

LES TRAITEMENTS CIBLÉS REMPLENERONT-ILS LA CHIMIOTHÉRAPIE ?

J. COLLIGNON (1), G. JERUSALEM (2)

RESUME : Le but de tout traitement du cancer est d'améliorer la survie de nos patients en réduisant au maximum la toxicité de nos traitements. L'amélioration de nos connaissances des mécanismes moléculaires responsables de la survie et de la prolifération des cellules tumorales a permis de développer des traitements ciblés qui, pour certaines tumeurs, ont abouti à des résultats impressionnants, même sans une chimiothérapie associée pour certains cancers. Ces traitements sont des anticorps monoclonaux ou des petites molécules comme les inhibiteurs de tyrosine kinase. L'inactivation d'un seul oncogène peut permettre la régression d'une tumeur tout comme l'inhibition d'une seule voie d'activation par un seul ou plusieurs inhibiteurs, phénomène appelé, la dépendance oncogénique. On citera l'imatinib dans la LMC et les GIST ou encore le trastuzumab dans le cancer du sein HER2 positif et, plus récemment, le géfitinib dans les cancers du poumon EGFR mutés, le crizotinib dans les cancers du poumon EML4-ALK positifs ou, encore, le vémurafénib dans les mélanomes présentant la mutation BRAF V600E. Pour illustrer ce concept, le cancer du sein HER2 positif, 15 à 20 % des cancers du sein, est un excellent modèle. Le trastuzumab, anticorps monoclonal anti-HER2, a modifié le pronostic de cette maladie en améliorant la survie de ces cancers en adjuvant comme en situation métastatique. Le lapatinib, un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase HER1 et HER2, est approuvé en association avec la capecitabine ou, en première ligne, en combinaison avec le létrozole après progression sous trastuzumab et en association avec une chimiothérapie. Malgré ces thérapies, 20 % des patients traités en adjuvant par le trastuzumab vont rechuter et les patients métastatiques ne répondront que transitoirement aux combinaisons des chimiothérapies avec le trastuzumab ou le lapatinib. De nouvelles molécules ciblant HER2 ou sa voie d'activation sont en développement tels le pertuzumab, le T-DMI ou les inhibiteurs mTOR et d'autres inhibiteurs de la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR. De nouvelles stratégies associant ces molécules, même sans chimiothérapie, ont déjà montré des résultats en situation métastatique et néoadjuvante. La sélection des patientes pouvant bénéficier de ces associations reste un défi. Mais, actuellement, la chimiothérapie garde une place prépondérante.

MOTS-CLÉS : *Thérapie ciblée - Bithérapie antiHER2 - Cancer du sein - Dépendance oncogénique*

INTRODUCTION

Le cancer se développe à la suite de plusieurs étapes entraînant l'activation d'oncogènes ou l'inactivation de gènes suppresseurs, ce qui permet la prolifération et la croissance de la cel-

WILL TARGETED THERAPIES REPLACE CHEMOTHERAPY ?

SUMMARY : The oncologist dream is to provide more benefit with lower toxicity. The increasing knowledge of molecular mechanism for survival and proliferation of cancer cells leads to the development of targeted therapies with impressive results for some cancers even if not associated with chemotherapy. These targeted treatments could be monoclonal antibodies or tyrosine kinase inhibitors. Inactivation of only one oncogene can lead to the regression of tumours as well as the inhibition of only one pathway with one or more inhibitors. This result is related to the oncogenic addiction of these tumours. Examples are imatinib in CML and GIST, trastuzumab in HER2 positive breast cancer, gefitinib in mutated EGFR, crizotinib in EML4-ALK positive lung cancer and, also, vemurafenib in BRAF 600E mutated metastatic melanoma. We shall specifically discuss HER2 positive breast cancer, which represent some 15-20 % of breast cancers and the recent targeted and bi-targeted therapies. Trastuzumab, an anti-HER2 monoclonal antibody has changed the prognosis of the disease improving survival in the metastatic and adjuvant setting. Lapatinib, a dual tyrosine kinase inhibitor of EGFR and HER2 is approved with capecitabine in trastuzumab resistant patients and in combination with letrozole in first line. Unfortunately, 20% of patients receiving adjuvant trastuzumab relapse and metastatic patients only transiently respond to trastuzumab or lapatinib combined with chemotherapy. New HER2 targeted drugs are currently in development like pertuzumab, T-DMI or mTOR and PI3K inhibitors. New strategies combining these drugs with or without chemotherapy showed interesting results in metastatic and neoadjuvant trials. The selection of patients who will most benefit from these combinations is still a challenge. Currently, chemotherapy in association with anti-HER2 therapy remains the most effective treatment option.

KEYWORDS : *Targeted therapy - Dual anti-HER2 therapy - Breast cancer - Oncogenic addiction*

lule tumorale. Les différentes caractéristiques du cancer sont représentées par de nombreuses capacités biologiques bien décrites par Hanahan et Weinberg (1, 2). Le processus de développement est complexe et nécessite l'interaction des cellules tumorales avec le microenvironnement qui intervient aussi dans l'acquisition de certaines de ces caractéristiques. L'amélioration de nos connaissances des voies d'activation de la cellule tumorale a permis de développer des thérapeutiques ciblées, données dans certains cas avec les traitements classiques à savoir la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Les acteurs de la prolifération cellulaire sont des récepteurs des facteurs de croissance avec une activité tyrosine kinase (TK). On a donc

(1) Chef de clinique, (2) Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

TABLEAU I. ACCORD FDA POUR DES ANTICORPS MONOCLONAUX

DCI (spécialités)	Type	Cible	Indication	Année
Rituximab (Mabthera®)	Chimérique	CD20	LNH	1997
Trastuzumab (Herceptin®)	Humanisé	HER2/neu	-Cancer sein *métastatique * adjuvant -Cancer gastrique métastatique	1998 2004 2010
Gemtuzumab-ozogamicin (Mylotarg®)	Humanisé	CD33	LMA	2000
Alemtuzumab (Campath®)	Humanisé	CD52	LLC	2001
Ibritumomab-tiuxctan-90Y (Zevalin®)	Murin	CD20	LNH	2002
Tositumomab/Tositumomab-131 (Bexxar®)	Murin	CD20	LNH	2003
Cétuximab (Erbix®)	Chimérique	EGFR	-Cancer colorectal métastatique - Tête et cou avec radiothérapie avec cisplatine	2004 2006 2011
Bévacizumab (Avastin®)	Humanisé	VEGF	- Colorectal métastatique - Cancer du poumon métastatique - Tumeur rénale métastatique - Glioblastome	2004 2006 2009 2009
Panitumumab (Vectibix®)	Humain	EGFR	Cancer colorectal métastatique	2006
Ofatumumab (Arzerra®)	Humain	CD20	LLC	2009
Ipilimumab (Yervoy®)	Humain	CTLA-4	Mélanome avancé	2011
Dénosumab (Xgéva®)	Humain	Rankl	Métastases osseuses	2010
Catumaxomab (Removab®)	Murin	EpCAM, CD3	Ascite réfractaire (tumeur ovarienne) - Cancer gastrique	2006 2009

développé des traitements ciblant ces différents récepteurs. Deux grandes classes de thérapies représentent cette avancée thérapeutique : les anticorps monoclonaux ou encore des petites molécules inhibitrices des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase ou de la tyrosine kinase intra-cytoplasmique. Certains de ces traitements sont même utilisés en monothérapie ou en association sans chimiothérapie. On espère ainsi améliorer l'efficacité de la prise en charge en ciblant mieux la cellule tumorale avec des traitements que l'on espère moins toxiques vu leur action plus ciblée. Nous discuterons la place de ces traitements et certains cas où l'on a pu cibler un oncogène prépondérant dans l'activation tumorale et obtenir

des résultats significatifs en clinique. Le cancer du sein surexprimant le récepteur «Epidermal Growth Factor 2» ou HER2 est un exemple où la recherche clinique a particulièrement avancé ces dernières années.

CIBLES ET THÉRAPEUTIQUES

En 1971, Folkman (3) défendait déjà l'idée de développer des anticorps monoclonaux pour inhiber les facteurs de croissance impliqués dans l'angiogenèse tumorale et, en 1975, Kohler et Milstein ont mis au point une technique qui est devenue une technologie clef dans la production des anticorps monoclonaux (4). Après ces premiers anticorps murins (momab),

TABLEAU II. INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

DCI (spécialités)	Cible	Indication	Année
Imatinib (Glivec®)	BCR-ABL, cKIT, CD17	LMC	2001
		GIST : * non opérable ou métastatique * en adjuvant	2002 2008 et 2012 (extension à 36 mois)
Gefitinib (Iressa®)	EGFR	Cancer du poumon NSCLC	2003
Erlotinib (Tarceva®)	EGFR	NSCLC Pancréas	2004 2005
Sorafenib (Nexavar®)	VEGFR, PDGFR, RAF, Mek, Erk	Hépatocarcinome Cancer du rein (RCC)	2005 2007
Dasatinib (Sprycel®)	Src, ABL	LMC, LLA	2006
Sunitinib (Sutent®)	FLT3, PDGFR, VEGFR, KIT	GIST, RCC tumeur neuro-endocrine du pancréas	2006 2011
Nilotinib (Tasigna®)	BCR, ABL	LMC	2006
Lapatinib (Tykerb®)	EGFR, HER2	Cancer du sein HER2+ Avec Xéroda® Avec inhibiteur de l'aromatase	2010 2011
Pazopanib (Votrient®)	VEGFR 1,2,3	RCC	2009
Vandetanib (Caprelsa®)	VEGFR, EGFR	Cancer médullaire de la thyroïde	2011
Vemurafanib (Zelboraf®)	BRAF	Mélanome	2011
Crizotinib (Xalkori®)	ALK, HGFR, Cmet	NSCLC ALK +	2011

la mise au point d'anticorps chimériques (xi-mab), puis humanisés (zu-mab), et enfin totalement humains (mu-mab) a considérablement amélioré leur utilisation en clinique grâce à l'amélioration de la tolérance et de la pharmacocinétique (5). Les premiers anticorps acceptés par la FDA sont le rituximab (6) en 1997 et le trastuzumab en 1998 (7). Puis, bien d'autres sont arrivés sur le marché avec 13 médicaments qui ont obtenu l'accord de la FDA (Tableau I). Tous ces produits sont généralement administrés en association avec une chimiothérapie, et seul le trastuzumab a jusqu'à présent donné des résultats en adjuvant dans le cancer du sein avec une augmentation significative de la survie.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont été décrits dès 1982 (8). Il fallut attendre 2001 pour obtenir le remboursement de l'imatinib (Glivec®) qui a permis des progrès importants dans la prise en charge de la LMC (leucémie myéloïde chronique) et des GIST (sarcome gastro-intestinal). Là encore, ces dernières années ont

vu de nombreuses drogues (12) obtenir l'accord de la FDA (Tableau II). Pour la plupart des inhibiteurs de TKI, les cibles sont multiples. Le plus souvent, les résultats sont plutôt une stabilisation de la maladie et une amélioration de la survie sans progression.

Cependant, parmi ces thérapies, certaines ont un potentiel supérieur en ciblant un oncogène apparaissant essentiel pour le développement de la tumeur, d'où le concept de dépendance oncogénique.

DÉPENDANCE ONCOGÉNIQUE

Le processus de développement de la cellule tumorale est sous-tendu par l'acquisition progressive de mutations activant des gènes dominants dans la croissance tumorale (oncogènes) ou inactivant des gènes inhibant la croissance cellulaire (gènes suppresseurs de tumeur). Des mécanismes épigénétiques (non mutationnels) interviennent aussi pour augmenter ou dimi-

nuer l'expression de ces gènes. Plus de 100 oncogènes et 15 gènes suppresseurs ont été identifiés (9). De nombreuses données précliniques ont montré que certaines tumeurs sont dépendantes de l'activation ou de la surexpression d'un oncogène spécifique. C'est la **dépendance oncogénique**. L'inactivation de ce gène critique dans le développement tumoral peut induire l'apoptose ou la différenciation de la cellule tumorale vers une cellule avec un phénotype normal.

Le développement de modèles animaux a permis l'étude de l'inactivation d'un oncogène unique et a démontré, dans certains cas, la régression complète de la tumeur (10). Ces observations suggèrent que, dans certains cas, la tumeur devient complètement dépendante de l'oncogène qui a initié son développement. Son inactivation peut supprimer les cellules tumorales ou les rendre dormantes (11). Il est évident que ces cellules peuvent échapper à la dépendance oncogénique en acquérant de nouvelles anomalies génétiques, mais des rémissions très prolongées ont cependant été obtenues dans différents cancers comme nous allons le détailler. Pour être efficace, ce type d'approche doit utiliser une drogue très ciblée, mais aussi avec un profil de toxicité permettant un traitement prolongé. Revoyons quelques exemples avant de développer plus particulièrement le modèle du cancer du sein HER2 positif.

1) **LMC (LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE)**

Des études sur des modèles de souris transgéniques ont montré que la stimulation de l'expression du gène de fusion Bcr-Abl entraînait le développement d'une leucémie et que son inhibition entraînait une apoptose intensive des cellules leucémiques (9). L'imatinib bloque l'activité tyrosine kinase de cette protéine BCR-ABL et a donné d'excellents résultats en clinique: la phase I a montré une réponse hématologique complète chez 53 patients sur 54 traités (12) et l'efficacité a été confirmée ultérieurement par des études de phase III (13). Ce traitement permet des réponses prolongées à long terme avec une survie de 88 % à 6 ans (14). Des résistances ou des arrêts pour intolérance surviennent cependant et d'autres TKI plus récemment développés sont utilisés en deuxième ligne et seraient peut-être supérieurs en première ligne (dasatinib, nilotinib).

2) **ADÉNOCARCINOME PULMONAIRE**

On connaît le pronostic très réservé du cancer du poumon métastatique avec un taux de réponse aux chimiothérapies de 20 à 25 % et une médiane de survie de 10 à 12 mois. Au cours des dernières années, l'évolution des connaissances de certains sous-types particuliers a amélioré le traitement et la survie de ces patients présentant une cible thérapeutique. La découverte de la protéine de fusion EML4-ALK et d'un inhibiteur spécifique, crizotinib, donne un espoir pour ce petit groupe de patients (3-4 % des cancers du poumon) avec 72 % présentant une PFS supérieure à 6 mois (15). Un deuxième sous-groupe, les sujets présentant une mutation de l'EGFR (15 à 20 %) est également intéressant. Dans une étude randomisée, les patients sont traités en première ligne métastatique par géfitinib ou par chimiothérapie (carboplatine/paclitaxel) : les patients mutés ont une médiane de survie sans progression doublée par rapport aux patients traités par chimiothérapie standard (carboplatine/paclitaxel) avec des taux de réponse de 73,7% *versus* 30,7 % (16). Une étude similaire comparant le géfitinib *versus* une chimiothérapie par docétaxel/cisplatine a fourni des résultats similaires (17).

3) **MÉLANOME**

Le mélanome métastatique a une survie médiane réduite de 2 à 8 mois avec peu de traitements actifs : le DTIC (dacarbazine), approuvé par la FDA en 1975, donne un taux de réponse de 15 à 25 % et une durée moyenne de réponse de 5 à 6 mois (18, 19). La mise en évidence de la mutation BRAF V600E, retrouvée dans 40 à 60 % des mélanomes cutanés, a permis le développement d'un inhibiteur spécifique, le vémurafénib, récemment approuvé par la FDA (Tableau II). Il a montré des taux de réponse de 48 % comparativement à 5 % avec le DTIC et une survie globale à 6 mois de 84 % *versus* 64% pour le groupe DTIC (20).

LE CANCER DU SEIN HER2

Les cancers du sein présentant une surexpression HER2 représentent 15 à 20 % des cancers du sein avec un mauvais pronostic dû à une maladie plus agressive et un taux de rechute plus élevé (21). Ce cancer constitue un excellent exemple de la dépendance oncogénique avec le développement de nombreuses thérapies ciblées permettant peut-être d'envisager, dans l'avenir et pour certains patients

sélectionnés, une guérison avec uniquement une bithérapie ciblée.

En 1998, la FDA accordait le remboursement du trastuzumab (Herceptin®) pour ces cancers du sein à un stade métastatique suite aux résultats très positifs des études en maladie très avancée (7, 22). Rapidement, cette molécule fut le premier traitement antiHER2 à augmenter la survie des patients présentant un cancer du sein HER2 positif, traités en adjuvant par chimiothérapie, ce qui aboutit à l'accord de remboursement par la FDA en 2004 (23). Le lapatinib, double inhibiteur de l'EGFR et HER2, a également amélioré la prise en charge de ces tumeurs en première ligne métastatique avec une chimiothérapie, le Xéroda (24) ou un inhibiteur de l'aromatase (25).

Cependant, 15-20 % des patients traités par le trastuzumab, le seul indiqué en adjuvant, rechutent dans les 4 ans et un tiers des patients traités en métastatiques sont d'emblée résistants ou le deviennent dans l'année de l'initiation du traitement. De nouvelles molécules et de nouvelles stratégies sont en développement.

NOUVEAUX TRAITEMENT ANTI-HER2

Un anticorps monoclonal d'une nouvelle classe, le pertuzumab, est très prometteur. Par rapport au trastuzumab, il cible un épitope différent du domaine extracellulaire du récepteur HER2 et bloque sa dimérisation, en particulier avec l'HER3. Cet hétérodimère HER2-HER3 (26) est particulièrement intéressant car il est l'activateur le plus puissant de la voie PI3K/AKT et joue un rôle critique dans la prolifération du cancer du sein HER2 positif.

Le trastuzumab-maytansine (T-DM1) est un immunoconjugué qui permet de délivrer directement aux cellules exprimant le HER2 la maytansine, un puissant agent de chimiothérapie anti-microtubule.

Des inhibiteurs de mTOR (mammalian Target of Rapamycin) et des inhibiteurs PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) sont également diligemment développés. L'activation de mTOR par mutation de PI3K ou perte de PTEN (gène suppresseur) est un des mécanismes de résistance au trastuzumab. L'évérolimus (RAD001) possède un effet anti-tumoral direct en inhibant la croissance des cellules et un effet indirect anti-angiogénique (27). L'efficacité de cet inhibiteur peut être limitée en raison d'un mécanisme de feed-back dans la voie d'activation. Des inhibiteurs purs de PI3K ou des inhibiteurs

doubles (PI3K et mTOR) sont actuellement à l'étude.

NOUVELLES STRATÉGIES

Afin d'échapper aux résistances au trastuzumab, de nouvelles stratégies se développent et la connaissance des mécanismes d'action de ces molécules a donné l'idée de combiner deux traitements antiHER2 avec et même sans chimiothérapie. La combinaison de traitement ciblant deux voies différentes est une autre option comme, par exemple, un antiHER2 et un inhibiteur de l'angiogenèse. Toutefois, jusqu'à présent, cette stratégie, combinant un anti-EGFR et un inhibiteur de l'angiogenèse en plus de la chimiothérapie, a été décevante dans le cancer colorectal métastatique (28).

EN SITUATION MÉTASTATIQUE, DEUX STRATÉGIES ONT FOURNI DES RÉSULTATS SIGNIFICATIFS

RÉSISTANCE HORMONALE

Environ 50 % des tumeurs HER2 positives présentent aussi des récepteurs hormonaux aux oestrogènes (ER). Ces tumeurs représentent un sous-groupe exprimant les récepteurs hormonaux, mais sont plus résistantes aux traitements par hormonothérapie (tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase). Vu des données cliniques encourageantes, des études combinant un traitement hormonal avec un antiHER2 ont été initiées. Trois études positives ont été publiées prouvant la validité de ce concept. Dans l'étude de phase III TANDEM, l'association du trastuzumab à l'anastrozole augmente significativement la survie sans progression (PFS) de 2,4 à 4,8 mois (29). Une autre étude de phase III, EGF30008, comparait le létrozole plus lapatinib au létrozole seul et a démontré une supériorité en termes de survie sans progression (8,2 *versus* 3 mois) (25). Enfin, une troisième étude récemment publiée (30) a comparé létrozole plus trastuzumab *versus* létrozol seul et a montré des résultats similaires avec une survie sans progression de 14,2 *versus* 3,3 mois.

RÉSISTANCE AU TRASTUZUMAB

Les mécanismes d'action des antiHER2 sont différents et des études précliniques ont confirmé un effet synergique du trastuzumab avec le lapatinib (31, 32) ou encore avec le pertuzumab (33). Chez des patients réfractaires au trastuzumab, la combinaison du trastuzumab

avec le lapatinib améliore la survie sans progression de 4 mois (34) avec une tendance à l'allongement de la survie. Avec le pertuzumab, une phase III en première ligne métastatique, l'étude CLEOPATRA (35) a récemment montré des résultats très favorables : associer le pertuzumab au schéma comprenant le trastuzumab et le docétaxel permet d'augmenter la PFS de 6,1 mois (de 12,4 à 18,5 mois). Une autre stratégie potentielle est l'association d'un antiHER2 avec un inhibiteur mTOR. Des résultats de phase I et II encourageants ont permis l'ouverture d'études de phase III en cours d'évaluation. L'évérolimus à des doses journalières de 5 mg/j, 10 mg/j ou 30 mg/sem, et combiné à un schéma hebdomadaire avec du paclitaxel et du trastuzumab, est bien toléré et montre une activité anti-tumorale prometteuse avec un taux global de réponse de 44 % dans une population lourdement pré-traitée (36). Une autre étude similaire combinant l'évérolimus avec le trastuzumab et la vinorelbine montre également un taux de contrôle de la maladie de 83 % chez des patientes ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitement (37).

En situation néo-adjuvante, plusieurs études ont également confirmé l'intérêt de combiner deux antiHER2 avec ou sans chimiothérapie.

Les études en néoadjuvant dans les tumeurs du sein HER2 positif ont l'intérêt de montrer le taux de réponse pathologique complète (pCR) après traitement. En effet, il a été démontré qu'une différence en taux de pCR peut se traduire en une différence en survie sans rechute (38). Le taux de pCR est donc un bon marqueur pour prédire les résultats à long terme. L'étude randomisée NeoSphere (39) est importante car, dans un de ses bras, deux antiHER2, le trastuzumab et le pertuzumab, sont donnés sans chimiothérapie avec des taux de pCR intéressants : 16,8 %. Mais l'association d'un double traitement antiHER2 avec la chimiothérapie reste le premier choix avec des taux de pCR très élevés. L'association avec la chimiothérapie (docétaxel) donne un taux de pCR de 45,8%. Dans l'étude NeoALTTO (40), l'association du trastuzumab et du lapatinib avec le paclitaxel a montré des résultats similaires avec un taux de pCR de 51,3 % contre 29,5 % pour le bras trastuzumab/paclitaxel et 24,7 % pour le bras lapatinib/paclitaxel. Une question importante est la possibilité d'identifier les patients potentiellement guéris par une double inhibition et sans association avec une chimiothérapie et sa toxicité.

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Les traitements ciblés représentent une gageure importante pour augmenter l'efficacité de nos traitements en diminuant la toxicité, surtout si la chimiothérapie peut être exclue. L'application du principe de dépendance oncogénique a permis une avancée significative dans certaines pathologies. La recherche clinique est particulièrement avancée dans le cancer du sein HER2 positif dont l'évolution s'est améliorée grâce à ces nouvelles thérapies. Il constitue un cas particulier où l'utilisation concomitante de deux traitements antiHER2 ou une association à un agent antihormonal ont clairement permis une avancée thérapeutique. Il est important d'identifier les patients pouvant le mieux répondre à ce type d'associations et peut-être d'éviter la chimiothérapie et ses effets secondaires non négligeables. Une étude est en cours au Japon pour évaluer, en adjuvant, chez les patients âgés, un traitement par trastuzumab sans chimiothérapie (41). Actuellement, le traitement standard reste une association avec la chimiothérapie. Des études sont en cours pour évaluer, en adjuvant, l'intérêt des combinaisons de deux anti-HER2 en association avec la chimiothérapie. L'étude ALTTO (lapatinib plus trastuzumab) a fini de recruter. L'étude APHINITY débutera bientôt dans notre service d'Oncologie Médicale pour évaluer, en adjuvant, l'association pertuzumab et trastuzumab en plus d'un schéma standard de chimiothérapie. Pour les tumeurs HER2 positives exprimant les récepteurs aux oestrogènes, une étude en première ligne métastatique, l'EGF114299, est en cours pour évaluer l'association du lapatinib et du trastuzumab avec un inhibiteur de l'aromatase. Notons également deux études évaluant le pertuzumab en association avec le trastuzumab en première (Peruse) et deuxième lignes métastatiques (Pherexa). Enfin, la place du traitement ciblé est testé en adjuvant pour le cancer des reins (Pazopanib) et le cancer ORL (Afitinib) ainsi que prochainement dans le mélanome (Vémurafénib).

BIBLIOGRAPHIE

1. Hanahan D, Weinberg RA.— The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, **100**, 57-70.
2. Hanahan D, Weinberg RA.— Hallmarks of cancer : the next generation. *Cell*, 2011, **144**, 646-674.
3. Folkman J.— Tumor angiogenesis : therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971, **285**, 1182-1186.

4. Kohler G, Milstein C.— Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975, **256**, 495-497.
5. Scheen AJ.— International classification of various types of monoclonal antibodies. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 244-247.
6. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al.— Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma : half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2825-2833.
7. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al.— Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2659-2671.
8. Johnson JH, Zimniak A, Racker E.— Inhibition of hexokinase and protein kinase activities of tumor cells by a chloromethyl ketone derivative of lactic acid. *Biochemistry*, 1982, **21**, 2984-2989.
9. Weinstein IB.— Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. *Science*, 2002, **297**, 63-64.
10. Giurato S, Rabin K, Fan AC, et al.— Conditional animal models: a strategy to define when oncogenes will be effective targets to treat cancer. *Semin Cancer Biol*, 2004, **14**, 3-11.
11. Felsher DW.— Oncogene addiction *versus* oncogene amnesia: perhaps more than just a bad habit? *Cancer Res*, 2008, **68**, 3081-3086.
12. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al.— Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1031-1037.
13. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al.— Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2408-2417.
14. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al.— Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2009, **23**, 1054-1061.
15. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al.— Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 1693-1703.
16. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.— Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, **362**, 2380-2388.
17. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al.— Gefitinib *versus* cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, **11**, 121-128.
18. Mouawad R, Seibert M, Michels J, et al.— Treatment for metastatic malignant melanoma : old drugs and new strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, **74**, 27-39.
19. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al.— Diagnosis and treatment of melanoma : European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 270-283.
20. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.— Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 2507-2516.
21. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al.— Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987, **235**, 177-182.
22. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al.— Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 783-792.
23. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.— Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1673-1684.
24. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.— Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2733-2743.
25. Johnston S, Pippin J, Pivot X, et al.— Lapatinib combined with letrozole *versus* letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5538-5546.
26. Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, et al.— A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer : implications for targeted therapy. *Cancer Res*, 2008, **68**, 5878-5887.
27. Dancey J.— mTOR signaling and drug development in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, **7**, 209-219.
28. Tol J, Koopman M, Cats A, et al.— Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 563-572.
29. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al.— Trastuzumab plus anastrozole *versus* anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer : results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5529-5537.
30. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al.— Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer. Results of the eLEcTRA trial. *Breast*, 2012, **21**, 27-33.
31. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al.— Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res*, 2006, **66**, 1630-1639.
32. O'Donovan N, Byrne AT, O'Connor AE, et al.— Synergistic interaction between trastuzumab and EGFR/HER-2 tyrosine kinase inhibitors in HER-2 positive breast cancer cells. *Invest New Drugs*, 2011, **29**, 752-759.
33. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ.— The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res*, 2004, **64**, 2343-2346.
34. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al.— Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 1124-1130.
35. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al.— Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 109-119.

36. Andre F, Campone M, O'Regan R, et al.— Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 5110-5115.
37. Jerusalem G, Fasolo A, Dieras V, et al.— Phase I trial of oral mTOR inhibitor everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in pre-treated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, **125**, 447-455.
38. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al.— Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 2010, **375**, 377-384.
39. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al.— Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere) : a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, **13**, 25-32.
40. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al.— Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO) : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 2012.
41. Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, et al.— Evaluation of trastuzumab without chemotherapy as a post-operative adjuvant therapy in HER2-positive elderly breast cancer patients : randomized controlled trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, **41**, 709-712.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J. Collignon, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, Belgique.
Email : joelle.collignon@chu.ulg.ac.be