

# Étude de phase IV de pharmacovigilance portant sur la toxicité cardiaque du trastuzumab en néoadjuvant et adjuvant dans le cancer du sein. Analyse conduite par l'Observatoire des Médicaments et des Innovations Thérapeutiques de Bretagne et des Pays de la Loire (OMIT B PL)

F. Grudé<sup>1</sup>, M. Campone<sup>2</sup>, A. Lortholary<sup>3</sup>, R. Delva<sup>4</sup>, P. Soulie<sup>4</sup>, P. Kerbrat<sup>5</sup>, G. Ganem<sup>6</sup>, H. Bourgeois<sup>6</sup>, S. Van Hulst<sup>7</sup>, E. Vuillemin<sup>8</sup>, A.-C. Hardy-Bessard<sup>9</sup>, M.-J. Goudier<sup>10</sup>, H. Simon<sup>11</sup>, B. Lucas<sup>11</sup>, F. Priou<sup>12</sup>, C. Riché<sup>13</sup>, E. Gamelin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Coordination OMIT B PL, siège médical, CRLCC Paul-Papin, 2, rue Moll, F-49933 Angers, France

<sup>2</sup>Service d'oncologie médicale, CRLCC René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, F-44805 Nantes, France

<sup>3</sup>Service d'oncologie médicale, centre Catherine-de-Sienne, 2, rue Éric-Tabarly, F-44202 Nantes, France

<sup>4</sup>Service d'oncologie médicale, CRLCC Paul-Papin, 2, rue Moll, F-49933 Angers, France

<sup>5</sup>Service d'oncologie médicale, CRLCC Eugène-Marquis, rue de la Bataille Flandre-Dunkerque, F-35042 Rennes, France

<sup>6</sup>Service d'oncologie médicale, centre Jean-Bernard, 9, rue Beauverger, F-72000 Le Mans, France

<sup>7</sup>Service d'oncologie médicale, centre hospitalier de Quimper, 14, avenue Yves-Thépot, F-29107 Quimper, France

<sup>8</sup>Service d'oncologie médicale, Clinique Océane, 11, rue du Docteur-Joseph-Audic, F-56000 Vannes, France

<sup>9</sup>Service d'oncologie médicale, Clinique Armoricaïne de Radiologie, 21, rue du Vieux-Séminaire, F-22000 Saint-Brieuc, France

<sup>10</sup>Service d'oncologie médicale, centre hospitalier de Lorient, 27, rue Du Docteur-Letry, F-56100 Lorient, France

<sup>11</sup>Service d'oncologie médicale, CHU de Brest, 2, avenue du Maréchal Foch, F-29200 Brest, France

<sup>12</sup>Service d'oncologie médicale, centre hospitalier de La Roche-sur-Yon, F-85000 Roche-sur-Yon, France

<sup>13</sup>Service de pharmacologie, CHU de Brest, avenue du Maréchal Foch, F-29200 Brest, France

**Correspondance** : f.grude@unimedia.fr

Reçu le 30 mars 2010 ; accepté le 7 avril 2010

**Cardiac toxicity of trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant breast cancer analysis. Phase IV pharmacovigilance study led by the "Observatoire des Médicaments et Innovations Thérapeutiques" (OMIT B PL)**

**Abstract:** The "Observatoire des Médicaments et Innovations Thérapeutiques OMIT" directed by ARH Bretagne et Pays de la Loire, has been created in 2002. He's specialized in oncology, monitoring a few drugs every year and brings together public and private hospitals of both two regions on common objectives. The prescriptions of trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) were the object of an analysis in all the establishments listed by OMIT in 2003/2004. Further to the positive results of the trials HERA, NSABP B31 and NCCTG N9831

presented in plenary session to the Congress of the ASCO (American Society of Clinical Oncology) in May 2005, and published since, the medical oncologists and the pharmacists of the scientific steering Committee decided to bring together all the data of the patients treated in these situations to know the therapeutic plans used, the incidence of cardiac dysfunction in practice current and their risk factors.

**Keywords:** Trastuzumab – Cancer – Cardiac toxicity

**Résumé :** L'Observatoire des médicaments et des innovations thérapeutiques (OMIT) Bretagne et Pays de la Loire a été créé en 2003 par les Agences régionales de l'hospitalisation (ARH) respectives. Il est spécialisé en cancéro-

logie, assure le suivi qualitatif de médicaments en continu et fédère les établissements publics et privés des deux régions sur des objectifs communs. Les prescriptions de trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) ont fait l'objet d'une analyse dans tous les établissements recensés par l'OMIT. Suite aux résultats positifs des essais HERA, NSABP B31 et NCCTG N9831 présentés en séance plénière au Congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) en mai 2005, et publiés depuis, les praticiens du comité de pilotage OMIT ont décidé de colliger toutes les données des patientes traitées dans ces situations afin de connaître les schémas thérapeutiques employés, l'incidence des dysfonctionnements cardiaques en pratique courante ainsi que leurs facteurs de risque.

**Mots clés :** Trastuzumab – Cancer – Toxicité cardiaque

## Introduction

La meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la cancérogenèse mammaire a permis de déterminer des cibles thérapeutiques potentielles. L'une de ces cibles est l'oncogène HER-2. Ce récepteur joue un rôle capital dans la transduction des signaux impliquant la prolifération, la différenciation, la migration, l'invasion, l'angiogenèse et la survie cellulaire. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre ce récepteur [14].

En situation métastatique, chez les patientes surexprimant HER-2, l'association trastuzumab chimiothérapie [16] apporte un bénéfice clinique en termes de survie sans récurrence et de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule (anthracycline–cyclophosphamide ou paclitaxel).

En situation adjuvante, l'usage du trastuzumab améliore la survie sans rechute et la survie globale, qu'il soit délivré de manière séquentielle dans l'étude HERA [9] ou de manière concomitante avec la chimiothérapie dans les études suivantes : Joint Analysis NSABP B31/NCCTG N9831 [12], FINHER [4].

Cependant, ce bénéfice s'accompagne d'une toxicité cardiaque plus élevée. Les facteurs de risque reconnus mais non totalement élucidés sont les suivants : l'exposition préalable aux anthracyclines, l'âge supérieur à 60 ans, l'hypertension artérielle, la fraction d'éjection ventriculaire (FEV) normale en limite inférieure avant de débuter le traitement [2,5,8,13].

À travers cette étude rétrospective, multicentrique, l'Observatoire du médicament et des innovations thérapeutiques de Bretagne et des Pays de la Loire évalue l'incidence de la toxicité cardiaque et ses facteurs de risque chez des patientes HER2+, bénéficiant d'un traitement par trastuzumab en situation adjuvante ou néoadjuvante.

## Rationnel

Selon les publications, l'incidence des événements cardiaques en situation métastatique et en association avec la chimiothérapie (anthracyclines, taxanes, sels de platine, capécitabine) varie entre 1 et 28 % [3,5,6,16] contre 4,7 % en monothérapie [1].

En situation adjuvante, lorsque le trastuzumab est délivré selon un schéma séquentiel (HERA), l'incidence d'événements cardiaques varie de 0,5 à 4,3 % [9,17]. En association avec la chimiothérapie (taxanes, sels de platine, vinorelbine), elle oscille entre l'absence de différence significative et 4,1 % [4,8,10,12,15]. Cependant, les critères de toxicité diffèrent selon les publications et il semble difficile de comparer les études.

Le CREC (Cardiac Review and Evaluation Committee Analysis) a appliqué la classification du NYHA pour chaque événement cardiaque, mais cette classification en oncologie semble peu adaptée. Les critères de dyspnée, de fatigue, de palpitation sont communs en oncologie et peuvent être en relation avec l'évolution de la maladie et la toxicité hématologique de la chimiothérapie.

## Objectifs

L'objectif de cette étude observationnelle, rétrospective, multicentrique est de déterminer l'incidence des événements cardiaques et de définir les facteurs de risques chez des patientes HER2+ recevant un traitement par trastuzumab en situation adjuvante ou néoadjuvante dans une population non sélectionnée.

## Description de l'étude

### Critères d'inclusion

L'OMIT a colligé dans 24 centres, les données cliniques de 490 patientes ayant bénéficié d'un traitement par trastuzumab en situation adjuvante (421 patientes) ou néoadjuvante (69 patientes).

Les critères d'inclusion étaient définis de la façon suivante :

- femme de plus de 18 ans ;
- cancer du sein non métastatique qui exprime ou amplifie le récepteur HER2<sup>1</sup> ;
- bénéficiant d'un traitement par trastuzumab en situation néoadjuvante ou adjuvante pendant une année ;
- fonction hépatique, rénale et cardiaque normale.

Les patientes sont incluses entre août 2005 et décembre 2006.

Les critères de non-inclusion ont été définis de la façon suivante :

- patiente en séjour limité dans l'établissement (période de vacances ou déplacement) ;
- cancer du sein adjuvant en récurrence.

## Surveillance de la fonction myocardique

La surveillance de la fonction myocardique était réalisée tous les trois mois par *scintigraphie, méthode isotopique* ou par échocardiographie en fonction des habitudes des centres. En cas de diminution significative de la FEV par MUGA scan, un avis spécialisé par un cardiologue était demandé.

## Événement cardiaque nécessitant l'arrêt du trastuzumab

- Soit apparition d'une symptomatologie cardiaque, suivant la classification New York Heart Association (NYHA) :

<sup>1</sup>La surexpression de HER2 doit être recherchée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés ou par l'étude de l'amplification génique en hybridation in situ (technique FISH : hybridation fluorescente in situ ou CISH : hybridation chromogénique in situ).

Les patientes pourront bénéficier du traitement par trastuzumab si elles présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par IHC ou par un taux supérieur ou égal à cinq copies/noyau par FISH ou CISH. En cas de score 2+ en IHC, la recherche de l'amplification génique devra être positive pour envisager le traitement.

- classe I : pas de dyspnée, ni de fatigue dans la vie courante. Aucune limitation des activités physiques ;

- classe II : pas de gêne au repos, symptômes apparaissant à la suite d'activités physiques importantes. Limitation modérée des activités physiques ;

- classe III : pas de gêne au repos, mais symptômes apparaissant à la suite d'activités physiques ordinaires, mêmes légères. Limitation franche des activités physiques ;

- classe IV : symptômes pouvant apparaître au repos. Incapacité d'effectuer toute activité sans symptômes.

– Soit en fonction de la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

La FEVG est recueillie en utilisant la méthode scintigraphique ou échographique (Tableau 1).

Le Comité d'évaluation CREC (Cardiac Review and Evaluation Committee Analysis) a été mis en place suite aux résultats de l'étude pivotale de la cardiotoxicité du trastuzumab rapportés par Seidman et al. [13]. Ce groupe d'experts, constitué de deux oncologues médicaux du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center et d'un cardiologue, a défini ce qu'était un dysfonctionnement cardiaque selon trois critères :

– diminution de la FEVG de 5 % et valeur de la FEVG inférieure à

55 %, accompagnée de signes cliniques de défaillance cardiaque (galop S3, et/ou tachycardie) ou une diminution de la FEVG de 10 % et valeur inférieure à 55 % asymptomatique ;

- signes fonctionnels cliniques de défaillance cardiaque ;

- cardiomyopathie caractérisée par la diminution de la FEVG globale ou septale.

La constatation d'un seul de ces critères était suffisante pour parler d'un dysfonctionnement cardiaque. Chaque événement cardiaque était classé selon l'échelle NYHA, basée essentiellement sur les signes cliniques de dyspnée et ses répercussions dans la vie courante.

## Résultats

### Typage HER2

Quatre cent cinquante et une patientes présentent un score 3+ par IHC et 39 présentent un score 1+ ou 2+ accompagné d'une amplification génique positive par la méthode de FISH.

### Administration du trastuzumab

#### Schémas thérapeutiques

Dans 95,5 % des cas, le trastuzumab est délivré de façon concomitante avec un taxane ou séquentielle après la chimiothérapie (Tableau 2).

### Posologie

Dans 80 % des cas, le trastuzumab est administré toutes les trois semaines à raison de 6 mg/kg après une dose de charge de 8 mg/kg.

Dans 20 % des cas, il est administré en hebdomadaire à raison de 2 mg/kg après une dose de charge de 4 mg/kg, puis toutes les trois semaines en monothérapie.

#### Dose d'anthracycline reçue et délai par rapport à l'administration du trastuzumab

Dans la majorité des cas, les patientes reçoivent la chimiothérapie suivante : trois cycles FEC 100 (5-FU, épirubicine, cyclophosphamide) suivis de trois cycles docetaxel. L'administration du protocole FEC 100 seul demeure épisodique.

Le délai entre l'anthracycline et le trastuzumab administré en monothérapie n'est pas connu de façon systématique.

#### Administration du trastuzumab par rapport à la radiothérapie

53,5 % des patientes reçoivent l'initiation du trastuzumab avant la radiothérapie (schéma concomitant avec la chimiothérapie adjuvante). Cependant, dans cette situation, l'administration du trastuzumab pendant la radiothérapie n'est pas renseignée.

### Surveillance de la fonction myocardique

Le rythme d'évaluation de la FEVG est :

- de trois mois chez 81 % des patientes ;

- différent chez 16 % des patientes (deux, quatre ou cinq mois).

L'échographie cardiaque est pratiquée chez 3 % des patientes.

Lors de la baisse de la FEVG, le clinicien peut être amené à orienter la patiente vers un cardiologue pour confirmation et évaluation plus complète de la fonction cardiaque.

**Tableau 1. Classification NYHA pour arrêt du trastuzumab en fonction du résultat de la FEVG**

FEVG	Diminution absolue < 10 %	Diminution absolue 10–15 %	Diminution absolue ≥ 16 %
FEVG ≥ 50 %	Poursuite	Poursuite	Arrêt
45 % ≤ FEVG < 50 %	Poursuite	Arrêt	Arrêt
FEVG ≤ 44 %	Arrêt	Arrêt	Arrêt

**Tableau 2. Schémas d'administration chez les patientes traitées (nombre et pourcentage)**

Schémas d'administration	Patientes (nombre)	Patientes (%)
Monothérapie après chimiothérapie adjuvante	226	46
Docetaxel associé	188	38,5
Paclitaxel associé	74	15
Vinorelbine associé	2	0,5
Total	490	100

### Durée de traitement et suivi

La durée médiane de traitement est de 346 jours soit 11,53 mois [0-21,6].

En principe, le trastuzumab est administré pendant 12 mois. Cependant, la période entre le premier et le dernier jour peut dépasser une année. En effet, il faut tenir compte des traitements débutés en situation néoadjuvante et interrompus avant la poursuite en adjuvant, des arrêts pendant la radiothérapie ainsi que des reports de cures (période d'été, attente de résultats de FEVG...).

Le suivi des patientes a lieu pendant un an.

### Causes d'arrêt globales

Les causes d'arrêt sont évaluées sur 437 patientes hors essai, car 53 patientes sont incluses dans l'essai PHARE<sup>2</sup> et sortent de cette étude.

Le traitement a été mené à son terme (un an) chez 350 patientes sur 437 soit 80 % au total.

La progression signifie que la maladie a évolué au stade métastatique.

Les arrêts provisoires concernent des frissons, des myalgies ou tremblements, une hypertension lors de la perfusion de trastuzumab. Ces effets ne remettent absolument pas en cause la reprise du trastuzumab.

Sur les 437 patientes de l'étude, il est recensé 29 toxicités cardiaques hors essai soit : 6,6 % (Tableau 3).

### Caractéristiques des 29 patientes présentant un événement cardiaque

Les données sont fournies dans le Tableau 4.

<sup>2</sup>L'essai PHARE est promu par l'Institut national du cancer (INCa). Il s'agit d'une étude randomisée comparant 6 mois versus 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant trastuzumab en situation adjuvante. L'essai a été activé en mai 2006, il est toujours en cours. En Bretagne, la première patiente a été incluse le 31 juillet 2006 et en Pays de la Loire, le 6 septembre 2006.

### Dysfonctionnements cardiaques relevés dans l'étude

Vingt-deux diminutions de la FEVG sont asymptomatiques, dont :

- deux diminutions de la FEVG inférieures à 10 % avec une valeur au-dessus de 44 % ;
- une diminution de la FEVG inférieure à 10 % avec une valeur en dessous de 44% ;
- une diminution de la FEVG comprise entre 10 et 15 % avec une valeur au-dessus de 50% ;
- sept diminutions de la FEVG comprises entre 10 et 15 % avec une valeur égale ou en dessous de 50 % ;
- deux diminutions de la FEVG à 15 % avec une valeur de 52 %, en limite des recommandations d'arrêt ;
- neuf diminutions de la FEVG supérieures à 16 %.

Sept diminutions de la FEVG sont accompagnées de symptômes dont :

- une insuffisance cardiaque de sévérité de grade 2 et valeur de la FEVG à 48 % avec diminution absolue de 13 % ;
- un syndrome coronarien et valeur de la FEVG à 49 % avec diminution absolue de 15 % ;
- trois dyskinésies :
  - une dyskinésie septale et ECG en faveur d'ischémie antéroseptale. Valeur de la FEVG à 69 % avec dimi-

nution absolue de 5 % mais symptomatologie cardiaque ;

- une dyskinésie du septum intraventriculaire rigide. Essoufflement léger. Valeur de la FEVG à 48 % avec diminution absolue de 8 % mais symptomatologie cardiaque ;
- une dyskinésie discrète de la cinétique septale et antérieure franche. Valeur de la FEVG à 37 % avec diminution absolue de 21 % ;
- un probable syndrome coronarien aigu. Valeur de la FEVG à 49 % avec diminution absolue de 15 % ;
- une insuffisance coronarienne et cardiaque symptomatique de grade 3. Valeur de la FEVG à 37 % avec diminution absolue de 17 %.

Parmi les 22 diminutions asymptomatiques de la FEVG, 9 sont supérieures à 16 %, ce qui témoigne d'un effondrement de la fonction cardiaque. Neuf diminutions sont comprises entre 10 et 15 % avec une valeur en dessous de 50, synonyme de souffrance cardiaque importante. La plupart des baisses de FEVG asymptomatiques sont conséquentes en termes de toxicité.

S'il est tenu compte uniquement des baisses de la FEVG qui doivent entraîner un arrêt du traitement par trastuzumab dans les recommandations NYHA, il est recensé 26 toxicités cardiaques soit 5,9 %.

Les toxicités cardiaques colligées ont fait l'objet d'une déclaration au Centre de pharmacovigilance de la

**Tableau 3. Causes d'arrêt des traitements trastuzumab chez les patientes traitées**

Causes d'arrêt hors essai	Patients (nombre)	Patients (%)
Fin de traitement prévue	350	80
Progression	26	6
Décès	5	1
Volonté de la patiente	10	2
Toxicité cardiaque	29	6,6
Allergies	2	0,5
Arthralgies, douleurs articulaires	5	1
Pleuropéricardite et compression cardiaque	1	0,2
Asthénie	1	0,2
Toxicité interstitielle	1	0,2
Toux prolongée	1	0,2
Toxicité hépatique	1	0,2
Frissons, myalgies	1	0,2
Perdue de vue	4	1
Total	437	100

**Tableau 4. Étude des toxicités cardiaques : caractéristiques des patientes traitées par trastuzumab et présentant un événement cardiaque**

Variable	Patientes (nombre)
Âge médian	54 ans [26–82] 9 patientes ont 60 ans ou plus
Typage HER2	3+++ (29)
ATCD	HTA et tabagisme (1), HTA et endocardite familiale (1), tabagisme (2), obésité (1), hypothyroïdie (2), asthme (2), embolie pulmonaire (1), phlébite (2), céphalées fréquentes (1), cancers familiaux (4)
Localisation de la tumeur	Sein gauche (18) Sein droit (11)
Grade	SBR III (15) SBR II (13) SBR I (1)
pN0	13
pN+	16
RH+	17
RH–	12
Administration du trastuzumab par rapport à la chirurgie	Adjuvant (28) Néoadjuvant (1)
Nombre médian de cycles de trastuzumab	8 [3–25]
Protocole de chimiothérapie	3 FEC 100 + 3 docetaxel (17) 4 FEC 100 + 4 docetaxel (2) Épirubicine 75 + docetaxel 75, puis docetaxel 100 préop (1) 7 FEC 100 + 6 paclitaxel (1) 4 AC + 12 paclitaxel (1) 4 AC + 4 paclitaxel (1) 6 FEC 100 (3) 4 FEC 100 (2) 6 FEC 50 (1)
Valeur médiane de la FEVG avant traitement	Avant la chimiothérapie adjuvante ( $n = 22$ connues) : 64 [52–83] Avant trastuzumab ( $n = 29$ ) 61 [47–79] La différence médiane de la FEVG avant la chimiothérapie et avant trastuzumab est de : 0 [–6/+15] La différence moyenne est de 2
Valeur médiane de la FEVG après trastuzumab	Après trastuzumab ( $n = 29$ ) 48 [20–69] La différence médiane de la FEVG avant et après trastuzumab est de : 15 [4–34] La différence moyenne est de 15
Administration du trastuzumab par rapport à la chimiothérapie	Combiné au docétaxel ou paclitaxel (11) Monothérapie (18)
Administration du trastuzumab par rapport à la radiothérapie	Monothérapie après la radiothérapie (14) Avant et après la radiothérapie (5) Concomitant avec la radiothérapie (10)
Irradiation	Sein droit (11) Sein gauche (18) dont irradiations de la CMI (8) Dose délivrée de 50 grays (14) Dose supérieure à 50 grays (15)

région concernée suite à la décision prise en comité de pilotage OMIT, en octobre 2005.

#### Facteurs de risque

Toutes les valeurs de la FEVG avant la chimiothérapie ne sont pas connues (absence dans le dossier

du patient), la médiane a été calculée sur 22 données au lieu de 29.

La première différence médiane est calculée entre les valeurs avant chimiothérapie et les valeurs avant trastuzumab. Dans le calcul de la médiane, les valeurs négatives ne sont pas prises en compte à l'inverse de la

moyenne. Ces valeurs négatives ne sont pas pertinentes en clinique, elles résultent probablement d'une fluctuation dans les mesures.

La différence médiane de la FEVG avant la chimiothérapie et avant trastuzumab s'élève à zéro, alors que celle *avant et après trastuzumab* est importante puisqu'elle

**Tableau 5. Facteurs de risque chez les patientes traitées par trastuzumab et présentant un événement cardiaque**

Facteurs de risque	Patientes : nombre/29
Âge ≥ 60 ans	9
Sein gauche	18
HTA avant traitement	2
Exposition préalable aux anthracyclines	
– épirubicine	27
– doxorubicine	2
Trastuzumab combiné à la chimiothérapie adjuvante	11
FEVG à la limite inférieure de la normale (entre 47 et 58 %)	11
Délai médian entre la fin des anthracyclines et le début du trastuzumab	90 jours

atteint la valeur de 15 avec des extrêmes entre 4 et 34.

Dans dix cas, le trastuzumab a été délivré pendant la radiothérapie, un article de Tsoutsou [18] indique que le schéma hebdomadaire serait moins cardiotoxique que le schéma J1-J21.

Sur 18 cancers du sein gauche, huit CMI (chaîne mammaire interne) ont été irradiées. La longueur de l'irradiation varie d'un centre à l'autre ainsi que les faisceaux tangentiels d'irradiation (Tableau 5).

#### Devenir des patientes après le traitement

Parmi les 29 patientes qui ont présenté un dysfonctionnement cardiaque :

- 17 patientes ne reprennent pas trastuzumab en raison de la toxicité ;
- quatre patientes ne reprennent pas trastuzumab en raison de la fin du traitement ;
- huit patientes ont repris le trastuzumab.

Plus de la moitié des patientes ne reprennent pas trastuzumab après la toxicité cardiaque soit 3,8 % des patientes étudiées hors essai. Ces patientes ne pourront donc pas bénéficier totalement du traitement en raison d'un arrêt précoce.

#### Discussion

Cette étude observationnelle OMIT en Bretagne et Pays de la Loire révèle une toxicité cardiaque globale, lors des traitements néoad-

juvants ou adjuvants par trastuzumab, de 6,6 %. Ce chiffre tient compte des toxicités cardiaques dues à une baisse de la FEVG ou à une symptomatologie cardiaque. Les toxicités recueillies concernent des patientes incluses entre août 2005 et décembre 2006. La toxicité cardiaque est relevée en pratique courante, c'est-à-dire dans des conditions où la population n'est pas sélectionnée. Les données sont fournies de façon déclarative.

*S'il est tenu compte uniquement des baisses de la FEVG qui doivent entraîner un arrêt du traitement par trastuzumab dans les recommandations NYHA, il est recensé 24 toxicités cardiaques soit 5,9 %.*

Il existe des recommandations pour aider le clinicien, lors de l'apparition d'une symptomatologie cardiaque ou en fonction de la FEVG. Cependant, d'autres critères peuvent interférer dans la décision du clinicien comme l'état d'angoisse de la patiente, l'état de déshydratation, l'hypovolémie.

D'autres patientes dans cette étude ont présenté une baisse de la FEVG qui, après examen complémentaire effectué par un cardiologue, confortait le prescripteur dans la poursuite du traitement.

Dans cette analyse de l'Observatoire des régions Bretagne et Pays de la Loire, la population étudiée est traitée pour 46 % après la chimiothérapie adjuvante et pour 54 % en combiné avec la chimiothérapie adjuvante. Dans les études nord-américaines B31 et N9831, le taxane administré est le paclitaxel

et l'anthracycline est la doxorubicine. Dans cette étude, et de façon assez générale en France, le taxane utilisé est le docetaxel et l'anthracycline est l'épirubicine, suite à l'étude PACS 01 [11].

Le protocole HERA dans lequel le trastuzumab est administré après la chimiothérapie adjuvante et après la radiothérapie révèle 0,5 % de toxicité cardiaque III IV, la réduction du risque de maladie à un an de 46 % dans le bras trastuzumab et la survie globale qui n'est pas significativement différente à un an mais le devient à deux ans dans le bras un an de traitement. Un article de Suter et al. [17], paru dans le Journal of Clinical Oncology de septembre 2007, rapporte un taux de 4,3 % « de désordres cardiaques ».

Les études américaines, dans lesquelles le trastuzumab est administré en combiné ou séquentiel avec le paclitaxel, avant la radiothérapie, révèlent 4,1 % d'insuffisance cardiaque de classes III/IV (NYHA) dans l'étude B31 et 2,9 % dans l'étude N9831. Cependant, à trois ans, il existe un avantage statistiquement significatif en survie sans récurrence (bénéfice absolu de 12 %  $p < 0,0001$  soit une réduction du risque de récurrence de 52 %) ainsi qu'en survie globale (bénéfice absolu de 2,5 %  $p = 0,015$  soit une réduction du risque de décès de 33 %). Cet avantage s'améliore à quatre ans [12].

Finalement, malgré les limites de ce type d'étude, l'Observatoire retrouve des chiffres de toxicités cardiaques similaires à ceux de la littérature chez les patientes traitées en concomitant par rapport à celles traitées en séquentiel (monothérapie).

Ces données sont confortées par le récent rapport de la toxicité cardiaque de l'étude N9831 [8], donc le risque à trois ans est de 2,8 % et de 3,3 % après traitement séquentiel et combiné à la chimiothérapie respectivement.

Cependant, il n'est pas possible d'analyser, de façon statistique, les facteurs de risque potentiels comme l'âge, l'hypertension artérielle, les

valeurs limites de la FEVG avant le traitement, les antécédents cardiaques, la dose totale d'anthracyclines reçue, l'intervalle entre les anthracyclines et début du trastuzumab, l'impact de la radiothérapie. Cependant, lorsque certains facteurs se présentent, il pourrait être envisagé d'opter pour une stratégie sans anthracycline : TCH [1] ou bien le remplacement du trastuzumab par le lapatinib, moins cardiotoxique [7].

## Conclusion

Le trastuzumab administré en traitement néoadjuvant et/ou adjuvant dans les régions Bretagne et Pays de la Loire chez les patientes traitées hors essai, incluses entre août 2005 et décembre 2006, révèle une toxicité cardiaque globale de 5,9 % lorsque les recommandations de la NYHA sont respectées.

Ces chiffres reflètent les résultats annoncés dans la littérature.

Les facteurs de risque tels que l'exposition préalable aux anthracyclines dans un délai court, l'âge supérieur à 60 ans, la valeur limite de la FEVG sont à prendre en considération avant l'administration du trastuzumab [11,17]. Ils doivent interpeller le clinicien sur la stratégie médicale à adopter afin que les patientes qui sont potentiellement exposées puissent bénéficier au mieux d'une thérapie anti-HER2.

**Déclaration de conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

**Remerciements :** L'OMIT remercie tous les établissements de Bretagne et des Pays de la Loire qui ont participé à cette étude (par ordre d'inclusion des patients) : centre René-Gauducheau de Nantes, centre Catherine de Sienne de Nantes, centre Paul Papin d'Angers, centre Eugène Marquis de Rennes, centre Jean Bernard - Le Mans, CH de Cornouaille de Quimper, clinique Océane de Vannes, clinique

Armoricaïne de Radiologie de Saint-Brieuc, CHBS de Lorient, CHU de Brest, CH Le Mans, clinique Pasteur de Brest, clinique Saint-Michel Sainte-Anne de Quimper, pôle hospitalier mutualiste de Saint-Nazaire, CH Pays de Morlaix, CH Saint-Malo, CHD La Roche-sur-Yon, CH de Saint-Brieuc, CH de Lannion, CH de Douarnenez, CH Hôtel-Dieu de Pont-L'Abbé, polyclinique du Parc de Cholet, polyclinique Cesson-Sévigné de Rennes, polyclinique du Maine de Laval.

## Références

- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al. (1999) Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17(9): 2639-48
- Cook-Bruns N (2001) Retrospective analysis of the safety of Herceptin immunotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 61(Suppl 2): 58-66
- Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. (2006) Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 24(25): 1-9
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. (2006) Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354(8): 809-20
- Marty M, Baselga J, Gatzemeier U, et al. (2003) Pooled analysis of six trials of trastuzumab (Herceptin): exploratory analysis of changes in left ventricular ejection fraction (LVEF) as a surrogate for clinical cardiac events [abstract 218]. *Breast Cancer Res Treat* 82: S48
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. (2005) 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* 23(19): 4265-74
- Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. (2008) Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 83(6): 679-86
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. (2008) 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* 26(8): 1231-8
- Piccart-Gehhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16): 1659-72
- Rastogi P (2007) Five year update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)→paclitaxel (T) vs. AC→T with trastuzumab(H). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol LBA513*. Oral presentation
- Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. (2004) Essai PACS 01 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer : analysis at 5 years of the PACS 01 trial. 27<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (27)
- Romond E, Perez E, Bryant J, et al. (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16): 1673-84
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. (2002) Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20(5): 1215-21
- Shepard HM, Lewis GD, Sarup JC, et al. (1991) Monoclonal antibody therapy of human cancer: taking the HER-2 protooncogene to the clinic. *J Clin Immunol* 11: 117-27
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. (2006) 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 HER2neu positive early breast cancer patients. *Proc SABCS Abs* 52
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344(11): 783-92
- Suter TM, Procter M, Van Veldhuisen D, et al (2007) Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 25(25): 3859-65. Epub 2007
- Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacémi Y (2009) Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 71(2): 102-16