

Thérapies ciblées dans le cancer du sein métastatique

Target therapy for metastatic breast cancer

Haifa Rachdi, Amina Mokrani, Rim Batti, Mouna Ayadi, Nesrine Chraiet, Amel Mezlini.

Service d'oncologie médicale, Institut Salah Azaeiz, Tunis, Faculté de Médecine de Tunis. Université Tunis El Manar.

RÉSUMÉ

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Depuis les dernières estimations en 2008 de l'OMS l'incidence ne cesse d'augmenter et on estime que 30% des femmes développeront d'emblée une forme métastatique. Cependant les avancées de la biologie moléculaire et la découverte de nouvelles thérapies ont permis d'allonger de façon significative la survie des patientes et d'améliorer leur qualité de vie. L'étude du profil d'expression des gènes et des protéines a abouti à une classification plus fine des cancers du sein et d'adapter le traitement des patientes en fonction de leurs profils moléculaires. L'objectif de notre travail est de décrire les différentes thérapies ciblées utilisées dans le cancer du sein métastatique ainsi que leurs mécanismes d'action en se référant aux différents essais thérapeutiques décrits dans la littérature.

Mots-clés

Thérapies ciblées, cancer du sein métastatique ; HER-2; anti-angiogénèse

SUMMARY

Breast cancer is the first cancer in women worldwide. Since the previous estimates of WHO in 2008, incidence is increasing and it is estimated that 30% of women will develop immediately a metastatic form. However, advances in molecular biology and the discovery of new therapies have extended significantly the survival of patients and improved the quality of life of patients with metastatic breast cancer. The study of gene expression and protein profile has resulted in a finer classification of breast cancer and adapt the treatment of patients according to their molecular profiles. The purpose of our work is to describe the different targeted therapies used in the MBC and their action's mechanism referring to various therapeutic trials described in the literature.

Key-words

Targeted therapy; metastatic breast cancer; Her2neu; Antiangiogenic

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme avec 1,7 Millions de femmes diagnostiquées chaque année dans le monde. Depuis les dernières estimations en 2008, l'incidence a augmenté de plus de 20% et la mortalité de plus de 14% (1). Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Tunisie, représentant 30 % des tumeurs malignes féminines, avec 2 000 nouveaux cas annuels. L'incidence, qui était autour de 17 femmes sur 105, est actuellement autour de 30 femmes sur 105 selon les données des registres Nord, Centre et Sud tunisien (1,2). Malgré le diagnostic précoce et les avancées thérapeutiques, on estime que 30% développeront une forme métastatique. Le boom de la biologie moléculaire et le développement de la biotechnologie ont permis, au cours des deux dernières décennies, de comprendre les mécanismes du contrôle de la division cellulaire et de reconnaître les changements qui conduisent aux dérèglements fonctionnels de la transformation maligne. Il est apparu ainsi une nouvelle génération pharmacologique que l'on appelle thérapie ciblée, c'est -à dire visant spécifiquement certains mécanismes impliqués dans la régulation et la croissance cellulaire. Il s'agit d'une approche plus rationnelle, plus spécifique et moins toxique dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients, de diminuer le nombre et la durée des hospitalisations et surtout d'augmenter la survie reliée au cancer.

L'objectif de notre travail est de décrire les différentes thérapies ciblées utilisées dans le traitement du cancer du sein métastatique (CSM) ainsi que leurs mécanismes d'action en se référant aux différents essais thérapeutiques décrits dans la littérature.

MÉTHODES

Nous avons effectué une recherche bibliographique sur pubmed, medline des différentes études far sur les thérapies ciblées dans le CSM.

Définition d'une thérapie ciblée :

Le concept de thérapie ciblée est ambigu. Il s'agit de molécules capables de cibler et d'inhiber des voies métaboliques de l'oncogenèse soit en agissant sur des récepteurs extra-membranaires (les MAB: Trastuzumab, Bevacizumab), soit par un blocage intra-cytoplasmique par de petites molécules (les IB exemple lapatinib). La cible de ces nouvelles thérapies est soit la tumeur (EGFR, mTor, HER2, etc.), soit son environnement c'est-à-dire le stroma ou l'angiogenèse tumorale (3).

Les différents types de thérapies ciblées et leurs mécanismes d'action :

Les anticorps monoclonaux :

Avant de définir les anticorps monoclonaux, on définit la cible qui est l'antigène HER.

Antigène HER :

L'antigène HER appelé aussi c-ERB2 est une glycoprotéine découverte pour la première fois en 1980. Elle est exprimée à la surface des cellules normales et elle est impliquée dans les mécanismes de signalisation intracellulaire (la croissance, la survie, l'adhésion, la migration et la différenciation). Her2 est recherché par deux méthodes soit par immunohistochimie (colorimétrique) soit par des techniques d'hybridation in-situ (FISH ou CISH) qui détectent une amplification génétique. Cette méthode est plus reproductible, en revanche elle présente une complexité technique et peu d'information morphologique (4).

L'amplification de Her2 est détectée dans 15 à 25% des cancers du sein invasif, elle est associée à un plus mauvais pronostic. Ce dérèglement de HER2 induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique (5).

Trastuzumab :

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal murin humanisé anti Her2 (EGFR2), c'est le premier traitement qui a ciblé un facteur de prolifération membranaire de la famille Her1 à HER 4. La fixation au domaine HER2 entraîne une inhibition du clivage du domaine extracellulaire, une activation de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, une inhibition du signal intracellulaire, une réduction de l'angiogenèse et une diminution de la réparation de l'ADN.

Pertuzumab :

Le Pertuzumab Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le domaine extracellulaire d'HER2, empêchant la dimérisation du récepteur HER2 avec les autres membres de la famille EGFR et notamment HERsd (6).

Trastuzumab_emptansine (T-DM1) :

Il s'agit d'une combinaison d'une thérapie ciblée : le Trastuzumab, avec un agent cytotoxique : l'Emtansine (DM1) qui est un poison du fuseau mitotique. Ce couple, lié par une liaison stable, est conçu pour inhiber la voie de signalisation Her2. L'effet cytotoxique est obtenu par la libération du DM1 (7).

Bevacizumab :

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé à activité anti-angiogénique dirigé contre le VEGF (Vascular endothelial growth factor). En effet le VEGF a été identifié comme un médiateur crucial du processus tumoral (8). Le Bevacizumab est capable de se lier au VEGF circulant et d'empêcher la fixation au récepteur, bloquant, par la suite l'activité physiologique du VEGF.

Les inhibiteurs des tyrosines kinases :

Le Lapatinib est un double inhibiteur du domaine tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance EGFR de type1 et Her2. En agissant directement sur le domaine intracellulaire de tyrosine kinase, le Lapatinib semble être capable de contourner la résistance au Trastuzumab due à l'expression du récepteur tronqué p95HER2 par les cellules tumorales (8).

Inhibiteurs de la voie mTOR :

Les inhibiteurs de la voie mTOR constituent une nouvelle classe de thérapie ciblée. Ce sont des analogues de la rapamycine, connue pour ses propriétés immunosuppressives. Actuellement, 3 inhibiteurs de la voie mTOR se sont développés en cancérologie : le Ttmsirolimus, l'Everolimus et le Ridaforolimu. C'est une protéine kinase cytoplasmique active sous forme de complexe de l'angiogénèse et du métabolisme cellulaire. Dans le processus cancéreux, une dérégulation entraînant une suractivation de mTOR conduit à une plus grande disponibilité en nutriments et permet ainsi la croissance et la survie de la tumeur. L'inhibition de mTOR pourrait constituer une barrière à la croissance cellulaire et à la survie de la tumeur très vascularisée donc sensible à la propriété antiangiogénique des inhibiteurs de mTOR (9).

Hormonothérapie :**Tamoxifène :**

Le tamoxifène représente la première de molécule d'hormonothérapie découverte dans les années 70. Il fait partie des SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) dont le mécanisme d'action est d'entrer en compétition avec les œstrogènes. Il ne supprime pas la sécrétion des œstrogènes, mais il prend leur place au niveau des récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses. Il peut être proposé aux femmes non ménopausées ou ménopausées.

Inhibiteurs de l'aromatase :

Les anti-aromatases sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet la transformation des œstrogènes en androgènes chez les femmes ménopausées. Les antiaromatases disponibles actuellement sur le marché sont le Létrozole, l'Anastrozole et l'Exémestane.

Fulvestrant :

Le fulvestrant est un nouvel anti œstrogène découvert en 2002. Il fait partie du groupe des SERD (Selective Estrogen Receptor destruction) dont le mécanisme d'action est d'agir en dégradant directement le récepteur de l'œstrogène. Il peut être proposé aux femmes ménopausées et non ménopausées.

Les anticyclines :

Parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein RH positifs, 20% développeront une hormonorésistance. Dans le cancer du sein RH +, plusieurs facteurs oncogéniques notamment les cyclines D1 interviennent en activant les CDK4 et CDK6. Suite à cette activation il se produit une phosphorylation de la protéine Rb qui induit la transition de la phase G à la phase S du cycle cellulaire. Pour contrecarrer à cette hormonorésistance, les inhibiteurs des CDK4 CDK6 et notamment le Palbociclib ont démontré leur efficacité.

Les thérapies ciblées en situation métastatique :**Les tumeurs Her2 positives :****Trastuzumab :**

Le Trastuzumab est la première thérapie ciblée qui avait démontré son efficacité dans le cancer du sein métastatique surexprimant HER2.

L'étude publiée par Salmon et al en 2001 comparant Paclitaxel + Trastuzumab VS Paclitaxel seul a montré un gain en PFS de 7,1mois en faveur du bras Paclitaxel+Trastuzumab avec un p significatif (<0.001) (10).

L'étude de Marty est une étude de phase 2 randomisée ayant comparé Trastuzumab+Docétaxel vs Docétaxel seul chez 186 patientes ayant un cancer du sein métastatique HER (+). L'étude a montré un TRO de 61%, un temps jusqu'à progression de 11,7 mois et une survie globale de 31,2mois en faveur du 1er bras (11).

Plus récemment, l'association Trastuzumab-Vinorelbine a été comparé au couple Trastu-Docétaxel dans une étude de phase 3, randomisant 284 patientes, a montré un avantage sur le temps jusqu'à progression et la SG, pour le couple Trastuzumab-Vinorelbine, qui n'étaient pas statistiquement significatifs mais avec moins d'effets indésirables (12).

L'association hormonothérapie-Trastuzumab a été explorée par l'étude TANDEM : étude randomisée de phase III. Elle a comparé en première ligne métastatique, l'association Trastuzumab-Anastrozole versus Anastrozole seul, chez 208 patientes ménopausées avec un CSM HER2(+), RH(+). Le critère d'évaluation principal était la SSP. Les résultats ont montré une SSP doublée dans le bras Trastuzumab-Anastrozole(4,8 mois vs 2,4 mois, p = 0,0016; de même pour le TRO (20,3% vs 6,8 % p = 0,026) (13).

Ces résultats sont comparables à ceux de se retrouvent dans l'étude ELECTRA qui a montré une supériorité du couple Tarstuzumab-Letrozole par rapport au Letrozole seul dans la même indication (14).

Pertuzumab :

L'étude Cléopatra est une étude de phase 3 regroupant 808 patientes avec un cancer du sein métastatique en 1ère ligne, réparties en 2 bras : Trastuzumab+Docetaxel+Pertuzumab VS Trastuzumab+Docetaxel+placebo. Cette étude a montré un avantage sur la PFS 18,5 mois en faveur du premier bras. Les résultats finaux en survie globale (ESMO 2014) ont montré une amélioration significative dans le bras Pertuzumab. Après un suivi moyen de 50 mois; la survie globale était augmentée dans le groupe Pertuzumab + Trastuzumab + chimiothérapie (RR= 0,68, IC 95% 0,56 à 0,84 ; p=0,0002) (15).

Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) :

Le Trastuzumab-Emtansine est un antibody-drug testé en 2ème ligne métastatique dans une seule étude publiée : l'étude Emilia : 991 patientes porteuses d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique Her2 positif réparties en 2 bras T-DM1 vs Lapatinib + Capecitabine. Cet essai a montré un avantage sur la survie sans

progression et la survie globale en faveur du bras T-DM1 (16).

Lapatinib :

Le Lapatinib a été testé dans une étude de phase 3 randomisée: l'étude EGF100151 comparant Lapatinib + Capecitabine VS Capecitabine seule chez 324 patientes en 2ème ligne métastatique après Trastuzumab, a montré un bénéfice sur le temps jusqu'à progression (8,4 mois VS 4,4 mois). Le TRO était aussi supérieur avec le Lapatinib (22% vs 14%) mais sans impact sur la survie globale. Dans l'étude de phase 2 EGF20009 testant le Lapatinib seul en 1ère ligne métastatique chez 138 patientes HER+ a montré un TRO de 24% (17,18).

L'essai de phase III randomisé EGF 30008 a montré dans une analyse de sous-groupe (219 patientes) que la SSP, chez les patientes ayant un CSM HER2+ présentant des récepteurs hormonaux positifs, était doublée quand on associait le Lapatinib au Letrozole comparativement au Letrozole seul (8,2 mois vs 3 mois, p = 0,019), avec un taux de bénéfice clinique (réponse objective ou maladie contrôlée supérieure ou égale à six mois) de 48 % versus 29 % respectivement (p = 0,003) (19,20).

La place du double blocage a été testée dans une étude en phase 3 regroupant 296 patientes comparant Lapatinib + Trastuzumab VS Lapatinib seul, pour des cancers du sein métastatiques ayant progressé sous Trastuzumab, a montré un avantage sur la PFS et SG en faveur de l'association Trastuzumab + Lapatinib (tableau 1) (21).

Tableau 1: PFS-OS Lapatinib+Trastuzumab VS Lapatinib

Objectifs	Lapatinib + Trastuzumab (n =146)	Lapatinib N=145	HR/OR	P value
Median PFS	12	8.1	0.75	0,11
Median OS	14	9.5	0.74	0,026
ORR %	10	7	15	0,46
Bénéfice clinique (%)	25	12	22	0,01

Les tumeurs Her2 négatives :

Bévacizumab :

L'avantage du Bévacizumab en situation métastatique a été démontré dans l'étude de phase 3 (E2100), regroupant 722 patientes HER2- en première ligne comparant Bevacizumab + Paclitaxel vs Paclitaxel seul avec une augmentation significative du taux de réponse objective (37%) et de la SSP (11,8 mois) mais sans bénéfice sur la SG (tableau 2) (22).

L'AVADO trial est aussi un essai de phase III, regroupant 736 patientes ayant un cancer du sein métastatique ou récidivant HER2 - randomisées dans 3bras : Bévacizumab 15mg/kg + Docétaxel ou Bévacizumab 7,5mg/kg +Docétaxel ou Docétaxel seul en 1ère ligne. Cet essai a montré une amélioration significative de la Survie sans progression de 10,1 mois dans le bras bévacizumab (15mg/kg) + docétaxel avec un p<0,01 (tableau 2) (23).

L'essai RIBBON-1 de phase 3 regroupant 1237 patientes randomisées en deux bras chimiothérapie (anthracyclines ou taxanes) avec ou sans Bévacizumab en 1ère ligne dans le cancer du sein HER- récidivant ou métastatique. Les résultats sont en faveur d'une augmentation significative de la PFS et TRO mais sans impact sur la SG (tableau 2) (24).

L'essai RIBBON-2 est une étude de Phase 3 regroupant 684 patientes recevant une chimiothérapie (capecitabine, taxane, gemcitabine, vinorelbine) avec ou sans Bevacizumab en 2ère ligne pour un cancer du sein HER() récidivant ou métastatique a montré une réduction significative de 22% du risque de progression et un gain de 2 mois sur la SSP sans impact sur la SG. Le bénéfice a été retrouvé surtout dans le sous groupe triple négatif. L'étude était interrompue en raison d'une toxicité élevée dans le bras Bévacizumab (25).

Les inhibiteurs de la voie m-TOR :

L'Everolimus a démontré des résultats positifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase dans une étude phase III (BOLERO-2) randomisée chez 724

Tableau 2: Synthèse de l'efficacité du Bevacizumab dans 3 essais de phase 3 randomisés

ESSAI	E 2100		AVADO		RIBBON-1		RIBBON-2	
	Paclitaxel	Paclitaxel + Bevacizumab	Docetaxel	Docetaxel + Bevacizumab	Capecitabine 24%	Capecitabine 34%	A/T + Placebo	A/T + Bevacizumab
BRAS	25%	49%	46%	64%	5,7	8,6	38%	51%
RO	5,9	11,8	8	10		0,69	8	9,2
SSP (mois)		0,60		0,67		p : 0,0002		0,64
HR		p<0,0001		p:0,0002	21,2		29	p<0,0001
Survie (mois)	25,2	26,7	NP	NP		0,85	23	25,2
HR		0,88		0,86				1,03

T : Taxanes ; A : anthracyclines ; RO : taux de réponse objective ; SSP : survie sans progression ; HR : Hazard ratio ; NP : non précisé

patientes ménopausées avec un CSM. L'association Everolimus–Exemestane apporte un bénéfice sur la SSP (10,6 mois vs 4,1 mois avec $p < 0,0001$) et de TRO (9% vs 0,4 % ; $p < 0,001$) par rapport à l'Exemestane seul en 2ème ligne après échec d'une hormonothérapie à base d'inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (9).

Ginecostudy est une étude de phase 2 randomisée comparant Everolimus+Tamoxifène vs Tamoxifène seul chez des patientes CSM, ménopausées, RH (+), EGFR2 (-) a montré un taux de bénéfice clinique de 61% vs 42% en faveur du 1er bras et un temps jusqu'à progression qui passe de 4,5 mois avec le Tamoxifène seul à 8,6 mois avec l'association (26).

Les inhibiteurs des cyclines cdk4 et cdk6 :

Le Palbociclib est un inhibiteur des cycles cdk4 et cdk6 qui intervient en inhibant la phase de transition (G1- S). Il a été testé dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique hormonosensible après une première ligne d'hormonothérapie à base de Tamoxifène ou anti aromatase. En effet dans le cancer du sein RH + plusieurs facteurs oncogéniques interviennent dont la cycline D1 activatrice de cdk4 et cdk6.

L'étude Paloma 3 est une étude de phase 3 incluant 521 patientes (44 centres) atteintes de cancer sein RH+ localement avancé ou métastatique ayant progressé après un traitement hormonal quelque soit le statut ménopausique. Cette étude a permis de comparer Palbociclib+ Fulvestrant versus Fulvestrant seul. Les résultats étaient en faveur du groupe Palbociclib-Fulvestrant avec une SSP estimée à 9.2 mois versus 3.8 mois (27).

L'essai Paloma 1 (phase 2) randomisant Palbociclib+ Létrozole versus Létrozole en 1ère ligne métastatique chez des patients avec un CSM hormonosensible avait aussi montré un bénéfice en SSP chez les atteintes ayant reçu le Palbociclib (20,2 mois vs 10,2 mois) (28).

Toxicité :

Trastuzumab :

Le Trastuzumab est généralement bien toléré, le principal effet secondaire est la cardiotoxicité pouvant aller de la diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) jusqu'à l'insuffisance cardiaque. Ce risque est d'environ 4% en monothérapie et passe à 8% chez les patientes prétraitées par des anthracyclines et à 28% en cas d'utilisation concomitante (8). Son mécanisme d'action est la destruction cardiomyocytaire par un mécanisme immunitaire en agissant sur les récepteurs HER 2 des cardiomyocytes. Ce qui implique un monitoring régulier de la FEVG (8).

Lapatinib :

Les toxicités les plus fréquentes sont la diarrhée (60%), le syndrome mains-pieds (49%), les nausées (44%), les éruptions cutanées (27%) et la fatigue (18%) (17).

Pertuzumab :

Les toxicités les plus fréquemment rencontrées sont

l'asthénie, les troubles digestifs et le rash cutané sans cardiotoxicité surajoutée(15).

Bévacizumab :

Le Bévacizumab peut induire une HTA, une protéinurie, des accidents thrombo-emboliques, une insuffisance cardiaque congestive et des perforations gastro-intestinales. L'apparition de l'HTA semble être un biomarqueur de bonne réponse à un traitement par un anti VEGF (22).

T-DM1 :

La thrombopénie transitoire avec ou sans incidents hémorragiques est l'un des effets indésirables les plus fréquents. Une cytolyse minime, une toxicité cardiaque était observée chez 1,7% des patientes (16).

Inhibiteurs mTOR :

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$) : la mucites, les rashes, l'asthénie, et les troubles digestifs (26).

Qu'en est- il en Tunisie ?

Actuellement en Tunisie seul le Trastuzumab a l'AMM dans le cancer du sein en situation métastatique.

La société tunisienne d'oncologie médicale recommande le Trastuzumab en première ligne avec les taxanes jusqu'à toxicité ou progression.

Perspectives et études en cours :

Les inhibiteurs de PARP :

Les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase-1) sont des molécules actuellement en développement en oncologie, en particulier dans les cancers du sein et de l'ovaire. Ils agissent sur le système de réparation de l'ADN en synergie avec la perte de la fonction de BRCA par les cellules tumorales, provoquant une importante instabilité génétique amenant à la mort cellulaire. Le bénéfice clinique des inhibiteurs de PARP est démontré pour les cancers du sein et de l'ovaire chez les patientes porteuses de mutation germinale du gène BRCA. Leur utilité dans les cancers du sein triples négatifs, qui présentent des similarités avec les cancers liés à une mutation de BRCA1, est actuellement en cours d'évaluation avec des résultats préliminaires encourageants.

L'étude de O'Shaughnessy (étude de phase 2) a montré un intérêt en RO et en SSP dans le groupe Olaparib + chimiothérapie versus chimiothérapie seule. L'étude de Tutt et al (phase 2) avait démontré un bénéfice dans le groupe Olaparib 400 mg versus 100 mg en RO et en SSP. Ces deux présentations offrent des perspectives encourageantes dans le cancer du sein triple négatif de pronostic souvent sombre (29).

Vers de nouvelles thérapies ciblées :

L'étude du profil d'expression des gènes et des protéines a abouti à une classification plus fine des cancers du sein. Parmi ceux-ci, les cancers du sein de type « basal-like » sont associés à un mauvais pronostic, car ils sont triple

négatifs et ne peuvent donc pas bénéficier des thérapies ciblées actuellement disponibles. 85 % des cancers du sein héréditaires sont de type « basal-like ».

Vingt pour cent de ces CSM triple négatifs surexpriment les récepteurs androgéniques d'où l'intérêt de l'étude Caduseime 02 de phase 2 prospectif multicentrique qui évalue l'activité de l'Acétate d'Abiratérone associé au prednisone chez les femmes atteintes de CSM Les résultats de cet essai semblent être prometteurs.

Un autre essai de phase 2 : MDV 3100-11 ayant randomisé des patientes atteintes de CSM en deux groupes : Enzalutamide vs placebo. Celles recevant l'Enzalutamide avait une SG supérieure avec un taux de survie de 18mois vs 7mois.

Immunothérapie :

Les inhibiteurs de checks points sont actuellement à la une des travaux de recherche en cancérologie médicale. Si l'intérêt des anti PD1, PDL1 et anti CLA4 a été

démonstré dans le mélanome et le cancer du poumon, les essais dans le cancer du sein et notamment triple négatif sont en cours d'évaluation.

CONCLUSION

Plusieurs thérapies ciblées ont vu le jour dans le traitement du CSM en association ou non à la chimiothérapie. Pour les tumeurs HER2+ le Trastuzumab reste la molécule actuellement recommandé en situation adjuvante et métastatique.

De grands espoirs reposent sur ces thérapies ciblées mais avec toute la prudence nécessaire afin d'éviter les toxicités. Ainsi, l'émergence de ces nouvelles molécules mais aussi de l'immunothérapie promet une prise en charge innovante permettant peut-être à l'avenir de les substituer à la chimiothérapie.

REFERENCES

1. Belkacémi Y, Boussen H, Hamdi-Cherif M, Benider A, Errihani H, Mrabti H, et al. Young women breast cancer epidemiology in North Africa. 32es Journées de la SFSPM, Strasbourg, Nov 2010. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/38705>
2. Ben Abdallah M, Zehani S, Maalej M, Hsairi M, Hechiche M, Ben Romdhane K, et al. Breast cancer in Tunisia: epidemiologic characteristics and trends in incidence. *Tunis Med.* 2009;87(7):417-25.
3. T.André. Thérapies ciblées en cancérologie une terminologie ambiguë *Rev Med Int.* 2009;5(30):391-2.
4. Ainsworth R, Bartlett JMS, Going JJ, Mallon EA, Forsyth A, Richmond J, et al. IHC for Her2 with CBE356 antibody is a more accurate predictor of Her2 gene amplification by FISH than HercepTest in breast carcinoma. *J Clin Pathol.* 2005;58(10):1086-90.
5. Hall PS, Cameron DA. Current perspective - trastuzumab. *Eur J Cancer.* 2009;45(1):12-8.
6. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, 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(1):25-32.
7. Peddi PF, Hurvitz SA. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol Lond Engl.* 2013;9(3):319-26.
8. Molnar-Stanciu D, Guimas V, Bensalem A, Thiery-Vuillemin A. [Targeted therapy and breast cancer: state of the art]. *Pathol Biol.* 2012;60(4):254-63.
9. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HAI, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-9.
10. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.
11. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4265-74.
12. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):264-71.
13. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, 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(33):5529-37.
14. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C, 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(1):27-33.
15. Swain SM, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (os) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study with Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel in patients with HER2-positive first-line metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2012;366:520-9.
16. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N*

- Engl J Med. 2012;367(19):1783-91.
17. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1068-74.
 18. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733-43.
 19. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbule Z, Bines J, Arbushites MC, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(34):5544-52.
 20. Johnston S, Pippen J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, 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(33):5538-46.
 21. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, 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(7):1124-30.
 22. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666-76.
 23. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3239-47.
 24. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1252-60.
 25. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(32):4286-93.
 26. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero J-M, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012;30(22):2718-24.
 27. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. PALOMA3: A double-blind, phase III trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and post-menopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl; abstr LBA502).
 28. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25-35.
 29. Mercier-Vogel L, Bodmer A, Castiglione M. PARP inhibitors: new therapeutic agents in breast and ovarian cancer. *Rev Med Suisse.* 2011;7(296):1137-40.