

TRAITEMENTS CIBLÉS DANS LE CANCER DU SEIN

G. JERUSALEM (1), J. COLLIGNON (2), A. RORIVE (2), E. LIFRANGE (3), CH. ANDRÉ (2), M. MARTIN (4),
S. MAWEJA (5), PH. COUCKE (6)

RESUME : Une meilleure connaissance de la physiopathologie du cancer du sein a permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Le trastuzumab, un anticorps monoclonal qui bloque le récepteur HER2, est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement du cancer du sein surexprimant le HER2, y compris dans le traitement adjuvant. Le lapatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, a été introduit plus récemment en clinique. De nouvelles options thérapeutiques sont actuellement à l'étude dans le traitement du cancer du sein surexprimant le HER2. La combinaison de plusieurs médicaments anti-HER2, des médicaments qui visent la voie de signalisation sous-jacente et de nouveaux traitements anti-HER2, comme le pertuzumab et le T-DM1, sont en cours d'évaluation. L'intérêt des traitements anti-angiogéniques et des médicaments visant la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR est également discuté dans cet article de revue.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein - Trastuzumab - Lapatinib - Traitements ciblés*

INTRODUCTION

La physiopathologie du cancer est de mieux en mieux connue. La recherche fondamentale a permis d'identifier un nombre important de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. Très souvent, on évoque le concept d'un traitement plus « intelligent » du cancer. L'espoir est né de disposer d'un traitement systémique mieux ciblé que la chimiothérapie conventionnelle pour éliminer une maladie microscopique résiduelle ou éventuellement des macrométastases. Malheureusement, nous avons dû constater, à l'utilisation de ces traitements ciblés, que des phénomènes de résistance peuvent apparaître rapidement tout comme des problèmes de toxicité, parfois fatale. Finalement, le type de toxicité est différent de la chimiothérapie classique, mais les effets secondaires sont fréquents (1). Il est probablement indispensable de combiner des traitements ciblés pour optimiser les réponses thérapeutiques, mais ceci fait exploser les coûts. Il est indispensable de disposer de meilleurs facteurs prédictifs pour

TARGETED THERAPIES IN BREAST CANCER

SUMMARY : The better understanding of the biology of breast cancer has allowed the identification of new targets for anticancer therapy. Trastuzumab, a monoclonal antibody binding the HER2 receptor, is used since several years in the treatment of HER2 overexpressing breast cancer, including in the adjuvant setting. Lapatinib, a tyrosine kinase inhibitor, was introduced more recently into the clinic. New treatment options under evaluation in HER2 overexpressing breast cancer include combinations of anti-HER2 treatments, drugs targeting the downstream signaling pathway and new anti-HER2 agents such as pertuzumab and T-DM1. This article also reviews other targeted treatments of interest in the field of breast cancer including antiangiogenic agents and drugs targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway.

KEYWORDS : *Breast cancer - Trastuzumab - Lapatinib - Targeted therapy*

identifier ceux qui bénéficient réellement de ces traitements afin de pouvoir supporter les coûts si l'on veut pouvoir garantir un accès pour l'ensemble de la population. Malheureusement, dans de nombreuses indications, les traitements ciblés ne peuvent pas être utilisés à la place de la chimiothérapie si l'on veut obtenir les meilleures chances de guérison ou de survie prolongée. Les deux approches thérapeutiques sont complémentaires et parfois synergiques. Cet article fait le point sur les traitements ciblés actuellement utilisés dans le traitement du cancer du sein.

HORMONOTHÉRAPIE ANTI-TUMORALE

Habituellement, on ne discute pas de l'hormonothérapie anti-tumorale dans le contexte des traitements ciblés car certains des médicaments utilisés ont été développés longtemps avant que l'on parle de ce concept. Une cible thérapeutique importante, présente dans 70 à 75% des cancers du sein, est le récepteur aux oestrogènes. Nous disposons de modulateurs des récepteurs aux oestrogènes comme le tamoxifène qui, en fonction de l'organe, peut avoir un effet agoniste ou antagoniste (agoniste au niveau de l'utérus et de l'os, effet antagoniste recherché au niveau des cellules tumorales) (2). Plus récemment, le fulvestrant, un antagoniste sélectif des récepteurs aux oestrogènes, a également obtenu un enregistrement et remboursement en Belgique dans le

(1) Chef de Service, (2) Chef de Clinique, (4) Chef de Clinique Adjoint, Oncologie médicale, CHU de Liège.
(3), Chef de Service, Sénologie, CHU de Liège.
(5) Chef de Clinique, Chirurgie abdominale, sénologique, endocrine et de Transplantation, CHU de Liège.
(6) Chef de Service, Radiothérapie, CHU de Liège.

traitement du cancer du sein métastatique (3). Le rôle de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein est discuté dans un autre article de ce numéro spécial sur le cancer du sein.

MÉDICAMENT ANTI-HER2

Le HER2 fait partie de la famille des récepteurs EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) qui est impliqué dans la régulation de la prolifération et de la survie des cellules (4). Il y a actuellement quatre récepteurs reconnus : EGFR, HER2, HER3 et HER4. Le récepteur HER2 possède un domaine extra-cellulaire, une région transmembranaire et un domaine intra-cellulaire avec une activité tyrosine kinase. Son agoniste naturel n'est actuellement pas identifié. Les médicaments actuellement utilisés en clinique sont soit des anticorps monoclonaux qui visent le domaine extra-cellulaire, soit de petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase qui visent le domaine intra-cellulaire du récepteur.

15 à 20% des cancers du sein ont une surexpression du HER2. La surexpression du HER2 a une valeur pronostique importante. Ces tumeurs ont tendance à rechuter plus précocement. Le taux de rechute métastatique est élevé, en particulier au niveau pulmonaire, hépatique et cérébral. Le bénéfice avec les médicaments anti-HER2 est limité au traitement des cancers qui surexpriment la cible (5).

Les techniques immuno-histochimiques permettent de mettre en évidence une surexpression du récepteur. La technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridation) permet d'évaluer directement une amplification du gène. Nous utilisons, en Belgique, les techniques d'immuno-histochimie pour dépister les tumeurs qui ont potentiellement une amplification du gène. Le remboursement des traitements anti-HER2 est limité aux tumeurs où l'on a pu démontrer une amplification du gène par technique FISH.

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui est administré par voie intraveineuse. Bien que ce médicament soit utilisé depuis la fin des années '90 en clinique, son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé. Différents mécanismes participent probablement à son effet anti-tumoral (6). Le trastuzumab bloque le récepteur HER2, ce qui favorise l'apoptose et entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse. Une partie importante de son efficacité est probablement également liée à des

mécanismes de cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC).

ETUDES AVEC LE TRASTUZUMAB EN ADJUVANT

Cinq larges études randomisées ayant inclus plus de 13.000 patientes ont validé la place du traitement par trastuzumab en adjuvant (7). Le trastuzumab diminue le risque relatif de rechute de 50% et de décès de 30% chez les patientes qui surexpriment HER2. On n'a identifié, à ce jour, aucun sous-groupe de patientes pour lesquelles le trastuzumab puisse être utilisé sans l'associer à une chimiothérapie. En effet, les tumeurs qui surexpriment le HER2 sont habituellement particulièrement chimio-sensibles. Un schéma combinant trastuzumab et une chimiothérapie à base de paclitaxel donne de meilleurs résultats thérapeutiques, mais augmente également la toxicité par rapport à une utilisation séquentielle de chimiothérapie suivie par l'administration du trastuzumab. La tolérance du trastuzumab est généralement bonne (une réaction allergique peu importante lors des premières injections et de la diarrhée sont parfois observées), mais le trastuzumab peut avoir une toxicité cardiaque qui impose un suivi rapproché de la fraction d'éjection ventriculaire (tous les 3 mois pendant le traitement) (8). Il est important de mettre en évidence une toxicité cardiaque au stade pré-clinique car il s'agit d'une toxicité potentiellement réversible, contrairement à la toxicité des anthracyclines. Des algorithmes existent pour gérer cette toxicité en fonction de l'évolution de la fraction d'éjection. Une réintroduction du trastuzumab après normalisation de la fonction cardiaque peut être envisagée chez certains patients à plus haut risque de rechute. En effet, très souvent, cette réintroduction du traitement peut être réalisée avec succès sans pour autant péjorer à nouveau la fraction d'éjection. Cette toxicité cardiaque est plus fréquemment observée chez les patients traités par chimiothérapie à base d'anthracyclines. Il faut être particulièrement prudent chez les patients plus âgés ou hypertendus ou encore en cas d'antécédents de radiothérapie médiastinale.

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE TYPE EN ADJUVANT

Le plus souvent, on débute par 3-4 cures de chimiothérapie à base d'anthracyclines, suivies de 3-4 cures de chimiothérapie concomitante à base de taxanes et de trastuzumab poursuivies d'un traitement par trastuzumab toutes les trois semaines jusqu'à une durée totale d'un an.

QUESTIONS NON RÉSOLUES EN ADJUVANT

1. QUELLE EST LA DURÉE OPTIMALE DU TRAITEMENT PAR TRASTUZUMAB ?

Le standard actuel est de traiter avec du trastuzumab pendant un an (7). Nous attendons les résultats de la comparaison entre un et deux ans de traitement dans le cadre de l'étude HERA. Une autre étude recrute actuellement pour valider les résultats d'une étude finlandaise qui suggérerait que neuf semaines de traitement par trastuzumab dès la première cure de chimiothérapie adjuvante sont aussi efficaces qu'un traitement de 12 mois par trastuzumab.

2. FAUT-IL DÉJÀ INCLURE LE TRASTUZUMAB DANS LES SCHÉMAS NÉO-ADJUVANTS ?

Les tumeurs avec surexpression de HER2 sont plus souvent observées chez des patientes jeunes avec une croissance tumorale rapide. Dans ces circonstances, le volume tumoral est important au moment du diagnostic et on propose une approche néo-adjuvante. De nombreuses études ont rapporté un taux de réponses pathologiques complètes particulièrement élevé pour les associations chimiothérapie – trastuzumab dans ces conditions (9). En routine, on utilise habituellement le même schéma de chimiothérapie en néoadjuvant qu'en adjuvant, le trastuzumab étant débuté lors de l'administration des taxanes puis poursuivi en postopératoire pour une durée totale de traitement d'un an.

3. QUE FAUT-IL FAIRE POUR LES TUMEURS DE MOINS D'UN CENTIMÈTRE ET SANS ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE ?

Les grandes études internationales qui ont validé l'utilisation du trastuzumab en adjuvant ont exclu les tumeurs de moins d'un centimètre. Pourtant, 6-10 % des tumeurs infracentimétriques sont HER2 positives et plusieurs études rétrospectives ont confirmé un pronostic plus défavorable avec des taux de rechute jusqu'à 30% à 10 ans. En tenant compte de ce risque de rechute, la majorité des experts suggèrent actuellement de traiter également par chimiothérapie et trastuzumab les tumeurs qui mesurent entre 5 et 9 mm (10). Malheureusement, en Belgique, les patientes ne peuvent pas bénéficier de remboursement du trastuzumab lorsque la tumeur mesure moins d'un centimètre et ne présente pas d'envahissement ganglionnaire.

4. LE CHOIX OPTIMAL DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Sachant que les anthracyclines augmentent le risque de cardiotoxicité, faut-il absolument

les utiliser pour les tumeurs qui surexpriment le HER2 ? Le plus grand bénéfice avec le trastuzumab en adjuvant a été observé lorsqu'il est associé à des schémas thérapeutiques incluant une anthracycline. Dès lors, le consensus actuel reste d'utiliser les anthracyclines. Une chimiothérapie à base de platine et de taxanes en combinaison avec le trastuzumab est une alternative pour les patients où on veut absolument éviter l'utilisation des anthracyclines (11).

5. EST-CE QUE CERTAINES TUMEURS QUI EXPRIMENT LES RÉCEPTEURS AUX OESTROGÈNES PEUVENT ÊTRE TRAITÉES D'UNE MANIÈRE OPTIMALE EN COMBINANT TRASTUZUMAB ET HORMONOTHÉRAPIE, SANS CHIMIOTHÉRAPIE ?

Les tumeurs qui surexpriment le HER2 et qui expriment également les récepteurs aux oestrogènes sont réputées moins bien répondre à une hormonothérapie anti-tumorale si ce traitement est administré en monothérapie. Toutefois, il a été démontré que l'on peut améliorer les résultats si l'on associe le trastuzumab et l'hormonothérapie anti-tumorale. Malheureusement, aucune étude n'a été réalisée ou est en cours pour tenter de valider l'utilisation concomitante d'un traitement visant le récepteur aux oestrogènes et le HER2, sans la chimiothérapie. En l'absence de données, le traitement adjuvant de ces patients est particulièrement lourd puisque l'on ajoute à la chimiothérapie et au trastuzumab 5 années d'hormonothérapie anti-tumorale et les effets secondaires propres à la privation en oestrogènes.

6. QUELLE EST LA PLACE DES AUTRES MÉDICAMENTS ANTI-HER2 DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT ?

Il y a des arguments puissants pour penser que d'autres médicaments anti-HER2 utilisés en combinaison ou séquentiellement avec le trastuzumab permettront d'améliorer encore le taux de guérison des patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant le HER2 (12-14). Dans un avenir plus lointain, il est également possible que l'on combine des médicaments visant le récepteur HER2 et la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR. Nous savons actuellement que l'utilisation de combinaison de traitements anti-HER2 (trastuzumab – pertuzumab, trastuzumab – lapatinib) associée à une chimiothérapie en néoadjuvant augmente de manière significative le taux de réponse pathologique complète. Dans un avenir proche, nous disposerons des résultats de l'étude ALTTO qui a recruté plus de 8.000 patientes et qui compare un traitement par trastuzumab (bras standard), un traitement à base de lapatinib, une combinaison de trastuzumab et

de lapatinib et un schéma séquentiel à base de trastuzumab et lapatinib.

LAPATINIB (TYVERB®)

Le lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui vise la partie intra-membranaire du récepteur HER2 (15). Le médicament est donné par voie orale. Il est possible que le lapatinib ait une meilleure activité que le trastuzumab sur la prévention des métastases cérébrales. Cette hypothèse doit évidemment être confirmée par les résultats de la grande étude adjuvante en cours comparant directement le lapatinib et le trastuzumab. Actuellement, le lapatinib, associé à une chimiothérapie par capécitabine, est remboursé en Belgique dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le HER2 chez les patientes prétraitées par anthracyclines, taxanes et trastuzumab. Concernant le profil de toxicité, on est particulièrement attentif aux problèmes de diarrhée. Un traitement par lopéramide est indiqué dès la première selle liquide et est à répéter à chaque selle liquide. Le traitement par lapatinib doit être arrêté temporairement si on a plus de six exonérations intestinales par jour. Le lapatinib a également une activité anti-EGFR. Le lapatinib peut ainsi donner des éruptions cutanées et une inflammation du lit de l'ongle (paronychie), parfois très invalidantes. Dans les toxicités plus rares mais importantes, il faut citer une toxicité hépatique et l'apparition d'un syndrome interstitiel pulmonaire. Il faut également faire attention aux interactions médicamenteuses avec tous les médicaments qui sont inducteurs ou inhibiteurs des iso-enzymes CYP 3A4 comme l'amiodarone, de nombreux anti-épileptiques et de nombreux anti-mycosiques, par exemple. La consommation de pamplemousse ou d'oranges sanguines est également interdite pendant le traitement par lapatinib.

AUTRES MÉDICAMENTS AGISSANT AU NIVEAU DU RÉCEPTEUR HER2

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal qui se fixe à un autre endroit de la partie extramembranaire du récepteur, empêchant ainsi sa dimérisation en particulier avec HER3 (16). Des études cliniques sont en cours pour valider la place de l'association trastuzumab et pertuzumab en présence d'un cancer du sein métastatique. Fin d'année débutera également une étude internationale recrutant plus de 3.000 patientes en traitement adjuvant. L'association pertuzumab – trastuzumab ne semble pas réellement plus toxique que le trastuzumab seul. Il y a donc

un grand espoir d'optimiser les résultats thérapeutiques, sans réellement augmenter la toxicité des traitements. Le problème principal pourrait être de trouver les ressources financières pour rendre ces associations thérapeutiques accessibles au plus grand nombre, si l'on arrive à confirmer un impact significatif sur les chances de guérison.

Le T-DM1 (trastuzumab – DM1) est un immunoconjugué. Un agent de chimiothérapie, la maytansine (DM1), est couplé au trastuzumab. Lorsque ce médicament se fixe sur le récepteur HER2, cet agent de chimiothérapie est libéré et agit ainsi localement au niveau de la cellule tumorale. La maytansine ne peut pas être administrée par voie systémique en monothérapie à cause d'une toxicité trop importante. Des études de phase III sont en cours. Une demande d'enregistrement accéléré par la FDA a été introduite sur base des résultats encourageants en phase II dans le traitement des cancers du sein métastatiques surexprimant le HER2. Le profil de toxicité du T-DM1 est également très favorable (17).

Le nératinib est un autre inhibiteur de tyrosine kinase actuellement à l'étude dans le cancer du sein surexprimant le HER2 (18). Le profil de toxicité est relativement comparable avec ce que l'on observe avec le lapatinib.

MÉDICAMENTS AGISSANT AU NIVEAU DE LA VOIE DE SIGNALISATION PI3K- AKT-MTOR

La revue des différents médicaments agissant au niveau de cette voie de signalisation dépasse le cadre de cet article. De nombreuses tumeurs du sein présentent une mutation au niveau PI3K, en particulier lorsqu'il s'agit de tumeurs exprimant les récepteurs aux oestrogènes, mais également lorsqu'il s'agit de tumeurs qui surexpriment le HER2. La voie de signalisation PI3K-AKT peut également être activée par perte de la protéine PTEN, un antioncogène. De nombreux médicaments inhibiteurs de m-TOR, PI3K ou AKT sont ainsi actuellement à l'étude en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements ciblés, des traitements anti-hormonaux ou des chimiothérapies (19-21). L'une des premières études qui va nous donner une réponse concernant l'intérêt d'associer un inhibiteur mTOR avec une hormonothérapie anti-tumorale à base d'un inhibiteur de l'aromatase est l'étude BOLERO2 qui vient de terminer son recrutement. Les premiers résultats sont attendus pour la deuxième moitié de 2011. L'association de létrozole (un inhibiteur de l'aromatase) avec l'évérolimus (RAD001, inhibiteur mTOR) est supérieure, en termes de taux de réponse, au létrozole seul dans le traitement

néo-adjuvant du cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux. Une autre étude présentée au dernier congrès sur le cancer du sein à San Antonio a également démontré une supériorité en termes de survie sans progression de l'association tamoxifène – évérolimus par rapport au tamoxifène seul dans le traitement du cancer du sein métastatique exprimant les récepteurs aux oestrogènes. L'étude BOLERO2 est une étude d'enregistrement. En cas de résultats favorables, l'évérolimus sera probablement le premier inhibiteur mTOR enregistré, en combinaison avec un inhibiteur de l'aromatase, dans le traitement du cancer du sein métastatique exprimant les récepteurs aux oestrogènes.

ANTI-ANGIOGÉNIQUES

Le développement d'un cancer n'est possible que grâce au développement d'une néo-vascularisation. L'utilisation des premiers médicaments anti-angiogéniques en clinique humaine a suscité l'espoir d'améliorer de manière significative le traitement du cancer quel qu'en soit l'organe d'origine. Le bilan actuel est plutôt mitigé. En tout cas, dans le traitement du cancer du sein, les espoirs sont déçus. Le seul médicament anti-angiogénique actuellement remboursé dans le traitement du cancer du sein en Belgique est le bévacicumab (Avastin®). Le remboursement est limité à des patients métastatiques et qui présentent une maladie triple négative, c'est-à-dire qui n'exprime pas les récepteurs aux oestrogènes ni le HER2. L'enregistrement en Europe vient d'être restreint à une association bévacicumab – paclitaxel. Cette association, comparée au paclitaxel seul, fait presque doubler en première ligne métastatique le temps jusqu'à progression (11,8 vs 5,9 mois) (22). On n'observe aucun effet sur la survie globale, mais il est bien admis qu'il est devenu très peu probable, à cause des différents médicaments de rattrapage disponibles, d'observer un avantage de survie avec les médicaments utilisés en première ligne pour traiter un cancer du sein métastatique. Le taux de réponse objective est augmenté de 21 à 36% si l'on utilise le bévacicumab en plus du paclitaxel. Malheureusement, en plus du surcoût, l'utilisation du bévacicumab est associée à une augmentation de l'incidence des toxicités de grades 3 et 4 dont l'hypertension artérielle (14,8 vs 0%), la protéinurie (3,6 vs 0%), les céphalées (2,2 vs 0%) et les accidents ischémiques cérébraux vasculaires (1,9 vs 0%). Le taux d'infections est également augmenté (9,3% vs 2,9%).

Une recherche translationnelle intensive est en cours pour tenter d'identifier les patients qui bénéficient le plus d'une association paclitaxel –

bévacicumab. D'autres médicaments anti-angiogéniques sont actuellement à l'étude.

INHIBITEURS PARP

Le rôle potentiel des inhibiteurs PARP (Poly Adenosine diphosphate Ribose Polymerase) est discuté ailleurs dans ce numéro spécial (23). Ces médicaments semblent être particulièrement prometteurs dans les tumeurs qui apparaissent dans un contexte de prédisposition héréditaire en rapport avec une mutation BRCA1 ou BRCA2. Il est également possible que ces médicaments soient utiles dans le traitement des tumeurs qui présentent un déficit fonctionnel en BRCA1 ou BRCA2 (24).

CONCLUSION

Le développement des traitements ciblés a ouvert une nouvelle voie dans le traitement du cancer du sein. Le trastuzumab est actuellement un médicament incontournable dans la prise en charge du cancer surexprimant le HER2. Nous avons de grands espoirs que de nombreux médicaments en cours d'étude, visant soit le HER2, soit la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR contribueront à augmenter, dans un avenir proche, les chances de guérison des tumeurs surexprimant le HER2. De nouvelles options thérapeutiques sont également à l'étude pour les tumeurs qui présentent des récepteurs aux oestrogènes. Les traitements anti-angiogéniques n'ont certainement pas tenu toutes leurs promesses. Le seul médicament actuellement remboursé est le bévacicumab en association avec le paclitaxel dans le traitement du cancer du sein triple négatif et uniquement en première ligne métastatique. Les inhibiteurs PARP sont très prometteurs dans les premières études de phase I et II, mais il faut attendre une confirmation avec les études à plus large échelle avant d'avoir une idée réelle concernant l'apport de ces médicaments dans le traitement de certaines sous-classes de cancer du sein.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gennigens C, Collignon J, Jerusalem G, et al.— Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique en hématologie: généralités. *Rev Med Liege*, 2009, **64**, 264-267.
2. Orlando L, Schiavone P, Fedele P, et al.— Molecularly targeted endocrine therapies for breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2010, **36**, S67-S71.
3. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al.— Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 4594-4600.

4. Lin NU, Winer EP.— New targets for therapy in breast cancer : small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Res*, 2004, **6**, 204-210.
5. Hicks DG, Kulkarni S.— Trastuzumab as adjuvant therapy for early breast cancer: the importance of accurate human epidermal growth factor receptor 2 testing. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, **132**, 1008-1015.
6. Spector NL, Blackwell KL.— Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5838-5847.
7. Jahanzeb M.— Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2008, **8**, 324-333.
8. Garnock-Jones KP, Keating GM, Scott LJ.— Trastuzumab: A review of its use as adjuvant treatment in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer. *Drugs*, 2010, **70**, 215-239.
9. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al.— Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer : a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs*, 2011, **22**, 128-135.
10. Banerjee S, Smith IE.— Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol*, 2010, **11**, 1193-1199.
11. Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE.— Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol*, 2010, **21**, 2153-2160.
12. Roy V, Perez EA.— Beyond trastuzumab: small molecule tyrosine kinase inhibitors in HER-2-positive breast cancer. *Oncologist*, 2009, **14**, 1061-1069.
13. Bischoff J, Ignatov A.— The role of targeted agents in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Care (Basel)*, 2010, **5**, 134-141.
14. Abramson V, Arteaga CL.— New strategies in HER2-overexpressing breast cancer : many combinations of targeted drugs available. *Clin Cancer Res*, 2011, **17**, 952-958.
15. Giampaglia M, Chiuri VE, Tinelli A, et al.— Lapatinib in breast cancer : clinical experiences and future perspectives. *Cancer Treat Rev*, 2010, **36**, S72-S79.
16. Baselga J, Swain SM.— CLEOPATRA : a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2010, **10**, 489-491.
17. Burris HA, III, Rugo HS, Vukelja SJ, et al.— Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 398-405.
18. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al.— Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 1301-1307.
19. Hernandez-Aya LF, Gonzalez-Angulo AM.— Targeting the Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling Pathway in Breast Cancer. *Oncologist*, 2011, Mar 15 [Epub ahead of print].
20. Baselga J.— Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer. *Oncologist*, 2011, **16**, 12-19.
21. 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.
22. Miller K, Wang M, Gralow J, et al.— Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 2666-2676.
23. Collignon J, Struman I, Tabruyn S, et al.— Aspects moléculaires du cancer du sein triple négatif et les implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 393-396.
24. Domagala P, Huzarski T, Lubinski J, et al.— PARP-1 expression in breast cancer including BRCA1-associated, triple negative and basal-like tumors : possible implications for PARP-1 inhibitor therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, **127**, 861-869.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr G. Jerusalem, Service d'Oncologie médicale, CHU
de Liège, 4000 Liège, Belgique
Email : g.jerusalem@chu.ulg.ac.be