

## ESTOMAC

# HER2 et cancer de l'estomac

## *HER2 and gastric cancer*

Marc Giovannini

Chef du département d'explorations médico-chirurgicales oncologiques. Institut Paoli-Calmettes, 232 Bd St-Marguerite, F-13273 Marseille cedex 9  
giovanninim@ipc.unicancer.fr

### ■ Résumé

Le cancer gastrique reste la deuxième cause de décès par cancer dans le monde.

Si l'incidence du cancer de l'estomac est en baisse dans les pays occidentaux, celle des cancers de la jonction œso-gastrique (JOG) augmente et dans 65 % des cas, le diagnostic est porté à un stade avancé. Lors de l'essai randomisé de phase III ToGA évaluant le trastuzumab (anticorps humanisé anti-HER2) associé à une chimiothérapie par cisplatine et 5-FU *versus* la chimiothérapie seule, la survie globale était significativement améliorée dans le bras trastuzumab plus chimiothérapie comparé au bras

chimiothérapie seule. Seront envisagées les différentes obligations à respecter pour caractériser les cancers de l'estomac et de la FOG surexprimant HER2 sur les biopsies endoscopiques (au moins 8), sur la tumeur opérée et la muqueuse environnante. Le statut HER2 sera évalué par immunohistochimie puis par hybridation in situ. Dans l'étude TOGA, HER2 était positif dans 33,2 % des cancers de la JOG et seulement dans 20,90 % des cancers gastriques. Sont ensuite abordées les indications du trastuzumab dans ces cancers gastriques de même que les chimiothérapies associées et les autres thérapies actuellement en évaluation.

### Mots-clés

Cancer ; estomac ; HER2 ; Jonction oeso-gastrique

### ■ Abstract

Adenoma of the stomach is still the second cause of cancer mortality worldwide. Although the incidence of gastric cancer is decreasing in western countries, the gastroesophageal junction (GEJ) cancer is rising in incidence, with a diagnosis made at an advanced stage in 65% of cases. The phase III ToGA randomized trial assessing trastuzumab (humanized antibody anti-HER2) associated to chemotherapy by cisplatin and 5-FU *versus* chemotherapy alone showed that the overall survival was significantly improved in the trastuzumab + chemotherapy arm compared to chemotherapy alone. Some recommendations

should be respected regarding the characterization of gastric and GEJ cancer overexpressing HER2 on endoscopic biopsies (8 at least) on the operated tumour and the neighbouring mucosa. The HER2 status will be evaluated by immunohistochemistry and by in situ hybridization. In the TOGA study, HER2 was positive in 33.2 % of GEJ cancers and only 20.90% of gastric cancers. The indications of trastuzumab in gastric cancer as well as the associated chemotherapies and other therapies currently assessed are reported.

### Keywords

Cancer ; Gastroesophageal junction; HER2; Stomach

## ■ Introduction

Le cancer gastrique est très fréquent ; il est la seconde cause de décès par cancer dans le monde. Environ 65 % des patients atteints d'un cancer gastrique présentent une maladie localement avancée ou métastatique au moment du diagnostic. Pour ces patients, la médiane de survie est d'environ 3 mois avec un « best supportive care (BSC) » seul. Malgré le développement de la chimiothérapie et de la radiothérapie, la médiane de survie globale (SG) de un an n'avait encore jamais été atteinte dans les essais de phase III [1]. Il n'y a pas de consensus international sur la meilleure chimiothérapie de première ligne ; néanmoins les associations 5-FU et sel de platine voire une tri-thérapie 5-FU, Platine et épirubicine ou docetaxel sont les plus fréquemment utilisées.

A la suite de résultats précliniques favorables [2,3], l'essai randomisé de phase III ToGa a évalué le trastuzumab (anticorps humanisé anti-HER2) associé à une chimiothérapie par cisplatine et 5-FU *versus* la chimiothérapie seule dans le traitement de cancers gastriques ou de la jonction œso-gastrique (JOG) avancés HER2 positif. La SG était significativement améliorée dans le bras trastuzumab plus chimiothérapie comparé au bras chimiothérapie : 13,8 *versus* 11,1 mois (HR 0,74 ; IC 95% : 0,60-0,91 ;  $p = 0,0046$ ) [4].

## ■ Où et comment évaluer HER2 ?

L'analyse du statut HER2 doit être effectuée à partir d'un bloc tumoral conservé en paraffine avec fixation initiale classique par formol (idéalement formol tamponné 10 %) [5]. Le liquide de Bouin est à bannir formellement. La pièce opératoire ou les biopsies endoscopiques de la tumeur primitive peuvent être utilisées voire un prélèvement de métastases [5]. L'évaluation semble plus difficile sur les biopsies endoscopiques ; c'est pourquoi il faut respecter les recommandations du Thésaurus national de cancérologie digestive [6] : un minimum de 8 biopsies (prélevées dans des secteurs différents de la tumeur) doivent être réalisées et atteindre autant que possible la sous-muqueuse ; dans la forme linéaire, il est recommandé de réaliser soit des biopsies multiples profondes (technique dite « du puits »), soit une macro biopsie à l'anse diathermique.

Comme dans le cancer du sein, le statut HER2 doit être évalué d'abord par immuno-histochimie (IHC) puis plus ou moins par hybridation *in situ* si 2+ en IHC. L'hybridation *in situ* peut reposer elle-même sur deux techniques, l'une utilisant une révélation chromogénique (chromogenic *in situ* hybridization ou CISH), l'autre utilisant des sondes fluorescentes (fluorescent *in situ* hybridization ou FISH) [5,7].

## ■ Quel est le taux de surexpression HER2 ?

Dans l'étude ToGa, le taux de positivité de HER2 (définie comme IHC3+ et/ou FISH+) était de 22 % sur 3 807 patients évalués

[8,7]. Ce taux était plus élevé pour les cancers de la JOG que dans les cancers gastriques (33,2 *versus* 20,9%,  $p = 0,001$ ) et dans les formes dites intestinales en histologie que par rapport au type diffus ou mixte de cancer (32,2 *versus* 6,1 %/20,4 %,  $p = 0,001$ ) [8].

## ■ Quand utiliser le trastuzumab en cas de cancer gastrique ou de la JOG ?

Suite au résultat favorable de l'essai ToGa, le trastuzumab a obtenu en janvier 2010 une extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en première ligne chez les patients avec un adénocarcinome HER2 positif métastatique de l'estomac ou de la JOG. La surexpression HER2 doit être déterminée par une méthode précise et validée. Elle est définie par une IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou par une IHC3+. Récemment, une étude japonaise a confirmé ces résultats sur une cohorte de 364 patients. 58 (15,9 %) étaient HER2-positif. La survie médiane des patients HER2-positifs traités par trastuzumab ( $n = 43$ ) était significativement meilleure que celle des patients HER2-négatifs ( $n = 306$ ; 24,7 vs. 13,9 mois, avec un odds ratio de 0,58; 95 % ; intervalle de confiance, 0,36-0,95;  $p = 0,03$ ). Par ailleurs, les patients HER2-positifs non traités par trastuzumab ( $n = 15$ ) avaient une survie équivalente aux patients HER2 négatifs (13,5 vs. 13,9 mois, avec un odds ratio ajusté de 1,04; 95 % intervalle de confiance : 0,52-2,11;  $p = 0,91$ ). L'analyse multivariée montrait que le traitement par trastuzumab était associé de manière indépendante à un meilleur pronostic (odds ratio 0,56; 95 % intervalle de confiance : 0,33-0,93;  $p = 0,026$ ) [9].

## ■ Quelle chimiothérapie doit être associée au trastuzumab ?

Dans le cadre de l'AMM, le trastuzumab doit être associé toutes les 3 semaines à une bi-chimiothérapie par cisplatine et 5-fluorouracile (5FU) ou capécitabine. Dans l'essai ToGa, les posologies de la chimiothérapie étaient les suivantes : 5FU 800 mg/m<sup>2</sup>/j en i.v. continu de J1 à J5 ou capécitabine 2 000 mg/m<sup>2</sup>/j per os de J1 à J14 et cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. à J1 toutes les 3 semaines durant 6 cycles [4]. La gestion pratique du trastuzumab est simple : absence de nécessité de prémédication, dose de charge (8 mg/kg puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines) identique à celle utilisée dans le cancer du sein et traitement jusqu'à progression (en monothérapie d'entretien après les 6 cures de chimiothérapie). Les effets indésirables possibles du trastuzumab sont les réactions liées à la perfusion (fièvre, frisson et exceptionnelle allergie grave) et les troubles cardiaques ou respiratoires. Les très rares réactions à la première perfusion justifient une surveillance et un débit initial de perfusion faible (90 minutes puis 30 minutes aux cures suivantes). Le trastuzumab peut induire une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réversible et favorisée par un antécédent de cardiopathie ou de cardiomyopathie [10]. Une évaluation cardiaque (clinique, ECG et mesure de la

FEVG par échographie, IRM ou scintigraphie) est donc recommandée en préthérapeutique, puis tous les 3 mois. Si la FEVG diminue de 10 points et qu'elle est inférieure à 50 %, le traitement doit être suspendu avec nouvelle évaluation dans un délai de 3 semaines. Tout symptôme respiratoire sous trastuzumab doit faire réaliser une radiographie thoracique.

## ■ Les autres thérapies ciblées en évaluation dans le cancer gastrique

D'autres thérapies ciblées sont en cours d'évaluation notamment chez les patients HER2 négatifs. L'*évérolimus* (inhibiteur de mTOR) en monothérapie avait montré une activité prometteuse chez des patients métastatiques pré-traités (stable = 56 %, SSP = 2,7 mois, Survie médiane = 10,1 mois). Malheureusement, l'étude randomisée de phase III (GRANITE-1, évérolimus vs. placebo) n'a montré aucun gain de survie dans le bras traitement expérimental (5,39 *versus* 4,34 mois, respectivement ( $p = 0,1244$ )). D'autres thérapies ciblées comme l'inhibiteur de Plk1, l'inhibition des récepteurs de c-MET et l'inhibition de Hsp (Heat shock proteins), sont en évaluation avec des résultats initiaux prometteurs [11].

## ■ Conclusion

Les points importants en pratique :

- Tout cancer gastrique ou de la JOG métastatique doit être testé pour HER2 sur bloc en paraffine de pièce opératoire ou de biopsies de la tumeur primitive ou de métastases ;
- Les biopsies endoscopiques gastriques doivent être multiples (8 au minimum) ;
- L'immunohistochimie (IHC) doit être le test initial ;
- Les tumeurs IHC 2+ doivent être testées par hybridation in situ (FISH ou CISH) ;
- La tumeur est surexprimée si IHC2+ confirmée FISH/CISH+ ou IHC3+ ;
- Le trastuzumab doit être associé toutes les 3 semaines à une chimiothérapie par cisplatine plus capécitabine ou 5FU ;

- Une évaluation de la FEVG doit être réalisée initialement puis tous les 3 mois.

*Aucun lien d'intérêt général déclaré.*

## ■ Références

1. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-9.
2. Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, et al. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol* 2005;27:81-5.
3. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, et al. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:795-805.
4. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009;27:LBA4509.
5. Bibeau F, Boissière-Michot F. Expression des cibles dans les cancers gastriques. *Place du pathologiste. Lettre Hepatogastroenterol* 2010;2:50-2.
6. Thésaurus national de cancérologie digestive [en ligne] : <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OGThesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp> (consulté le 20 avril 2009).
7. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805.
8. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009;27:4556a.
9. Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo S, Takahari D, Ura T, Tajika M, Ito S, Muro K: Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2012;Jul 14 [Epub ahead of print].
10. Campone M, Bourbouloux E, Fumoleau P. Cardiac dysfunction induced by trastuzumab. *Bull Cancer* 2004;91:166-73.
11. Meza-Junco J, Sawyer MB. Metastatic gastric cancer – focus on targeted therapies. *Biologics: Targets and Therapy* 2012;6:137-46.