ est considéré sans aucun doute comme positif, tandis qu'un score de 2+ ou plus rarement 1+, constitue une indication de complément d'investigation par technique FISH ou CISH. (7, 8).

L'étude d'hybridation par fluorescence in situ (FISH) est plus précise pour quantifier l'amplification du gène, en cas d'IHC 1 ou 2+ car plus sensible que l'IHC et reste la dans ces cas litigieux. On parle d'amplification de Her 2 neu, en FISH en cas de nombre de copies de gène supérieur à 5 ou 10 (8).

Les dosages de HER-2 sérique représentent une évaluation en temps réel de l'évolution tumorale au moment de la décision de traitement. Cependant, en l'absence de validation internationale de l'usage des dosages de HER-2 sérique, la règle actuelle aussi bien aux États-Unis qu'en Europe est toujours de se fonder sur la surexpression de HER-2 dans la tumeur initiale par immunohistochimie le dosage de HER-2 sérique devrait prendre une place importante à l'avenir dans la surveillance des patientes porteuses de cancers du sein ayant une surexpression du récepteur Her 2 (9).

Le trastuzumab ou Herceptine est un anticorps monoclonal humanisé qui agit en bloquant le fonctionnement du récepteur Her 2 pour limiter les effets de sa surexpression. Son efficacité est prouvée en situation métastatique dans les cancers du sein Her 2 neu positifs. Cet anticorps agit à différents niveaux : antagonisme de la transduction du signal de croissance cellulaire propre au statut Her 2+, stimulation de l'internalisation et de la dégradation du récepteur Her 2, recrutement et stimulation des cellules immunes responsables de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, diminution de l'expression du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) ainsi que d'autres facteurs angiogéniques (7, 9, 10, 11).

D'après les dernières recommandations de la Société

américaine d'oncologie clinique (American Society of Clinical Oncology), l'indication du trastuzumab repose sur la positivité de l'HER2 sur une coloration d'intensité homogène à l'immuno-histochimie d'au moins 30% des cellules (test de DAKO: score 3+) ou en présence de plus de six copies du gène/noyau à l'analyse FISH ou en cas de rapport >2,2 du Her 2/CEP 17 ou centromère du chromosome 17 (12).

PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique du trastuzumab, étudiée initialement dans trois essais est dose-dépendante. La demi-vie plasmatique du produit est d'environ 28 jours. Ce temps relativement long s'explique par la nature 'humanisée' de l'anticorps n'entraînant que peu de réaction immunogénique. De ce fait, un rythme d'injection toutes les 3 semaines est en général recommandé. L'âge, les fonctions rénale et hépatique ne semblent pas modifier les données pharmacocinétiques non plus que l'administration concomitante de cisplatine, de paclitaxel, de doxorubicine et de cyclophosphamide (7).

ETUDE CLINIQUE

Deux essais cliniques randomisés ont permis de démontrer le bénéfice clinique apporté par l'Herceptine® dans le cancer du sein métastatique (10, 12, 13) et 4 essais thérapeutiques ont été initiés dans le monde pour évaluer l'intérêt de l'Herceptin dans le traitement adjuvant des cancers du sein HER2 positifs (14).

Trastuzumab dans le cancer du sein métastatique:

La première étude a porté sur 469 patientes ayant cancer du sein métastatique avec surexpression de la protéine HER2 qui ont reçu, soit une chimiothérapie seule (CT) par paclitaxel (T) ou doxorubicine et cyclophosphamide (AC), soit une chimiothérapie associée à l'Herceptine® (CT + Herceptin®). Dans le second bras de traitement combiné, plus de réponses objectives et une amélioration de la survie médiane comparativement au bras de chimiothérapie seule. Le délai médian à la progression de la maladie était de 7,2 vs 4,5 mois, le taux de réponses objectives de 45 vs 29 %. La survie actuarielle était à un an, était de 79 vs 68 %.(10, 13)

Dans le second essai, portant sur 222 femmes, L'Herceptin® s'est révélée efficace en monothérapie chez les patientes dont le cancer avait progressé après chimiothérapie préalable pour un cancer du sein métastatique. Le taux global de réponses objectives était de 15-21 %, avec une durée de 6 semaines à 18 mois.

Dans les deux essais cliniques, les patientes dont les taux de protéine HER2 étaient les plus élevés sont celles qui ont le mieux répondu au traitement par Herceptin® (10, 15).

Trastuzumab dans le cancer du sein en adjuvant

L'essai HERA (HERceptin Adjuvant trial), l'essai NSABP B-31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 trial), l'essai NCCTG N9831 (North Central Cancer Treatment Group N9831 trial) et l'essai BCIRG 006 (Breast Cancer

International Research Group 006 trial) ont été initiés au cours de la période 2000-2001 (16). Ces 4 essais ont inclus un large éventail de patientes, représentant toutes les situations cliniques et évolutives possibles (16, 17, 18, 19).

Etude HERA :

L'essai HERA est une étude de phase 3, ouverte, randomisée, multicentrique.

Les patientes pouvaient recevoir toutes les variantes de chimiothérapie adjuvante. Après la fin du traitement locorégional (chirurgical avec ou sans radiothérapie) et un minimum de quatre cycles de chimiothérapie adjuvante, 5081 participantes ont été randomisées dans trois bras (21, 22, 23): un premier bras, d'observation (n=1 693), un deuxième bras avec traitement par trastuzumab pendant un an, à raison de 6 mg/ kg toutes les trois semaines (n=1 694) un troisième bras comportant 1694 patientes, recevant le même traitement pendant deux ans. L'objectif principal était la survie sans maladie à 2 ans et les objectifs secondaires représentés par la survie globale et la tolérance cardiaque du Trastuzumab (23). Les patientes étaient contrôlées, durant les deux premières années, sur le plan clinique tous les trois mois et biologique (hématologie, biochimie) tous les six mois. A partir de la troisième année et jusqu'à la dixième, les contrôles étaient planifiés une fois par an. Une radiographie thoracique annuelle est exigée durant les cinq premières années ainsi qu'une mammographie annuelle durant les dix premières années après le début de l'étude.

Seuls les résultats de la comparaison des 2 bras (1 an d'herceptin ® vs observation) ont été publiés (23).

Avec un suivi médian de 2 ans, l'herceptin ® (figure 1), a permis d'augmenter significativement la survie sans rechute qui était l'objectif principal de l'essai, ainsi que la survie globale et la survie sans métastase (23).

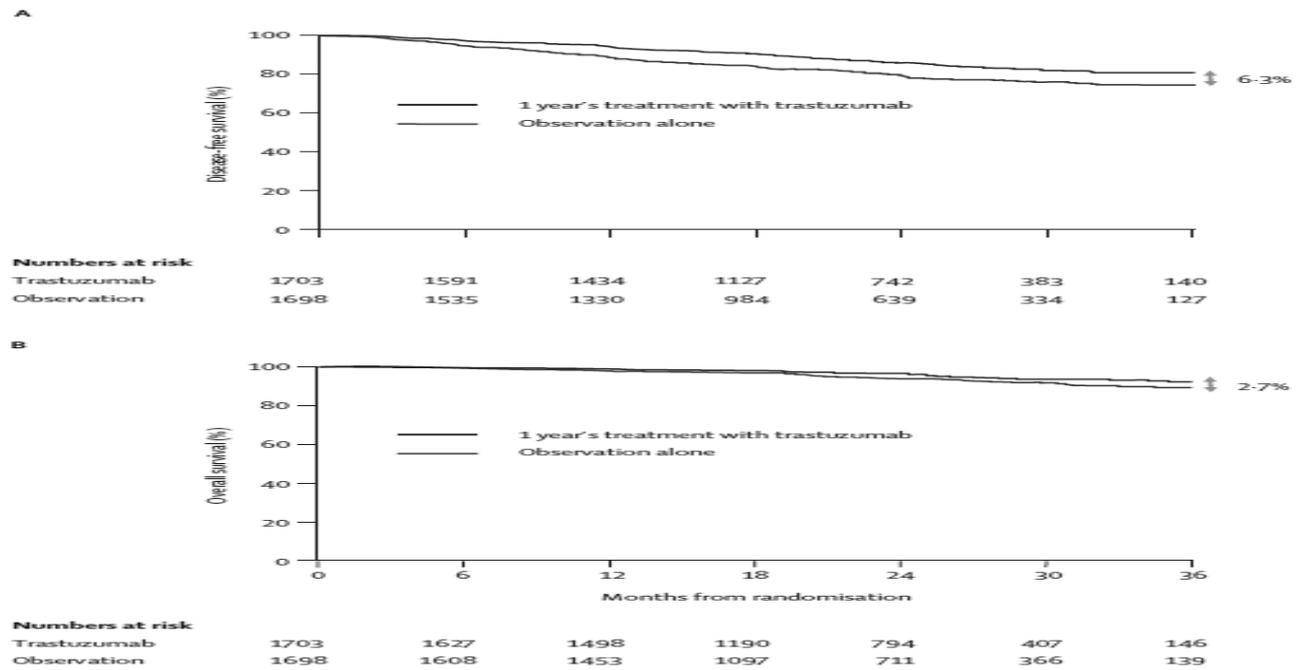
Le bénéfice thérapeutique du Trastuzumab touchait tous les sous-groupes de patientes avec une diminution du risque de rechutes métastatiques et locorégionales, de localisation controlatérale mammaire et cancers du sein controlatéraux et de seconds cancers non mammaires.

ESSAIS NCCTG-N9831 et NSABP :

L'étude de Romond et al a analysé les résultats de deux essais cliniques de phase III (essai NCCTG – N9831 et NSABP-B31), visant à évaluer une chimiothérapie adjuvante comportant doxorubicine et cyclophosphamide suivi de paclitaxel, +/- en association concomitante ou séquentielle de Trastuzumab (17). L'essai clinique NASBP-B31 a comparé un bras de traitement par doxorubicine-cyclophosphamide suivi de paclitaxel toutes les 3 semaines (groupe 1 ; n=872) avec un second bras recevant le même traitement avec Trastuzumab hebdomadaire pendant 52 semaines, initié avec le paclitaxel (groupe 2; n=864).

L'essai NCCTG-N9831 comportait lui trois bras de traitement. Le premier bras (groupe A ; n= 807) recevait doxorubicine-cyclophosphamide suivi de paclitaxel administré toutes les semaines. Dans le second bras (groupe B), les patients recevaient le même traitement que le premier bras, avec, après le paclitaxel, un traitement par trastuzumab administré toutes les semaines pendant 52 semaines. Un troisième bras (groupe

Figure 1 : Survie sans rechute et survie globale des bras 1 an de trastuzumab vs observation après un suivi médian de 2 ans dans l'essai HERA (23)



C ; n=808) était traité par doxorubicine-cyclophosphamide, suivi de trastuzumab hebdomadaire, pendant 52 semaines, démarré en même temps que le paclitaxel. Le groupe B a été exclu de l'analyse dans l'étude de Romond et al, car le trastuzumab n'était pas administré de façon concomitante au paclitaxel. Le suivi médian était de 2,0 ans (2,4 ans pour l'essai B31 et 1,5 an pour l'essai N9831).

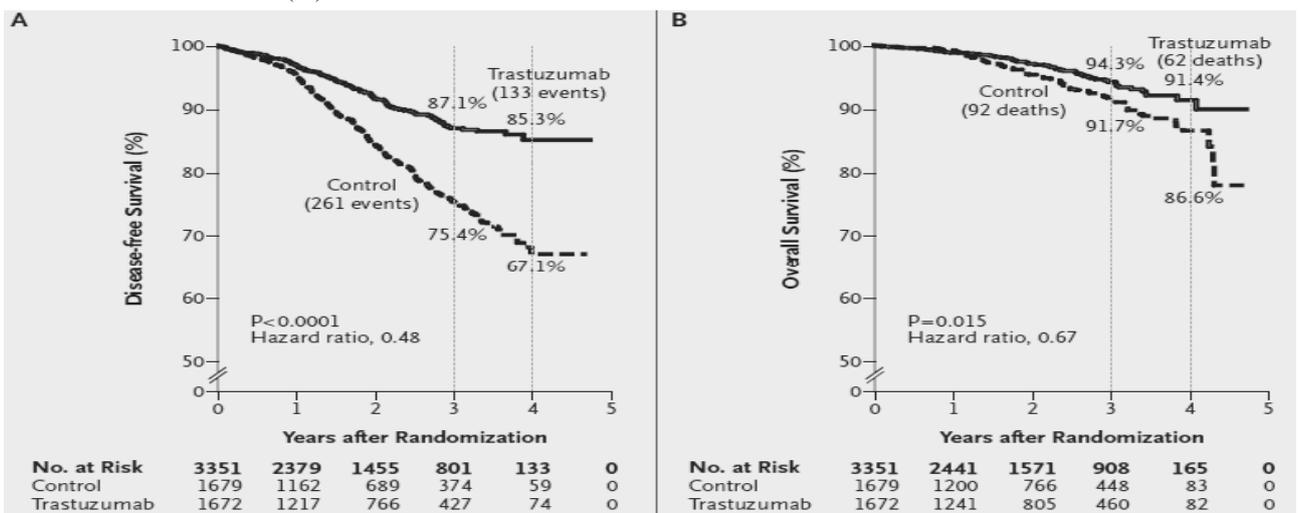
Ces deux essais ont mis en évidence un taux de survie sans progression à trois ans de 87,1 % dans les groupes recevant le trastuzumab-paclitaxel, vs 75,4 % dans les bras de référence, et

de survie sans progression à quatre ans de 85,3 % vs 67,1 % (Figure 2). Le taux de survie globale à 3 ans était de 94,3 % pour les bras trastuzumab vs 91,7 % pour les bras de référence et la survie globale à 4 ans de 91,4 % vs 86,6 %.

Ces essais ont également mis en évidence une réduction du nombre d'échecs métastatiques, observés chez 193 vs 96 patientes.

Une incidence plus élevée d'évènements cardiaques à type notamment d'insuffisance cardiaque a été observée dans les groupes Trastuzumab (l'herceptin®). Quelques cas de

Figure 2 : Survie sans rechute et survie globale des bras 1 an de trastuzumab vs observation après un suivi médian de 2 ans dans l'essai combiné NSABP B31 et NCCTG N9831 (17)



pneumopathie interstitielle ont également été rapportés dans ces groupes.

ETUDE BCIRG

Cet essai du Breast Cancer International Research Group (BCIRG) est la 4^{ème} grande étude internationale qui a montré que l'herceptine associée à une chimiothérapie réduisait de façon significative le risque de récurrence après traitement pour cancer du sein (16).

Cette étude a inclus 3.222 femmes ayant un cancer du sein HER-2 positif traitées de mars 2001 à février 2004 et les résultats ont été présentés au congrès du cancer du sein à San Antonio (16). Cette étude de phase III BCIRG 006 a comparé l'association anthracycline (doxorubicine-cyclophosphamide) suivie de docetaxel (AC/T) dans un bras, avec anthracycline (doxorubicine/ cyclophosphamide) suivie de docetaxel et trastuzumab (AC/ TH) dans un deuxième bras et avec l'association docetaxel-carboplatine-trastuzumab (TCH) dans un troisième bras sans anthracyclines. L'objectif primaire de l'étude était la survie sans maladie, les objectifs secondaires étant la survie globale, toxicité et marqueurs pathologiques et moléculaires prédictifs d'efficacité. Avec un suivi médian de 36 mois, le Trastuzumab (l'herceptin®) a apporté une amélioration significative de la survie sans récurrence de 33 % dans le groupe de traitement TCH et de 39 % dans le groupe AC-TH par rapport au bras sans trastuzumab. La survie globale a été également améliorée de manière significative avec le schéma TCH, avec réduction de 34 % du risque de décès par rapport au groupe témoin AC-T. De la même manière, le schéma AC-TH a été associé à une réduction de 42 % du risque de décès par rapport au groupe de contrôle AC-T. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes expérimentaux (TCH et AC-TH) au niveau de la survie globale (16, 22).

Toxicités et effets secondaires du trastuzumab :

Le trastuzumab est généralement, bien toléré et l'effet indésirable le plus fréquent au cours des études a été la toxicité cardiaque. Une cardiotoxicité sévère (insuffisance cardiaque grave de stade III ou IV de la NYHA ou décès) est rare, observée entre 2,9 et 4,1 % des cas selon les études. Une insuffisance cardiaque (classe II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) a été observée chez les patients recevant Trastuzumab seul (3 à 7 %) ou en association avec le paclitaxel ou le docetaxel (13 %), en particulier après l'administration d'une chimiothérapie contenant une anthracycline (27 %). (7, 24, 25, 26).

Les patients, en particulier ceux déjà exposés aux anthracyclines, susceptibles d'être traités par l'herceptin®, doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale et régulière toutes les 8 à 10 semaines comportant : anamnèse et examen clinique, électrocardiogramme échocardiogramme, ou scintigraphie cardiaque (MUGA) ou imagerie par résonance magnétique.

Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant d'entreprendre un traitement par Herceptine (27). Une surveillance étroite de la fonction cardiaque a été

intégrée dans les études testant le traitement adjuvant en raison des effets indésirables cardiaques rapportés dans les études sur les tumeurs métastatiques (19% d'insuffisance cardiaque en association avec le traitement contenant de l'anthracycline) (28, 29). Des événements pulmonaires graves ont été rapportés, mais rarement : infiltrats pulmonaires, pneumopathie, fibrose pulmonaire, épanchement pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë avec insuffisance respiratoire. D'autres réactions indésirables incluant des réactions liées à la perfusion, hypersensibilité, réactions de type allergique.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Dans le cancer du sein localisé, l'herceptine® est indiquée après une chirurgie, une chimiothérapie et une radiothérapie (le cas échéant) pendant une année en adjuvant pour les cancers du sein avec surexpression de HER2 neu, soit à 3+ en immunohistochimie, soit confirmée par FISH pour les 1+ à 2+ (7, 9, 30). En cas de cancer du sein métastatique, l'Herceptine® peut être administré soit (7, 10):

En monothérapie chez les patientes n'ayant pas répondu à au moins deux traitements antérieurs,

En association avec le paclitaxel ou le docetaxel.

En association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées avec des récepteurs hormonaux positifs. Le Trastuzumab (l'herceptine®) est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes pendant une année: A la dose de 4mg/Kg comme dose de charge puis 2 mg/Kg en hebdomadaire ou à raison de 8mg/Kg comme dose de charge puis 6mg/Kg une injection toutes les 3 semaines. (7, 9, 31).

Trastuzumab et économie de santé :

Le trastuzumab est devenu un standard thérapeutique dans le cancer du sein en situation adjuvante ou métastatique, mais des études précédentes ont soulevé des doutes quant à son acceptabilité économique. Une étude (30) coût-efficacité a été réalisée pour le trastuzumab chez les patients, en France, qui est basé sur l'utilisation des ressources et les résultats observés en pratique clinique : 47 patients HER2-positif (19 patients n'ont pas reçu le trastuzumab et 28 patients ont reçu le trastuzumab). La survie médiane globale était significativement plus élevée (37 mois contre 19 mois dans le groupe non-Trastuzumab, P = 0,001), mais les coûts de traitement total étaient 3 fois plus élevés (€ 39 608 par rapport à € 12 795).

Le coût par année de vie supplémentaire sauvée par un traitement trastuzumab a été estimé à € 27 492 (intervalle de confiance 95%: € 20 964 - € 34020 par an de la vie. Ces données de l'étude ont suggéré que, malgré son prix unitaire élevé, le trastuzumab doit être considéré comme coût-efficace chez les patients dans la mesure où son coût marginal par année de vie sauvée reste inférieur à celui du produit intérieur brut par habitant. Le trastuzumab pour le traitement adjuvant a été projetée pour être rentable sur un horizon de vie, la réalisation d'un rapport coût-efficacité inférieur à celui de nombreux traitements en oncologie largement acceptée (31, 32).

Tableau 1 : Résultats des objectifs des principaux essais adjuvants avec trastuzumab dans le cancer du sein (10, 13)

Essai	Nombre de patientes	SSR	SG	TRD
HERA	3401	HR, IC 95%, p, diff à 3 ans 0,64 ; (0,54-0,76) ; p<0,0001 ; 6,3%	HR, IC 95%, p, diff à 3 ans 0,66 ; (0,47-0,91) ; 0,0115 ; 2,7%	HR, IC 95%, p, Diff à 3 ans 0,60 ; (0,49-0,73) ; p<0,0001 ; 6,3%
NSABP B31+ NCCTG N9831 (analyse combinée)	3351	0,48 ; (0,39-0,59) ; p<0,0001 ; 11,8%	0,67 ; (0,48-0,93) ; p=0,015 ; 2,5%	0,47 ; (0,37-0,61) ; p<0,0001 ; 8,8%
BCIRG 006	3222	*0,61 ; (0,48-0,76) ; p<0,0001 (bras TH) *0,67 ; (0,54-0,83) ; p=0,0003 (bras TCH)	*0,59 ; (0,42-0,85) ; p=0,004 (bras TH) *0,66 ; (0,47-0,93) ; p=0,017 (bras TCH)	

Légende : SSR : Survie sans rechute, SG : Survie globale, TRD : Temps jusqu'à rechute à distance, diff. 3 ans : différence à 3 ans, HR : hasard ratio, IC : Intervalle de confiance, TH : docétaxel-trastuzumab, TCH : docétaxel, carboplatine, trastuzumab

CONCLUSION

Dans les cancers du sein avec surexpression d'Her 2 neu de mauvais pronostic, l'herceptine a prouvé son efficacité significative en situation métastatique et adjuvante. En Tunisie, le Trastuzumab a une Autorisation de Mise sur le Marché

(AMM) depuis 2 ans, en adjuvant chez les patientes Her 2 neu 3+ en IHC ou 1 ou 2+, positives en FISH. Le coût élevé du Trastuzumab et des autres thérapies ciblées en oncologie nécessite un contrôle standardisé des indications et de la conduite du traitement.

Références

- Boyle P, Ferley J. Cancer incidence and mortality in Europe. *Ann Oncol* 2005;16:481-8
- Maalej M, Hentati D, Messai T et al. Breast cancer in Tunisia in 2004: a comparative clinical and epidemiological study. *Bull Cancer* 2008; 95:5-9.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Onco*. 2005;16:1569-83.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235: 177-82.
- Harries M, Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). *Endocr Relat Cancer* 2002; 9:75-85.
- Spirig C, Thürlimann B, Huober J. Traitements ciblés dans le cancer du sein. *Forum Med Suisse* 2008;8: 632-35.
- Beuzeboc P. Indications de l'Herceptin® dans le traitement du cancer du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32:164-72.
- Rampaul R., Pinder S, Gullick W, Robertson J, Ellis I. HER-2 in breast cancer—methods of detection, clinical significance and future prospects for treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;43: 231-44.
- Fagnani F, Colin X, Arveux P et al. Cost effectiveness analysis of adjuvant therapy with trastuzumab in patient with HER2 positive early cancer. *Bull cancer* 2007;94: 711-20.
- Goldenberg M. Trastuzumab, a Recombinant DNA-Derived Humanized Monoclonal Antibody, a Novel Agent for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Clin Ther* 1999; 2:309-18.
- Baselga J, Albanell J, Molina MA, Arribas J. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol* 2001; 28: 4-11.
- 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; 25:118-45.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of herceptin (humanized anti-HER-2 antibody) to first line chemotherapy for HER-2 overexpressing metastatic breast cancer markedly increases anti-cancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1998; 17:98.
- 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.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 over expression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17: 97.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. 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: BCIRG 006 study. *Cancer Res* 2009;69:500.
17. 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.
 18. Baselga J, Perez A, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2- positive early breast cancer. *Oncologist* 2006;11:4-12.
 19. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-Positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005;353: 1659-72.
 20. Jackisch C. HER-2-Positive Metastatic Breast cancer: optimizing Trastuzumab-based Therapy. *Oncologist* 2006; 11:34-41.
 21. Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: A systemic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:539-557.
 22. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
 23. Smith I. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): disease-free and overall survival after 2 year median follow-up. Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 2006; June.
 24. Perez E, Suman V, Davidson N et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1231-8.
 25. Perez E, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-9.
 26. Guglin M, Hartlage G, Reynolds C, Chen R, Patel V. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy: Not as Benign as it Looks? A Retrospective Study. *J Card Fail* 2009; 15:651-57.
 27. Walji N, Bhatt L, Dhallu S, Fernando I. Prolonged trastuzumab therapy in a patient with recurrent breast cancer and anthracycline-induced cardiac failure. *Breast* 2008;17: 423-25.
 28. Slamon D, 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.
 29. Belkacemi Y, Gligorov J, Mauriac L, Azria D. Cancer du sein surexprimant l'oncoprotéine HER2/Neu : comment prescrire le trastuzumab (Herceptin) en situation adjuvante ? *Bull cancer* 2006;93: 991-9.
 30. Deville L, Desrayaud Jourdan N, Vignot S et al. Les difficultés de prescription de trastuzumab évaluation des non conformes. *Bull cancer* 2006; 93:637-47.
 31. Perez-Ellis, Carole MSc. Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab (Herceptin) in HER2 Overexpressed Metastatic Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32: 492-98.
 32. Garrison L, Lubeck D, Lalla D, Paton V, Dueck A, Perez E. Cost effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant setting for treatment of HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110: 489-98.