

## À la recherche des patientes présentant un cancer HER2/neu positif : analyse rétrospective

Olivier Blaizel, Alexandre Ferland, Jean Morin

### Résumé

**Objectif :** Évaluer le nombre de patientes qui pourraient bénéficier du trastuzumab comme traitement adjuvant du cancer du sein durant la période d'avril 2004 à juin 2005 à l'Hôpital Charles LeMoine.

**Méthodologie :** Étude rétrospective descriptive d'observation des dossiers des patientes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein pendant la période d'avril 2004 à juin 2005.

**Résultats :** Deux cent soixante-trois (263) patientes ont reçu un diagnostic de cancer du sein entre avril 2004 et juin 2005. Cent quatre (104) patientes répondaient aux critères d'inclusion et chez 18,3 % d'entre elles (19 cas sur 104), on retrouve une amplification de l'oncogène HER2. Ces 19 cas, dont 14 étaient traités en adjuvant et cinq (5), en néo-adjuvant, correspondent à 7,22 % de la population à l'étude (19 patientes sur 263). Ce sont donc ces femmes qui pourront bénéficier de la nouvelle utilisation du trastuzumab.

**Conclusion :** Une proportion de 7,22 % des nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués depuis la dernière année pourra être traitée avec le trastuzumab en adjuvant à l'Hôpital Charles LeMoine. Force est d'admettre que cet anticorps monoclonal, au prix d'environ 50 000 \$ par année et par patiente, nécessite une attention particulière. Cette étude nous permet d'évaluer les besoins associés à cette nouvelle utilisation, en plus de prévoir et d'extrapoler le budget nécessaire pour les années futures.

**Mots clés :** trastuzumab, HER2/neu, adjuvant, cancer du sein, tumeur

### Introduction

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme (aussi présent chez l'homme) et demeure le cancer le plus répandu en 2005 au Canada<sup>1</sup>. Il représente environ 30 % des diagnostics de cancer chez la femme et 18 % de la mortalité par cancer chez celle-ci<sup>1</sup>. Les différentes modalités thérapeutiques disponibles pour combattre cette maladie comprennent la chirurgie et la radiothérapie pour le contrôle local ainsi que la thérapie systémique (hormonothérapie et chimiothérapie) pour le contrôle à distance. En ce qui concerne

la chimiothérapie, il s'agit d'un traitement adjuvant s'il est administré après la chirurgie et d'un traitement néo-adjuvant s'il est administré avant la chirurgie.

De l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; c-erbB-2) est issue une glycoprotéine transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase au niveau de son domaine cytoplasmique. Cette protéine de surface est en fait un récepteur de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques, eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire, contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule<sup>2</sup>. On peut retrouver une amplification (augmentation du nombre de copies du gène) ou une surexpression (synthèse de la protéine accrue) de ce récepteur dans environ 20 à 30 % des cas de cancers du sein primaires<sup>3</sup>. La conséquence de cette surexpression est une tumeur plus agressive (grade tumoral élevé, tumeur de grande taille, souvent une absence de récepteurs hormonaux, etc.), associée à un pronostic plus sombre (un temps de survie plus court et une apparition de récurrence plus rapide)<sup>4</sup>.

Depuis quelques années, il nous est possible de détecter cette surexpression/amplification en laboratoire selon deux (2) méthodes : l'immunohistochimie, qui est une coloration de la protéine surexprimée à la surface des cellules, ou l'hybridation in situ par fluorescence, qui détecte une amplification génétique.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé, qui cible directement le domaine extracellulaire de la protéine de surface HER2/neu. Il s'agit d'une immunoglobuline G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>) qui se lie de façon sélective au domaine

---

*Olivier Blaizel, B. Pharm, est pharmacien en oncologie au Centre intégré de lutte contre le cancer de la Montérégie, Hôpital Charles LeMoine.*

*Alexandre Ferland est présentement étudiant de 4<sup>e</sup> année au baccalauréat en pharmacie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Au moment de la rédaction de cet article, Alexandre était étudiant de 2<sup>e</sup> année.*

*Jean Morin, B.Pharm, D.P.H., BCOP, est gestionnaire, sciences médicales, Hématologie/oncologie, Bristol-Myers-Squibb Canada. Au moment de la rédaction de cet article, il était pharmacien régional au Centre intégré de lutte contre le cancer de la Montérégie de l'Hôpital Charles LeMoine.*

extracellulaire de la protéine, causant une homodimérisation du récepteur. Ce dernier est alors dans l'impossibilité d'interagir avec d'autres récepteurs<sup>5</sup>, ce qui entraîne une inhibition de la prolifération des cellules malignes qui surexpriment HER2/neu. Commercialisé au Canada depuis août 1999, le trastuzumab est le premier et présentement le seul anticorps dirigé contre cette cible sur le marché canadien.

Le trastuzumab est, pour le moment, indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER2<sup>6</sup>. Quand il est utilisé en agent simple, comme thérapie de sauvetage dans le cancer du sein métastatique, les taux de réponse varient entre 11 et 21 %. C'est cependant l'association de chimiothérapie avec le trastuzumab qui a démontré clairement un avantage vis-à-vis de la chimiothérapie seule dans le traitement du cancer du sein métastatique; un avantage autant au niveau des taux de réponse que d'une survie augmentée (de 20 à 25 mois)<sup>8</sup>. C'est au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), tenu en mai 2005, que furent présentés les résultats préliminaires d'études cliniques portant sur le traitement **adjuvant** du cancer du sein avec surexpression de la protéine HER2, au moyen d'une association de trastuzumab et de chimiothérapie. Ces nouvelles données sont importantes, et plusieurs intervenants en oncologie considèrent qu'un changement de la pratique médicale dans le traitement du cancer du sein au stade précoce est nécessaire. Ainsi, on réalise l'importance d'identifier les patientes HER-2 positives traitées au moyen d'une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein localisé : le présent article explique la démarche que nous avons suivie à l'Hôpital Charles LeMoine.

### **Sommaire des résultats des études cliniques portant sur l'utilisation du trastuzumab en adjuvant.**

Le tableau I décrit les différents schémas des trois essais cliniques randomisés sur le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein, présentés au Congrès annuel de l'ASCO.

L'étude de phase III du *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG-N9831)<sup>9</sup> est un essai clinique randomisé qui a évalué l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie adjuvante de type cyclophosphamide/doxorubicine suivie de paclitaxel chez les patientes ayant un cancer du sein réséqué (atteinte ganglionnaire ou cancer à haut risque), HER2/neu positif. L'administration du trastuzumab se faisait soit de façon séquentielle ou concomitante avec la chimiothérapie, tel que l'indique le tableau I.

L'étude de phase III du *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-31) est un essai clinique randomisé qui concerne les femmes atteintes d'un cancer du sein HER2/neu positif, avec atteinte ganglion-

naire<sup>9</sup>. Les critères d'inclusion ainsi que le design de l'étude étaient similaires à ceux de l'étude NCCTG-N9831, tel que l'indique le tableau I.

### **Tableau I : Description des essais cliniques sur le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein**

#### **NCCTG N9831<sup>9</sup>**

Bras A : AC q3sem x 4 → T q sem x 12 semaines

Bras B : AC q3sem x 4 → T q sem x 12 semaines → H<sub>1</sub> x 1 an

Bras C : AC q3sem x 4 → T q sem x 12 semaines  
+ H<sub>1</sub> x 12 semaines → H<sub>1</sub> x 40 semaines

#### **NSABP B-31<sup>9</sup>**

Bras #1 : AC q3sem x4 → T q3sem x 4

Bras #2 : AC q3sem x4 → T q3sem x4 + H<sub>1</sub> x 1 an

#### **HERA<sup>10</sup>**

Bras #1 : Traitement standard → H<sub>3</sub> x 1 an

Bras #2 : Traitement standard → H<sub>3</sub> x 2 ans

Bras #3 : Traitement standard

#### **Légende :**

A : doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup>

C : cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>

T qsem : paclitaxel chaque semaine avec une dose de 80 mg/m<sup>2</sup>

T q3sem : paclitaxel chaque 3 semaines avec une dose de 175 mg/m<sup>2</sup>

→ : suivi de (séquentielle)

+ : en concomitance

standard : (néo)-adjuvant

H<sub>1</sub> : trastuzumab chaque semaine (dose de charge 4 mg/kg), puis entretien chaque semaine (dose 2 mg/kg)

H<sub>3</sub> : trastuzumab chaque 3 semaines (dose de charge 8 mg/kg), puis entretien chaque 3 semaines (dose 6 mg/kg)

Les investigateurs ont alors jugé acceptable de combiner les résultats de ces deux études pour procéder aux analyses et pour en augmenter la puissance statistique. L'analyse combinée regroupait environ 3400 patientes. Avec un suivi médian de deux ans, la comparaison entre le bras témoin et le bras trastuzumab utilisé en concomitance avec la chimiothérapie démontre une réduction de 52 % du risque de rechute dans les quatre (4) ans en faveur de la thérapie concomitante (HR = 0,48 [ IC 95 % : 0,39 – 0,60], 2p = 3 x 10<sup>-12</sup>). Pour ce qui est de la survie globale, l'analyse combinée démontre un avantage de 33 % pour le groupe ayant reçu la chimiothérapie associée au trastuzumab (concomitance) (HR = 0,67 [ IC 95 % : 0,48 – 0,93], p = 0,015).

L'étude multicentre *HERA* (*HERceptin Adjuvant trial*), réalisée par un consortium international, est une étude clinique de phase III, randomisée, chez les femmes ayant un cancer du sein précoce (ganglions positifs ou cancer à haut risque), avec HER2/neu positif<sup>10</sup>. On administrait le trastuzumab après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante standard, pour une durée d'un ou deux ans, tel que l'indique le tableau I. Quelque 5 090 femmes ont participé à l'étude. La randomisation pour le bras trastuzumab a été effectuée dans les sept (7) semaines suivant le jour un (1) du dernier cycle de chimiothérapie ou dans les six (6) semaines suivant la radiothérapie. L'analyse des résultats après deux ans de suivi, seulement disponible pour le bras ayant reçu le trastuzumab pendant un (1) an, nous révèle une différence de survie sans maladie favorisant le

bras trastuzumab (HR = 0,54 [ IC 95 % : 0,43 – 0,67],  $p < 0,0001$ ). Le trastuzumab diminuait aussi le risque de métastases à distance (HR = 0,49 [ IC 95 % : 0,38 – 0,63],  $p < 0,0001$ ).

Globalement, en considérant l'ensemble de ces données probantes présentées mais non publiées, on comprend l'intérêt manifesté pour l'utilisation du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce. On doit néanmoins garder à l'esprit les données relatives à une toxicité cardiaque associée à l'introduction du trastuzumab au traitement de chimiothérapie.

## Méthodologie

### Devis et échantillon

L'ensemble de ces données nous a donc poussés à élaborer un plan d'action afin d'identifier les nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués et traités par la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante à l'Hôpital Charles LeMoine, qui pourraient bénéficier de l'ajout du trastuzumab. Ce plan d'action consistait en une étude descriptive rétrospective d'observation. Le travail de compilation des données a eu lieu au mois de juillet 2005. En se basant sur le plan de l'étude HERA, le Comité des thérapies du cancer de l'Hôpital a décidé de reculer jusqu'au mois d'avril 2004, ce qui correspond à un délai maximal de six (6) mois séparant la fin de la chimiothérapie et le moment où ces données ont été rendues publiques (avril 2005).

La population à l'étude regroupait tous les cas de cancer du sein diagnostiqués entre avril 2004 et juin 2005. La recherche de ces patientes s'est effectuée grâce au logiciel *Logibec*, plus particulièrement grâce à la fonction *Gestion des activités professionnelles*. Cette fonction permet de retrouver les patientes selon plusieurs critères de recherche, entre autres, le diagnostic et la date d'admission. Chaque patiente qui se présente pour une première consultation médicale à la clinique d'hémo-oncologie du Centre intégré de lutte contre le cancer de la Montérégie est automatiquement inscrite dans ce système. À l'aide d'une liste basée sur la date d'admission et le diagnostic d'un cancer du sein, nous avons établi à 263 le nombre de nouveaux cas identifiés pendant la période d'avril 2004 à juin 2005.

Les résultats provenant des essais cliniques nous indiquent, pour l'instant, que le trastuzumab est bénéfique dans le traitement adjuvant en association avec un protocole de chimiothérapie standard. De plus, l'efficacité du trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique a déjà été démontrée. Étaient donc exclues de l'étude les patientes n'ayant pas reçu de traitement de chimiothérapie et ayant reçu un diagnostic de cancer du sein métastatique *de novo*. Pour les identifier, nous avons utilisé le logiciel *Pharmacie de Logibec* et la version papier du dossier pharmacologique afin de procéder à l'analyse des 263 dossiers. Nous avons finalement identifié 145 patientes qui n'avaient pas reçu de traitement de chimiothérapie, 104 qui avaient reçu une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante pour un cancer du sein localisé ou localement

avancé et 14 qui avaient été diagnostiquées comme ayant un cancer du sein métastatique *de novo*.

### Collecte de données

La collecte des données s'est effectuée à partir des archives médicales de l'Hôpital Charles LeMoine. Ceci avait pour but de compiler et valider plusieurs informations, telles que la date d'opération, la date du début et de la fin des traitements de chimiothérapie. D'autres informations, telles que le diagnostic, la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis), le statut des récepteurs hormonaux, le protocole de chimiothérapie et le nombre de cycles reçus ont été recueillis. Il est à noter que la recherche du statut de l'oncogène HER2/neu s'est effectuée au département de pathologie de l'Hôpital.

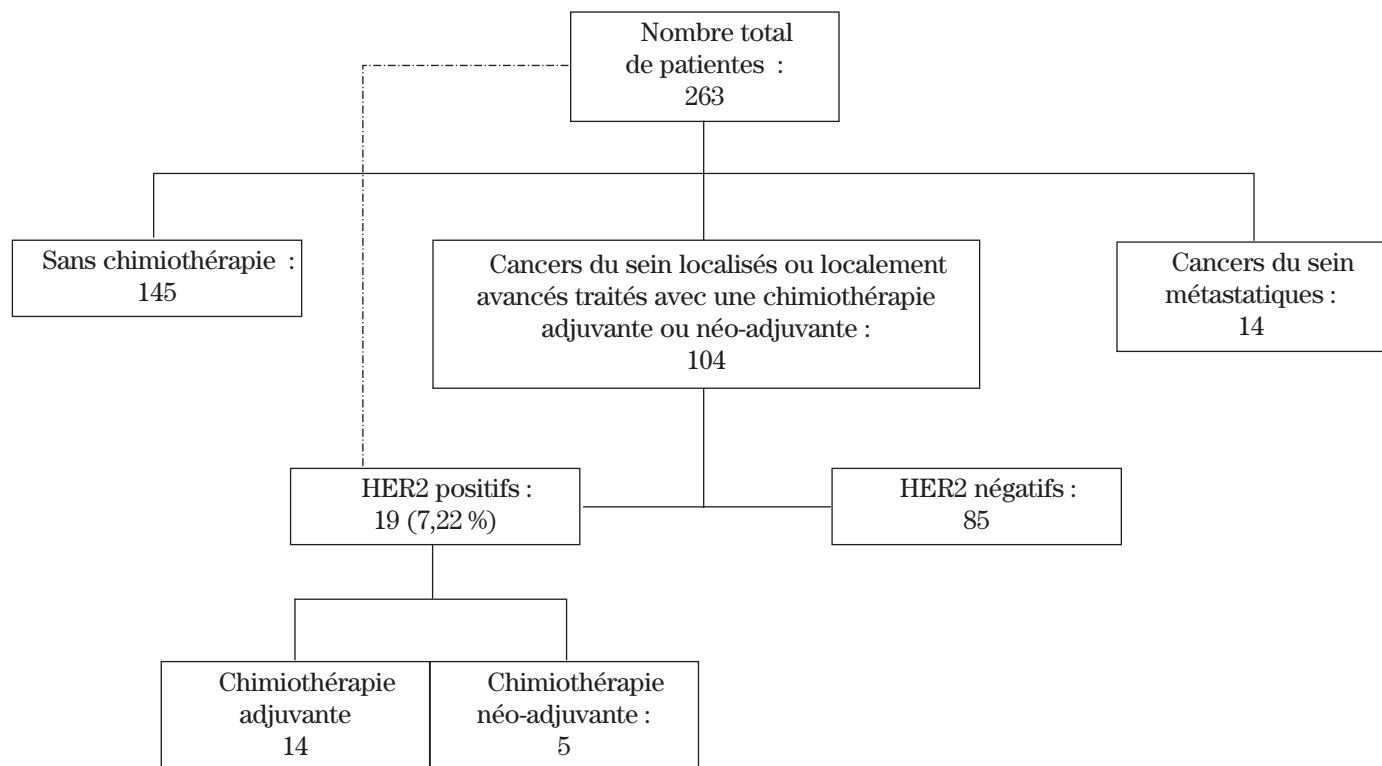
### Autres variables

Enfin, comme élément essentiel, le statut de l'oncogène HER2/neu devait être identifié pour chacune des patientes, soit quant au rapport d'anatomo-pathologie post-chirurgie, soit quant au rapport post-biopsie. À l'Hôpital Charles LeMoine, la technique de détection est l'immunohistochimie, à l'aide des anticorps anti-HER2/neu TAB-250 (de la compagnie Zymed) et A0485 (de la compagnie Dako). Il est néanmoins possible que le rapport d'anatomo-pathologie ait été effectué dans un autre centre hospitalier à l'aide d'autres anticorps. Pour l'Hôpital Charles LeMoine, dès que l'intensité de la coloration avec l'un des deux anticorps était 3+, la patiente était considérée comme présentant un cancer HER2/neu positif par la pathologie. Si le score était au mieux 0 ou 1+ pour les deux anticorps, la patiente était déclarée HER2/neu négatif. Par contre, si le score le plus élevé était 2+ pour un des deux anticorps, un test d'hybridation in situ par fluorescence était demandé par le médecin traitant ou par le département de pathologie, afin d'authentifier le résultat de l'immunohistochimie. Le test de l'hybridation in situ par fluorescence utilisé était le PathVysion®, réalisé au département d'immunopathologie et de cytopathologie du CHUM Hôtel-Dieu.

## Résultats

Sur les 263 patientes diagnostiquées comme ayant un cancer du sein entre avril 2004 et juin 2005, 104 remplissaient les critères d'inclusion. Dix-neuf (19) de ces patientes (18,3 %) surexprimaient l'oncogène HER2, et elles recevaient un traitement de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante au moment de l'étude, ce qui correspond à 7,22 % de notre population (19 patientes sur 263). Ce sont donc ces femmes qui pourraient bénéficier d'un traitement adjuvant à l'aide du trastuzumab, si leur statut TNM était compatible avec les recommandations issues du Comité d'évolution des pratiques en oncologie<sup>11</sup>, c'est-à-dire une tumeur de plus d'un (1) cm lorsque les ganglions ne sont pas atteints ou toute taille de tumeur si les ganglions sont atteints.

**Figure 1 : Représentation schématique de notre population à l'étude**



**Tableau II : Caractéristiques des patientes qui ont reçu un traitement de chimiothérapie pour un cancer du sein HER2/neu positif (n=19) au CICM entre le 1<sup>er</sup> avril 2004 et le 30 juin 2005**  
Chimiothérapie adjuvante de 1 à 14, néo-adjuvante de 15 à 19

Diagnostic	Stade	HER2/neu (IHC) TAB DAKO	Récepteurs hormonaux ER PR	HER2 (FISH)	Plan de traitement	Cycles reçus
1 Sein T <sub>1c</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	II A	2+ CB11:2+	+ -	Positif	ECx6 → Tx4 (MA21 #2)	10
2 Sein T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>	III B	0 2+	- -	Positif	FECx3 → Docetaxel x3	5
3 Sein T <sub>1c</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	I C	0 2+	+ +	Positif	CEFx6 (MA-21 #1)	6
4 Sein T <sub>2</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>	III B	2+ 3+	- -	voir IHC	CEFx6 (MA-21 #1)	6
5 Sein T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	II A	3+ 3+	- -	voir IHC	ACx4 → Tx4	8
6 Sein T <sub>1c</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	III A	3+ CB11=0	+ -	voir IHC	Trastuzumab q3sem	3
7 Sein T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	III A	3+ 3+	+ +	voir IHC	ACx4	4
8 Sein T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>x</sub>	ND	3+ 3+	- -	voir IHC	Capecitabine	ND
9 Sein T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	III A	3+ 3+	- -	voir IHC	ECx6 → Tx4 (MA21 #2)	10
10 Sein T <sub>1c</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	ND	3+ 3+	+ Douteux	voir IHC	ACx4	4
11 Sein T <sub>1c</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	I C	3+ 3+	- -	voir IHC	FECx6	6
12 Sein T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	II A	3+ 3+	- -	voir IHC	FECx6	6
13 Sein T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	III A	3+ 3+	- -	voir IHC	FECx3 → Docetaxel x3	6
14 Sein T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	II B	3+ 3+	+ +	voir IHC	TACx6	6
15 Sein T <sub>4d</sub> N <sub>x</sub> M <sub>x</sub>	ND	2+ 3+	- -	voir IHC	H+Tx4 → H+FECx4	6
16 Sein T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	ND	2+ 3+	+ -	voir IHC	FECx6	6
17 Sein T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	II B	3+ 3+	- -	voir IHC	FECx6	6
18 Sein T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	II B	1+ 3+	- -	voir IHC	FECx6	6
19 Sein T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	II B	3+ 2+	- -	voir IHC	FECx6	6

ER : Récepteurs aux œstrogènes PR : Récepteurs à la progestérone

MA-21 : Essai clinique du National Cancer Institute of Canada (NCIC), comparant trois combinaisons de chimiothérapie pour des femmes ayant subi une chirurgie potentiellement curative pour un cancer du sein avec ganglions lymphatiques axillaires positifs ou un cancer du sein à haut risque avec ganglions lymphatiques axillaires négatifs. Bras#1: CEF, Bras#2: EC → T, Bras#3: AC → T

CEF (MA21) : 5-fluorouracil, épirubicine 60mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide PO

FEC: 5-fluorouracil, épirubicine 100mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide

EC → T: épirubicine 120mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide, suivi de paclitaxel

TAC: docetaxel, doxorubicine, cyclophosphamide AC → T: doxorubicine, cyclophosphamide, suivi de paclitaxel

H+T → H+FEC: trastuzumab, paclitaxel, suivi de trastuzumab, 5-fluorouracil, épirubicine 100mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide

ND : non disponible

La patiente #6 a été traitée avec le trastuzumab en adjuvant seulement, car elle a refusé la chimiothérapie.

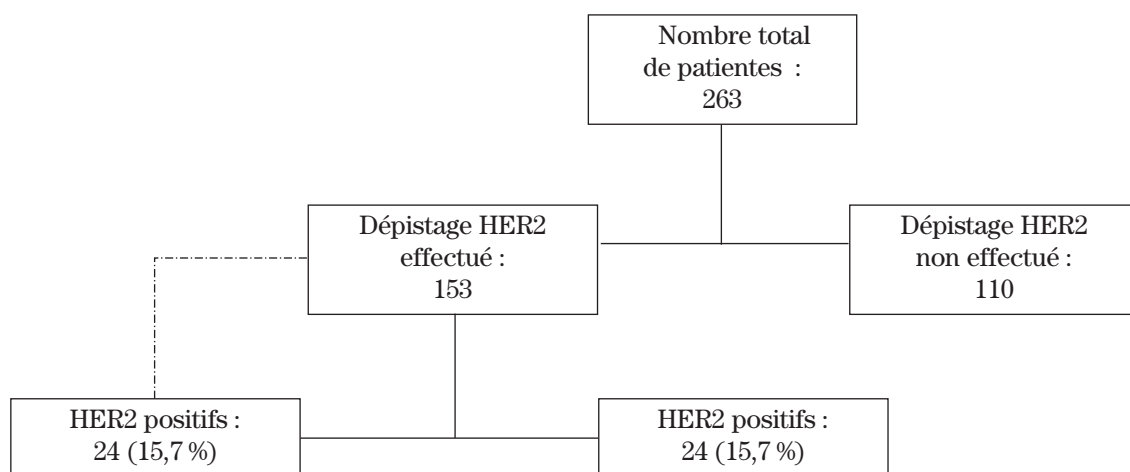
La patiente #8 a reçu de la capecitabine en adjuvant pour un cancer primaire du rectum et du sein.

Les caractéristiques des 19 patientes ainsi que le type de chimiothérapie reçu sont détaillés au tableau II. Sur les 19 cas traités avec la chimiothérapie, qui étaient HER2 positifs, 73,7 % (N=14) ont reçu une chimiothérapie adjuvante alors que 26,3 % (N=5) ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante, pour la période d'avril 2004 à juin 2005. Fait intéressant, même si cela ne faisait pas partie de nos objectifs, sur 19 patientes qui surexprimaient l'oncogène HER2, traitées à l'aide de la chimiothérapie, seules 15,8 % (N=3) avaient le statut des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) positif, ce qui tend à démontrer qu'une tumeur HER2/neu positif est souvent associée à des récepteurs hormonaux négatifs, un facteur de mauvais pronostic<sup>2</sup>.

Il est à préciser que nous avons évalué le nombre total de dossiers qui comportaient un résultat concernant le statut de l'oncogène HER2. Dans 58,2 % des cas (153 dossiers sur 263), le test avait été effectué. Des dossiers analysés, 15,7 %, soit 24 patientes sur 153, étaient HER2 positifs, résultat confirmé par le test d'immunohistochimie ou par le test hybridation *in situ* par fluorescence, tous stades de maladie confondus.

Il est également à noter que, sur 14 cas de cancer du sein métastatique identifiés de novo dans notre groupe (N=263), cinq (5) étaient HER2 négatif alors que pour les neuf (9) autres, les rapports de pathologie n'étaient pas disponibles.

**Figure 2 :** Représentation schématique de notre population à l'étude en fonction du dépistage du HER2



## Discussion

On a identifié 104 patientes ayant reçu un traitement de chimiothérapie pour un cancer du sein non métastatique, 145 patientes n'ayant pas reçu de traitement de chimiothérapie et 14 patientes présentant un cancer du sein métastatique avec ou sans chimiothérapie.

Selon la documentation, de 20 à 30 % des cancers primaires du sein surexprimeront le HER2/neu<sup>3</sup>. À l'Hôpital Charles LeMoine, durant la dernière année, nous avons découvert que sur 153 dossiers de cancer du sein analysés, seuls 15,7 % des cas surexprimaient le HER2/neu. Ce résultat semble faible. Deux causes pourraient expliquer ce faible pourcentage. D'abord, il a déjà été démontré que l'immunohistochimie pouvait parfois produire des valeurs de 0 et 1+, soit une absence de surexpression de la protéine, alors que le test hybridation *in situ* par fluorescence pouvait, dans ces mêmes cas, identifier une surexpression du gène<sup>12</sup>. Ainsi, la présence hypothétique de faux négatifs pourrait être une des causes du faible pourcentage de surexpression du HER2/neu. La deuxième cause proviendrait du fait que, pour 110 dossiers sur 263, les résultats de l'oncogène HER2/neu étaient manquants.

Le fait qu'ils soient manquants peut s'expliquer de plusieurs façons. Premièrement, le test n'a tout simplement pas été demandé. Deuxièmement, il peut s'agir de résultats douteux qui n'ont pas été authentifiés au moyen d'un test d'hybridation *in situ* par fluorescence. Troisièmement, il peut s'agir d'une patiente qui a subi une biopsie ou une chirurgie dans un autre centre hospitalier et que le rapport d'anatomo-pathologie de ce centre n'a pas été joint au dossier médical de Hôpital Charles LeMoine. Pour rendre nos résultats plus exacts, nous aurions dû obtenir les résultats manquants du test HER2/neu pour chacune des patientes. De plus, il aurait fallu demander des tests complémentaires d'hybridation *in situ* par fluorescence, afin de confirmer les résultats douteux identifiés par l'immunohistochimie. Tout cela aurait exigé du temps supplémentaire en plus d'une charge financière substantielle.

Il est à noter que, sur les 104 cas de patientes qui ont reçu de la chimiothérapie et qui seraient maintenant prêtes à recevoir le trastuzumab en adjuvant en fonction de leur statut HER2/neu, cinq (5) d'entre elles ont reçu un traitement de chimiothérapie néo-adjuvant. Nous les avons incluses dans nos résultats, tel qu'il est indiqué au tableau II.

En réponse à notre objectif principal, sur l'ensemble des nouveaux cas diagnostiqués de cancer du sein à l'Hôpital Charles LeMoine (N=263) pour la période d'avril 2004 à juin 2005, 7,22 % (N=19) des patientes pourront bénéficier du trastuzumab en adjuvant. Avec un coût moyen de 50 000 \$ par année et par patiente, une hausse immédiate du budget d'oncologie d'environ 950 000 \$ est prévue pour l'année fiscale en cours, car les 19 patientes HER2/neu positif seront contactées dans le but de leur offrir le trastuzumab. Afin de pouvoir évaluer le nombre de nouveaux cas qui pourraient bénéficier d'un traitement de trastuzumab en adjuvant pour l'année fiscale en cours, il faut ajouter à ce nombre connu de 19, un pourcentage de nouveaux cas qui seront diagnostiqués entre juillet 2005 et mars 2006. Selon nos résultats, on peut estimer ce nombre à 12, s'il n'y a pas de variation dans le nombre de nouveaux cas futurs de cancer du sein à l'Hôpital Charles LeMoine et si les recommandations du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie<sup>9</sup> sont respectées. Ainsi, une dépense supplémentaire de 600 000 \$ est prévue pour le budget médicament en oncologie, ce montant s'ajoutant aux dépenses mentionnées plus haut, pour un total de 1,55 millions de dollars pour l'année fiscale en cours. À la lumière de ces résultats, nous pensons que l'impact qu'aura l'introduction du trastuzumab en adjuvant est considérable autant du point de vue clinique que financier.

## Conclusion

Dans un guide publié à la fin juillet 2005, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie recommande, provisoirement et faute d'essais cliniques véritablement publiés et révisés par les pairs, l'ajout du trastuzumab en association à une chimiothérapie adjuvante pour le cancer du sein précoce, invasif, complètement réséqué, avec une atteinte ganglionnaire chez les sujets HER2 positifs. Ce type de traitement est également à considérer chez les femmes n'ayant aucune atteinte ganglionnaire mais dont la tumeur est d'au moins un (1) cm (> ou = T1c)<sup>9</sup>. La durée du traitement proposée est d'un (1) an, jusqu'à l'obtention de nouvelles données. Les autorités gouvernementales soutiennent cette initiative. À l'Hôpital Charles LeMoine, une étude descriptive rétrospective d'observation s'imposait d'elle-même, afin d'identifier les patientes admissibles à recevoir un traitement adjuvant de trastuzumab dans les plus brefs délais. Ce sont finalement 7,22 % des patientes diagnostiquées durant la dernière année qui pourront en bénéficier. Cette recherche a démarré à la fin juin 2005, et il est évident que cet anticorps monoclonal, dont le coût s'élève à environ 50 000 \$ par année et par patiente, nécessite une attention particulière. Somme toute, cette analyse nous a permis d'évaluer les besoins associés à cette nouvelle utilisation et également de prévoir et d'extrapoler le budget nécessaire pour les années futures.

Pour toute correspondance :

Olivier Blaizel

Hôpital Charles LeMoine, pharmacie d'oncologie  
3120, boulevard Taschereau

Greenfield Park (Québec) J4V 2H1

Téléphone : (450) 466-5000, poste 2280

Télécopieur : (450) 466-5066

Courriel : olivier.baizel@rrsss16.gouv.qc.ca

## Remerciements

Nous tenons à remercier les médecins oncologues du Centre intégré de lutte contre le cancer de la Montérégie, le département de pathologie de l'Hôpital Charles LeMoine, les archives médicales, mesdames Christine Mimeault, coordonnatrice clinico-administrative du Centre intégré de lutte contre le cancer de la Montérégie et Annie Boisvert, commis du Centre intégré de lutte contre le cancer de la Montérégie) ainsi que le département de pharmacie d'oncologie.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the number of Hospital Charles-Lemoyne breast cancer patients that would benefit from adjuvant treatment with trastuzumab.

**Methods:** Using an observational and retrospective study design, we reviewed charts of patients diagnosed with breast cancer during the period of April 2004 to June 2005.

**Results:** 263 patients were diagnosed with breast cancer between April 2004 and June 2005. 104 patients fit the inclusion criteria. Amplification of the HER2 oncogene was found in 18.3 % of these patients (19 patients out of 104). Of these 19 patients, 14 were treated in the adjuvant setting and 5 were treated in the neoadjuvant setting, corresponding to 7.22% of the study population (19 patients out of 263). Therefore, it is these women that would benefit from treatment with trastuzumab.

**Conclusion:** In 2005, 7.22% of newly diagnosed Hospital Charles-Lemoyne breast cancer cases were treated with adjuvant trastuzumab. However, it must be considered that this monoclonal antibody costs approximately \$50, 000 per year per patient. This study makes it possible to evaluate the changes involved with a new indication for a drug, as well as to evaluate budgetary projections needed for the future.

**Key Words:** trastuzumab, HER2/neu, adjuvant, breast cancer, tumor

## Références

1. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. Toronto, Canada, 2005.
2. Yarden Y, Sliwkowski MX: Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-37.
3. Miles DW. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: herceptin in the clinical setting. *Breast Cancer Res* 2001;3:380-4.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
5. Arteaga CL, Moulder SL, Yakes FM. HER (erbB) tyrosine kinase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 200;29(suppl 11):4-10.
6. Hoffmann-La Roche Limitée. Herceptin®. Monographie du produit. Consulté en ligne. <http://www.rochecanada.com/fpdf/Herceptin.pdf> (site visité le 7 août 2005).
7. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et coll. 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.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et coll. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
9. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et coll. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84.
10. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et coll. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
11. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO). Guide d'utilisation du trastuzumab (Herceptin®) dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Juillet 2005. [http://www.geoq.info/\\_membres/doc/15.pdf](http://www.geoq.info/_membres/doc/15.pdf) (site visité le 26 juillet 2005).
12. Klein P, Anderson S. FISH analysis HER2+ patients missed by immunohistochemistry. 2002 ASCO annual meeting, Abstract No 1944.

## FORMATION CONTINUE

---



### **1<sup>er</sup> et 8 novembre 2006 — Soirées Soins intensifs**

- Lieu : 1<sup>er</sup> novembre, Montréal, 8 novembre, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776
- Programme : [www.apesquebec.org/formation](http://www.apesquebec.org/formation)



### **9, 15 et 16 novembre 2006 — Le risque d'erreurs médicamenteuses. Le connaître, le prévenir**

- Lieu : 9 novembre 2006, CSSS Chicoutimi - 15 novembre 2006, Hôtel Gouverneur Sainte-Foy  
16 novembre 2006, Hôtel Gouverneur Place Dupuis, Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286 0776
- Programme : [www.apesquebec.org/formation](http://www.apesquebec.org/formation) • Formation réservée aux membres de l'A.P.E.S.



### **23 et 24 novembre 2006 — Journées Oncologie/Soins palliatifs**

- Lieu : Hôtel Gouverneur, Trois-Rivières
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286- 0776
- Programme : [www.apesquebec.org/formation](http://www.apesquebec.org/formation)



### **16 février 2007 — Journées Pneumologie**

- Lieu : Montréal
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286 0776



### **27 février et 13 mars 2007 — Soirées Gériatrie**

- Lieu : 27 février, Montréal – 13 mars, Québec
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286 0776



### **25 au 27 mars 2007 — Rendez-vous 2007. Un congrès hors-pistes**

- Lieu : Château Mont Ste-Anne
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286 0776
- Programme : [www.apesquebec.org/formation](http://www.apesquebec.org/formation)



### **11 mai 2007 — Méthode d'administration des médicaments**

- Lieu : Trois-Rivières
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286 0776