



Traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif: à propos de l'étude EORTC LAPATAX

Camille Brugère-Chakiba

► To cite this version:

Camille Brugère-Chakiba. Traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif: à propos de l'étude EORTC LAPATAX. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01199203

HAL Id: dumas-01199203

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01199203>

Submitted on 15 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux Segalen
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2015

N° 3044

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2015 par

Camille BRUGÈRE épouse CHAKIBA

Née le 23 juillet 1986 à Bordeaux (33)

**TRAITEMENT NÉOADJUVANT DU CANCER
DU SEIN HER2-POSITIF**

À PROPOS DE L'ÉTUDE EORTC LAPATAX

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI

Membres du jury

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD
Monsieur le Docteur Etienne BRAIN
Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES
Monsieur le Professeur Pierre SOUBEYRAN
Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN

Président
Rapporteur
Juge
Juge
Juge

REMERCIEMENTS

À mes parents, Nicolas et Sandrine, vous nous avez donné des fondations solides pour bâtir nos vies en nous donnant « une liberté dans un cadre ». Vous avez toujours su manifester votre amour inconditionnel, votre soutien sans faille dans les épreuves et votre joie émue dans les moments heureux, voilà une belle occasion pour vous en remercier,

À Grégoire, la force de ton engagement m'éclaire chaque jour, les liens qui nous unissent sont indéfectibles,

À Henri, ton attention envers ceux qui t'entourent et ton enthousiasme débordant sont un ciment pour nous tous. « Henri retombe toujours sur ses pattes », bravo pour la façon dont tu as grandi (même si j'aimais bien aussi mon petit frère à bêtises),

À Etienne, ta sagacité et ta bienveillance nous accompagnent, même quand tu es loin. Ton chemin jusqu'à New-York (qui ne s'arrêtera sans doute pas là, mais restes-y un peu quand même !) est une belle réussite, si tu n'étais pas mon tout-petit frère, je serais même carrément impressionnée ! Merci pour ton affection pour ta filleule.

À mes grands-parents, Pierre, Sylvie, Ludmilla, Monique, vous avez toujours été pleinement présents dans les grandes étapes de nos vies et vous nous avez donné le goût du voyage et de la découverte,

À Nicolette, Rémi et mes cousins, à Yves et Christine, à toute la famille Brugère, Guillaume, Delorme, merci pour votre présence bienveillante dans nos vies.

À Julien, chaque jour à tes côtés, je réalise ma chance. Ta perspicacité, ta douceur, ta compréhension, ton enthousiasme sont une vraie force pour moi, pour Élise et pour les personnes malades dont tu t'occupes avec patience au quotidien. Avec toi, les grands et les petits projets sont pleins de saveur et de fun. Ton soutien logistique, psychologique et affectif m'a été indispensable dans la rédaction de cette thèse,

À Élise, ma douce chérie, mon plus grand bonheur est de te voir t'ouvrir au monde, avec grâce, espièglerie et vivacité. Ton sourire illumine ma vie et celle de tous ceux qui t'entourent.

À Alain, Stéphanie, Fabien, Vincent, Estelle, Enzo, Eva et Gabriel, vous m'avez accueillie à bras ouverts dans votre famille, je suis heureuse de votre présence aujourd'hui ; à tous les Chakiba d'ici et d'ailleurs, votre famille est belle et unie malgré la distance. Grâce à vous, je m'appelle « patience », tout un programme...

À vous toutes, présentes depuis ces nombreuses années, nous avons grandi et avancé ensemble, la douceur de votre amitié est un appui sans égal :

À Marie, ton sens pratique et ta tête sur les épaules m'accompagnent au quotidien. Je suis heureuse que le temps qui passe renforce toujours plus notre amitié, qui s'est étendue à Arnaud et Julien ainsi qu'à Adam et Elise,

À Anna, avec une amie comme toi, impossible de rester dans mes certitudes sans me remettre en question... Ton point de vue, souvent divergent, toujours intelligent m'aide dans mes grandes et petites décisions. Je sais que la distance n'altérera pas notre amitié et je me réjouis pour toi de te voir t'envoler encore vers de nouveaux horizons,

À Laetitia, merci pour ton soutien toujours, tes idées, tes initiatives et l'attention que tu portes à notre famille. Notre persévérance afin de garder cette amitié à distance intacte depuis 15 ans témoigne de notre force de caractère !

À Noémie, du Kazakhstan à Laon en passant par le Cap-Ferret, avec toi, on ne s'ennuie jamais, merci pour ta fidélité en amitié et je te souhaite beaucoup de réussite dans tes projets,

À Susannah et Konrad, au-delà des montagnes et des océans, « paaaaaas le saaaaac » : merci pour votre accueil délicieux dans votre beau pays !

À Claire, cette foi qui nous unit est un lien solide, j'aime échanger avec toi et voir les choses à travers tes yeux, j'ai bien hâte de rencontrer Benoît,

À Julia, les années que nous avons partagées en coloc ont cimenté notre amitié, merci d'être une personne sur qui on peut vraiment compter, ton épanouissement avec Christophe me réjouit,

À Fanette et Matthieu, nous serons heureux de vous entourer pour ce grand moment de vie, et de continuer d'évoluer ensemble, malgré la distance,

À Clarisse et Grégoire, et votre toute petite, votre amitié est solide et rend joyeux notre quotidien, merci pour votre tendresse envers Elise,

À Charles et Hélène, Monsieur et Madame Perfetti de Mattos, on est très heureux d'être bientôt les témoins (;-)) de votre engagement et d'avoir des amis comme vous, toujours disponibles pour un resto, un brunch ou un goûter. Merci Hélène d'avoir passé cette étape quelques semaines avant moi et de m'avoir donné tes tuyaux !

À Arnaud, tu es de ceux qui voient toujours le verre à moitié plein, cette longue route de la médecine a été bien plus agréable avec des gens comme toi à mes côtés (petite musique de film émouvante),

À Pierre, je ne sais pas ce qu'on va bien pouvoir faire de toi, « faut que je pense un peu plus à moi, je pense trop aux autres », et malgré ça on t'aime quand même...

À Joséphine et Emmanuel, d'Amsterdam à Rome, nous avons vécu de belles aventures (même si on ne sera plus jamais satisfait d'aucun appartement de location, sympa les copains !), merci pour votre amitié sur laquelle on peut compter en toute situation,

À Pierre et Marie, Mathilde et Alrick, Maïté, Guillaume et Marion, Matthieu, Maxime et Albane, Alice et Guillaume, Cyril et Emilie, Irène, Marie, Laure, Sabine et Jérémy, merci pour votre amitié,

À Pierre-Alain, Jean Rouet, Samuel Volta, Sœur Elisabeth, témoins vivants de l'Amour,

À Mikaël, ton attention envers ceux que tu soignes et ceux qui t'entourent est un exemple pour moi, je sais que j'ai en toi un allié solide,

À Guilhem, ta bienveillance et ta sagesse, que tu partages avec Claire, font de toi un très bon conseiller, en cancérologie mais pas seulement,

À Nathalie, ta grande disponibilité et ton sens pratique inébranlable font que je me réjouis de travailler à nouveau avec toi très prochainement,

À Delphine, ton implication auprès des patientes et ta patience sont un exemple pour moi,

À Monsieur Amouretti et Jacques Faucher, vous êtes les premiers à m'avoir appris la relation à la personne malade et votre enseignement marque encore ma vie de médecin,

À Thomas, Gratiane, Amaury, Amandine, compagnons quotidiens sur la longue route de l'oncologie, sans qui les cafés, réunions, voyages en voiture, en train, en bateau ou en avion, cours de master, de DU, auraient été beaucoup moins sympas,

À Charlotte, Fanny, Florie, Valérie, Pauline, Laura, Gaëlle, Sophie, Damien, Sarah, Diane, Guillaume, Marie, Aude, Sophie, Houda, Félix, Mylène, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler,

À tous les internes d'onco,

À Maud, Antoine, Madame Rainfray, Monsieur Bui, Monsieur Mauriac, Marc, Nathalie, Marie-Noëlle, Nicolas, Marine, Dominique, Marianne, Yves, Anne, François, Gabriel, Anna et tous les autres, vous m'avez appris la médecine et la cancérologie et je serai heureuse de travailler à nouveau avec vous,

À Gaëtan, Sabrina, Marie, Florence, Monsieur Coindre, Sophie qui m'avez fait découvrir le monde joyeux et mystérieux de l'anapath,

À mes maîtres de stage qui, au cours de mon internat, m'ont accueillie dans leurs services et à tous les médecins qui ont contribué à ma formation depuis le début de mes études,

À Pauline, qui m'a patiemment initiée à la recherche,

À Fred et à toute l'équipe, pour votre accueil et votre investissement pendant cette année de master,

À toutes les infirmières qui bien souvent nous apprennent notre métier,

À tous les hommes et femmes qui, à l'hôpital, prennent soin des malades (et des internes) jour après jour.

À notre rapporteur,

Monsieur le Docteur Etienne BRAIN

Praticien Hospitalier

Institut Curie

Hôpital René Huguenin- Saint Cloud

Vous m'honorez en ayant accepté d'être le garant de ce travail.

J'ai pu bénéficier de votre enseignement et de votre expertise concernant le cancer du sein et l'oncogériatrie. Votre engagement dans ces domaines et votre intérêt pour les travaux de vos jeunes confrères font de vous un rapporteur de choix.

Merci pour la pertinence de vos commentaires et pour votre investissement dans ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance

À nos juges,

Monsieur le Professeur Pierre SOUBEYRAN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Institut Bergonié, Bordeaux

Vous m'avez encadrée avec attention et suivie depuis le début de mon internat, vous m'avez confié des travaux, permis de me former, impliquée dans différents projets.

J'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement en hématologie et en oncogériatrie ainsi que vos conseils avisés. J'espère continuer à avoir des occasions de travailler à vos côtés.

Vous avez accepté de juger cette thèse, je souhaite vous témoigner mon respect et ma reconnaissance

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIERES

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Institut Bergonié, Bordeaux

J'ai eu le plaisir de passer de nombreux semestres à l'Institut Bergonié, où vous nous accueillez toujours chaleureusement.

J'ai aussi eu différentes occasions de bénéficier de votre enseignement de qualité de la chirurgie du sein, comme externe puis comme interne et je vous en remercie.

Vous avez accepté de juger cette thèse, je souhaite vous témoigner mon respect et ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN

Praticien Hospitalier

Chef de service de biopathologie

Institut Bergonié, Bordeaux

J'ai eu la chance d'être interne dans ton service. Ce semestre a été très enrichissant dans mon parcours. J'ai pu y découvrir un autre raisonnement; ce que j'y ai appris m'accompagnera tout au long de ma carrière. J'espère avoir d'autres occasions de mener des projets avec toi.

Tu as accepté de juger cette thèse, je souhaite te témoigner mon respect et ma reconnaissance.

À notre directeur,

Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI

Professeur des universités

Praticien hospitalier

Institut Bergonié, Bordeaux

Merci de m'avoir confié ce travail et de l'avoir dirigé avec attention et efficacité.

Merci pour la rigueur et la qualité de votre enseignement de l'oncologie médicale, en cours magistral ou dans des contextes plus informels où vous prenez toujours le soin de transmettre votre savoir à vos jeunes confrères. Votre accompagnement et vos conseils ont grandement enrichi le parcours de mon internat.

La confiance que vous me témoignez en me choisissant comme chef de clinique m'honore.

Veillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

À notre président,

Monsieur le Professeur Alain RAVAUD

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef du service d'oncologie médicale,

Centre Hospitalier Régional Saint-André, Bordeaux

Vous m'honorez aujourd'hui en présidant cette thèse.

Votre implication dans l'enseignement de l'oncologie médicale aux plus jeunes est un exemple pour nous tous. Comme coordinateur du DES, vous donnez de votre temps et de votre énergie pour que chacun puisse avoir sa place.

Vous m'avez accueillie dans votre service, où j'ai beaucoup appris, en cancérologie mais aussi sur la relation médecin-malade dans les situations compliquées.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
Abréviations utilisées	14
Introduction générale	17
1. Cancer du sein : notions générales	18
1. 1. Le cancer du sein : un enjeu majeur de santé publique	18
1. 1. 1. Cancer du sein dans le monde et en Europe	18
1. 1. 2. Cancer du sein en France	18
1. 2. Sous-types moléculaires	19
2. Cancers du sein HER2 positifs : de la biologie à la clinique	21
2. 1. HER 2 et famille HER	21
2. 2. Tumorigenèse médiée par HER2	22
2. 3. Définition en pratique clinique du statut HER2+	27
2. 4. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques	31
2. 4. 1. Epidémiologie	31
2. 4. 2. Caractéristiques cliniques et histologiques	31
2. 4. 3. Données pronostiques	31
2. 5. Traitement des cancers du sein HER2-positif	32
2. 5. 1. Trastuzumab	33
2. 5. 2. Lapatinib	41
2. 5. 3. Pertuzumab	45
2. 5. 4. T-DM1	46
3. Traitement néoadjuvant	50
3. 1. Indépendamment du sous-type moléculaire	50
3. 1. 1. Généralités: historique, objectifs	50
3. 1. 2. La réponse complète histologique	51
3. 2. Dans le sous-type HER2-positif : du simple au double blocage	56
3. 2. 1. Trastuzumab	56
3. 2. 2. Lapatinib	57

3. 2. 3.	Le double blocage de la voie de signalisation	61
3. 2. 4.	Quels messages retenir de ces essais ?	78
3. 3.	Ces résultats remettent-ils en question le modèle néoadjuvant ?	85
3. 4.	Questions cliniques spécifiques	86
3. 4. 1.	Désescalade	87
3. 4. 2.	Sujets âgés	88
3. 4. 3.	Cancers HER2-positifs RH-positifs	90
3. 4. 4.	Post néoadjuvant	92
4.	Facteurs prédictifs de réponse ou de résistance aux anti-HER2	93
4. 1.	Facteurs biologiques	93
4. 1. 1.	Niveau d'amplification d'HER2 ou dosage plasmatique des fragments d'HER2	93
4. 1. 2.	Voies de signalisation d'aval	95
4. 1. 3.	Activation de voies de signalisation parallèles	97
4. 1. 4.	Place de l'immunité dans la prédiction de la réponse	99
4. 1. 5.	Autres marqueurs biologiques prédictifs de réponse aux traitements	100
4. 2.	Place de l'imagerie fonctionnelle dans la prédiction de la réponse aux anti-HER2	
4. 3.	Toxicité des traitements et réponse aux traitements	102
	Conclusion générale	103
	Annexes	105
	Annexe 1 : Publication article LAPATAX	105
	Annexe 2 : Classification TNM du cancer du sein, 7^e édition 2010 et stade UICC	112
	Références	115
	Résumé	149
	Serment médical	150

Abréviations utilisées

18-FDG-TEP : 18 fluoro-désoxy-glucose-tomographie par émission de positon

ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Akt : Protein kinase B

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARNm : ARN messenger

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ATP : Adénosine-TriPhosphate

BCIRG : Breast Cancer International Research Group

C : cyclophosphamide

CAK : carcinome adénoïde kystique

CALGB : Cancer And Leukemia Group B

CAP : College of American Pathologists

CCI : carcinome canalaire infiltrant

CCIS : carcinome canalaire in situ

CDK2 : Cyclin-dependent kinase 2

CEP17 : Chromosome Enumeration Probe 17

CHER-LOB : Chemotherapy, Herceptin and Lapatinib in Operable Breast Cancer

CLEOPATRA : CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab

D : docétaxel

E : épirubicine

ECD : extra-cellular domain

EGF : epithelial growth factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ELISA : enzyme-linked immunosorbant assay

EMA : European Medicines Agency

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FDA : Food and Drug Administration

FEC : 5Fluoro-Uracile Epirubicine Cyclophosphamide

FISH : fluorescence in situ hybridization

GEFPICS : Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein

GEICAM : Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama.

HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor

HR : Hazard Ratio

IC95% : index de confiance à 95%

IGF1R : Insulin-like Growth Factor-1 Receptor

IHC : Immuno-Histo-Chimie

INCa : Institut National du Cancer

kDa : kiloDalton

LHRH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

MUC4 : Mucin 4

NCCTG : North Central Cancer Treatment Group

NCI : National Cancer Institute

NeoALTTO : Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial

NK : natural killer

NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol

p27KIP1 : Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B

PAL-1 : Phenylalanine Ammonia-Lyase 1

PI3k : PhosphoInositide-3 kinase

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

RA : Récepteur aux androgènes

Raf : Rat Fibrosarcoma virus

Ras : Rat Sarcoma

RCH : Réponse Complète Histologique

RCP : Réunion de Concertation pluridisciplinaire

RE : Récepteur aux œstrogènes

RH : Récepteur Hormonaux

RP : Récepteur à la Progestérone

SSP : Survie Sans Progression

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription

T-DM1 : ado-trastuzumab emtansine

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction générale

Le cancer du sein, cancer le plus fréquent de la femme, est une maladie hétérogène dont les nombreux sous-types présentent des évolutions naturelles et des réponses aux thérapeutiques différentes. Bien que les chimiothérapies cytotoxiques modernes aient permis de réduire la mortalité à 10 ans du cancer du sein d'environ un tiers, un nombre important de patientes reste à risque de rechute et de décès élevé. Le sous-type HER2-positif est considéré comme l'un des plus agressifs mais a été l'objet de nombreux progrès thérapeutiques dans les vingt dernières années, à l'origine d'une nette amélioration du pronostic de cette maladie. Des situations de résistance aux traitements disponibles persistent, d'où le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à augmenter le taux de réponse aux traitements, telles que le double blocage de la voie HER2 par un anticorps monoclonal et un inhibiteur de tyrosine kinase ou par deux anticorps monoclonaux, en situation avancée ou en situation précoce. La détermination de la réponse histologique sur la pièce opératoire après traitement systémique est un des critères permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement en situation néoadjuvante.

L'essai EORTC 10054 LAPATAX s'inscrit dans cette approche d'optimisation du traitement du cancer du sein HER2-positif et évalue dans le cancer du sein localisé l'impact de l'association de l'anticorps monoclonal trastuzumab et de l'inhibiteur de tyrosine kinase lapatinib sur le taux de réponse complète histologique.

L'objectif de cette thèse est de mettre en perspective les résultats de l'essai LAPATAX avec ceux des autres études évaluant le double blocage de la voie HER2 en situation néoadjuvante. Nous présenterons dans un premier temps les caractéristiques spécifiques du cancer du sein HER2-positif et les armes thérapeutiques actuellement disponibles. Dans une deuxième partie, nous développerons, en situation néoadjuvante, les stratégies proposées afin d'augmenter le taux de réponse aux traitements dans le cancer du sein HER2-positif et les situations cliniques particulières. Enfin, nous discuterons des facteurs prédictifs de réponse ou de résistance aux traitements anti-HER2.

1. Cancer du sein : notions générales

1. 1. Le cancer du sein : un enjeu majeur de santé publique

1. 1. 1. Cancer du sein dans le monde et en Europe

Le cancer du sein est le 2^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde (après le cancer du poumon) et le 1^{er} cancer de la femme avec 1,7 million de nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (soit 25% des nouveaux cas de cancers). Il s'agit de la 5^{ème} cause de décès par cancer (522 000 décès dans l'année) dans le monde en 2012 (<http://globocan.iarc.fr>). D'après l'étude rétrospective observationnelle EUROCARE, incluant les données de 10 millions de patients suivis pour tout type de cancer de 2000 à 2008, la survie relative médiane à 5 ans du cancer du sein en Europe est de 81,8% (De Angelis et al., 2014). La survie relative à 5 ans du cancer du sein a augmenté en Europe ces quinze dernières années, passant de 78,4% en 1999-2001 à 82,4% en 2005-2007.

1. 1. 2. Cancer du sein en France

D'après les données de l'Institut National du Cancer (INCa), avec 53 000 nouveaux cas estimés en 2011, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France : il représente de ce fait un enjeu important de santé publique (INCA, 2012). Il est la première cause de décès par cancer chez la femme, avec près de 11 500 décès estimés en 2011 (soit 18,3 % des décès féminins par cancer).

Alors que l'incidence a doublé depuis les années 1980, la mortalité a été stable de 1980 à 1995 avant de décroître à partir de 1995 (Figure 1-1). D'après l'étude EUROCARE, en France, le taux de survie médiane à 5 ans est estimé à 86,1%, il s'agit d'un des taux les plus élevés d'Europe.

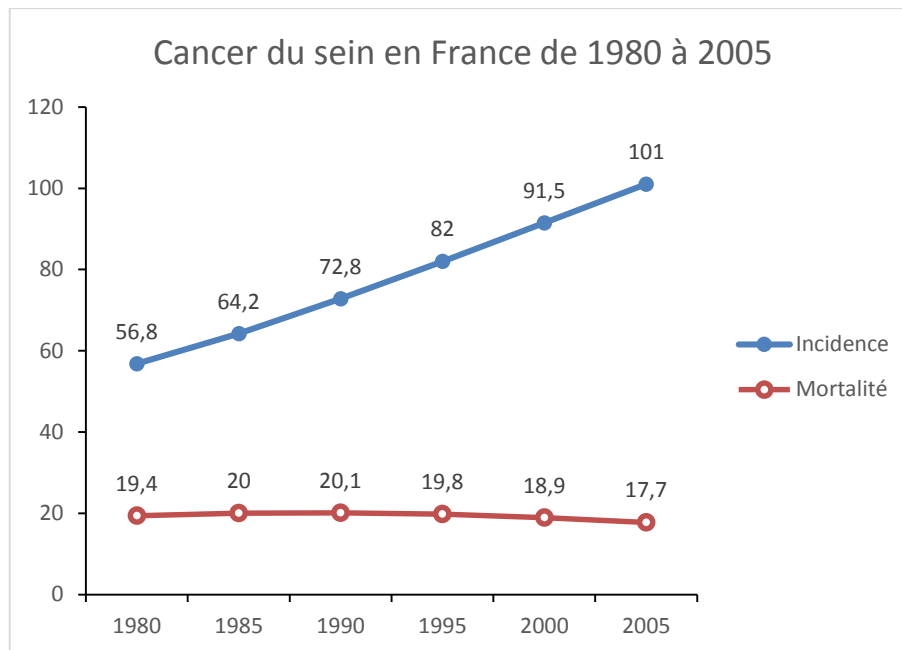


Figure 1-1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France de 1980 à 2005. (INCA 2012, le cancer du sein : état des lieux).

La diminution de la mortalité observée par l'INCa s'explique d'une part par une augmentation de la proportion des cancers découverts à un stade précoce en lien avec le développement des pratiques de dépistage, ce qui expliquerait aussi une partie de l'augmentation importante de l'incidence, d'autre part par les progrès thérapeutiques réalisés depuis le début des années 2000. Ces progrès thérapeutiques incluent l'utilisation de thérapies ciblées, comme le trastuzumab, anticorps monoclonal anti-HER2.

1. 2. Sous-types moléculaires

Les cancers du sein forment un groupe hétérogène, par leur histologie, leur histoire naturelle ou leur réponse aux thérapeutiques. L'analyse des profils d'expression des gènes de tumeurs (par l'analyse du transcriptome sur puces d'expression) décrite pour la première fois par Perou en 2000 a permis de mettre en évidence une hétérogénéité moléculaire en identifiant différents sous-types (clusters) de cancers du sein, caractérisés par des profils d'expression génique spécifiques et des pronostics différents (Perou et al., 2000, Sorlie et al., 2001). Deux groupes principaux ont d'abord été définis en fonction de l'expression ou non des

gènes des récepteurs aux œstrogènes (RE) puis quatre groupes ont été identifiés en comparant le profil d'expression des tumeurs à celui du tissu mammaire normal : luminal (RE+), HER2+, basal-like et normal-like (ce dernier sous-groupe a disparu des classifications suivantes, ce phénotype étant expliqué par un enrichissement de l'échantillon analysé par du tissu mammaire normal). Le sous-groupe luminal a ensuite été subdivisé en deux sous-groupes, luminal A et luminal B en fonction des profils d'expression, notamment de l'expression de gènes liés à la prolifération (Figure 1-2).

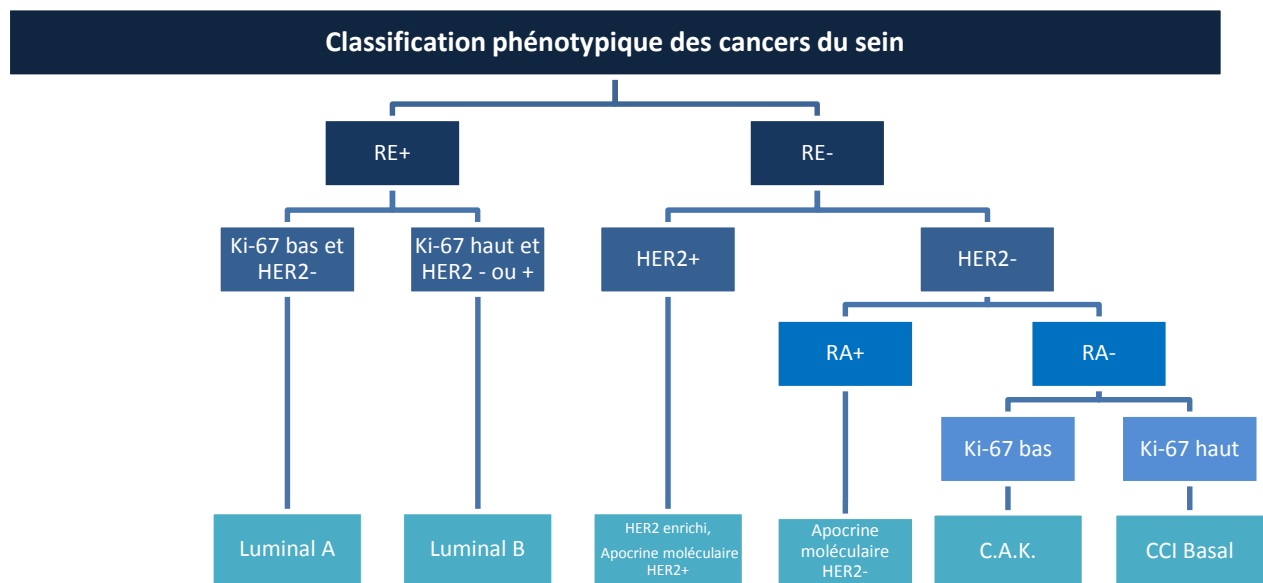


Figure 1-2 : Classification phénotypique des cancers du sein.

RE : récepteur aux œstrogènes, HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; RA: récepteur aux androgènes; CAK: carcinome adénoïde kystique ; CCI: carcinome canalaire infiltrant.

En 2011, une version simplifiée de cette classification a été proposée par les experts du consensus de St-Gallen, permettant de guider l'orientation thérapeutique des patientes (Goldhirsch et al., 2011).

2. Cancers du sein HER2 positifs : de la biologie à la clinique

2. 1. HER 2 et famille HER

Le gène *HER2* (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) défini comme un gène proche du gène *c-erbB1/ EGFR* (Ullrich et al., 1984) a été décrit au début des années 1980 (Semba et al., 1985). Il s'agit de l'homologue humain de l'oncogène *neu* décrit chez le rongeur (Shih et al., 1981), impliqué dans la genèse de tumeurs cérébrales. Le terme *HER2* est employé lorsque l'on parle de ce gène ainsi que de la protéine codée par ce gène chez l'humain; on utilise *neu* pour qualifier son homologue chez le rongeur alors que le terme *erbB2* est utilisé pour faire référence au gène à la fois chez l'humain et chez le rongeur.

Le gène *HER2*, situé sur le chromosome 17q21 (Fukushige et al., 1986), code pour la glycoprotéine membranaire à activité tyrosine kinase HER2 de 185 kDa (Akiyama et al., 1986). Cette protéine appartient à la famille des récepteurs épithéliaux transmembranaires à activité tyrosine kinase, qui comprend trois autres protéines : HER1 (EGFR), HER3 et HER4. La structure de ces quatre récepteurs est similaire, avec un domaine extracellulaire comportant un site de liaison pour un ligand, un domaine transmembranaire permettant l'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire et un domaine intracellulaire comprenant un site d'autophosphorylation riche en résidus tyrosine (Schechter et al., 1984).

À l'état basal, ces protéines sont présentes à la surface de la cellule sous forme inactive. A l'exception d'HER2, elles deviennent actives après contact avec un ligand : après fixation du ligand sur la partie extracellulaire du récepteur, se produit un changement de conformation du récepteur à l'origine de sa dimérisation. Cette dimérisation peut se faire sous forme d'homo- ou d'hétéro-dimère. Il n'est pas connu à ce jour de ligand se fixant sur la partie extracellulaire de HER2, qui est en revanche capable d'auto-dimérisation sans contact avec un ligand et est préférentiellement impliqué dans la formation d'hétéro-dimères avec les trois autres récepteurs de la famille HER. HER2 possède à l'état basal une conformation ouverte, indépendante d'un ligand, qui favorise la formation d'homo ou d'hétéro-dimères. Les hétéro-

dimères comprenant HER2 sont généralement plus fonctionnels que les homo-dimères, notamment l'hétéro-dimère formé par l'association HER2- HER3 (Graus-Porta et al., 1997).

La dimérisation des récepteurs conduit à l'autophosphorylation des résidus tyrosine kinase puis au recrutement de protéines possédant des motifs de reconnaissance pour ces phosphotyrosines et ainsi à l'activation des diverses voies de signalisation comme PI3k-Akt (Burgering and Coffey, 1995) et Ras-Raf-MAPK (Alroy and Yarden, 1997) ainsi que des voies passant par la phospholipase C (Fedi et al., 1994) et la voie STAT.

Lors de l'embryogenèse, ces récepteurs jouent un rôle très important dans le développement du système cardio-vasculaire (HER2 en particulier), du système nerveux (HER3, HER4), de la glande mammaire et des tissus épithéliaux en général (Holbro and Hynes, 2004, Casalini et al., 2004). Chez l'adulte, ces récepteurs restent impliqués dans le fonctionnement normal de ces organes et tissus. Leur fonctionnement est étroitement régulé.

2. 2. Tumorigenèse médiée par HER2

Le rôle des protéines de la famille HER dans la croissance tumorale est décrit depuis les années 1980 dans un grand nombre de tumeurs solides (Ullrich et al., 1984, Downward et al., 1984, Holbro et al., 2003).

La première publication concernant le rôle d'HER2 dans le cancer du sein date de 1987 : l'étude de Slamon avait recherché une altération du gène *HER2/neu* dans 189 tumeurs mammaires primaires : le gène était amplifié de 2 à plus de 20 fois dans 30% des carcinomes canalaux invasifs (Slamon et al., 1987). Une amplification du gène était retrouvée plus fréquemment qu'une mutation (Slamon et al., 1989). Jusqu'à 25-50 copies du gène *HER2* étaient retrouvées dans les cellules de cancer du sein, augmentant jusqu'à 40 à 100 fois l'expression de la protéine HER2 et jusqu'à 2 millions de récepteurs pouvaient être retrouvées à la surface des cellules tumorales (Venter et al., 1987, Kallioniemi et al., 1992).

L'amplification d'HER2 semble être un événement précoce dans la tumorigenèse du cancer du sein : une amplification d'*HER2* est décrite dans environ 50% des carcinomes canauxiaux *in situ* (CCIS) (Liu et al., 1992) (Park et al., 2006) et le statut d'HER2 est maintenu lors de la transformation en maladie invasive et si la maladie évolue vers une atteinte ganglionnaire ou métastatique (Park et al., 2006, Carlsson et al., 2004, Latta et al., 2002, Tsuda et al., 2001). Ces données histologiques sont corroborées par les données issues des études de profils d'expression génique, concluant que le sous-groupe HER2 possède un portrait moléculaire propre, qui est conservé lors de la progression vers une maladie métastatique (Perou et al., 2000, Weigelt et al., 2005).

Le rôle spécifique d'HER2 dans l'oncogenèse chez l'humain a été étudié depuis la fin des années 1980 (Di Fiore et al., 1987, Hudziak et al., 1987, Guy et al., 1992, Chazin et al., 1992), mais les mécanismes de transformation, les voies de signalisation activées ainsi que leur importance relative dans la cancérogenèse sont difficiles à établir avec précision, du fait de la multiplicité des voies mises en jeu.

Les mécanismes de la tumorigenèse médiée par HER2 les mieux étudiés sont les suivants (Tableau 2-1) : tout d'abord, la surexpression d'HER2 a pour résultat l'augmentation du nombre de dimères de récepteurs transmembranaires contenant HER2 : l'augmentation des dimères EGFR-HER2 permet, via un échappement aux mécanismes d'endocytose par lesquels sont éliminés les homo-dimères EGFR-EGFR (Baulida et al., 1996) l'augmentation de l'expression membranaire et de l'activité d'EGFR (Huang et al., 1999, Hendriks et al., 2003, Wang et al., 1999). L'augmentation de la durée et de la puissance du signal induit par ce dimère a pour conséquence l'activation de la voie de signalisation d'aval après stimulation avec les ligands d'EGFR, notamment la voie des MAPkinases et c-jun (Karunagaran et al., 1996), à l'origine d'une augmentation des fonctions de prolifération et d'invasion cellulaire (Lenferink et al., 1998, Waterman et al., 1998).

L'augmentation du nombre d'homo-dimères HER2 perturbe la polarité cellulaire et induit une dérégulation de l'adhésion cellulaire (Muthuswamy et al., 2001).

HER3 est un partenaire important de la transformation induite par HER2 (Holbro et al., 2003, Alimandi et al., 1995). On retrouve une augmentation de l'expression d'HER3 dans les tumeurs humaines surexprimant HER2 (Siegel et al., 1999). Le mécanisme oncogénique principal du complexe HER2-HER3 est l'activation de la voie PI3k/Akt/mTOR (Figure 2-1). L'activation d'Akt entraîne une phosphorylation de la protéine p27 et une inhibition de son transfert nucléaire ; elle prévient ainsi l'inhibition de la prolifération par p27. Un nombre important de données cliniques et précliniques concordent au sujet de la fréquence de l'activation d'Akt dans les tumeurs HER2 positives (Amundadottir and Leder, 1998, Zhou et al., 2004, Tokunaga et al., 2006). Akt a un rôle central dans la tumorigenèse, se situant au croisement de différentes voies de signalisation, qui régulent des fonctions particulièrement importantes pour la cellule cancéreuse, telles que la prolifération et la survie cellulaire, la contrôle de la taille cellulaire, le métabolisme du glucose, la transition épithélio-mésenchymateuse, l'invasion cellulaire, la stabilité génomique et l'angiogenèse (Testa and Bellacosa, 2001).

Par ailleurs, la protéine transmembranaire HER2 de 185 kDa peut faire l'objet d'un clivage protéolytique à la surface cellulaire à l'origine du relargage d'un fragment ECD (*extracellular domain*) et de la persistance au niveau de la cellule d'un fragment de 95 kDa contenant les domaines transmembranaires et cytoplasmiques, appelé p95HER2 (Pupa et al., 1993, Christianson et al., 1998). Il a été montré que ce fragment p95HER2 avait une activité kinase *in vitro* (Christianson et al., 1998, Segatto et al., 1988), et pourrait ainsi être constitutivement activé avec augmentation *in vivo* du potentiel de transformation cellulaire.

La surexpression d'HER2 est aussi à l'origine d'une augmentation du très rare transcrit Δ HER2 (isoforme de la protéine HER2) qui possède une fonction ligand-indépendante d'activation des voies de signalisation d'aval et augmente le potentiel de transformation de la cellule (Siegel et al., 1999, Kwong and Hung, 1998).

D'autres mécanismes semblent jouer un rôle secondaire, comme l'augmentation des Src kinases (Belsches-Jablonski et al., 2001) ou la mise en jeu de mécanismes de dérégulation

du cycle cellulaire, via l'activation des facteurs de transcription E2F (Andrechek, 2013, Timms et al., 2002).

Des études précliniques et cliniques ont aussi mis en évidence une intrication des voies de signalisation HER2 et de l'angiogenèse (Klos et al., 2006), notamment via la surexpression de VEGF (Konecny et al., 2004).

Cible	Mécanisme de la tumorigenèse médiée par HER2	Mécanisme d'action du trastuzumab	Mécanisme de résistance au trastuzumab
Homo-dimères HER2	Augmentation nombre homo-dimères : - perturbation polarité cellulaire - dérégulation adhésion cellulaire	Liaison à HER2 via partie extracellulaire : pas de dimérisation	Modification interaction récepteur HER2- trastuzumab : - épitope masqué par protéine MUC4 ou CD44 - mutation gène <i>HER2</i>
Hétéro-dimères HER2-HER1	Augmentation hétérodimères : - activation voie MAPK - augmentation c-jun → augmentation prolifération et invasion cellulaire	- Liaison à HER2 via partie extracellulaire : pas de dimérisation - Augmentation localisation membranaire de PTEN : inhibition voie MAPK	- Modification interaction récepteur HER2- trastuzumab : - épitope masqué par protéine MUC4 ou CD44 - mutation gène <i>HER2</i> - Surexpression ligands: TGF α , EGF, Heregulin : activation voies de signalisation d'aval
Hétéro-dimères HER2-HER3	Augmentation hétéro-dimères : - activation voie PI3k/Akt → contrôle prolifération, survie, invasion cellulaire et fonctions métaboliques - phosphorylation et inactivation protéine p27 : activation facteurs de transcription → dérégulation cycle cellulaire	- Liaison à HER2 via partie extracellulaire : pas de dimérisation - Augmentation localisation membranaire de PTEN : inhibition voie PI3k/Akt - Induction de la protéine p27KIP1 : inhibition de CDK2 → arrêt du cycle cellulaire	- Surexpression récepteurs: activation voies de signalisation d'aval - Réactivation voies de signalisations MAPK ou PI3k/Akt via perte de PTEN ou mutation PI3k ou Akt - Activation voies de signalisation parallèles : récepteurs hormonaux, IGF1R
p95HER2	Clivage protéine HER2 : - formation p95HER2 : activité kinase constitutive → augmentation potentiel de transformation	Inhibition clivage domaine extra-membranaire HER2 et formation protéine p95HER2	Hyperexpression p95HER2 : formation d'hétérodimères p95HER2-HER3 avec activation voies de signalisation d'aval
ΔHER2 : transcrit alternatif de la protéine HER2	Augmentation transcrit Δ HER2: activation ligand-indépendante voies de signalisation : → augmentation potentiel de transformation	-	-
Immunité	-	Structure IgG1Fc du trastuzumab : - portion Fc reconnue par cellules immunitaires (cellules NK) : destruction cellules cibles (ADCC)	Polymorphismes récepteurs Fc γ R1IIa des cellules NK : baisse affinité des récepteurs pour portion Fc du trastuzumab : diminution ADCC
Angiogenèse	Intrication voies de signalisation angiogenèse et HER2 (via surexpression VEGF)	- Inhibition facteurs pro-angiogéniques (VEGF, TGF α , angiopoietin, PAL-1) - Diminution diamètre, volume et perméabilité des vaisseaux sanguins	Activation voies alternatives de l'angiogenèse

Tableau 2-1 : Mécanismes de la tumorigenèse médiée par HER2, mécanismes d'action et de résistance au trastuzumab.

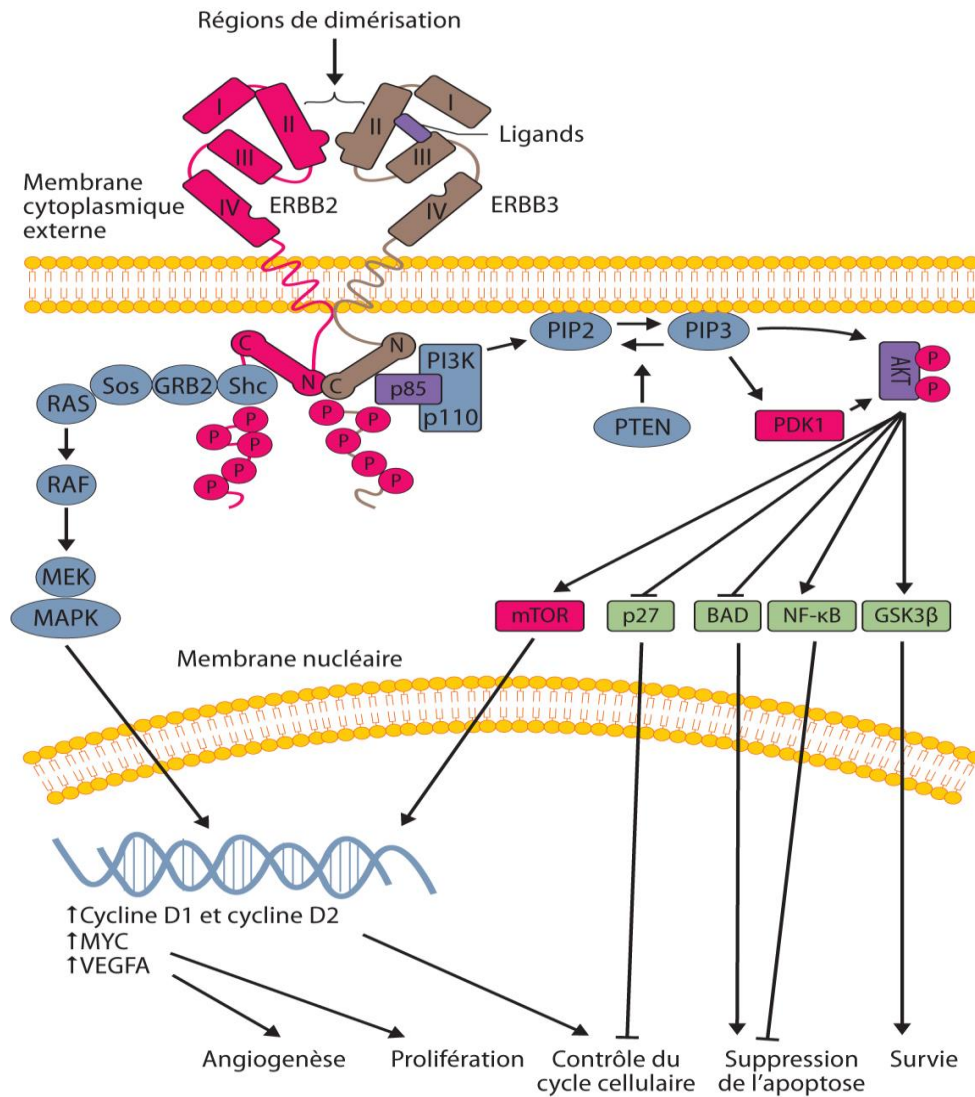


Figure 2-1 : Voies de signalisation en aval des récepteurs HER2 et HER3.

La compréhension des mécanismes par lesquels HER2 est impliqué dans l'oncogenèse est fondamentale, permettant d'identifier les potentielles cibles thérapeutiques et de comprendre le fonctionnement des thérapies ciblées.

2. 3. Définition en pratique clinique du statut HER2+

L'avènement des thérapies ciblées anti-HER2 a rendu indispensable l'identification des tumeurs surexprimant le récepteur HER2 ou présentant une amplification de ce gène par

l'utilisation d'un test diagnostique reproductible. Les deux techniques les plus évaluées sont la recherche de la surexpression de la protéine par immuno-histo-chimie (IHC) ou la recherche de l'amplification du gène par l'utilisation de l'hybridation *in situ* - *fluorescence in situ hybridization* (FISH)-, ces deux techniques étant adaptées à une utilisation en routine sur échantillons tumoraux frais ou archivés, inclus en paraffine. Le Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS) a proposé des algorithmes pour le diagnostic des tumeurs HER2-positives (Penault-Llorca et al., 2014).

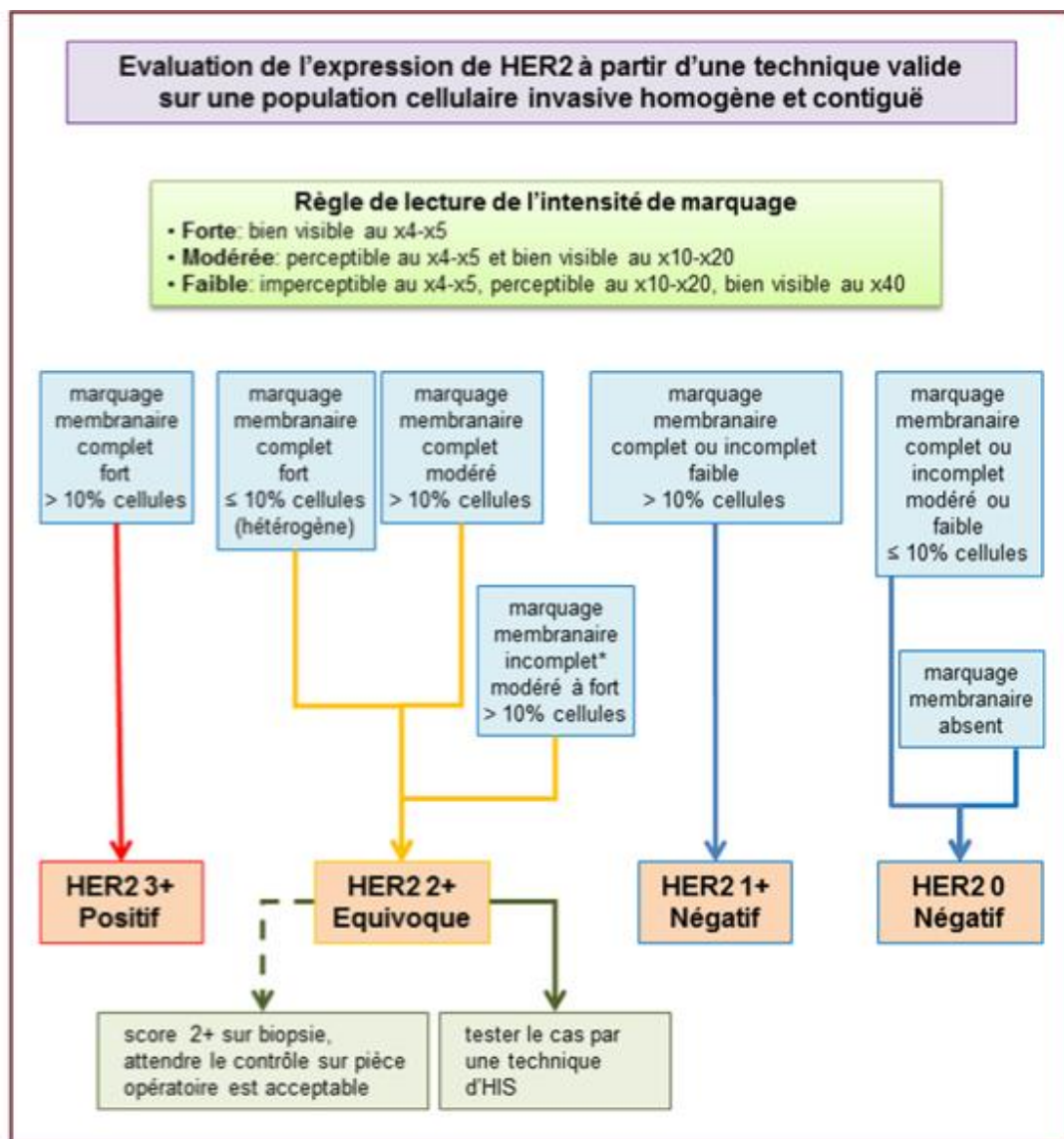


Figure 2-2 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon le GEFPICS.

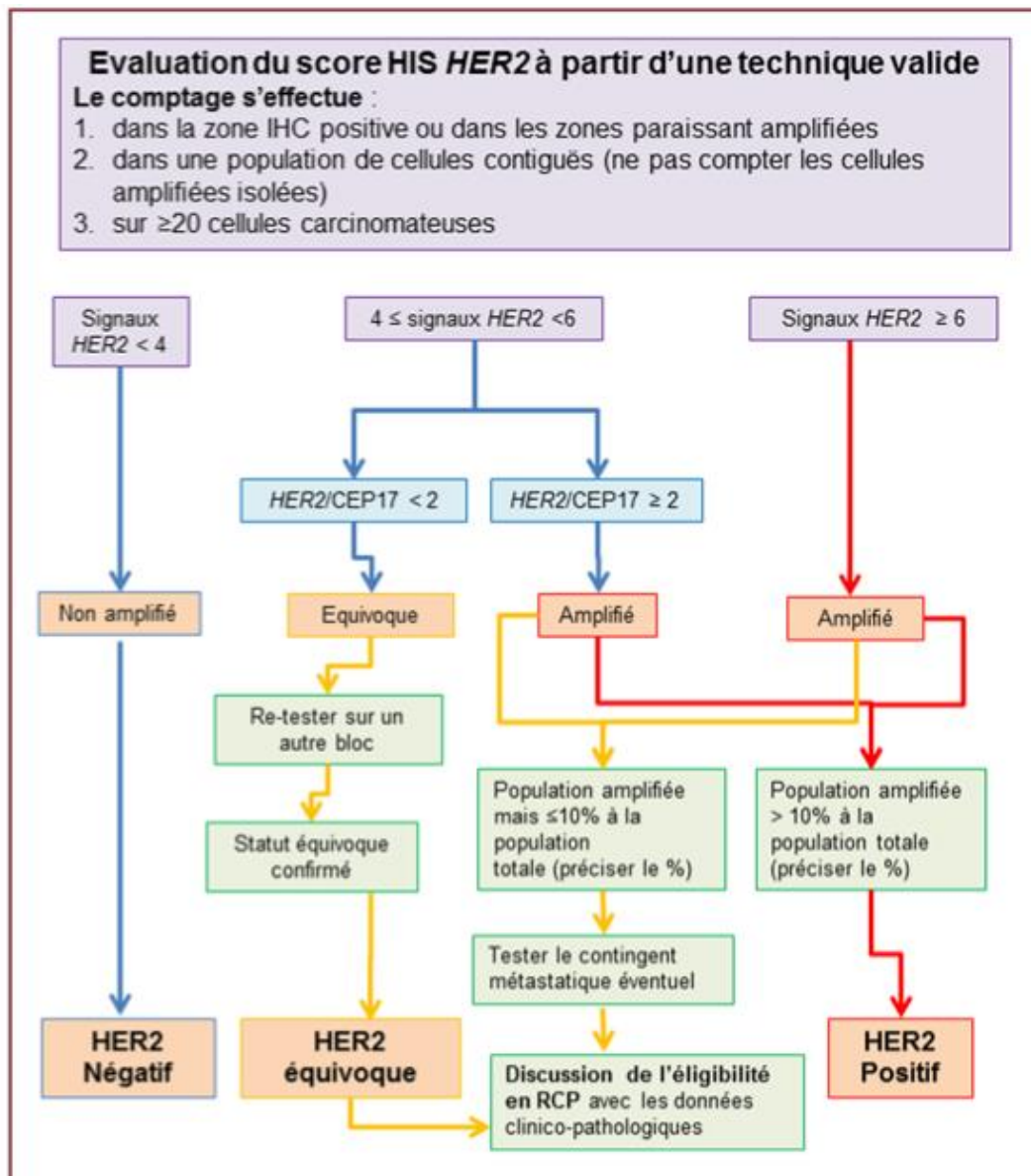


Figure 2-3 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut *HER2* en FISH selon le GEPICIS.

Les recommandations américaines de l'ASCO et CAP (*College of American Pathologists*) proposent aussi de déterminer le statut d'*HER2* d'abord en IHC puis en FISH si le statut IHC est 2+ selon les algorithmes suivants (Wolff et al., 2013):

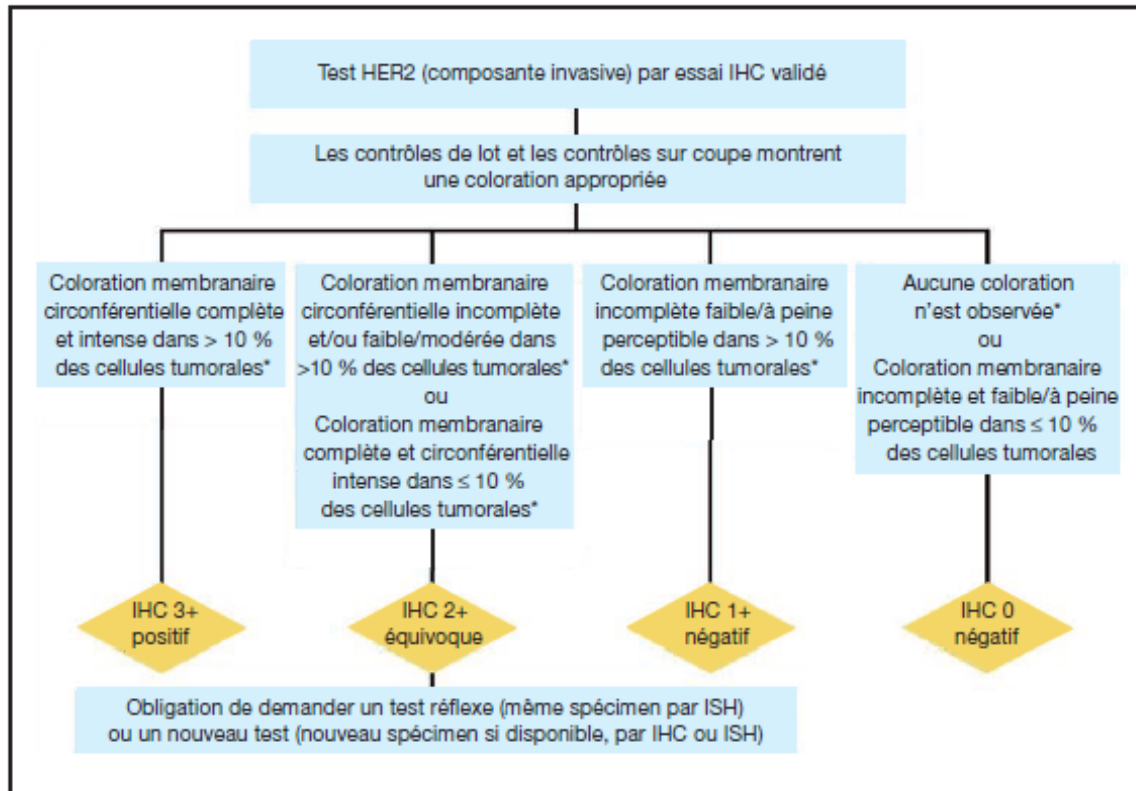


Figure 2-4 : Algorithme pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon l'ASCO/ CAP.

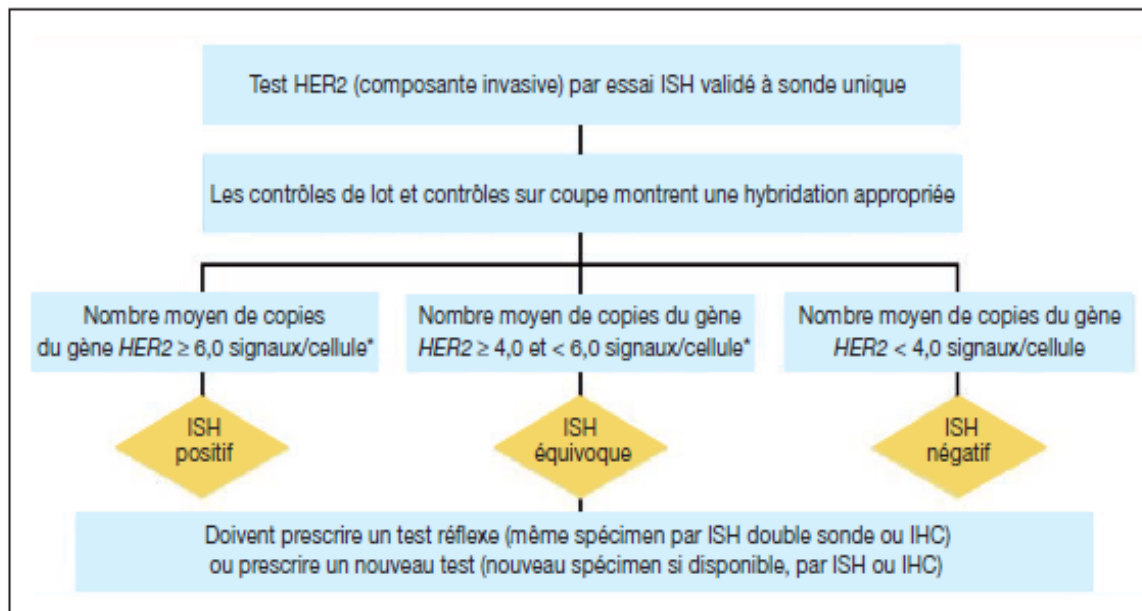


Figure 2-5 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ selon l'ASCO/ CAP

2. 4. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques

2. 4. 1. Epidémiologie

Les cancers du sein HER2-positifs représentent environ 15% de l'ensemble des cancers du sein : dans une étude américaine portant sur plus de 50 000 patientes suivies pour un cancer du sein, 10,3% de l'ensemble des patientes présentaient un cancer luminal B HER2-positif et 4,6% des patientes présentaient un cancer HER2-positif non luminal (Howlader et al., 2014). Une étude allemande portant sur plus de 8500 patientes suivies de 2000 à 2009 retrouvait une positivité d'HER2 dans 15 à 19% de la totalité des patientes (Holleczek et al., 2013).

2. 4. 2. Caractéristiques cliniques et histologiques

Différentes études ont été menées afin de déterminer si les caractéristiques cliniques des tumeurs HER2-positives étaient différentes de celles des tumeurs HER2-négatives : une étude italienne a étudié 1928 tumeurs mammaires primitives: les 438 tumeurs HER2-positives présentaient plus souvent une taille supérieure à 2cm, un grade III, un nombre important de mitoses, une infiltration lymphoïde, une négativité des récepteurs à la progestérone et concernaient plus fréquemment des femmes en préménopause (Menard et al., 2002). Le nombre de tumeurs présentant une atteinte ganglionnaire était similaire dans les deux groupes, mais les tumeurs HER2-positives présentaient plus fréquemment une atteinte de plus de trois ganglions.

2. 4. 3. Données pronostiques

La valeur pronostique péjorative de l'amplification d'HER2 a été décrite dès les premières séries : Slamon et al. avaient mis en évidence une différence de temps jusqu'à rechute et de survie globale en défaveur du groupe présentant une amplification de HER2 (Slamon et al., 1987). Cette différence était significative après ajustement sur les autres facteurs pronostiques connus et la valeur pronostique de l'amplification d'HER2 était supérieure à celle du statut hormonal ou du statut ganglionnaire. Ces données ont été

confirmées dans d'autres séries (Slamon et al., 1989, Seshadri et al., 1993). Une différence de pronostic en fonction du degré d'amplification d'HER2 a été mise en évidence dans l'étude de Slamon (Slamon et al., 1989).

Une revue publiée en 2003 évaluant 81 études soit un total de 27 161 patientes confirmait la valeur pronostique péjorative de l'amplification de HER2 dans la plupart des études publiées (Ross et al., 2003). Cette différence de pronostic entre les tumeurs HER2-positives et HER2-négatives est particulièrement significative pour les tumeurs présentant des récepteurs aux œstrogènes positifs et une atteinte ganglionnaire (Menard et al., 2002, Purdie et al., 2010).

L'histoire naturelle et l'évolution défavorable décrites précédemment des tumeurs présentant une amplification d'HER2 a été totalement modifiée depuis l'avènement des thérapies ciblées anti-HER2, décrites *infra* : une étude publiée en 2010, portant sur 2091 patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2-négatif (1782 patientes) ou HER2-positif (309 patientes) n'ayant pas reçu de thérapie anti-HER2 en adjuvant et ayant (9,1% de l'ensemble des patientes) ou n'ayant pas (5,6% de l'ensemble des patientes) reçu un traitement par trastuzumab en phase métastatique, a permis de mettre en évidence ces différences de pronostic. La survie à un an des patientes présentant un cancer du sein HER2-négatif était de 75,1%, celle des patientes avec un cancer HER2-positif traité par trastuzumab était de 86,6% et celle des patientes avec un cancer HER2-positif n'ayant pas reçu de trastuzumab était de 70,2%. En analyse multivariée, les patientes avec un cancer HER2-positif ayant reçu du trastuzumab avaient une réduction du risque de décès de 44% en comparaison des patientes ayant une maladie HER2-négative, permettant aux auteurs de conclure en une amélioration du pronostic chez les patients HER2 positives traitées par anti HER2, en comparaison des patientes HER2-négatives (Dawood et al., 2010).

2. 5. Traitement des cancers du sein HER2-positif

Le ciblage des récepteurs cellulaires transmembranaires impliqués dans la croissance cellulaire a été une des stratégies thérapeutiques les plus fructueuses dans les deux dernières

décennies en oncologie médicale. L'inhibition de ces protéines par des anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes extracellulaires a permis une avancée majeure dans la prise en charge thérapeutique des cancers.

L'objectif de cette approche ciblée est de bloquer spécifiquement une voie de signalisation. Le succès de ce blocage ciblé est d'autant plus important que le rôle du récepteur ciblé est prépondérant dans la tumorigenèse de ce cancer. On appelle addiction oncogénique la dépendance de la cellule tumorale vis-à-vis des modifications générées par l'oncogène de prolifération, de survie et d'invasion cellulaire : le cancer du sein HER2-positif est un exemple de l'addiction oncogénique.

2. 5. 1. Trastuzumab

2. 5. 1. 1. Mécanismes d'action et développement préclinique

Depuis la fin des années 1980, plusieurs études ont montré que des anticorps monoclonaux ciblant HER2 pouvaient permettre d'inhiber la croissance des cellules tumorales surexprimant HER2 (Hudziak et al., 1989, McKenzie et al., 1989, Hancock et al., 1991, Harwerth et al., 1993).

Le trastuzumab, forme humanisée d'anticorps monoclonal ciblant le sous-domaine 4 du récepteur HER2, agit d'abord au niveau extracellulaire (tableau 2-1): cette molécule possède une structure IgG1 Fc. Les cellules effectrices de l'immunité, en particulier les cellules NK (*natural killer*) reconnaissent la portion Fc lorsque le trastuzumab est lié à HER2, et sont recrutées pour détruire les cellules ciblées (Lazar et al., 2006). Ce processus est appelé *antibody-dependant cellular cytotoxicity* (ADCC) (Carter et al., 1992, Clynes et al., 2000, Arnould et al., 2006, Gennari et al., 2004). Le trastuzumab possède d'autres propriétés immunologiques, résumées dans une revue de la littérature publiée en 2014 (Bianchini and Gianni, 2014) : il induit une activation indirecte du système immunitaire via une interconnexion des voies de l'immunité avec les cellules dendritiques et les cellules NK, il stimule la production de cytokines immunomodulatrices (interférons de type 1 et 2) et induit

une présentation croisée d'antigènes tumoraux ce qui mène au déclenchement d'une réponse adaptative immune spécifique (réponse des lymphocytes T spécifique des antigènes tumoraux).

D'autre part, le trastuzumab joue un rôle dans l'inhibition des mécanismes de survie cellulaire via une augmentation de la localisation membranaire de *Phosphatase and TENsin homolog* (PTEN), inhibiteur de la voie PI3k/Akt et de la voie des MAPk, ainsi que via une diminution de la résistance à l'apoptose (Asanuma et al., 2005, Nagata et al., 2004, Henson et al., 2006). Un arrêt du cycle cellulaire via l'inhibition de *cycline-dependent kinase 2* (CDK2) par l'induction de la protéine *Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B* (p27KIP1) est également retrouvé (Le et al., 2003).

Le trastuzumab inhibe aussi le clivage du domaine extramembranaire d'HER2 (Molina et al., 2002) et ainsi la formation de la forme tronquée de la protéine, p95HER2, constitutivement active.

Le trastuzumab inhibe l'angiogenèse induite par la tumeur, via l'inhibition de facteurs pro-angiogéniques : VEGF, TGF α , angiopoietin, Phenylalanine Ammonia-Lyase 1 -PAL-1 (Izumi et al., 2002).

Enfin, le trastuzumab interagit de façon additive ou synergique avec certains agents cytotoxiques, notamment les sels de platines et les taxanes ou avec la radiothérapie, via l'inhibition de la réparation des dommages à l'ADN induits par ces thérapies (Merlin et al., 2002, Pegram et al., 2004).

Le développement clinique du trastuzumab a débuté à la fin des années 1990, d'abord en situation avancée puis rapidement en situation précoce.

2. 5. 1. 2. En situation métastatique

Deux études de phase II utilisant le trastuzumab en monothérapie en situation métastatique ont été menées avec un schéma hebdomadaire (4 mg/kg en dose de charge puis 2 mg/kg toutes les semaines ou 8 mg/kg en dose de charge puis 4 mg/kg toutes les semaines) (Cobleigh et al., 1999, Vogel et al., 2002) et une étude avec un schéma toutes les 3 semaines (8 mg/kg en dose de charge puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines) (Baselga et al., 2005). Ces études retrouvaient des taux de réponses de 15 à 26 %, des durées médianes de réponse de 8-9 mois, de temps jusqu'à progression autour de 3 mois et de survie de 24 mois en première ligne. Il ne semblait pas y avoir de différence de résultats entre les différents schémas d'administration.

Plusieurs études associant le trastuzumab à différents agents cytotoxiques ont ensuite été publiées, nous ne détaillerons que l'étude de Slamon (Slamon et al., 2001) : il s'agit d'une étude de phase III randomisant 469 patientes entre un bras standard chimiothérapie seule (doxorubicine et cyclophosphamide ou paclitaxel) et un bras expérimental chimiothérapie (selon les mêmes modalités) associée à trastuzumab. Les critères de jugement principaux étaient le temps jusqu'à progression ainsi que la survenue d'effets indésirables. Le trastuzumab en association à la chimiothérapie améliorait significativement le temps jusqu'à progression (médiane : 7,4 mois dans le bras trastuzumab versus 4,6 mois dans le bras standard), le taux de réponse (50% versus 32%), la durée de réponse (médiane : 9,1 mois versus 6,1 mois) et la durée de survie globale (25,1 contre 20,3 mois). L'effet indésirable le plus important était une altération de la fonction cardiaque, retrouvée chez 27% des patientes ayant reçu à la fois du trastuzumab et des anthracyclines, 13% des patientes ayant reçu trastuzumab et paclitaxel, 8% des patientes traitées par anthracyclines sans trastuzumab et 1% des patientes n'ayant reçu que du paclitaxel. Cette étude a permis l'enregistrement du trastuzumab en situation métastatique par la FDA en septembre 1998 et l'obtention d'une AMM en Europe en août 2000.

2. 5. 1. 3. En situation adjuvante

Plusieurs études cliniques de phase III ont évalué l'efficacité et la tolérance du trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein surexprimant HER2.

L'étude Hera (Piccart-Gebhart et al., 2005, Gianni et al., 2011) menée au niveau international (à l'exception des États-Unis) est l'étude d'enregistrement de trastuzumab en situation adjuvante en Europe. Il s'agit d'une étude ouverte de phase III randomisant 5081 patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, présentant une surexpression ou une amplification du gène HER2, en trois groupes : pas de trastuzumab, trastuzumab pendant 1 an ou trastuzumab pendant 2 ans, après chirurgie et après un traitement standard de chimiothérapie adjuvante avec ou sans radiothérapie. Le critère de jugement principal était la survie sans maladie. Une analyse intermédiaire après 347 événements a mis en évidence une différence statistiquement significative de survie sans maladie entre le bras trastuzumab 1 an et le bras sans trastuzumab (127 événements versus 220 événements, HR= 0,54 IC 95% : 0,43-0,67; P<0,0001). Une augmentation significative de la survie globale a été retrouvée après 2 ans de suivi (Smith et al., 2007).

Les études américaines du *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) N9831 et *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol* (NSABP) B-31 sponsorisées par le *National Cancer Institute* (NCI) (Romond et al., 2005, Perez et al., 2014), l'étude internationale *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG) 006 (Slamon et al., 2011) et une étude finlandaise (FinHer) (Joensuu et al., 2006) ont toutes confirmé l'avantage en survie sans maladie et en survie globale apporté par le trastuzumab.

Les bénéfices décrits avec le trastuzumab ont été observés dans tous les sous-groupes définis selon les paramètres cliniques habituels. La réduction du risque annuel de récurrence était similaire dans le groupe avec ou sans surexpression des récepteurs hormonaux.

Une méta-analyse publiée en 2012 portait sur 11 911 patientes incluses dans huit essais en situation précoce (adjuvant et néoadjuvant), traitées par trastuzumab et/ou

chimiothérapie standard. Cette méta-analyse retrouvait une amélioration significative de la survie globale (HR 0.66; 95%CI 0,57 - 0,77, $P < 0.00001$) et de la survie sans progression (HR 0.60; 95% CI 0.50 - 0.71, $P < 0.00001$) en faveur du trastuzumab. Cette étude retrouvait aussi une augmentation de la toxicité cardiaque chez les patientes traitées avec du trastuzumab (RR 5.11; 90% CI 3,00- 8,72, $P < 0.00001$) (Moja et al., 2012). Cette toxicité cardiaque était le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.

Le bénéfice lié à l'ajout du trastuzumab était retrouvé que ce dernier soit administré en même temps que les taxanes, après la chimiothérapie ou avec un protocole sans anthracyclines (Moja et al., 2012, Pinto et al., 2013). Un seul essai comparait schéma concomitant versus schéma séquentiel et retrouvait une supériorité non statistiquement significative du schéma concomitant (Perez et al., 2011).

D'après ces essais, la balance bénéfice-risque est clairement en faveur du trastuzumab en situation adjuvante chez les patientes présentant une tumeur à haut risque de rechute sans pathologie cardiaque associée. Dans les autres cas, la balance bénéfice-risque doit être évaluée par le clinicien, dans un processus de décision partagée. Pour les tumeurs de moins de 3 cm, un essai multicentrique monobras ayant inclus 406 patientes avec des tumeurs HER2-positives traitées par paclitaxel et trastuzumab sans anthracyclines retrouvait un taux de survie sans maladie invasive à 3 ans de 98,7%. Le taux d'insuffisance cardiaque symptomatique de 0,5%, le taux de baisse de la FEVG asymptomatique était de 3,2% et le taux de neuropathie de grade 3 de 3,2% (Tolaney et al., 2015). Un traitement adjuvant sans anthracyclines est donc une option en cas de petite tumeur.

Concernant la durée de traitement, dans l'étude HERA, la comparaison entre les bras trastuzumab 1 et 2 ans n'a pas permis de montrer de supériorité en survie du bras 2 ans, alors que la toxicité cardiaque (événements non ou peu symptomatiques mais pas toxicité sévère) était augmentée dans ce bras (Goldhirsch et al., 2013a). L'étude PHARE qui évaluait 6 vs 12 mois de trastuzumab n'a permis de mettre en évidence une non-infériorité du bras 6 mois (Pivot et al., 2013). Le risque de survenue d'une toxicité cardiaque était supérieur dans le bras

1 an. Les résultats d'autres essais comparant 1 an versus 6 mois ou 3 mois sont actuellement en attente.

2. 5. 1. 4. Résistance au trastuzumab

L'existence de résistances *de novo* dans le cancer du sein métastatique traité par trastuzumab est observée dans environ 40 à 50% des cas (Marty et al., 2005, Slamon et al., 2011, Slamon et al., 2001) et toutes les patientes en situation métastatique avec une réponse initiale deviennent résistantes sous traitement. En situation néoadjuvante, 20 à 45% des patientes avec un cancer du sein HER2-positif traité par trastuzumab présentent une rechute dans les cinq ans après la fin du traitement initial (Gianni et al., 2014, Untch et al., 2011).

Les mécanismes de résistance les mieux connus sont résumés sur la Figure 2-6 et le Tableau 2-1 (ci-dessus).

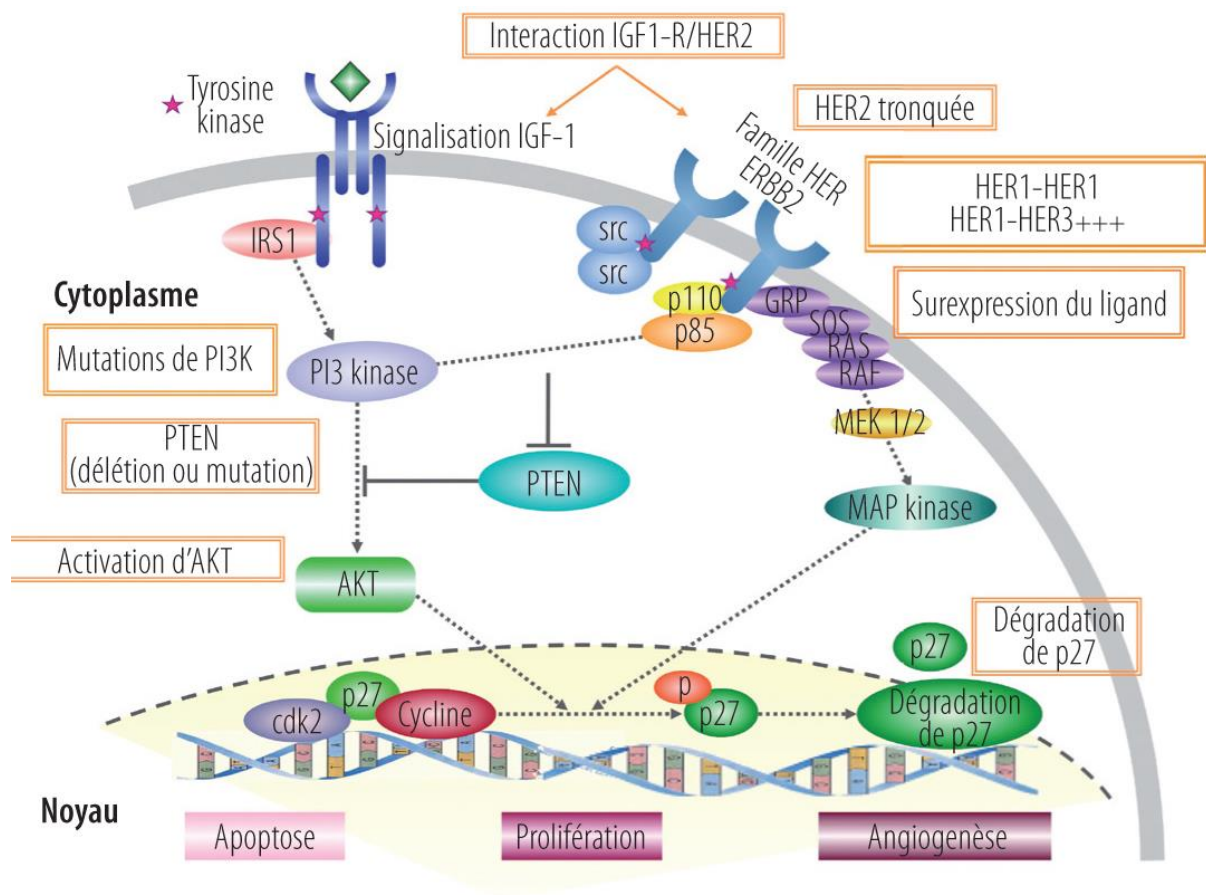


Figure 2-6 : Mécanismes de résistance au trastuzumab.

Ces mécanismes de résistance sont d'une part liés à une modification des interactions récepteur-trastuzumab :

- soit par le complexe sialomucine-MUC4 surexprimé dans certaines tumeurs mammaires agressives, ce complexe peut se lier au récepteur, moduler la phosphorylation de HER2 et ainsi empêcher l'action du trastuzumab en masquant son récepteur, comme cela a été montré dans des modèles précliniques et des lignées cellulaires (Nagy et al., 2005, Price-Schiavi et al., 2002, Palyi-Krekk et al., 2007) ;

- une autre protéine, CD44 peut être impliquée dans le blocage de l'accès au récepteur (Ghatak et al., 2002). CD44 peut se lier à l'acide hyaluronique, et activer la voie PI3K/Akt. Dans

des modèles précliniques, il a été montré que l'inhibition de CD44 résultait en une inhibition de la croissance cellulaire médiée par la voie PI3K/Akt.

- la liaison anticorps-récepteur peut aussi être altérée par l'expression de formes tronquées de la protéine HER2 p95HER2 ne présentant plus l'épitope reconnu par le trastuzumab. Dans des lignées cellulaires tumorales résistantes au trastuzumab, la survie et la croissance cellulaires peuvent être médiées par les hétérodimères p95HER2-HER3 (Scaltriti et al., 2007). Il a été décrit un plus mauvais pronostic chez les patientes présentant une surexpression de p95HER2 (Scaltriti et al., 2007, Molina et al., 2002).

Des mutations du gène HER2 peuvent aussi être à l'origine de modifications de l'interaction trastuzumab-récepteur.

Ensuite, peut se produire une anomalie au niveau des voies de signalisation d'aval : PTEN est un gène suppresseur de tumeur qui inhibe l'activation de PI3K. Des mutations à l'origine de la perte de PTEN peuvent conduire à l'activation de la voie de PI3K et stimuler ainsi la tumorigenèse. L'activité anti-tumorale du trastuzumab semble liée à l'activation de PTEN dans certaines lignées cellulaires (Berns et al., 2007, Nagata et al., 2004). Dans une étude du trastuzumab dans des tumeurs HER2 positives localement évoluées, une perte de PTEN était associée à une diminution de la réponse au traitement (Dave et al., 2011). De la même manière, des mutations de PI3K (observées dans 22% des cas de cancers du sein HER2-positifs) ou d'Akt (plus rares) peuvent entraîner une activation de cette voie de signalisation indépendamment de l'inhibition de HER2 (Saal et al., 2005).

Les voies de signalisation en aval d'HER2 sont multiples et complexes et forment un réseau où il existe des redondances et où les différentes voies entrant en jeu dans la régulation de la croissance et la survie cellulaire s'entrecroisent. Ainsi, de nombreux mécanismes peuvent permettre de contourner l'inhibition d'HER2, rendant alors les cellules résistantes au trastuzumab. La surexpression des autres récepteurs de la famille HER ou des ligands correspondants à ces récepteurs peut, via l'activation de voies de signalisation parallèles conduire à des résistances au trastuzumab, car le trastuzumab n'empêche pas la formation

d'hétéro dimères entre HER2 et d'autres membres de la famille HER : des études *in vitro* sur des lignées cellulaires ont montré l'existence d'une association entre la surexpression de EGFR et la sensibilité de ces lignées au trastuzumab (Diermeier et al., 2005). D'autres études ont retrouvé une valeur pronostique de la surexpression d'HER3 (Robinson et al., 2006). HER2 interagit aussi avec d'autres récepteurs membranaires, comme IGF1R, qui peut aussi activer la voie de PI3K (Lu et al., 2001); enfin, l'activation de la voie des récepteurs aux œstrogènes peut être un mécanisme de résistance au trastuzumab : en effet, l'activation de la voie HER2 a pour conséquence une régulation négative des récepteurs aux œstrogènes et inversement, l'inhibition d'HER2 peut conduire à une augmentation de l'activité de transcription des récepteurs aux œstrogènes, ce qui peut être un mécanisme d'échappement aux traitements anti-HER2 (Sabnis et al., 2009).

Un autre mécanisme de résistance peut être une altération de l'ADCC. Comme cela a été mentionné précédemment, l'action du trastuzumab passe aussi par l'activation de la voie de l'ADCC, favorisant la réponse immunologique. Lorsque l'ADCC est altérée, via l'existence de polymorphismes au niveau des récepteurs reconnaissant la portion Fc du trastuzumab, les mécanismes immunologiques induits par le trastuzumab sont modifiés (Yoshida et al., 2012).

Du fait de l'existence de ces différents mécanismes de résistance au trastuzumab, de nouvelles molécules ont été développées à partir du milieu des années 2000. Parmi ces différentes molécules, le lapatinib, le pertuzumab et le T-DM1 sont celles disposant d'une AMM en France.

2. 5. 2. Lapatinib

2. 5. 2. 1. Mécanismes d'action et développement préclinique

Le lapatinib (GW-572016; Glaxo-SmithKline, Research Triangle Park, NC) fait partie des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant les récepteurs de la famille HER, parmi lesquels on trouve aussi gefitinib ou erlotinib. Ces petites molécules administrées par voie orale sont de la classe des 4-anilinoquinazoline mais ont des mécanismes d'action et des cibles différentes : gefitinib

et erlotinib sont des inhibiteurs d'HER1 (Wakeling et al., 2002, Moyer et al., 1997) et lapatinib est un inhibiteur des récepteurs HER1 et HER2. Cette molécule se lie de manière réversible au site intra-cytoplasmique de liaison à l'adénosine-tri-phosphate (ATP) du récepteur tyrosine kinase, empêchant ainsi la phosphorylation et l'activation du récepteur. Ceci bloque les voies de signalisation d'aval, Ras/Raf MAPkinase, PI3k/Akt, ce qui conduit à l'apoptose et à l'arrêt de la croissance cellulaire (Xia et al., 2002, Xia et al., 2005).

Scaltriti a montré dans une étude préclinique que le lapatinib était efficace sur les lignées cellulaires exprimant le récepteur HER2 tronqué, p95HER2 (Scaltriti et al., 2007).

Il a aussi été montré que cette molécule inhibait la croissance cellulaire des lignées tumorales HER2 positives par la diminution de la phosphorylation des récepteurs HER1 et HER2 (Xia et al., 2002, Wood et al., 2004) et cela était retrouvé *in vivo*, où la molécule inhibait EGFR, HER2, Erk1/2 and Akt dans des xénogreffes de tumeurs mammaires humaines ; par ailleurs, l'association du trastuzumab et du lapatinib permettait une activité synergique, l'association de molécules ciblant le domaine extracellulaire de HER2 et le domaine intracellulaire d'HER2 était plus efficace que les deux molécules prises individuellement (Konecny et al., 2006). L'inhibition de la phosphorylation du récepteur HER2 par le lapatinib prévient l'ubiquitination du récepteur et entraîne une accumulation importante de récepteurs HER2 inactifs à la surface de la cellule ; alors que le trastuzumab est à l'origine de la régulation négative et de la destruction des récepteurs HER2. L'association du trastuzumab et du lapatinib augmente la destruction cellulaire par l'ADCC induite par le trastuzumab du fait de l'augmentation du nombre de récepteurs HER2 à la surface de la cellule (Scaltriti et al., 2009, Maruyama et al., 2011).

Des études *in vitro* avec le lapatinib ont montré que la réponse à la molécule n'était pas affectée par le statut de PTEN (Xia et al., 2007). De la même manière, le lapatinib permettrait de contourner un autre mécanisme de résistance au trastuzumab, l'activation de la voie d'IGF1R, en inhibant aussi cette voie de signalisation (Nahta et al., 2007).

2. 5. 2. 2. En situation métastatique

L'étude de Geyer, de phase III a permis l'enregistrement de la molécule en situation de cancer du sein métastatique ou localement évolué après progression sous chimiothérapie et trastuzumab. Cette étude randomisait 399 patientes entre un bras capécitabine 2500 mg/m² de J1 à J14 de cycles de 21 jours et un bras capécitabine à la posologie de 2000 mg/m² selon le même schéma associée à lapatinib 1250 mg par jour administré en continu. Le critère de jugement principal était le temps jusqu'à progression. L'analyse intermédiaire retrouvait une différence statistiquement significative entre les deux bras, en faveur du bras contenant le lapatinib, avec 49 événements dans le bras lapatinib-capécitabine et 72 événements dans le bras capécitabine seule. Le temps jusqu'à progression médian était de 8,4 mois dans le bras combinaison contre 4,4 mois dans le bras capécitabine seule (Geyer et al., 2006).

L'association du trastuzumab et du lapatinib a été évaluée dans une étude de phase III dans des cancers du sein métastatiques lourdement prétraités ayant progressé sous trastuzumab : pour les 296 patientes évaluées, l'association du lapatinib au trastuzumab permettait une amélioration de la SSP par rapport au lapatinib seul (HR : 0.73; IC95%, 0.57-0.93; p= 0.008) (Blackwell et al., 2010). Une amélioration de la survie globale dans le groupe associant les deux thérapies ciblées a été rapportée ultérieurement : la médiane de survie était augmentée de 4,5 mois (Blackwell et al., 2012).

L'étude de phase III MA.31 randomisait 652 patientes présentant un cancer HER2-positif en première ligne métastatique, entre un bras lapatinib associé à une chimiothérapie basée sur des taxanes (bras expérimental) et un bras trastuzumab associé au même protocole de chimiothérapie (bras standard). On retrouvait une diminution statistiquement significative de la SSP dans le bras expérimental par rapport au bras standard (9,3 mois versus 11,3 mois) ; les résultats de survie globale étaient aussi en faveur du bras trastuzumab. La toxicité était plus importante dans le bras lapatinib, principalement rash cutané et diarrhées (Gelmon et al., 2015). Ces résultats ont conduit à l'arrêt de l'essai et à l'absence d'AMM pour le lapatinib dans le cancer du sein métastatique en dehors des situations de résistance au trastuzumab.

Il n'existe pas d'essais en situation métastatique ayant comparé la combinaison trastuzumab et lapatinib à trastuzumab seul.

2. 5. 2. 3. En situation adjuvante

L'essai de phase III multicentrique ALTTO a randomisé près de 6300 patientes entre un bras trastuzumab, un bras lapatinib et deux bras d'association des deux molécules en schéma séquentiel ou en combinaison en situation adjuvante. Le critère de jugement principal était la survie sans progression ; les résultats ont été présentés à l'ASCO 2014 : le traitement séquentiel par trastuzumab suivi de lapatinib avait une efficacité comparable à celle du trastuzumab seul (HR= 0,93 ; IC 97,5% : 0,76-1,13; non-infériorité $p=0,044$); le traitement concomitant par trastuzumab et lapatinib présentait une supériorité numérique (HR= 0,84 ; 97,5% CI : 0,70-1,02; $p=0,048$), mais puisqu'il y avait deux bras expérimentaux, le niveau requis ($p= 2,5\%$) pour conclure à une différence statistiquement significative avec le bras trastuzumab seul n'a pas été atteint, ce qui ne permettait pas aux auteurs de conclure en une supériorité du bras double-blocage.

L'effet de l'association trastuzumab-lapatinib était plus important dans le groupe RH-. On retrouvait plus d'interruption de traitement chez les patientes traitées par lapatinib (seules 60 à 78% des patientes des bras contenant lapatinib ont pu recevoir au moins 85% de la dose). La toxicité de tout grade et de grade 3 ou 4 (en particulier diarrhées) était plus importante lorsque du lapatinib était administré. On ne retrouvait pas de différences de toxicité cardiaque dans les différents bras (Piccart-Gebhart, 2014). Le nombre d'événements pris en compte dans le critère de jugement principal était nettement inférieur à ce qui avait été anticipé, potentiellement à cause du nombre important de tumeurs RH+ et du faible taux d'atteinte ganglionnaire dans la population de l'étude.

En dehors du lapatinib, deux autres molécules anti-HER2 visant à contourner les mécanismes de résistance au trastuzumab ont été développées initialement en situation avancée puis en situation précoce, il s'agit du pertuzumab et du T-DM1.

2. 5. 3. Pertuzumab

2. 5. 3. 1. Mécanismes d'action et développement préclinique

Le pertuzumab appartient à la famille des anticorps monoclonaux murins humanisés de type IgG1 ; cette molécule est dirigée contre le récepteur HER2 : le pertuzumab se fixe à un épitope de HER2 localisé sur un sous-domaine extracellulaire (sous-domaine II) qui est impliqué dans le processus de dimérisation. L'épitope-cible diffère de celui ciblé par le trastuzumab (situé sur le sous-domaine IV). Ainsi, la spécificité du pertuzumab réside dans sa capacité à inhiber la dimérisation de HER2 avec les autres récepteurs HER (Agus et al., 2002), en particulier avec HER3 : la proportion d'hétérodimères HER2-HER3 est donc diminuée et ainsi les voies de signalisation d'aval sont moins activées. Il a été montré in vitro que cette inhibition de la dimérisation de HER2 par le pertuzumab permettait d'inhiber la croissance tumorale (Agus et al., 2002). A l'instar du trastuzumab, le pertuzumab active la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) (Diessner et al., 2013).

Des études précliniques ont montré une synergie entre le trastuzumab et le pertuzumab sur des cellules de cancer du sein surexprimant HER2 (Nahta et al., 2004) ainsi que sur les xénogreffes de tumeurs mammaires humaines HER2-positives (Scheuer et al., 2009).

2. 5. 3. 2. En situation métastatique

En situation métastatique, l'étude CLEOPATRA (*Clinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab*) a permis l'enregistrement par la FDA et par l'EMA (*European Medicines Agency*) du pertuzumab en association au docétaxel et au trastuzumab dans les cancers HER2-positifs en 1^{ère} ligne : il s'agissait d'une étude de phase III qui randomisait 808 patientes en première ligne métastatique entre un bras trastuzumab associé à docétaxel (bras standard) et un bras trastuzumab associé à pertuzumab et docétaxel (bras expérimental). La SSP médiane (critère de jugement principal) était de 12,4 mois dans le bras standard versus 18,5 mois dans le bras expérimental (HR= 0,62 [95% CI, 0,51-0,75]; P < 0,001) (Baselga et al., 2012b). La survie

globale était statistiquement supérieure dans le bras expérimental par rapport au bras standard (la médiane de survie était de 37,6 mois dans le bras standard et non atteinte dans le bras expérimental) (Swain et al., 2013). Il n'y avait de différences concernant la cardiotoxicité mais les auteurs rapportaient un taux supérieur de neutropénies fébriles et de diarrhées de grade 3-4 dans le bras contenant le pertuzumab.

2. 5. 3. 3. En situation adjuvante

Ces résultats positifs ont conduit à effectuer en situation adjuvante une étude de phase III (ClinicalTrials.gov, numéro NCT01358877). Il s'agit de l'essai APHINITY, essai randomisé, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ajout du pertuzumab à une chimiothérapie adjuvante standard (contenant ou non des anthracyclines) associée au trastuzumab, chez des patientes ayant un cancer du sein primitif HER2-positif. 4800 patients ont été recrutés, l'essai est actuellement fermé aux inclusions. Le critère de jugement principal est la SSP. Les premières données concernant cet essai seront a priori disponibles courant 2017 et pourraient, si les résultats s'avéraient positifs, faire de l'association trastuzumab-pertuzumab en association à une chimiothérapie le nouveau standard de traitement adjuvant dans le cancer du sein HER2-positif.

2. 5. 4. T-DM1

2. 5. 4. 1. Mécanismes d'action et développement préclinique

Le T-DM1 (ado-trastuzumab emtansine ; Genentech, South San Francisco, CA) est un immunoconjugué cytotoxique (ADC : *antibody-drug conjugate*). Il se compose du trastuzumab et d'un agent cytotoxique anti-microtubule, le DM1. Les deux composés sont reliés par liaison covalente par l'intermédiaire d'un agent de liaison stable thioéther MCC. La molécule associe donc les propriétés thérapeutiques du trastuzumab avec l'activité cytotoxique du DM1 (Lewis Phillips et al., 2008). Le T-DM1 se lie au récepteur HER2 et est internalisé puis subit une dégradation lysosomale qui a pour résultat un relargage intracellulaire des catabolites cytotoxiques du DM1. La liaison de DM1 aux microtubules conduit à un arrêt du cycle

cellulaire. *In vitro*, T-DM1 inhibe aussi les voies de signalisation d'aval d'HER2 et joue un rôle dans la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) (Erickson et al., 2012, Oroudjev et al., 2010, Junttila et al., 2011).

2. 5. 4. 2. En situation métastatique

L'étude de phase III ayant permis l'enregistrement du T-DM1 dans les cancers du sein HER2 positifs métastatiques en situation de résistance au trastuzumab est l'essai EMILIA (Verma et al., 2012). Cet essai a randomisé 991 patientes préalablement traitées par trastuzumab et taxanes entre un bras T-DM1 et un bras lapatinib en association à capécitabine. Le critère de jugement principal était composite et associait la SSP, le taux de réponse objective et la toxicité. La médiane de SSP était de 9,6 mois dans le bras T-DM1 contre 6,4 mois dans le bras lapatinib-capécitabine (HR= 0,65 ; IC95 0,55-0,77 ; $p<0,001$) et la médiane de survie globale lors de la deuxième analyse intermédiaire planifiée franchissait la limite conduisant à l'arrêt de l'étude pour efficacité : la médiane de survie globale était de 30,9 mois dans le bras T-DM1 contre 25,1 mois dans le bras lapatinib-capécitabine (HR : 0,68, IC95 : 0,55-0,85 ; $p<0,001$). L'ensemble des résultats concernant les critères de jugement secondaires était en faveur du bras T-DM1. La survenue d'effets indésirables de grade 3 ou 4 était supérieure dans le bras lapatinib-capécitabine (57% vs 41%). Les effets indésirables les plus fréquents avec le T-DM1 étaient une thrombopénie (28% des patientes) et une cytolysé hépatique (22%). Les données de cet essai clinique ont conduit à un enregistrement par le FDA en 2013 du T-DM1 en monothérapie chez des patientes présentant un cancer du sein HER2 positif métastatique préalablement traitées par trastuzumab et taxanes.

Une autre étude de phase III multicentrique, TH3RESA, évaluait le T-DM1 contre un traitement au choix de l'investigateur en 3^{ème} ligne, en situation métastatique de résistance au trastuzumab et au lapatinib ainsi qu'à une taxane. Le co-critère de jugement principal associait la survie sans progression et la survie globale. 602 patientes ont été incluses. La survie sans progression était supérieure dans le bras T-DM1 et il y avait une tendance à l'amélioration de la survie globale, malgré un cross-over important. La toxicité était inférieure

dans le bras T-DM1. Ces résultats confortent ceux de l'étude EMILIA et l'indication du T-DM1 en situation métastatique de résistance au trastuzumab (Krop et al., 2014).

Suite aux résultats positifs d'un essai de phase II évaluant le T-DM1 en 1ère ligne métastatique en comparaison à l'association trastuzumab et taxanes, qui retrouvait une amélioration de la SSP avec un profil de toxicité plus favorable dans le bras T-DM1 (Hurvitz et al., 2013), l'essai MARIANNE a été développé : cette étude a randomisé 1095 patientes présentant un cancer du sein localement évolué non opérable ou métastatique en 1ère ligne de traitement entre un bras T-DM1, un bras associant T-DM1 et pertuzumab et un bras standard trastuzumab-taxanes. Le critère de jugement principal était la SSP, testée d'abord en analyse de non-infériorité puis si une non-infériorité était obtenue, en analyse de supériorité. Les deux comparaisons indépendantes prévues étaient T-DM1 versus trastuzumab-taxanes et T-DM1-pertuzumab versus trastuzumab-taxanes. Les deux bras expérimentaux ont montré une non-infériorité par rapport au bras standard mais n'ont pas démontré leur supériorité. La survie globale était similaire dans les différents bras de traitement. On notait une meilleure tolérance du traitement dans les bras contenant le T-DM1 que dans le bras taxanes-trastuzumab (Ellis, 2015).

Les résultats de cette étude, mis en perspective avec ceux de l'étude CLEOPATRA, ne sont pas en faveur de l'utilisation du T-DM1 dans le cancer du sein HER2-positif en première ligne métastatique.

2. 5. 4. 3. En situation adjuvante

On ne dispose actuellement pas de données concernant T-DM1 en situation adjuvante ; différentes études sont en cours, en particulier l'essai en situation post-néoadjuvante KATHERINE (détaillé ultérieurement ; NCT01772472). L'essai de phase III en situation adjuvante KAITLIN randomise T-DM1 en association à pertuzumab versus trastuzumab en association à pertuzumab et une taxane après un traitement néoadjuvant par anthracyclines chez des patientes présentant un cancer du sein HER2-positif opéré à haut risque de rechute. Le critère de jugement principal est la survie sans maladie invasive

(NCT01966471). Suite aux résultats de l'étude MARIANNE, la poursuite des inclusions dans l'essai est actuellement en discussion, le bras expérimental ayant peu de chances d'être supérieur au bras de référence.

Les recommandations concernant le schéma, la dose et la durée d'administration sont mises à jour régulièrement, la dernière version de l'ASCO concernant les cancers du sein HER2-positifs à des stades avancés date de juillet 2014 : une thérapie anti-HER2 est recommandée chez les patientes présentant une tumeur HER2 positive en situation avancée, à l'exception des patientes présentant une insuffisance cardiaque. Trastuzumab, pertuzumab et taxanes sont recommandées en 1^{ère} ligne. Un traitement par T-DM1 est recommandé en 2^{ème} ligne. La durée optimale du traitement par chimiothérapie est d'au moins 4 à 6 mois ou jusqu'à progression, si la toxicité est acceptable. Le traitement par anti-HER2 peut être poursuivi jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Pour les patientes présentant une surexpression des récepteurs hormonaux peuvent être proposés : soit un traitement standard de 1^{ère} ligne, soit, pour des patientes sélectionnées, un traitement par hormonothérapie associée à une thérapie anti-HER2, soit une hormonothérapie seule (Giordano et al., 2014).

En situation adjuvante, seul le trastuzumab a une AMM, concomitamment pour la phase initiale à une chimiothérapie à base de taxanes, avec des anthracyclines administrées de manière séquentielle, la durée totale du traitement par trastuzumab étant de 1 an (Senkus et al., 2013b). Le consensus d'experts de St Gallen en 2015 est en faveur d'un traitement systémique associant anthracyclines, taxanes et trastuzumab à partir des stades pT1c (les anthracyclines pouvant se discuter pour les stades pT1c) et d'un traitement associant taxanes et trastuzumab pour les stades pT1b. Aucun traitement systémique n'est requis pour les tumeurs pT1a N0 (Coates et al., 2015).

3. Traitement néoadjuvant

Avant de décrire spécifiquement les thérapies administrées en situation néoadjuvante dans les tumeurs HER2 positives, nous procéderons à un bref rappel à propos de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein indépendamment du sous-type moléculaire.

3. 1. Indépendamment du sous-type moléculaire

3. 1. 1. Généralités: historique, objectifs

La chimiothérapie néoadjuvante, traitement systémique administré avant la réalisation de la chirurgie, était au début de son développement réservée aux formes de cancers du sein inflammatoires (Jaiyesimi et al., 1992, Chevallier et al., 1995, Viens et al., 1999) ou non opérables d'emblée (Hortobagyi et al., 1988, Jacquillat et al., 1990, De Lena et al., 1981) puis son utilisation a été étendue aux formes opérables d'emblée (Bonadonna et al., 1998).

Les principaux objectifs de la chimiothérapie néoadjuvante sont:

1. de rendre opérable une tumeur qui ne l'était pas ;
2. dans d'autres cas, de procéder à une chirurgie conservatrice alors qu'une mastectomie était initialement prévue ;
3. de réduire les taux de rechute locorégionale ou à distance (au même titre que la chimiothérapie adjuvante). Plusieurs études randomisées ont comparé l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante et de la chimiothérapie adjuvante sur la survie sans rechute. Ces études ont conclu que le bénéfice sur la survie de la chimiothérapie néoadjuvante était similaire à celui de la chimiothérapie adjuvante (Semiglazov et al., 1994, Makris et al., 1998, Fisher et al., 1998, Mauriac et al., 1999, Broet et al., 1999, van der Hage et al., 2001).

Ces différentes études ont fait l'objet d'une méta-analyse portant sur plus de 4000 patientes. Cette méta-analyse objectivait une augmentation du taux de chirurgie mammaire conservatrice. L'effet sur la survie sans métastases et sur la survie globale était identique avec la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante (Mauri et al., 2005).

Ceci a été confirmé par des essais plus récents, où la question du protocole de chimiothérapie le plus efficace a été posée. L'ajout des taxanes à un traitement par anthracyclines et cyclophosphamide a permis d'augmenter le taux de réponse clinique et le taux de réponse complète histologique au niveau tumoral et ganglionnaire (Bear et al., 2003, Rastogi et al., 2008). Actuellement, les recommandations européennes en situation néoadjuvante préconisent d'utiliser des taxanes et des anthracyclines. La durée de traitement recommandée est de six à huit cycles (Senkus et al., 2013a, 2013).

3. 1. 2. La réponse complète histologique

3. 1. 2. 1. Définition

L'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante permet aussi d'analyser *in vivo* la réponse d'une tumeur à un traitement. La sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie peut être évaluée par la réponse histologique sur la pièce opératoire.

Différentes définitions de la réponse complète histologique (RCH) sont utilisées dans les essais cliniques ; les trois définitions les plus fréquemment retrouvées sont :

- L'absence de cancer invasif au niveau de la glande mammaire, quel que soit le statut de cancer in situ et quel que soit le statut ganglionnaire (ypT0/is) ; cette définition était celle proposée par le NSABP en 2002 (Fisher et al., 2002) et a été fréquemment utilisée comme critère de jugement principal dans les essais cliniques

- L'absence de cancer invasif et de cancer in situ au niveau de la glande mammaire et du curage axillaire (ypT0 ypN0), définition dont l'association avec la survie a été montrée par le groupe allemand (von Minckwitz et al., 2012) ;
- L'absence de cancer invasif au niveau de la glande mammaire et du curage axillaire, quel que soit le statut de cancer in situ (ypT0/is ypN0).

Dans une méta-analyse de la FDA portant sur 12 essais internationaux de chimiothérapie néoadjuvante avec un suivi médian d'au moins 3 ans, représentant un total de 11 955 patientes tous types histologiques confondus, Cortazar *et al.* ont établi que la définition ypT0/is ypN0 était la mieux corrélée à la survie sans événement et à la survie globale (Cortazar et al., 2014).

3. 1. 2. 2. Réponse complète histologique: facteur prédictif de survie?

Trois études principales ont évalué l'impact de la réponse complète histologique sur la survie (Cortazar et al., 2014, von Minckwitz et al., 2012, Bonnefoi et al., 2014b).

Dans la méta-analyse de Cortazar et dans l'étude de phase III de l'EORTC 10994/BIG 1-00, tous sous-groupes confondus, le taux de RCH définie comme ypT0/is ypN0 était de 18%. Ce taux était de 19,4% dans l'étude allemande de Von Minckwitz et al. La fréquence de survenue de RCH était faible dans le sous-groupe luminal A (7,5 à 8,9% selon les études), intermédiaire dans le sous-type luminal B-HER2 négatif (15 à 16,2%) et plus haut dans les sous-groupes luminal B-HER2 positif (22,2 à 32,3%), triple-négatif (31,2 à 35,8%) et HER2-non luminal (36,4 à 51%- chez les patientes ayant reçu du trastuzumab-).

Quel que soit le sous-type moléculaire, les patientes dont la tumeur est en RCH est après chimiothérapie néoadjuvante avaient une survie sans rechute et une survie globale prolongées par rapport aux patientes dont la tumeur n'est pas en RCH.

D'après la méta-analyse de la FDA, cette corrélation entre réponse complète histologique et survie à long-terme était particulièrement marquée dans les sous-types

agressifs : la réduction du risque de décès lorsqu'une RCH est obtenue était de 84% dans les cancers triple-négatifs, de 71 et 92% dans le sous-groupe des tumeurs HER2-positives non luminales respectivement avec et sans trastuzumab et de 71% pour les tumeurs luminales-HER2-négatives. Dans l'étude allemande, la survenue d'une RCH n'avait pas d'impact sur la survie dans le sous-groupe luminal A et luminal B-HER2 positif. L'impact pronostique de la RCH était en revanche important dans les sous-groupes luminal B-HER2 négatif, HER2 positif-non luminal et triple négatif. L'étude de l'EORTC, qui évaluait les interactions entre les effets de la RCH, du bras de traitement, du sous-type moléculaire et du statut de TP53 sur la survie n'a pas retrouvé de différence concernant l'impact pronostique de la RCH en fonction du sous-type histologique.

3. 1. 2. 3. Utilisation de la RCH en tant que marqueur de substitution de l'efficacité du traitement dans les études randomisées

Historiquement, dans le cancer du sein aux stades dits "précoces" (M0), les nouvelles molécules de chimiothérapie (par exemple les taxanes (Martin et al., 2005) sont évaluées en situation adjuvante dans le cadre d'études de phase III de grands effectifs avec un suivi prolongé ayant comme critère de jugement principal la survie sans maladie ou la survie globale. Les résultats de ces études sont ensuite évalués par la FDA aux Etats-Unis ou l'EMA en Europe qui autorisent ou non la commercialisation des molécules ayant montré un gain en survie sans maladie ou en survie globale. L'inconvénient de cette approche est son coût et le temps avant la mise sur le marché de nouvelles molécules efficaces.

Plus récemment dans les essais randomisés en situation néoadjuvante, la RCH a été fréquemment utilisée comme critère de jugement principal. Cette stratégie présente l'avantage de nécessiter des essais cliniques moins longs, et ainsi de faire potentiellement bénéficier plus précocement un plus grand nombre de patientes de molécules innovantes. Il existe aussi des inconvénients comme celui d'exposer ces patientes en situation potentiellement curative à d'éventuelles toxicités mal évaluées et à des incertitudes concernant l'amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale apportée par ces molécules.

La FDA a publié en 2014 un document permettant selon certaines conditions l'utilisation de la RCH comme critère de jugement principal des essais cliniques dans le cancer du sein en situation néoadjuvante avec possibilité d'un enregistrement conditionnel (FDA, 2014). La RCH pourrait selon ces recommandations publiées par la FDA être utilisée comme critère de jugement principal pour permettre l'enregistrement rapide de nouvelles molécules dans le cadre :

- d'essais randomisés contrôlés,
- ayant comme objectif de démontrer une supériorité de la nouvelle molécule,
- utilisant un design « *add-on* », où la nouvelle molécule est ajoutée au traitement standard, contre placebo et en double aveugle lorsque cela est réalisable
- sous réserve de la réalisation d'essais cliniques confirmatoires, ayant pour objectif de vérifier et de confirmer le bénéfice clinique (en survie sans maladie ou en survie globale) lié à la nouvelle molécule.

Par ailleurs les recommandations de la FDA stipulent que ces essais cliniques néoadjuvants portant sur des molécules pour lesquels on ne dispose que de peu de données de toxicité devraient inclure de manière préférentielle des patientes à haut risque de rechute.

Ainsi, la FDA a autorisé la mise sur le marché du pertuzumab, anticorps monoclonal inhibiteur de la dimérisation d'HER2, sur la base des résultats d'un essai randomisé en néoadjuvant qui utilisait la réponse histologique complète comme critère de jugement principal (Amiri-Kordestani et al., 2014, Prowell and Pazdur, 2012). Cette autorisation s'applique uniquement à l'administration de pertuzumab en néoadjuvant. Elle ne s'applique pas au traitement par pertuzumab en adjuvant qui fait l'objet d'une étude de phase III, citée précédemment, dont les résultats sont attendus en 2017. A noter que si cette étude est négative, l'autorisation de mise sur le marché du pertuzumab en néo-adjuvant sera probablement suspendue.

La RCH est cependant un critère de substitution imparfait puisque 10 à 15% des patientes chez qui une RCH est obtenue présentent néanmoins une rechute métastatique et 50% des patientes qui ne sont pas en RCH ne rechutent pas (Cortazar et al., 2014). Une étude annexe de l'étude de phase III EORTC 10994/BIG1-00 évaluait les facteurs prédictifs de rechute en cas de RCH : 283 patientes ont été évaluées, toutes en RCH après chimiothérapie néoadjuvante : 14,1% de ces patientes ont présenté une rechute, locorégionale dans un tiers des cas et à distance dans deux tiers des cas. La taille tumorale initiale (T3 vs. T1-T2) était le seul facteur prédictif de rechute à distance retrouvé dans cette étude (Fei et al., 2015).

Afin d'évaluer la pertinence de l'utilisation de la RCH comme marqueur substitutif de survie sans événement ou de survie globale à l'échelle des essais cliniques, la méta-analyse de Cortazar a utilisé un modèle de régression linéaire sur une échelle logarithmique, permettant de quantifier l'association entre l'effet du traitement sur la RCH (présenté en *odds ratio* –OR–) et la survie sans événement ou survie globale (présenté en *Hazard Ratio* –HR–). A l'échelle des essais, l'association entre une augmentation de fréquence de la RCH (augmentation de l'OR) et l'effet du traitement sur la survie sans événement ou la survie globale (diminution du HR) était nulle. L'analyse dans les différents sous-types moléculaires n'a pas non plus montré de corrélation entre augmentation de la fréquence de RCH et effet du traitement sur la survie, probablement en partie du fait de l'hétérogénéité des tumeurs incluses dans les études, répondant différemment aux traitements proposés, notamment lorsqu'il s'agit de thérapies ciblées.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de la méta-régression de 29 études randomisées prospectives qui évaluait spécifiquement la place de la RCH après chimiothérapie néoadjuvante avec ou sans trastuzumab comme marqueur de substitution de la survie globale et de la survie sans maladie. Cette étude portant sur 29 essais soit 59 bras et 30 comparaisons pour un total de 14 641 patientes, tous sous-types confondus, ne retrouvait qu'une faible association entre effet du traitement sur la RCH et effet du traitement sur la survie (Berruti et al., 2014). Ces résultats ne soutiennent pas l'utilisation de la RCH comme marqueur de substitution de la survie dans l'ensemble de la population des patientes traitées par

chimiothérapie néoadjuvante. L'hétérogénéité des types tumoraux et des traitements pris en compte est ici encore une explication proposée pour expliquer ces résultats.

Comme cela sera discuté dans la partie 3.2 concernant les tumeurs HER2-positives, l'utilisation de traitements ciblant HER2 permettent une augmentation significative de la RCH en comparaison de la chimiothérapie seule. L'association entre cette augmentation du taux de RCH et l'effet des traitements sur la survie sera discutée ultérieurement.

3. 2. Dans le sous-type HER2-positif : du simple au double blocage

3. 2. 1. Trastuzumab

Le premier essai randomisé ayant montré l'augmentation du taux de RCH liée à l'utilisation de trastuzumab dans le cancer du sein HER2-positif en situation néoadjuvante a été publié en 2005. Cette étude comparait l'utilisation séquentielle de 4 cycles de paclitaxel suivis de 4 cycles de FEC75 avec ou sans trastuzumab. L'étude devait initialement inclure 164 patientes mais a été arrêtée prématurément (après l'inclusion de 42 patientes) en raison de la différence statistiquement et cliniquement significative des taux de réponse histologique complète entre le groupe recevant du trastuzumab et le groupe n'en recevant pas : pour les 19 patientes traitées sans trastuzumab, on retrouvait un taux de réponse complète histologique de 25 %, alors que le taux de réponse complète histologique était de 65 % pour les 23 patientes traitées avec trastuzumab (Buzdar et al., 2005).

L'étude ayant permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du trastuzumab en situation néoadjuvante est l'étude NOAH (Gianni et al., 2010). Cette étude de phase III randomisée, ouverte, évaluait l'efficacité et la tolérance du trastuzumab associé à une chimiothérapie (basée sur anthracyclines et taxanes) néoadjuvante -le trastuzumab étant poursuivi en monothérapie en adjuvant- versus cette même chimiothérapie administrée uniquement en phase néoadjuvante et sans trastuzumab, chez 235 patientes atteintes d'un cancer du sein non prétraité, localement avancé ou inflammatoire surexprimant HER2. Le critère de jugement principal était la survie sans événements. La proportion de patientes

ayant présenté un événement (rechute, progression de la maladie ou décès) était inférieure dans le groupe traité par trastuzumab : la survie sans événement à 3 ans était de 71% dans le groupe trastuzumab versus 56% dans le groupe sans trastuzumab. Les résultats à long terme de cette étude ont confirmé un maintien du bénéfice en survie sans événements à 5 ans et l'obtention d'une réponse complète histologique était associée de manière statistiquement significative à la survie sans événements dans le bras trastuzumab (Gianni et al., 2014).

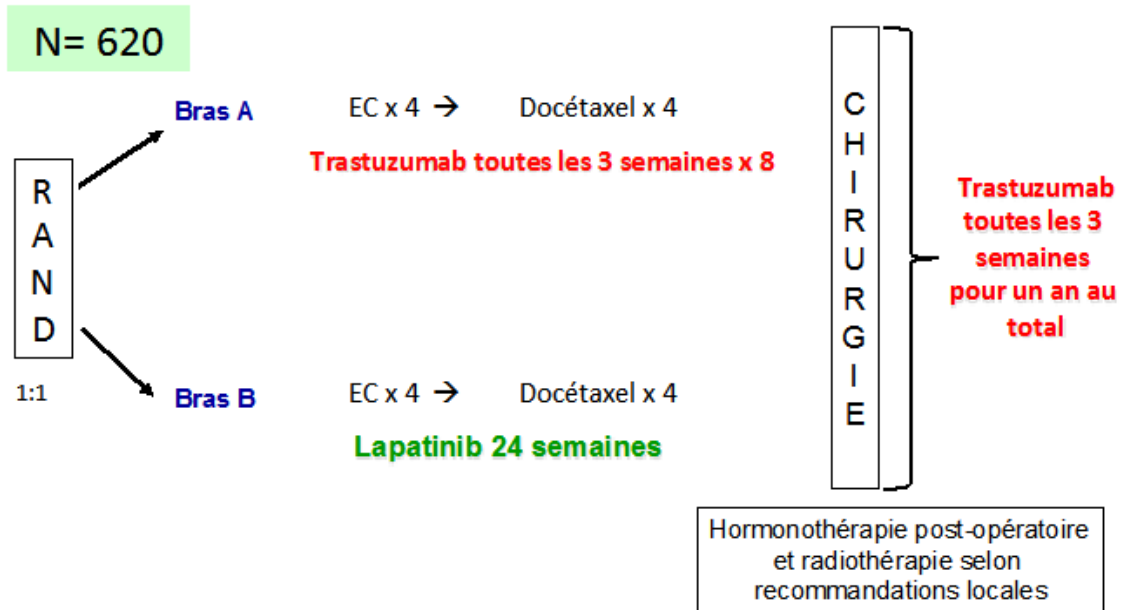
Dans la méta-analyse de la FDA citée précédemment, le sous-type HER2-positif était celui dans lequel l'association entre RCH et survie était la plus significative à l'échelle des essais cliniques (Cortazar et al., 2014) ; cet élément peut être en faveur de l'utilisation de la RCH comme critère de substitution de survie dans le sous-groupe HER2-positif.

Les experts dans le cadre du consensus de la conférence de St-Gallen préconisent la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante (à base d'anthracyclines et de taxanes) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé (invasif ou inflammatoire) et proposent l'adjonction du trastuzumab en cas de cancer du sein HER2 positif dans les tumeurs de plus de 5 mm ou en cas d'atteinte ganglionnaire dès la phase néoadjuvante du traitement avec une poursuite du trastuzumab en monothérapie comme traitement adjuvant pour une durée totale de un an (Goldhirsch et al., 2013b).

3. 2. 2. Lapatinib

Deux essais ont posé la question de la comparaison directe du trastuzumab et du lapatinib en association avec une chimiothérapie néoadjuvante et sont résumées sur les schémas ci-dessous :

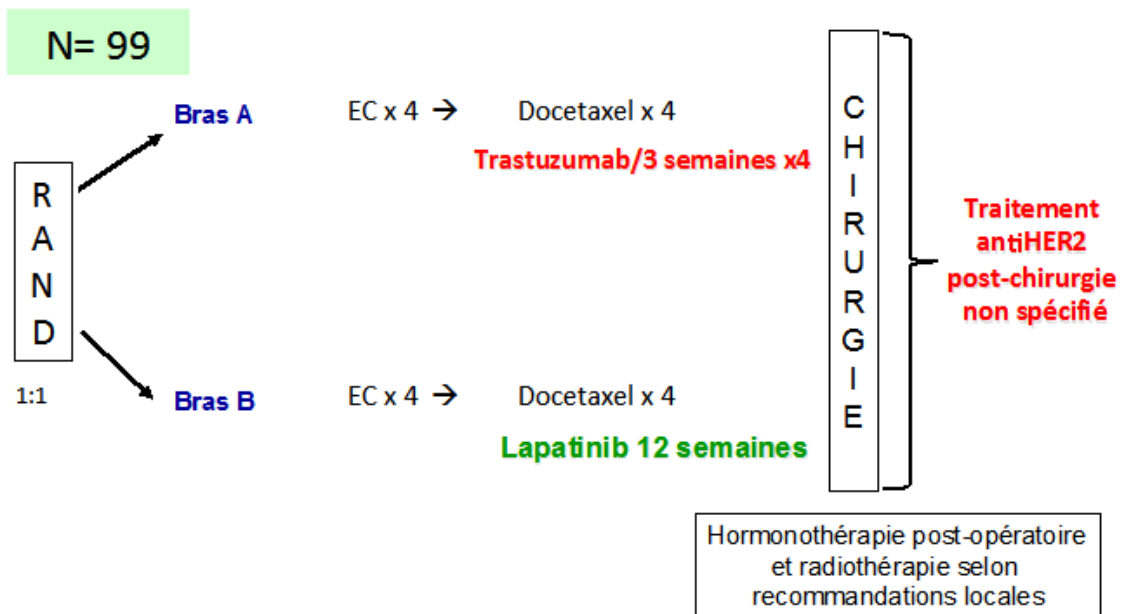
GEPARQUINTO



Lancet Oncol, 2012, Untch

EC: épirubicine cyclophosphamide

GEICAM 2006-14



BJC, 2014, Alba

EC: épirubicine cyclophosphamide

Une des études de phase III du programme allemand GeparQuinto (qui évaluait la possibilité d'intégration de thérapies ciblées dans le cancer du sein en situation néoadjuvante) a randomisé 620 patientes présentant un cancer du sein HER2-positif localement évolué ou opérable d'emblée entre un bras chimiothérapie (comprenant anthracyclines et docétaxel) associée à trastuzumab et le même protocole de chimiothérapie associé à lapatinib. Le critère de jugement principal était la réponse complète histologique ypT0 ypN0 (Untch et al., 2012). Dans cette étude, une phase dite de *run-in* évaluant les données de toxicité de l'association de thérapies ciblées à une chimiothérapie néoadjuvante par anthracyclines et docétaxel a été publiée : les auteurs décrivaient une augmentation importante des interruptions de traitement lors de l'ajout de lapatinib 1250 mg/j : 34.5% versus 3.2% lors de l'ajout de trastuzumab à la même chimiothérapie. Les toxicités principales en lien avec le lapatinib étaient des diarrhées, des rashes cutanés et des bouffées de chaleur. On ne notait pas d'augmentation de la cardiotoxicité (von Minckwitz et al., 2011).

L'essai de phase II espagnol du GEICAM (*Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama*) 2006-14 comparait une chimiothérapie comprenant épirubicine, cyclophosphamide et docétaxel associée à lapatinib ou à la même chimiothérapie associée à trastuzumab. 102 patientes ont été randomisées. L'analyse du critère de jugement principal (réponse complète histologique ypT0) a été possible pour 99 patientes (Alba et al., 2014).

Les détails concernant les différents bras de traitement de cet essai sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	GeparQuinto	GEICAM 2006-14
Type d'étude	Phase III	Phase II randomisée
Nombre total de patientes (évaluables pour le critère de jugement principal)	615	99
Protocole de chimiothérapie	EC-D	EC-D
Durée du traitement anti-HER2 (semaines)	24	12
Bras trastuzumab		
Nombre	307	48
Bras lapatinib		
Nombre	308	51
Dose de lapatinib (mg/j)	1250 ¹	1250

Tableau 3-1 : Résumé des études en situation néoadjuvante évaluant un traitement par lapatinib versus un traitement par trastuzumab publiées récemment

Abréviations: E: épirubicine; C: cyclophosphamide; D: docétaxel; na: non applicable. GS : ganglion sentinelle ; IHC : immuno-histo-chimie ; FISH : fluorescence in situ hybridization.

¹Les 30 premières patientes randomisées dans le bras lapatinib ont reçu une dose de 1000 mg/j pendant le premier cycle d'EC et le premier cycle de docétaxel et la dose a été augmentée à 1250 mg/j pour les cycles suivants si la tolérance était acceptable (phase de run-in). La dose de lapatinib a été réduite à 1000 mg/j afin d'améliorer la tolérance pour tous les cycles après un amendement du protocole.

Le traitement par trastuzumab était toujours administré en dose de charge de 4mg/kg puis 2mg/kg par semaine.

Dans les deux études, il existait une différence statistiquement significative en faveur du bras trastuzumab : les taux de RCH définie comme ypT0/is ypN0 étaient respectivement dans les bras trastuzumab et lapatinib de 45% et 30% dans l'étude GeparQuinto et de 48% et 24% dans l'étude GEICAM 2006-14. La toxicité était plus importante dans le bras lapatinib ; les effets secondaires principaux étaient diarrhées et rash cutané ; les toxicités de grade 3 et 4 étaient aussi supérieures dans le bras lapatinib. Le traitement était plus fréquemment interrompu dans le bras lapatinib.

3. 2. 3. Le double blocage de la voie de signalisation

Le taux de RCH retrouvé dans les études de trastuzumab en situation néoadjuvante varie entre 31.7 et 65%. La survie sans événements à 5 ans dans l'essai NOAH dans le bras trastuzumab est de 58%. Ceci témoigne de situations de résistance au trastuzumab dès le stade précoce de la maladie. Le lapatinib en monothérapie n'améliore pas le taux de RCH par rapport au trastuzumab seul : ceci a conduit à poser la question de l'efficacité du double blocage de la voie HER2 pour augmenter le taux de RCH et le taux de survie.

3. 2. 3. 1. Trastuzumab et lapatinib

3. 2. 3. 1. A. Présentation de l'essai LAPATAX (EORTC 10054)

La stratégie de l'EORTC pour le développement du lapatinib en association au trastuzumab en situation néoadjuvante a consisté en un essai de phase I suivi d'un essai de phase II randomisé.

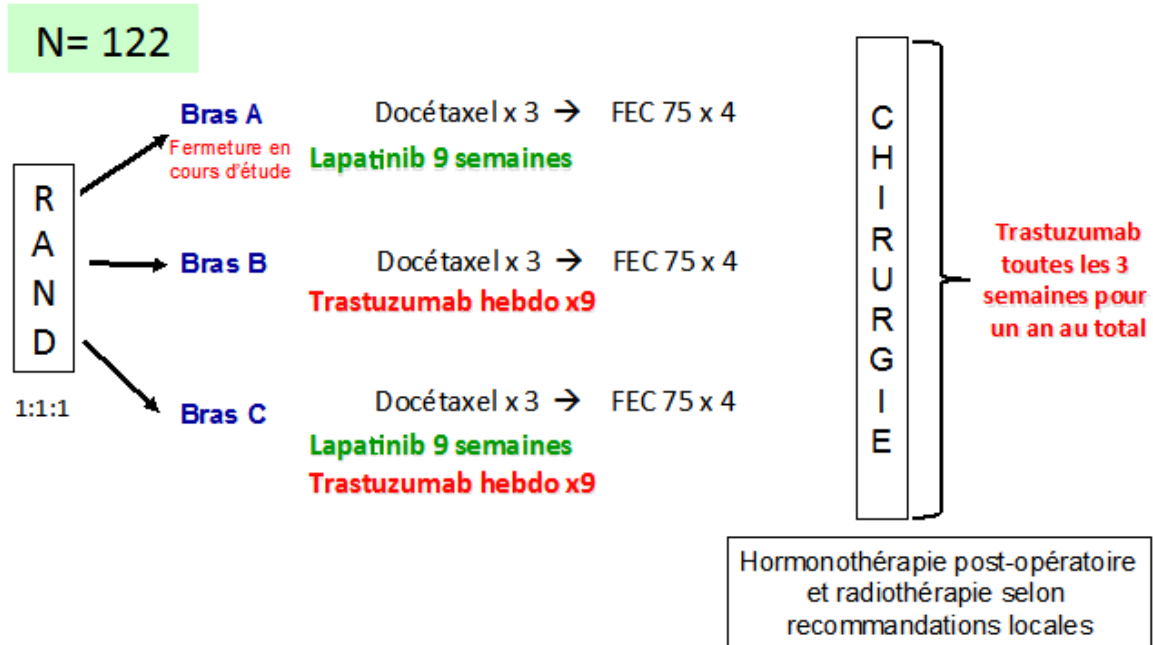
L'essai de phase I testait en situation néoadjuvante dans le cancer du sein HER2-positif, en 1^{ère} ligne, l'association du lapatinib (3 paliers : 750, 1000 et 1250 mg/j) à une chimiothérapie par docétaxel (75, 85 ou 100 mg toutes les 3 semaines. Sur les 21 patientes incluses, deux ont présenté une toxicité sévère : une neutropénie fébrile et une neutropénie de plus de 7 jours, à la dose de 1000 mg/j de lapatinib et 100 mg de docétaxel toutes les 3 semaines. L'adjonction systématique de facteurs de croissance granulocytaire a permis de

traiter les autres patientes sans toxicité sévère, y compris aux doses de lapatinib 1250 mg/j et docétaxel 100 mg/j. Des études de pharmacocinétiques réalisées aux cycles 1 et 2 ont montré que les concentrations plasmatiques de lapatinib obtenues avec les doses de 1000 et 1250 mg de lapatinib étaient très similaires (Bonnefoi et al., 2013).

Les doses recommandées par l'étude auraient dû être lapatinib 1250 mg/j et docétaxel 100 mg toutes les 3 semaines associés à des facteurs de croissance granulocytaire. Cependant, l'étude GeparQuinto citée précédemment (Untch et al., 2012), publiée avant la fin de cet essai de phase I retrouvait un taux élevé d'interruptions de traitement lorsque le lapatinib était administré à la dose de 1250 mg/j. Des doses de lapatinib 1000 mg/j et docétaxel 100 mg toutes les 3 semaines ont donc été choisies pour l'étude de phase II LAPATAX (ce d'autant que les concentrations plasmatiques de lapatinib à ces deux doses étaient très similaires).

La publication de l'essai de phase II LAPATAX est présentée en deuxième partie de cette thèse (Bonnefoi et al., 2014a). Le schéma ci-dessous résume le design de l'étude.

LAPATAX



Ann Oncol, 2015, Bonnefoi

FEC : 5 Fluoro-Uracile, épirubicine, cyclophosphamide

Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase II randomisant des patientes avec un cancer du sein HER2-positif de stade IIA à IIIC traitées par chimiothérapie (3 cycles de docétaxel 100 mg/m² puis 3 cycles de fluoro-uracile 500 mg/m², épirubicine 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) en association pendant le traitement par docétaxel à lapatinib 1000 mg/j dans le bras A, trastuzumab (dose de charge 4mg/kg puis 2 mg/kg par semaine) dans le bras B ou combinaison lapatinib-trastuzumab aux mêmes doses dans le bras C.

Le critère de jugement principal était la RCH définie comme ypT0/is. Les critères de jugement secondaires comprenaient la toxicité, le taux de réponse objective et le taux de chirurgie conservatrice. Des analyses exploratoires évaluaient le taux de RCH ypT0 /is ypN0 et le taux de RCH en fonction du statut des récepteurs hormonaux. Le bras lapatinib a été fermé en juin 2012 pour futilité suite aux résultats d'autres études en situation néoadjuvante et métastatique montrant une infériorité de cette molécule en monothérapie (Untch et al., 2012, Robidoux et al., 2013, Guarneri et al., 2012, Baselga et al., 2012a).

Cent-vingt-deux patientes ont été randomisées. Le taux de RCH ypT0/is était de 60% dans le bras combinaison, 52% dans le bras trastuzumab et 46% dans le bras lapatinib. Le taux de RCH ypT0/is ypN0 était de 56, 52 et 36% respectivement. Les effets secondaires de grade 3-4 les plus fréquents étaient une neutropénie fébrile (plus importante de le bras lapatinib), des diarrhées (principalement dans le bras combinaison), des infections (en particulier dans le bras lapatinib) et une toxicité hépatique (bras combinaison). Le taux d'interruption de traitement était plus élevé dans le bras combinaison (26%) versus trastuzumab (9,4%) ou lapatinib (4,5%).

3. 2. 3. 1. B. Autres essais de double blocage trastuzumab plus lapatinib

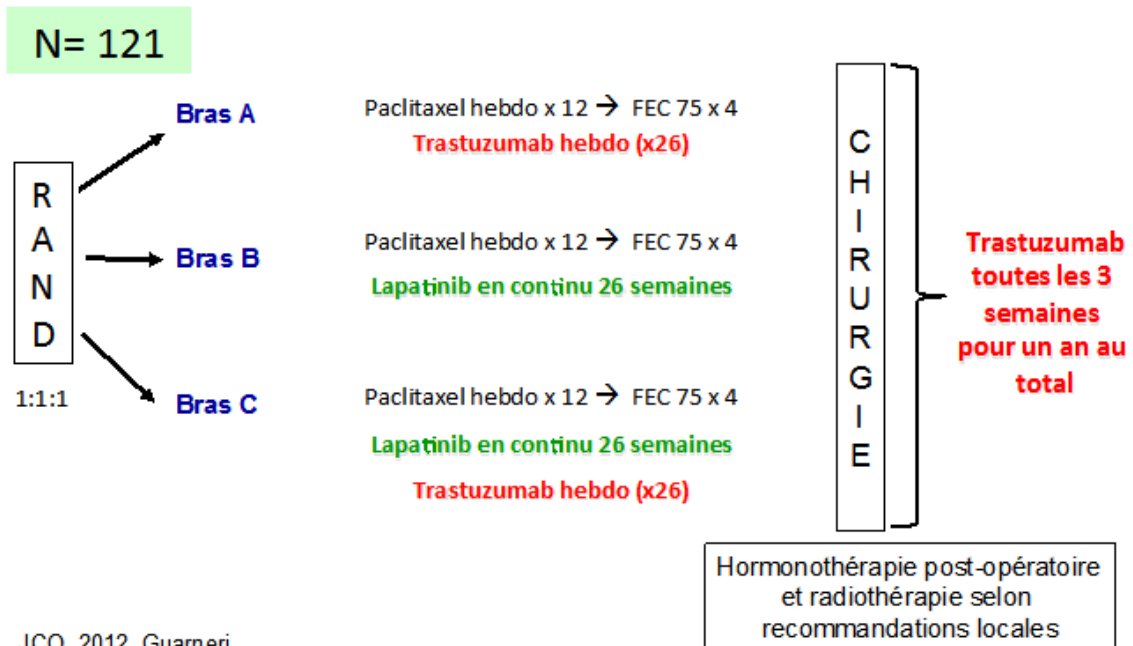
Plusieurs autres essais évaluant le double blocage de la voie HER2 par l'association de trastuzumab et lapatinib ont été publiés. Le critère de jugement principal de ces différents essais était le taux de RCH. Ces protocoles présentaient des schémas thérapeutiques différents, en termes de design des études, de durée du traitement anti-HER2 avant l'évaluation, de posologie du lapatinib et de protocole de chimiothérapie employé (notamment d'utilisation ou non d'anthracyclines en situation néoadjuvante).

Ces études peuvent être classées en deux types :

- un premier où les essais ont un schéma de type « pragmatique », c'est à dire où l'on ajoute les thérapies anti-HER2 au standard actuel de chimiothérapie cytotoxique, anthracyclines et taxanes. Ce sont les études CHER-LOB (Chemotherapy, Herceptin and Lapatinib in Operable Breast Cancer) (Guarneri et al., 2012), NSABP-B41 (Robidoux et al., 2013), LPT109096 (Holmes et al., 2013) et LAPATAX (Bonnefoi et al., 2014a);
- dans l'autre type d'études qui peut être qualifié de « translationnel », on teste l'ajout du traitement anti-HER2 à une chimiothérapie basée sur des taxanes ce qui permet théoriquement d'étudier plus

spécifiquement l'effet du traitement anti-HER2. Il s'agit des études NeoALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial) (Baselga et al., 2012a) et CALGB 40601 (Cancer and Leukemia Group B) (Carey, 2013).

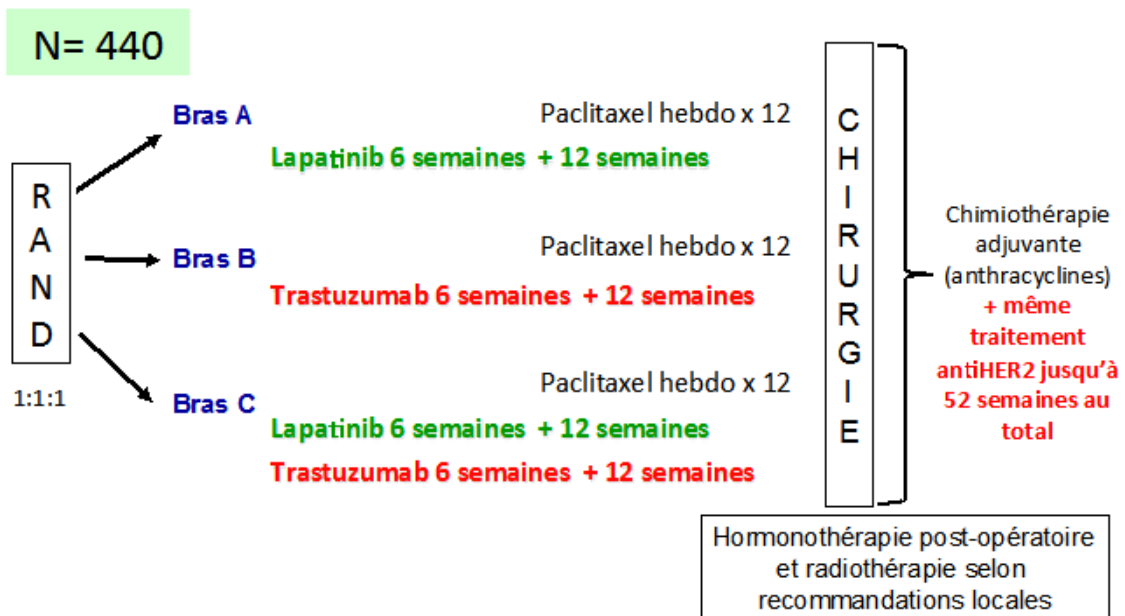
CHER-LOB



JCO, 2012, Guarneri

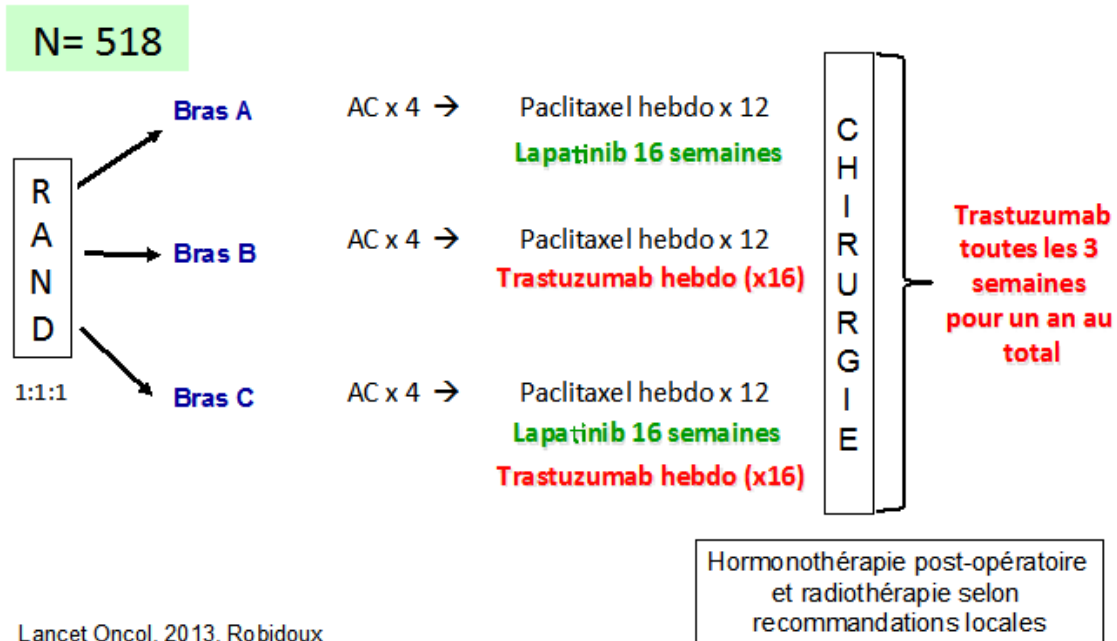
FEC : 5 Fluoro-Uracile, épirubicine, cyclophosphamide

NeoALTTO

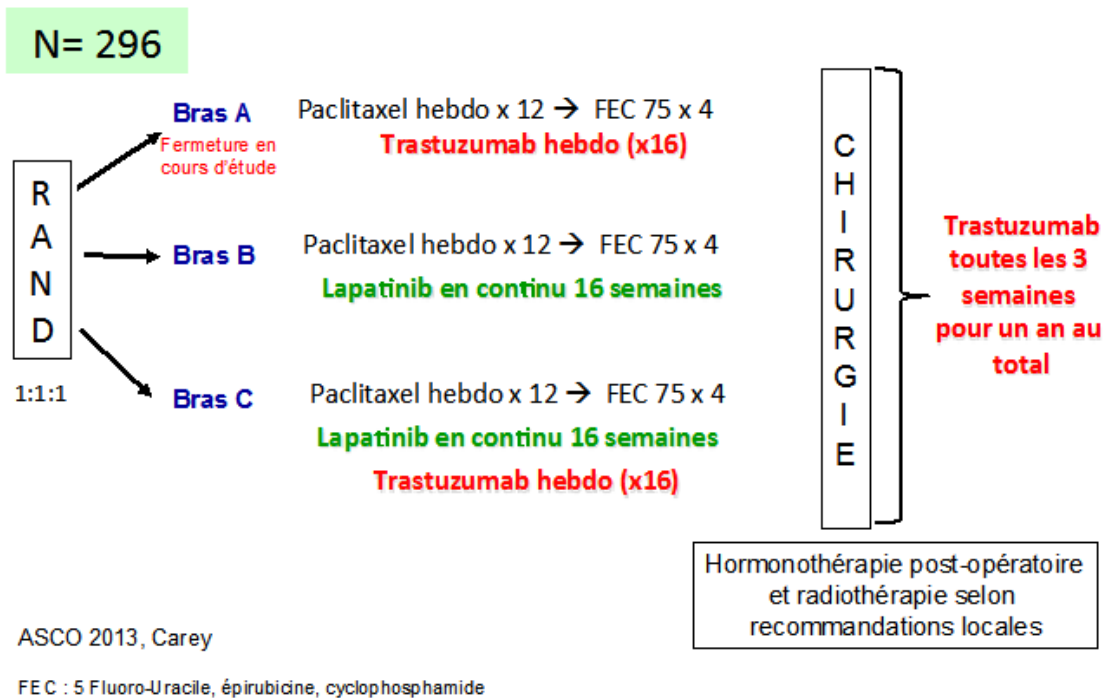


Lancet, 2012, Baselga

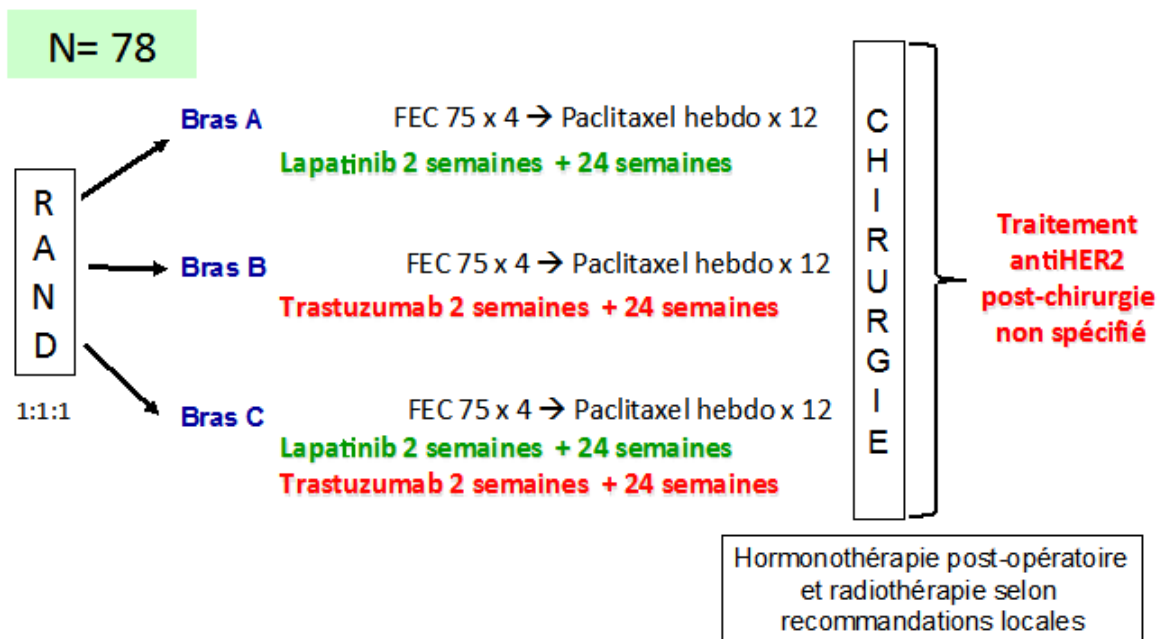
NSABP-B41



CALGB 40601



LPT109096



BMC Research Note, 2013, Holmes

FEC : 5 Fluoro-Uracile, épirubicine, cyclophosphamide

Les détails concernant les différents bras de traitement de cet essai sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	NeoALTTO	CALGB 40601	CHER-LOB	LPT109096	NSABP B-41	EORTC 10054
Type d'étude	Phase III	Phase II randomisée	Phase II randomisée	Phase II randomisée	Phase III	Phase II randomisée
Nombre total de patients (évaluables pour la RCH ypT0/is ypN0)	440	296	119	78	518	122
Protocole de chimiothérapie	Px12	Px16	Px12-FECx4	FEC-P	ACx4-Px12	Dx3-FECx3
Durée du traitement anti-HER2 (semaines)	6 ^a + 12	16	24 ^d	2+24 ^d	16	9
Bras lapatinib seul						
Nombre de patientes	150	62*	38	26	35	22
Dose de lapatinib (mg/j)	1500	1500 ^c	1500 ^e	nk	1250 ^f	1000
Bras trastuzumab seul						
Nombre de patientes	145	116	36	29	23	52
Bras trastuzumab et lapatinib						
Nombre de patientes	145	118	45	23	37	48
Dose de lapatinib (mg/j)	1000 ^b	1500 ^c	1000 ^e	nd	750 ^f	1000

Tableau 3-2 : Résumé des études en situation néoadjuvante évaluant un traitement par lapatinib en association à un traitement par trastuzumab publiées ou reportées récemment.

Le traitement par trastuzumab était toujours administré en dose de charge de 4mg/kg puis 2mg/kg par semaine.

Abréviations:

P: paclitaxel; E: épirubicine; C: cyclophosphamide; D: docétaxel; F: 5-fluorouracil; na: non applicable; nd: non défini.

Légende:

** bras fermé après la publication des résultats des autres études montrant une efficacité inférieure ou comparable mais avec une toxicité supérieure dans le bras lapatinib seul*

^a Le traitement antiHER2 était administré sans chimiothérapie pour 6 semaines;

^b la dose a été diminuée à 750 mg/j après un amendement en octobre 2008 (seules 54 patientes ont été concernées par cet amendement, du fait du recrutement rapide dans le cadre de cet essai);

^c en avril 2010, la dose de lapatinib a été diminuée à 1000 mg/j en monothérapie et à 750 mg en association au trastuzumab ^pendant toute la chimiothérapie y compris pendant le FEC.

^e après l'inclusion de 35 patientes dans le bras lapatinib, devant l'incidence élevée de diarrhées de grade 3 (36%), la dose a été réduite à 1250 mg/j en monothérapie et à 750 mg en association au trastuzumab; le traitement a été interrompu pour plus de 40 jours pour 4 patientes dans le bras lapatinib et 4 patientes dans le bras combinaison;

^f en juin 2008, la dose de lapatinib a été diminuée à 1250 mg/j en monothérapie et à 750 mg en association au trastuzumab.

Tous ces essais peuvent être mis en perspective en prenant un critère commun, la réponse complète histologique définie comme ypT0/is ypN0, critère de jugement principal ou secondaire de toutes ces études. La figure ci-dessous résume cette comparaison.

	NeoALTTO	CALGB 40601	CHER-LOB	NSABP B-41	LAPATAX	LPT109096
Nombre de patients ¹	440	296	119	518	122	78
Chimiothérapie (semaines)	P (6+12)	P (16)	P-FEC (24)	AC-P (16)	D-FEC (16)	FEC-P (2+24)
Taux de RCH						
L	20%	29% *	26%	47%	36% *	45%
T	28%	43%	25%	49%	52%	54%
L+T	47%	52%	47%	60%	56%	74%
Différence trastuzumab-lapatinib	Non stat significatif	na	na	Non stat significatif	na	na
Différence trastuzumab-combinaison	Différence statistique en faveur bras combinaison	Différence numérique en faveur combinaison	Différence statistique en faveur bras combinaison	Différence numérique en faveur combinaison	Différence numérique en faveur combinaison	Différence numérique en faveur combinaison

1. Évaluables pour la réponse complète histologique pT0/is pN0; P: paclitaxel; AC: doxorubicine, cyclophosphamide; FEC: fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide; pCR: pathological complete response; L: lapatinib; T: trastuzumab; *: bras fermé avant la fin de l'essai

Tableau 3-3 : Résultats des différents essais cliniques concernant la réponse complète histologique et la comparaison du bras trastuzumab au bras lapatinib et au bras combinant les deux molécules

Aucune étude ne retrouvait une supériorité du bras lapatinib par rapport au bras trastuzumab. Il existait une augmentation du taux de RCH dans le bras double blocage par rapport au bras trastuzumab mais cette différence n'était statistiquement significative que dans les études NeoALTTO et CHER-LOB.

Ces essais ont aussi analysé les différences de RCH en fonction de certains paramètres cliniques dans des analyses pré-planifiées, notamment en fonction du statut des RH. Dans les études NSABP B41, NeoALTTO, LAPATAX, CHER-LOB et CALGB 40601, on retrouvait une augmentation du taux de RCH dans le groupe RH négatif par rapport au bras RH positif quel que soit le bras de traitement. Dans l'étude LPT 109096, le taux de RCH était augmenté dans le groupe RH négatif dans les bras trastuzumab et lapatinib mais pas dans le bras combinaison. La figure ci-dessous représente le taux de RCH en fonction du statut hormonal dans les différents essais.

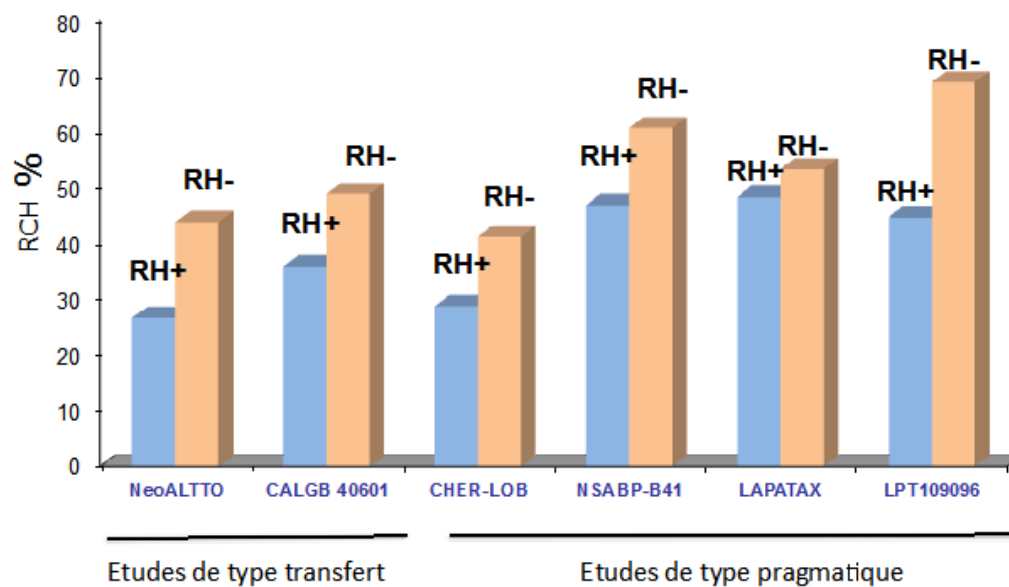


Figure 3-1 : RCH en fonction du statut des récepteurs hormonaux

RCH : réponse complète histologique (définie comme ypT0/is ypN0) ; RH : récepteurs hormonaux.

Parmi les critères de jugement secondaires figurait la toxicité, critère important notamment pour le bras combinaison trastuzumab-lapatinib puisqu'il s'agit d'une association

de molécules pour lesquels on ne dispose que de peu de données d'études de phase I. Ce critère était commun à l'ensemble des différentes études.

Les deux effets secondaires de grade 3 ou 4 rapportés par toutes les études étaient les diarrhées et la toxicité cutanée (Figure 3-2, Figure 3-3). Ils étaient plus fréquents dans le bras combinaison et lapatinib que dans le bras trastuzumab.

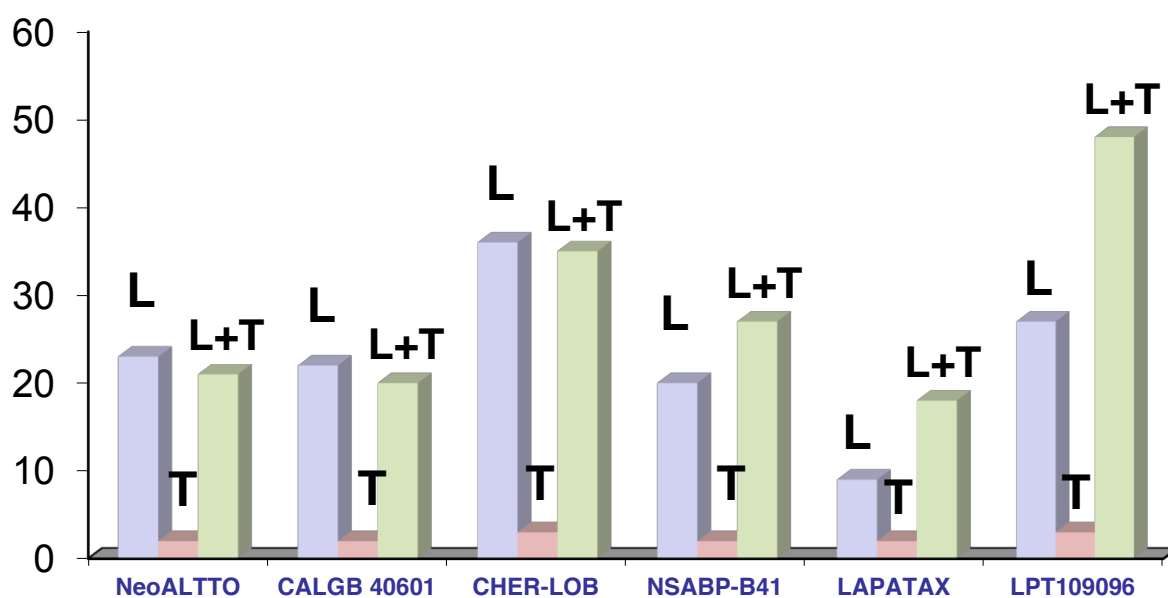


Figure 3-2 : Pourcentage de diarrhées de grade 3 ou 4 dans les différents bras des études de double blocage

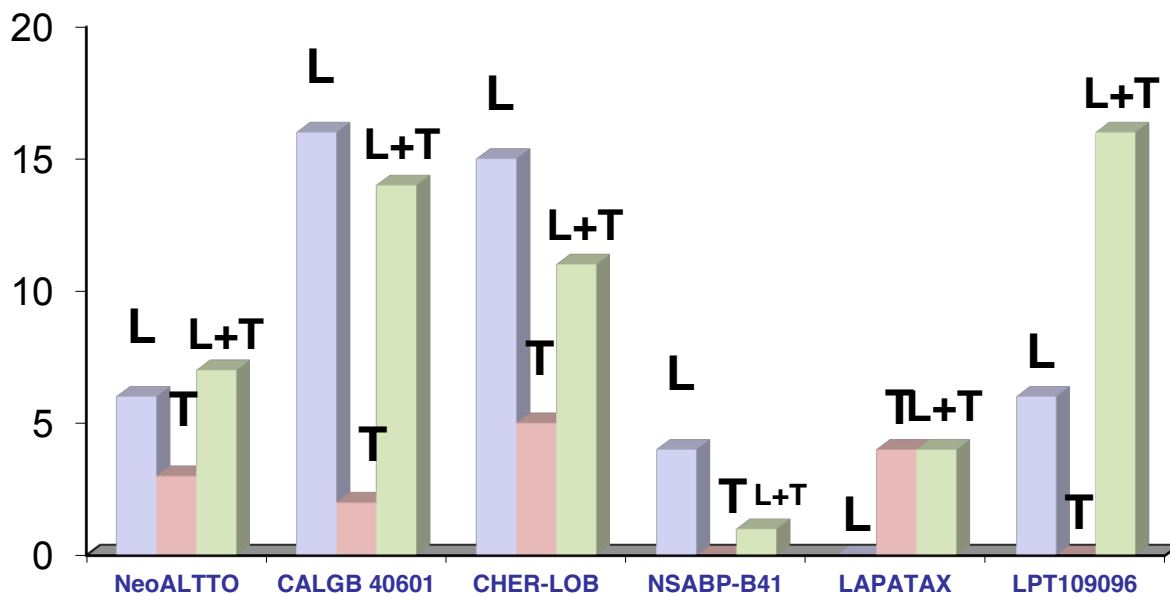


Figure 3-3 : Pourcentage d'effets secondaires cutanés de grade 3 ou 4 dans les différents bras des études de double blocage

Dans ces différentes études, une importance particulière était accordée à l'étude du risque de toxicité cardiaque. La toxicité cardiaque notamment la survenue d'insuffisance cardiaque symptomatique n'était pas majorée de manière significative par l'association de lapatinib au trastuzumab dans l'ensemble des études.

Par ailleurs, l'analyse comparative des données des différents essais mettait en évidence une augmentation du taux d'interruption de traitements dans les bras contenant le lapatinib par rapport au bras trastuzumab seul. Le tableau 3-4 présente le pourcentage d'interruption de traitement dans les différents bras de traitement dans les essais de double blocage de la voie.

Arrêt de traitement	NEO-ALLTO	CALGB 40601	NSABP B-41	CHER-LOB	LAPATAX	LPT109096
Bras lapatinib	33,8%	ND	35%	ND	4,5%	ND
Bras trastuzumab	8,1%	ND	23%	ND	9,4%	ND
Bras combinaison	39,5%	ND	37%	ND	26%	ND

Tableau 3-4 : Arrêt des thérapeutiques dans les différents bras de traitement

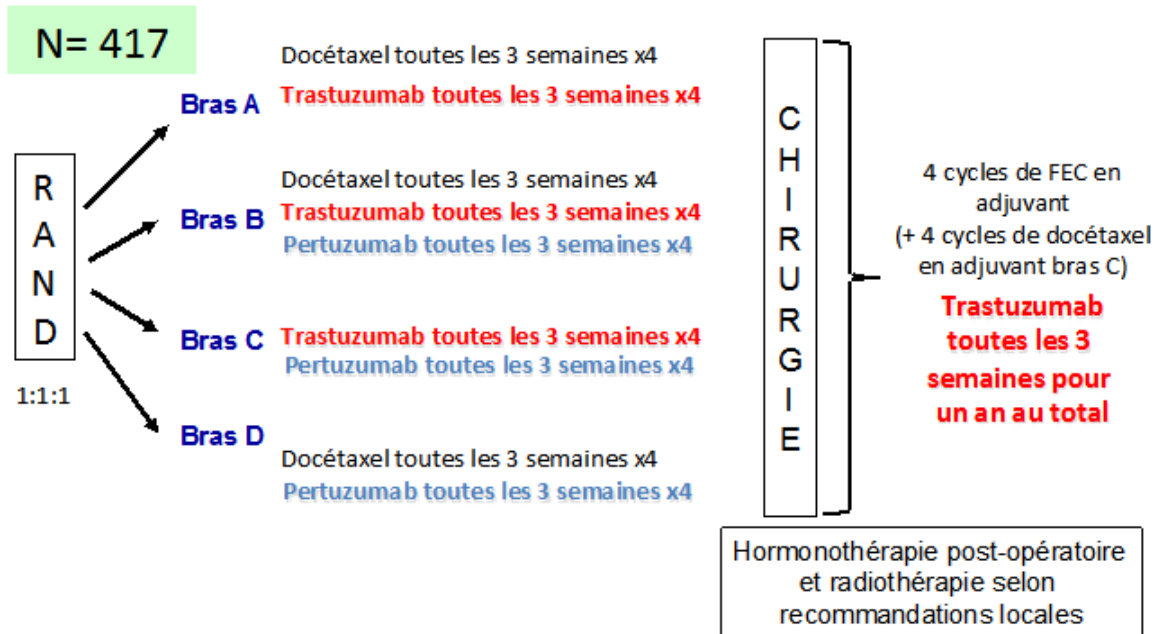
ND : non disponible

Un des objectifs de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein est d'augmenter le taux de chirurgie conservatrice. Dans les essais de double blocage pour lesquels cette donnée a été évaluée, il ne semble pas y avoir de différence significative entre les trois groupes.

3. 2. 3. 2. Trastuzumab et pertuzumab

En situation néoadjuvante, l'enregistrement du pertuzumab en association au trastuzumab par la FDA a été possible via une procédure accélérée (Amiri-Kordestani et al., 2014), se basant sur les résultats d'un essai de phase II, multicentrique, international, randomisé NeoSphere, qui a inclus 417 patientes présentant un cancer du sein HER2-positif localement évolué ou inflammatoire dans 59 centres (Gianni et al., 2012). L'étude est résumée dans le schéma ci-dessous.

NeoSphere



Lancet Oncol, 2012, Gianni

FEC: 5 Fluoro-Uracile, épirubicine, cyclophosphamide

Le protocole de chimiothérapie néoadjuvante ne comportant pas d'anthracyclines, cet essai peut être classé dans la catégorie « études de type translationnel ». Le critère de jugement principal était la RCH définie comme ypT0/is. Que l'on utilise le critère de jugement principal ou la définition de la RCH ypT0/is ypN0, on trouvait une différence statistiquement significative de taux de RCH en faveur du bras associant pertuzumab à trastuzumab et docétaxel (bras expérimental), en comparaison avec le bras trastuzumab-docétaxel (bras standard). Selon la définition ypT0/is ypN0, le taux de pCR était de 39,3% dans le bras trastuzumab et pertuzumab en association à docétaxel, de 21,5% dans le bras trastuzumab-docétaxel, 24% dans le bras docétaxel-pertuzumab et 16,8% dans le bras pertuzumab-trastuzumab. La comparaison entre les bras trastuzumab-pertuzumab-docétaxel et trastuzumab-docétaxel était statistiquement significative.

Le taux de RCH tous traitements confondus était de 39,7% dans le groupe RH négatifs et de 25,5% dans le groupe RH positifs. Cette différence de taux de RCH en fonction du statut des récepteurs hormonaux était retrouvée dans tous les bras de traitement. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient une neutropénie, une neutropénie fébrile et une leucopénie et étaient similaires dans les trois bras comprenant le docétaxel, et inférieurs dans le bras sans chimiothérapie. Il n'était pas décrit de surtoxicité cardiaque liée à l'ajout du pertuzumab. L'analyse planifiée de survie sur la population en intention de traiter 5 ans après la randomisation de la dernière patiente a été présentée au congrès de l'ASCO 2015 : les analyses statistiques n'ayant pas été prévues pour évaluer la survie mais la RCH, il ne s'agit que d'analyses descriptives. La survie sans progression à 5 ans était de 86% dans le bras trastuzumab-pertuzumab-docétaxel, de 81% dans le bras trastuzumab-docétaxel et de 73% dans les bras pertuzumab-trastuzumab sans chimiothérapie et pertuzumab-docétaxel (Gianni, 2015). Ces résultats suggèrent qu'un bénéfice en survie peut être attendu de l'association trastuzumab-pertuzumab-docétaxel. Les résultats de l'étude en situation adjuvante APHINITY permettront de confirmer ou d'infirmer ces données. Par ailleurs, l'impact pronostique sur la survie sans progression à l'échelle individuelle de l'obtention d'une RCH après traitement néoadjuvant a été confirmé dans l'étude NeoSphere.

Un autre essai de phase II (TRYPHAENA), portant sur 225 patientes, évaluait la toxicité, en particulier cardiaque, du pertuzumab associé au trastuzumab avec ou sans anthracyclines, administrées de manière concomitante ou séquentielle en situation néoadjuvante. L'incidence des dysfonctions ventriculaires gauches symptomatiques et asymptomatiques était faible (moins de 5%) et similaire quel que soit le type de schéma. L'addition concomitante d'anthracyclines à l'association pertuzumab-trastuzumab ne semble donc pas modifier le profil de tolérance cardiaque immédiate. Parmi les autres effets secondaires, la diarrhée était le plus fréquent. Les taux de RCH (ypT0/is) étaient de 56,2% dans le bras où les anthracyclines et les anti-HER2 étaient données de manière concomitante, de 54,7% dans le bras où les traitements étaient donnés de manière séquentielle et 63,6% dans le bras sans anthracyclines (Schneeweiss et al., 2013).

3. 2. 4. Quels messages retenir de ces essais ?

3. 2. 4. 1. Aucune monothérapie (lapatinib ou pertuzumab) n'est supérieure au trastuzumab

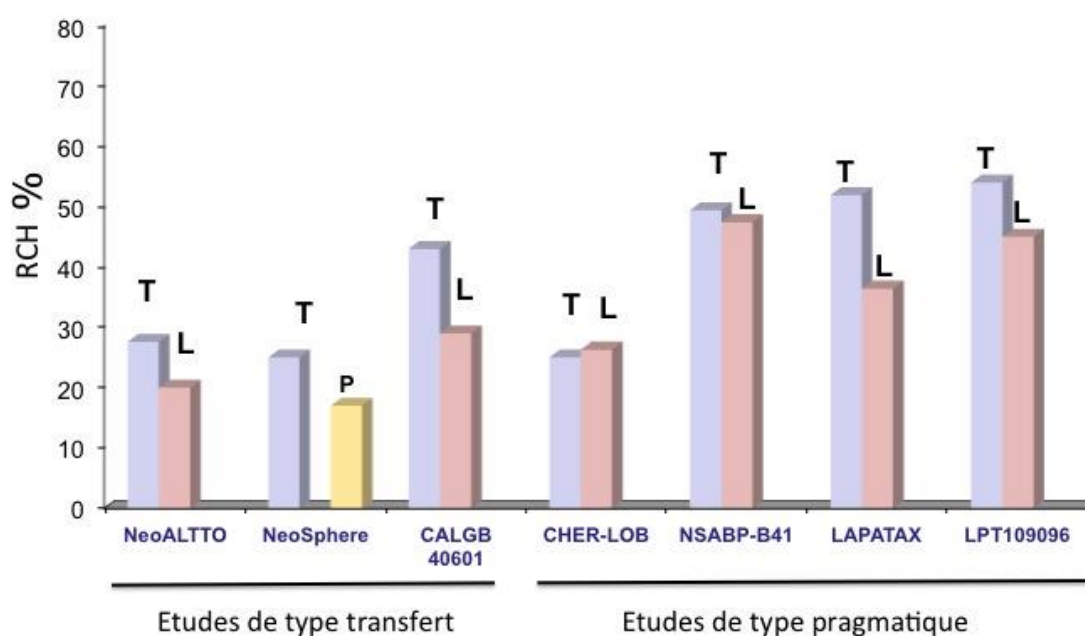


Figure 3-4 : RCH dans les bras trastuzumab versus lapatinib ou pertuzumab

RCH : réponse complète histologique (ypT0/is ypN0) ; T : trastuzumab ; L : lapatinib ; P : pertuzumab.

En analysant le taux de RCH défini comme ypT0/is ypN0 dans l'ensemble des études comparant lapatinib et trastuzumab en situation néoadjuvante, on remarque que le bras lapatinib n'est jamais statistiquement supérieur au bras trastuzumab. Dans une seule étude (CHER-LOB) le pourcentage de RCH est numériquement supérieur dans le bras lapatinib (26% vs 25%).

Dans une méta-analyse des essais des traitements anti-HER2 en situation néoadjuvante portant sur 1494 patientes publiée en 2012, ne prenant pas en compte les résultats de LAPATAX et de CALGB 40601, Valachis et al. concluaient que le taux de RCH (ypT0/is ypN0) était de 36% dans le bras trastuzumab et de 29% dans le bras lapatinib. La probabilité d'obtenir une RCH était significativement supérieure dans le bras trastuzumab versus lapatinib (RR 1.24, IC 95 % 1.08–1.44, $p = 0.003$) (Valachis et al., 2012). Cette conclusion était valable quel que soit le protocole de chimiothérapie utilisé.

Des effets secondaires de grade 3 ou 4 sont retrouvés plus fréquemment dans le bras lapatinib. Dans la méta-analyse de Valachis, les diarrhées et les toxicités dermatologiques étaient statistiquement plus fréquentes chez les patientes recevant du lapatinib. Il n'existait pas de différence concernant la survenue d'insuffisance cardiaque dans les deux bras. Le taux d'interruption de traitement était statistiquement supérieur dans le bras lapatinib.

Les résultats de l'étude NeoALTTO concernant la survie (critère de jugement secondaire) récemment publiés ne montrent pas de différence statistiquement significative en survie sans événement et en survie globale à 3 ans entre le bras trastuzumab et le bras lapatinib (de Azambuja et al., 2014). Ces données ne sont pas matures pour les autres études.

Ces résultats sont en cohérence avec les résultats obtenus en situation métastatique cités précédemment : l'essai de phase III MA.31 retrouvait une survie sans progression inférieure dans le bras lapatinib-taxane par rapport au bras trastuzumab-taxane avec une toxicité supérieure dans le bras lapatinib (Gelmon et al., 2015).

L'ensemble des résultats ci-dessus a conduit à la fermeture du bras lapatinib en monothérapie dans les différents essais en situation néoadjuvante encore ouverts lors de leur présentation (LAPATAX et CALGB 40601) ainsi que dans l'essai ALTTO.

De la même manière, dans l'étude NeoSphere, le pourcentage de RCH dans le bras pertuzumab en monothérapie est numériquement inférieur à celui du bras trastuzumab, la comparaison statistique directe de ces deux bras n'était pas prévue dans le protocole (Gianni et al., 2010). Le pertuzumab, en situation métastatique, n'a jamais été comparé directement au trastuzumab dans un essai de phase III.

La réponse à l'une des questions posées par ces essais concernant l'utilisation potentielle du lapatinib à la place du trastuzumab est donc, d'après l'ensemble de ces données, négative ; le lapatinib n'est pas supérieur et est plus toxique que le trastuzumab. Le pertuzumab semble être moins efficace en monothérapie en situation néoadjuvante.

3. 2. 4. 2. Le double blocage augmente le taux de RCH

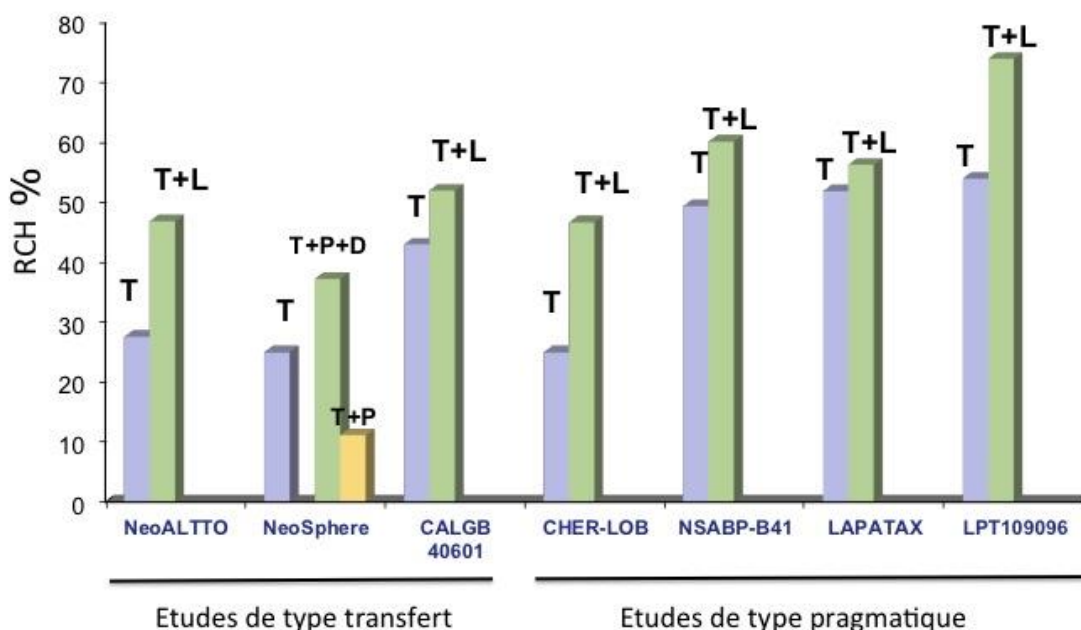


Figure 3-5 : RCH dans les bras trastuzumab versus double blocage

RCH : réponse complète histologique (ypT0/is ypN0) ; T : trastuzumab ; L : lapatinib ; P : pertuzumab ; D : docétaxel.

Dans l'ensemble des essais évaluant le double blocage de la voie HER2 par l'association lapatinib et trastuzumab, le taux de RCH dans le groupe combinaison des deux molécules est supérieur au taux de RCH dans le groupe trastuzumab. Cette différence est statistiquement

significative dans trois études (NeoALTTO, NeoSphere et CHER-LOB, ces deux derniers essais étant des essais de phase II randomisés, la comparaison entre les taux de RCH est exploratoire). Dans la méta-analyse sus-citée, prenant en compte les essais NeoALTTO, CHER-LOB, NSABP B41 et LPT109096, soit au total 779 patientes, le pourcentage de RCH était de 53% dans le bras combinaison versus 39% dans le bras trastuzumab. La probabilité d'obtenir une RCH était significativement supérieure dans le bras combinaison versus trastuzumab (RR 1.39, IC 95 % 1.20–1.63, $p < 0.001$). Ces résultats permettaient aux auteurs de la méta-analyse de conclure en une supériorité du bras combinaison en comparaison du bras trastuzumab. Une méta-analyse publiée en 2015 prenant en compte les résultats de l'étude CALGB 40601 confirmait la supériorité du taux de RCH dans le bras double blocage par rapport au bras trastuzumab (taux de RCH : 55,76% dans le bras trastuzumab-lapatinib vs. 38,36% dans le bras trastuzumab) (Hicks et al., 2015). L'étude LAPATAX, qui n'est pas incluse dans ces différentes méta-analyse retrouvait une différence numériquement plus faible entre le bras combinaison et le bras trastuzumab.

La RCH est le critère de jugement principal de toutes ces études. La transformation en impact sur la survie de cette augmentation du taux de RCH n'est pas toujours retrouvée : les résultats des données de survie sans événement et de survie globale (critères de jugement secondaires) de l'essai NeoALTTO ont été publiés récemment : alors qu'une différence statistiquement significative en termes de RCH en faveur du groupe combinaison par rapport à lapatinib seul ou trastuzumab seul avait été mise en évidence, après un suivi de 3,77 ans il n'existait pas de différence statistiquement significative en termes de survie sans événement ou de survie globale entre les trois groupes de traitement (de Azambuja et al., 2014).

Les résultats de l'étude ALTTO, testant l'association du lapatinib au trastuzumab en situation adjuvante selon un schéma identique à celui de l'étude NeoALTTO n'ont pas objectivé de différence statistiquement significative en survie sans progression (SSP) entre les bras avec et sans lapatinib (Piccart-Gebhart, 2014).

Pour le pertuzumab, l'essai NeoSphere retrouve une différence statistiquement significative en faveur du bras double blocage en situation néoadjuvante concernant la RCH et une différence numérique en ce qui concerne la SSP. Ces résultats sont cohérents avec les données de l'étude CLEOPATRA en situation métastatique où était retrouvée une différence significative en SSP (critère de jugement principal) et en survie globale en faveur du bras contenant le pertuzumab.

D'après la méta-analyse de Valachis, les diarrhées étaient plus fréquentes dans le bras combinaison des traitements. Concernant la survenue d'insuffisance cardiaque congestive sévère, il n'existait pas de différence entre trastuzumab en monothérapie et combinaison des traitements. Le taux d'interruption de traitement était supérieur dans le bras combinaison.

Dans l'essai NeoSphere, il n'est pas décrit de surtoxicité liée à l'ajout de pertuzumab.

Dans le cas du lapatinib, l'ensemble de ces éléments (l'amélioration modérée en valeur absolue du taux de RCH dans le bras combinaison, l'augmentation de la toxicité et l'absence de bénéfice en survie dans le bras combinaison, en situation néoadjuvante et en situation adjuvante) amènent à remettre en question l'utilité de cette molécule en association au trastuzumab dans le cancer du sein localisé ; l'ensemble des résultats n'a pas permis d'obtenir une AMM pour le lapatinib en situation précoce.

Pour le pertuzumab, d'après l'essai NeoSphere, il existe un bénéfice en situation néoadjuvante lors de l'ajout de cette molécule au trastuzumab, comme c'est le cas en situation métastatique et la toxicité n'est que peu augmentée dans le bras double blocage. Le risque d'associer de manière systématique ces deux molécules chez toutes les patientes avec un cancer du sein HER2-positif est celui du sur-traitement. De plus l'impact économique de ce type de stratégie est important et devra être pris en compte (Attard et al., 2015). L'identification des patientes pour qui le double blocage de la voie HER2 est indiqué est un enjeu crucial.

3. 2. 4. 3. Comparaison des différentes molécules anti-HER2

Devant l'existence de différentes molécules ayant le même objectif, cibler la voie de signalisation HER2 afin d'inhiber la croissance tumorale, se pose du traitement optimal en situation néoadjuvante. Aucun essai comparant directement lapatinib à pertuzumab ou T-DM1 n'a été publié ; il faut donc se baser sur des arguments indirects pour tenter de répondre à cette question.

Une revue de la littérature a comparé les résultats des principaux essais cliniques randomisés posant la question du traitement néoadjuvant dans les cancers du sein HER2 positifs (Nagayama et al., 2014). Dix études remplissaient les critères de sélection, les thérapies anti-HER2 incluaient trastuzumab, lapatinib et pertuzumab. Une méta-analyse en réseau a été conduite et ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les différents bras de double blocage de la voie, même si le traitement par lapatinib était associé avec une moins bonne compliance en raison des effets indésirables. Une RCH était obtenue plus souvent pour les patientes traitées par deux anti-HER2 par rapport à celles ne recevant qu'une molécule. Cette différence était statistiquement significative.

Une analyse statistique permettant d'établir la probabilité d'un bras d'être la meilleure option thérapeutique (analyse SUCRA : *surface under the cumulative ranking curve*) indiquait qu'une chimiothérapie en association à trastuzumab et pertuzumab avait la plus haute probabilité d'être la meilleure option thérapeutique permettant d'obtenir une réponse complète histologique. Cette étude ne prenait pas en compte la survie sans maladie ou la survie globale dans les critères d'efficacité.

3. 2. 4. 4. Quel protocole de chimiothérapie ?

Parmi les études de double blocage de la voie HER2, il existe une hétérogénéité concernant les schémas de traitement et notamment l'association ou non d'anthracyclines au traitement anti-HER2.

A l'exception de l'étude CHER-LOB où les taux de RCH dans les trois bras de traitement sont bas, quelle que soit la définition choisie (peut-être du fait d'un taux important de tumeur RH+ dans cette étude), on retrouve un taux de RCH plus élevé dans les études de type pragmatique. En revanche, le bénéfice lié à l'ajout du lapatinib est supérieur dans les études de type translationnel, probablement en raison d'une efficacité importante des anthracyclines dans les cancers du sein HER2-positif localisé ; l'absence d'anthracyclines majorant l'effet du lapatinib (Gennari et al., 2008).

Les pourcentages de diarrhées de grade 3 ou plus et de toxicités cutanées de grade 3 ou plus sont comparables dans tous les types d'études évaluant le lapatinib. Il est difficile de comparer la toxicité cardiaque dans les différents essais puisque les critères d'évaluation sont différents mais il ne semble pas y avoir de sur-toxicité dans les essais de type pragmatique. La durée du traitement anti-HER2 n'influe ni sur le taux de RCH ni sur la toxicité.

Bria et al. ont conduit une méta-analyse portant sur l'impact du simple ou du double blocage d'HER2 et des différents protocoles de chimiothérapie sur la RCH. Cette analyse incluait les essais de simple blocage, les essais de double blocage avec lapatinib et les essais de double blocage avec pertuzumab. Les différents critères étudiés étaient le taux de RCH ypT0/is ypN0 et le taux de RCH en fonction du statut hormonal (critères de jugement principaux), le taux de chirurgie conservatrice, le taux de RCH ypT0/is, la survenue de neutropénie fébrile, de neutropénie de grade 3 ou 4 et de toxicité cardiaque de grade 3 ou 4. Un test d'interaction en fonction du type de chimiothérapie (anthracyclines-taxanes versus taxanes) a été effectué. Cette méta-analyse n'incluait pas les résultats de l'étude LAPATAX.

Cette méta-analyse a permis de souligner plusieurs éléments :

- d'abord, le taux de RCH était supérieur lors du double blocage de la voie HER2 ;
- ensuite, les taux de RCH et de chirurgie conservatrice étaient significativement supérieurs lorsque des anthracyclines étaient utilisées en association aux taxanes en situation préopératoire, que le blocage de la voie HER2 soit simple ou double ;

- la toxicité hématologique (neutropénie) était plus importante lorsqu'on utilisait des anthracyclines en association à des taxanes mais pas le taux de neutropénie fébrile. Il n'existait pas de différence concernant la cardiotoxicité lorsqu'on utilisait le trastuzumab et le lapatinib en association, mais l'utilisation d'anthracyclines augmentait légèrement la cardiotoxicité par rapport aux taxanes seules ;
- enfin, le taux de RCH était significativement plus important dans le groupe RH-, quels que soient la chimiothérapie associée et le type de blocage d'HER2 (Bria et al., 2014).

Une autre revue évaluant l'impact sur la RCH et la toxicité du docétaxel et du paclitaxel concluait en une toxicité inférieure du paclitaxel hebdomadaire avec une efficacité comparable (Carbognin et al., 2015).

3. 3. Ces résultats remettent-ils en question le modèle néoadjuvant ?

Les résultats discordants des études en situation néoadjuvante et adjuvante ainsi que l'absence de bénéfice en survie rapportée dans l'étude NeoALTTO peuvent questionner sur la pertinence de la poursuite d'essais en situation néoadjuvante dans le cancer du sein et de l'utilisation de la RCH comme critère de jugement principal dans ces essais.

Différents éléments sont à prendre en compte, pouvant expliquer la différence de résultats entre ces deux essais : d'une part, le nombre d'événements dans l'essai ALTTO est plus faible qu'attendu : le risque de récurrence de la population d'ALTTO était plus faible que celle de NeoALTTO (survie sans maladie à 5 ans 75% dans NeoALTTO vs. 87% dans ALTTO). La proportion de patientes sans atteinte ganglionnaire et avec des récepteurs hormonaux positifs était plus importante dans l'étude ALTTO. Cette différence de population peut partiellement expliquer la différence de résultats. D'autre part, dans l'étude NeoALTTO le schéma de type translationnel (sans anthracyclines dans la phase néoadjuvante) a pu majorer l'effet du lapatinib, en augmentant artificiellement le taux de RCH dans le bras double blocage.

De plus, le traitement concomitant par trastuzumab et lapatinib présentait dans l'étude ALTTO une supériorité numérique, mais puisqu'il y avait deux bras expérimentaux, le niveau requis ($p=2,5\%$) pour conclure à une différence statistiquement significative avec le bras trastuzumab seul n'a pas été atteint : les résultats de l'étude ALTTO ne sont négatifs que parce qu'il existait 2 co-critères de jugement principaux, la valeur de p étant de 4,8%.

Une revue publiée récemment a comparé les résultats d'ALTTO et de NeoALTTO en les mettant en perspective avec la méta-analyse de la FDA. Cette revue concluait que, bien que les résultats des deux études aient été considérés comme discordants, les résultats d'ALTTO pouvaient être prédits par la méta-analyse : l'augmentation de 20% du taux de RCH de l'étude NeoALTTO dans le bras combinaison correspond selon la méta-analyse à un *hazard ratio* de survie sans événements de 0.84, très similaire au *hazard ratio* de 0.83 de l'étude ALTTO. Si on prend en compte l'ensemble des essais double blocage par trastuzumab et lapatinib, l'augmentation du taux de RCH dans le bras combinaison est de 13%, ce qui correspond à un *hazard ratio* de 0.88 selon la méta-analyse (DeMichele et al., 2015). La différence de 4% du taux de RCH entre les bras combinaison et trastuzumab de l'étude LAPATAX aurait pu prédire la négativité des résultats de l'étude ALTTO.

Les résultats de l'étude ALTTO et des études en situation néoadjuvante ne sont donc pas incohérents et les auteurs de cette revue insistent sur les précautions à prendre lors de l'analyse des résultats d'études différentes et de la conclusion sur significativité clinique et significativité statistique.

3. 4. Questions cliniques spécifiques

Les résultats des essais thérapeutiques précédents posent plusieurs questions concernant la prise en charge de situations cliniques spécifiques dans le cadre du cancer du sein HER2-positif.

3. 4. 1. Désescalade

Tout d'abord, la possibilité d'associer dans certains cas différentes thérapies anti-HER2 avec ou sans hormonothérapie pourrait permettre d'envisager de se passer de chimiothérapie cytotoxique dans les tumeurs de bon pronostic et/ou chez les patientes qui ne pourraient pas tolérer la chimiothérapie.

Le premier essai de désescalade a été proposé par Rimawi et al.: il s'agissait d'un essai de phase II multicentrique monobras en situation néoadjuvante. Soixante-six patientes (d'un âge médian de 49 ans, la moitié des patientes n'étaient pas ménopausées) présentant un cancer du sein HER2-positif ont été traitées par trastuzumab associé à lapatinib et à une hormonothérapie par létrozole (et agoniste de la LHRH si non ménopausée) en cas de positivité des récepteurs hormonaux. Le critère de jugement principal était la réponse complète histologique, ypT0/is, obtenue dans 27% des cas (21% des patientes RE+, 36% des patientes RE-). En considérant la définition ypT0/is ypN0, 22% des patientes présentaient une RCH (18% des patientes RE+, 28% des patientes RE-). Les auteurs avaient aussi prédéfini une « maladie résiduelle de faible volume » (ypT1a-b), retrouvée dans 22% des cas (33% des patientes RE+, 4% des patientes RE-). Deux patientes (RH-) (3%) ont présenté une progression pendant le traitement néoadjuvant. Soixante-cinq patientes étaient évaluables pour la toxicité. Le traitement a été interrompu pour toxicité dans 6% des cas. Les toxicités rapportées étaient principalement de grade 1 et 2 (digestives chez 63% des patientes, cutanées chez 46%). Des toxicités de grade 3 (métaboliques, digestives et hépatiques : 18% des patientes) et de grade 4 (hépatique : une patiente) ont été observées (Rimawi et al., 2013). D'après une autre étude, une durée d'hormonothérapie prolongée (24 versus 12 semaines) semblait augmenter le taux de RCH dans ce contexte (Rimawi, 2014). L'utilisation en situation néoadjuvante d'un double blocage de la voie HER2 en association à une hormonothérapie sans chimiothérapie peut donc permettre d'obtenir une réponse histologique complète chez une proportion non négligeable de patientes.

Ces résultats peuvent être mis en perspective avec les résultats du bras sans chimiothérapie de l'essai NeoSphere : dans le bras trastuzumab associé à pertuzumab sans chimiothérapie, 17% des patientes présentaient une RCH définie comme ypT0/is (6% des patientes RE+, 29% des patientes RE-). Ces patientes n'avaient pas reçu d'hormonothérapie ce qui peut expliquer le taux de RCH numériquement inférieur chez les patientes RE+ (Gianni et al., 2012).

Ces taux de RCH sont globalement inférieurs aux taux obtenus lorsqu'on associe une chimiothérapie, toutefois ces résultats suggèrent qu'il pourrait exister une sous-population de patientes présentant une tumeur HER2-positif qui n'aurait pas besoin de chimiothérapie en association aux traitements anti-HER2 en situation néoadjuvante, sous réserve d'une confirmation de ces résultats dans d'autres études et de l'identification de biomarqueurs permettant de sélectionner ce sous-groupe de patientes, ainsi que de la confirmation en survie des résultats obtenus en RCH.

La possibilité d'une désescalade est actuellement évaluée en situation métastatique : une étude menée par le groupe UNICANCER, PERNETTA, est actuellement en cours : il s'agit d'un essai de phase II randomisé évaluant l'efficacité d'une bithérapie comprenant du pertuzumab et du trastuzumab associée ou non à une chimiothérapie par paclitaxel ou vinorelbine, suivi d'un traitement de deuxième ligne par T-DM1, chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2-positif. Le critère de jugement principal est la survie globale. Cet essai est actuellement ouvert aux inclusions.

3. 4. 2. Sujets âgés

Peu de données concernant les sujets âgés présentant un cancer du sein HER2-positif en situation néoadjuvante sont disponibles dans la littérature. Environ 12% des cancers du sein dans la population de plus de 65 ans surexpriment HER2 (Clarke et al., 2012, Laird-Fick et al., 2013).

Dans les essais de double blocage, les sujets âgés ne représentent qu'une minorité de la population étudiée. Il n'existe aucune étude spécifique des sujets âgés présentant un cancer du sein HER2-positif en situation néoadjuvante et peu d'essais dans cette population en situation néoadjuvante et adjuvante quel que soit le sous-type histologique. On manque donc de données scientifiques solides pour aborder le problème du traitement néoadjuvant des sujets âgés présentant un cancer du sein HER2-positif. Les indications thérapeutiques sont basées sur des analyses rétrospectives de sous-groupes d'essais de phase III ou sur l'extrapolation de données obtenues chez des sujets plus jeunes.

La chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante a pour objectif une réduction statistique du risque de rechute métastatique et de décès des suites de la maladie. Cette problématique est particulière chez le sujet âgé, chez qui il existe d'une part un risque compétitif de décéder d'autres causes et d'autre part, potentiellement une vulnérabilité sous-jacente due à d'éventuelles comorbidités, pouvant influencer sur la tolérance des traitements.

Il existe donc un risque de sur-traitement de patientes de bon pronostic qui ne tireront pas de bénéfice de la chimiothérapie (risque qui existe aussi chez des patientes plus jeunes) ou de patientes de mauvais pronostic mais qui décèderont d'une autre cause avant la rechute de la maladie. Un autre risque est de sous-traiter des patientes dont on avait sous-estimé la sévérité de la maladie ou surestimé l'impact des comorbidités. Le risque de sous-traitement est le mieux étudié : des études ont montré que les femmes âgées de plus de 65 ans avaient une probabilité inférieure de recevoir un traitement par trastuzumab (Freedman et al., 2013) et de poursuivre le traitement pour la durée recommandée d'un an (Vaz-Luis et al., 2014) ainsi que de recevoir une chimiothérapie en situation adjuvante (Griggs et al., 2007). Dans une étude rétrospective portant sur plus de 2100 patientes de plus de 66 ans présentant un cancer du sein HER2-positif en situation adjuvante, il a été montré que 31.3% des patientes ne recevaient pas une chimiothérapie adjuvante standard en association au trastuzumab. Les patientes les plus âgées recevaient moins fréquemment une chimiothérapie standard. Les patientes ne recevant pas une chimiothérapie standard présentaient moins d'hospitalisations pour toxicité mais aussi une diminution de la survie par rapport aux patientes recevant une chimiothérapie standard (Freedman et al., 2014). Une autre étude évaluant l'utilisation du

trastuzumab dans une cohorte issue de registres de données de femmes âgées présentant un cancer du sein localisé retrouvait par ailleurs une augmentation du taux d'insuffisance cardiaque chez les patientes âgées traitées par trastuzumab par rapport à ce qui était décrit dans les essais thérapeutiques, soulignant la difficulté de transposer à la population générale des résultats obtenus sur la population sélectionnée des essais cliniques (Chavez-MacGregor et al., 2013).

En situation métastatique, une analyse de sous-groupe de l'étude CLEOPATRA comparant les sujets de plus de 65 ans (127 patientes) à ceux de moins de 65 ans. Les bénéfices en survie sans progression étaient comparables dans les deux groupes. On retrouvait plus de diarrhées, asthénie, anorexie, vomissements et dysgueusie chez les sujets âgés mais moins de neutropénies et neutropénies fébriles, ce qui conduit les auteurs à conclure en l'absence de limite d'âge supérieure pour l'administration de pertuzumab (Miles et al., 2013).

Il n'existe actuellement pas de données spécifiques concernant le traitement par lapatinib ou T-DM1 chez les patientes âgées.

Ce sous-groupe de patientes pourrait être celui qui tirerait un bénéfice de l'association hormonothérapie-traitement anti-HER2 ou de l'association de traitements anti-HER2 sans chimiothérapie, après validation de cette hypothèse dans des essais cliniques.

3. 4. 3. Cancers HER2-positifs RH-positifs

Entre 47 et 64% des patientes incluses dans les protocoles de double blocage de la voie HER2 présentent une positivité des RH et reçoivent donc aussi un traitement par hormonothérapie en situation adjuvante.

Il existe une interconnexion entre la voie des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et la voie d'HER2 dans les cancers du sein HER2 positifs (Nahta and O'Regan, 2012).

Un nombre important de données cliniques et précliniques montrent l'existence d'une résistance intrinsèque à l'hormonothérapie chez les patientes présentant un cancer du sein HER2-positif RH-positifs (Kurokawa et al., 2000, De Laurentiis et al., 2005, Johnston et al., 2009, Kaufman et al., 2009).

Cependant un sous-groupe de tumeurs HER2-positives ER-positives semble garder une dépendance aux œstrogènes et se comporter comme des tumeurs RH-positives HER2-négatives : dans les essais du trastuzumab en situation adjuvante, le bénéfice lié à l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie est similaire chez les patients RH+ et RH-, mais la survie sans maladie est significativement plus longue dans le sous-groupe RH+, impliquant un possible impact de l'hormonothérapie adjuvante dans cette différence (Gianni et al., 2010, Romond et al., 2005). En situation métastatique, certaines tumeurs RH-positives HER2-positives tirent un bénéfice clinique significatif de l'hormonothérapie seule, en l'absence de trastuzumab (Johnston et al., 2009, Kaufman et al., 2009). Le rôle de la voie de signalisation des récepteurs hormonaux y compris chez les patientes HER2-positives est retrouvé en situation néoadjuvante où la valeur pronostique de la réponse complète histologique est beaucoup moins significative dans le groupe RH+ que dans le groupe RH- (Cortazar et al., 2014). En effet, les patientes reçoivent en situation adjuvante un traitement potentiellement efficace pour diminuer le risque de rechute qui n'est pas pris en compte dans l'évaluation de la RCH, puisque ces patientes ne reçoivent qu'une chimiothérapie en situation néoadjuvante.

L'interconnexion entre les voies de signalisation HER2 et des récepteurs aux œstrogènes (RE) est aussi illustrée par l'activation de la voie des RE comme mécanisme d'échappement aux traitements anti-HER2 et en particulier au trastuzumab et au lapatinib. Comme cela est décrit dans une revue de la littérature (Nahta and O'Regan, 2012), l'inhibition de HER2 est associée à la régulation positive des RE et à l'augmentation de la transcription de gènes régulés par les RE. Parmi les mécanismes expliquant l'effet de l'inhibition d'HER2 sur la voie des RE, on trouve l'augmentation du signal via la voie des PI3-kinases, avec une augmentation de FOXO3A au niveau intracellulaire (Xia et al., 2006), l'activation de la voie des MAPkinases (Oh et al., 2001) et l'augmentation de l'expression de NFκB (Holloway et al., 2004). L'interaction entre les deux voies de signalisation est illustrée par la meilleure efficacité

de l'association de thérapies anti-HER2 et d'une hormonothérapie en comparaison de l'une de ces deux thérapeutiques seule.

L'étude NSABP B52, actuellement ouverte aux inclusions, évalue en situation néoadjuvante dans les cancers du sein HER2-positifs RH-positifs l'association d'une anti-aromatase +/- agonistes de la LHRH à un traitement par carboplatine-doxorubicine-trastuzumab-pertuzumab (NCT02003209). Cette étude permettra d'évaluer l'impact sur la RCH du blocage concomitant de la voie des RH et de la voie HER2 en néoadjuvant dans le cancer du sein RH-positif HER2-positif.

L'identification du sous-groupe de patientes gardant une forte hormono-dépendance dans cette situation est cruciale dans le processus de désescalade.

3. 4. 4. Post néoadjuvant

A l'échelle individuelle, l'obtention d'une RCH est corrélée à la survie ; se pose la question de la prise en charge thérapeutique optimale des patientes chez qui on retrouve une composante de carcinome infiltrant après chimiothérapie néoadjuvante et qui ont un pronostic plus péjoratif. Il n'existe pas de données actuellement disponibles mais l'essai de phase III multicentrique KATHERINE actuellement ouvert aux inclusions propose de répondre à cette question en randomisant les patientes présentant des tumeurs HER2-positives ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante contenant des taxanes et un traitement par trastuzumab non en RCH entre un bras poursuite du trastuzumab pour une durée d'un an (bras standard) et un bras T-DM1 (bras expérimental). Le critère de jugement principal est la survie sans maladie invasive (NCT01772472).

Une autre approche pour laquelle il n'existe pas actuellement d'essais ouverts aux inclusions pourrait permettre d'utiliser une thérapie ciblant une anomalie génomique retrouvée dans la composante invasive résiduelle. Ceci pourrait permettre d'agir via des mécanismes différents d'une chimiothérapie cytotoxique avec une tolérance acceptable.

4. Facteurs prédictifs de réponse ou de résistance aux anti-HER2

De nombreuses études recherchant des facteurs prédictifs de résistance ou d'efficacité des différentes thérapies ciblées anti-HER2 ont été publiées dans la dernière décennie. Il s'agit principalement d'études ancillaires des essais de phase II ou III cités précédemment, dont les effectifs sont souvent limités.

4. 1. Facteurs biologiques

4. 1. 1. Niveau d'amplification d'HER2 ou dosage plasmatique des fragments d'HER2

Une étude ancillaire de l'étude NeoALTTO a mis en évidence une corrélation entre le niveau d'expression d'HER2 (mesurée en IHC) et le taux de RCH ainsi que la survie sans progression, plus marquée dans le bras combinaison trastuzumab et lapatinib (Scaltriti et al., 2015). L'association entre le niveau d'expression d'HER2 et le taux de RCH après traitement néoadjuvant par trastuzumab avait déjà été montrée (Arnould et al., 2007). En situation adjuvante, une étude ancillaire de l'étude HERA n'a pas montré de différence en survie en situation adjuvante selon le degré d'amplification d'HER2 (Dowsett et al., 2009) : il semble donc y avoir un impact sur le taux de RCH du niveau d'expression d'HER2 sans que cela n'ait d'impact sur la survie.

Le domaine extracellulaire du récepteur HER2 peut être clivé par des métalloprotéases et détecté dans le sang périphérique : il s'agit de la protéine HER2 sérique (sHER2) (Codony-Servat et al., 1999, Tse et al., 2012). Un taux de protéine sHER2 élevé semble être associé à un comportement plus agressif des tumeurs (Molina et al., 2002). Le trastuzumab empêche le clivage du récepteur HER2 (Molina et al., 2001), alors que le lapatinib semble potentialiser ce clivage et augmenter le taux de sHER2 in vitro (Vazquez-Martin et al., 2011), on pourrait donc s'attendre à une différence de taux de sHER2 en présence de lapatinib ou de

trastuzumab. Une étude a mis en évidence une augmentation du taux de RCH chez les patientes traitées avec du trastuzumab en néoadjuvant présentant un niveau élevé de sHER2 et chez les patientes chez qui on notait une diminution du taux de sHER2 pendant le traitement par trastuzumab, le taux de sHER2 et la baisse de ce taux pendant le traitement néoadjuvant pourraient donc être des facteurs prédictifs de réponse au trastuzumab dans le cancer du sein HER2-positif (Witzel et al., 2010).

Un projet translationnel de l'essai néoadjuvant GeparQuinto visait à étudier le taux de sHER2 en cours de traitement par trastuzumab et lapatinib : un taux élevé de sHER2 était associé avec une augmentation du taux de RCH dans le bras trastuzumab et dans le bras lapatinib. Une baisse du taux de sHER2 durant le traitement était associée avec un taux de RCH plus important dans le bras lapatinib (Witzel et al., 2012) ; ces éléments sont en faveur d'une valeur prédictive sHER2 dans la réponse au traitement par anti-HER2.

Une augmentation du taux de la protéine p95HER2 (forme tronquée de la protéine HER2) est décrite comme un mécanisme de résistance au trastuzumab en situation préclinique via la formation d'hétérodimères p95HER2-HER3. La réponse au lapatinib ne semble pas liée au niveau d'expression de cette protéine (Scaltriti et al., 2007). En situation clinique, des études rétrospectives non randomisées de faibles effectifs ont mis en évidence une association entre une hyperexpression de p95HER2 et une diminution de la survie globale ou sans progression (Scaltriti et al., 2007, Sperinde et al., 2010) ou de la RCH (Villasboas, 2012). Deux études ancillaires d'essais randomisés en situation néoadjuvante (CHER-LOB (Guarneri, 2011) et NeoSphere (Gianni, 2011) n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative en fonction de l'expression de p95HER2 alors qu'une étude ancillaire de l'étude GeparQuattro a retrouvé une augmentation significative du taux de RCH après traitement par trastuzumab lorsque l'expression de p95HER2 mesurée en IHC était augmentée, ce qui est en contradiction avec les données précliniques (Loibl, 2011). Des résultats comparables ont été retrouvés dans une étude ancillaire de l'essai NeoALTTO (Scaltriti et al., 2015). Le taux de p95HER2 pourrait donc être un facteur pronostique ou prédictif de réponse au traitement par HER2 ; l'absence de méthode de dosage validée pour la protéine p95HER2 est peut-être en

cause dans la discordance entre données précliniques et données cliniques et ne permet pas d'utiliser ce critère en pratique clinique.

Pour l'instant, seul le niveau d'expression d'HER2 semble être un facteur prédictif de réponse aux traitements anti-HER2, des études supplémentaires avec mesures standardisées des taux de protéines sont nécessaires pour conclure pour p95HER2 ou sHER2.

4. 1. 2. Voies de signalisation d'aval

4. 1. 2. 1. Rôle de la perte de PTEN

Des modifications de protéines-clés dans les voies de signalisation activées par HER2 sont de potentiels facteurs prédictifs de réponse ou de résistance aux traitements anti-HER2: la perte de PTEN a été décrite comme un facteur de résistance au trastuzumab : cette donnée a été établie *in vitro* grâce à des études d'expression (Berns et al., 2007) et confirmé sur des lignées cellulaires (Dave et al., 2011). *In vivo*, une étude japonaise sur 43 cas a conclu en une association entre perte de PTEN et diminution du taux de RCH ainsi que perte de PTEN et mauvaise réponse au trastuzumab (Sueta et al., 2014). D'autres études recherchant l'association entre la perte de PTEN en IHC et la RCH n'ont pas permis de conclure de manière positive et d'identifier un sous-groupe de tumeurs plus à risque de résistance aux traitements anti-HER2, que ce soit dans le projet translationnel issu de l'étude TRYPHAENA (Schneeweiss et al., 2014), dans l'étude NeoALTTO (Nuciforo et al., 2015) ou dans les autres études en situation néoadjuvante incluses dans une méta-analyse récente, qui incluait aussi des études en situation adjuvante et métastatique (Wang et al., 2013). Cette méta-analyse ne permettait pas de conclure non plus en une association entre perte de PTEN et survie sans maladie en situation adjuvante ni entre perte de PTEN et survie sans progression dans les tumeurs localement évoluées. En revanche, il semblait exister un lien entre perte de PTEN et mauvaise réponse au trastuzumab en situation métastatique. Toutes les études incluses dans cette méta-analyse étaient des études rétrospectives.

Il n'existe pas pour l'instant d'étude de niveau de preuve suffisant pour conclure en un lien entre perte de PTEN et résistance aux traitements anti-HER2, le manque de standardisation dans l'évaluation du statut de PTEN est peut-être en cause.

4. 1. 2. 2. Voie PI3k/Akt/mTOR

Plusieurs études cliniques ont montré un lien entre l'existence d'une mutation de PI3KCA et une diminution du taux de RCH lors d'un traitement par anti-HER2 : une étude portant sur 504 tumeurs HER2-positives issues des études GeparQuattro, GeparQuinto et GeparSixto a permis de mettre en évidence une diminution du taux de RCH en cas de mutation de PI3KCA. Une mutation de PI3KCA était retrouvée dans 21% des cas. La différence de taux de RCH entre les tumeurs PI3KCA mutées et non mutées était retrouvée chez les patientes traitées par lapatinib, trastuzumab et combinaison. Cette étude ne retrouvait pas de différences en survie sans maladie et en survie globale en fonction du statut PI3KCA (Loibl et al., 2014, Denkert et al., 2015). Une étude ancillaire de NeoALTTO portant sur 355 tumeurs a montré que la présence d'une mutation activatrice de PI3KCA (retrouvée dans 23% des tumeurs) était associée de manière significative à une diminution du taux de RCH dans les trois bras de traitements et plus particulièrement dans le bras combinaison (Majewski et al., 2015). On retrouve des résultats comparables dans une étude ancillaire de l'essai CHER-LOB (Guarneri, 2014) ainsi que dans d'autres études (Sueta et al., 2014). Une étude conjointe portant sur 967 patientes incluses dans les études GEPAR, NeoALTTO et CHERLOB retrouvait 21,7% de mutations de PI3KCA. Le taux de RCH était inférieur en cas de statut PI3KCA muté (16,2% versus 29,6% ; $p < 0,001$). Cette différence de taux de RCH en fonction du statut de PI3KCA était plus marquée dans le groupe de patientes RH positifs (7,6% de RCH en cas de mutation versus 24,2%). Cette différence existait dans tous les bras de traitement mais n'était statistiquement significative que dans le bras combinaison trastuzumab et lapatinib (le taux de RCH était de 16,7% en cas de mutation versus 39,1% en l'absence de mutation) (Loibl, 2015). Le statut de PI3k semble donc être un facteur prédictif de réponse aux traitements par trastuzumab et lapatinib et la voie de PI3K pourrait être envisagée comme une cible thérapeutique, l'utilisation d'inhibiteurs de PI3KCA pouvant être ciblée afin de contourner la

résistance au trastuzumab. L'essai NeOPHOEBE actuellement ouvert aux inclusions évalue l'association d'un inhibiteur de PI3KCA (BKM120) à un traitement par trastuzumab en néoadjuvant (NCT01816594). A noter toutefois que dans l'étude TRYPHAENA, il n'existait pas de différence statistiquement significative de taux de RCH entre les patientes PI3KCA mutées et non mutées (Schneeweiss et al., 2014).

En situation métastatique, dans l'étude CLEOPATRA, une mutation de PI3KCA était associée à une diminution de la survie sans progression, quel que soit le bras de traitement. Par ailleurs, un traitement par pertuzumab augmentait la survie quel que soit le statut PI3KCA (Baselga, 2012) : celui-ci semble donc être dans ce contexte un facteur de mauvais pronostic mais pas un facteur prédictif de résistance au pertuzumab.

Les protéines en aval dans ces voies de signalisation ont aussi été étudiées : une étude rétrospective monocentrique de faible effectif retrouvait en première ligne métastatique une diminution du taux de réponse au trastuzumab, de la survie sans progression et de la survie globale en présence d'un taux élevé de Src phosphorylé (Zhang et al., 2011); ces résultats n'ont pas été confirmés en situation néoadjuvante.

4. 1. 3. Activation de voies de signalisation parallèles

L'activation de voies de signalisations parallèles a été décrite *in vitro* comme un mécanisme potentiel de résistance aux anti-HER2 : il pouvait s'agir de l'activation des voies des autres récepteurs de la famille HER (Diermeier et al., 2005), de la voie IGF1R (Lu et al., 2001) ou de celle des récepteurs hormonaux. *In vivo*, une étude rétrospective portant sur 46 patientes en situation métastatique a retrouvé une association entre l'existence de mutations du récepteur EGFR et réponse au trastuzumab (Hudelist et al., 2006). Une autre étude rétrospective portant sur 155 patients évaluant l'impact de la présence de différents marqueurs dont la surexpression de EGFR en IHC a permis de mettre en évidence une association entre surexpression de ce récepteur (retrouvée dans 15% des cas) et survie globale en situation métastatique, sans que la réponse au trastuzumab n'ait été spécifiquement

étudiée (Gallardo et al., 2012). Il n'existe pas de données concernant l'impact de l'activation de la voie d'EGFR en situation précoce. Une étude portant sur 153 échantillons tumoraux de patientes traitées pour un cancer du sein HER2-positif en situation métastatique a montré qu'en analyse multivariée la surexpression d'HER3 était associée à une moins bonne réponse au trastuzumab (Robinson et al., 2006). On ne dispose pas non plus de données en situation précoce. Il existe une étude rétrospective sur 48 cas en situation métastatique retrouvant une association positive entre l'expression d'HER4 et la survie globale chez des patientes traitées par trastuzumab (Sassen et al., 2008).

Toutes ces études sont des cohortes rétrospectives de faible effectif dont les résultats sont contradictoires, ne permettant pas de conclure quant à la possibilité de considérer ces marqueurs comme facteurs pronostiques ou prédictifs de réponse au traitement par anti-HER2.

Les données concernant l'activation de la voie IGF1R sont plus concluantes : dans l'étude NOAH, une étude des profils d'expression de 114 cas a mis en évidence une augmentation du taux de RCH chez les patientes présentant une expression faible d'IGF1R et des récepteurs aux œstrogènes négatifs (Bianchini, 2011a). Cette donnée n'était pas retrouvée dans le groupe RH+. Des résultats superposables ont été retrouvés dans l'étude NeoSphere : une faible expression de IGF1R en IHC était associée avec un taux de RCH plus important dans le bras pertuzumab associé à trastuzumab et docétaxel en cas de négativité des récepteurs hormonaux (Gianni, 2011). En situation néoadjuvante, une expression faible d'IGF1R en cas de négativité des récepteurs hormonaux est donc associée à une augmentation des taux de RCH.

L'absence d'expression des récepteurs hormonaux sur les cellules tumorales semble être un des facteurs prédictifs les plus pertinents de réponse aux anti-HER2, comme en témoignent les taux plus élevés de RCH dans le sous-groupe RE négatif dans l'ensemble des études en situation néo-adjuvante (Tanioka et al., 2014). L'interconnexion importante entre la voie des RH et la voie HER2 a été décrite précédemment.

Une étude exploratoire dans la cadre de l'étude TRYPHAENA a évalué l'association entre des biomarqueurs (HER2, HER3, EGFR, PTEN, PI3KCA) et la réponse complète histologique : seuls un taux élevé de protéine HER2 et un niveau important d'ARN messager HER2 étaient associés à une augmentation de la RCH (Schneeweiss et al., 2014). En situation métastatique, une étude ancillaire de l'étude CLEOPATRA évaluant des marqueurs pronostiques ou prédictifs de réponse au traitement par trastuzumab ou pertuzumab a montré que le taux de protéine HER2 était le seul biomarqueur prédictif de réponse aux thérapies anti-HER2. Le taux des protéines ou d'ARN messager HER2, d'ARN messager HER3 et de protéine PI3KCA sauvage étaient des facteurs pronostiques dans ce contexte de prise en charge métastatique de cancer du sein HER2-positif (Baselga et al., 2014).

4. 1. 4. Place de l'immunité dans la prédiction de la réponse

L'immunité semble avoir une place importante dans la prédiction de la réponse aux traitements anti-HER2, comme cela est présenté dans une revue récente (Bianchini and Gianni, 2014) : une association entre présence d'un infiltrat immunitaire et diminution du risque de rechute chez les patientes traitées pour un cancer du sein a été mise en évidence dans tous les sous-types moléculaires, cette association était plus forte dans les sous-groupes HER2-positif et triple négatif (Desmedt et al., 2008, Rody et al., 2009, Staaf et al., 2010, Bianchini et al., 2010, Denkert et al., 2015). Différentes études se sont intéressées aux caractéristiques de cet infiltrat immunitaire associées à un bénéfice clinique dans le cancer du sein HER2-positif traité par trastuzumab: une étude ancillaire de l'essai FinHER montrait qu'une augmentation de l'infiltrat lymphocytaire était associée à une diminution du risque de rechute dans le bras chimiothérapie-trastuzumab mais pas dans le bras chimiothérapie seule (Loi et al., 2014). La présence de lymphocytes infiltrant la tumeur était associée à une augmentation du taux de RCH dans les tumeurs HER2-positives en situation néoadjuvante (Mao et al., 2014, Denkert et al., 2015). La présence de lymphocytes infiltrant la tumeur semble donc un facteur prédictif de bénéfice lié au trastuzumab en situation précoce.

Une autre étude retrouvait une association significative entre expression élevée d'interféron γ et RCH après un traitement par chimiothérapie néoadjuvante et trastuzumab (Stagg et al., 2011). Dans une étude rétrospective ancillaire de l'étude NOAH, il a été montré qu'une augmentation de l'expression du métagène de l'immunoglobuline semblait être un facteur prédictif de réponse au trastuzumab (Bianchini, 2011b). Enfin dans une étude exploratoire associée à l'étude NeoSphere, il a été montré qu'une augmentation de l'expression de PDL-1 était associée à une augmentation de la résistance au trastuzumab et au pertuzumab (Gianni, 2012) ce qui concordait avec une étude préclinique montrant que la restauration du checkpoint immunitaire par l'association d'un anti-PD1 au traitement par trastuzumab augmentait l'efficacité de ce dernier (Stagg et al., 2011).

L'immunité, en particulier la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur semble jouer un rôle important dans la réponse aux traitements anti-HER2, notamment au trastuzumab. Ceci peut être expliqué par un des mécanismes d'action de ce dernier : l'ADCC.

4. 1. 5. Autres marqueurs biologiques prédictifs de réponse aux traitements

4. 1. 5. 1. Cellules tumorales circulantes

Une étude ancillaire de l'étude NeoALTTO a évalué le rôle potentiel des cellules tumorales circulantes comme marqueurs prédictifs de RCH. Une RCH était retrouvée chez 27% des patientes chez qui des cellules tumorales circulantes étaient détectables et 42,5% des patientes chez qui on ne retrouvait pas de cellules tumorales circulantes. La faible puissance de l'étude ne permettait pas de conclure sur une éventuelle différence statistique (Azim et al., 2013b).

4. 1. 5. 2. PAM-50

Devant l'hétérogénéité tumorale du sous-type HER2-positif et la diversité des réponses aux traitements anti-HER2, une étude ancillaire de l'essai NOAH a été menée, évaluant la

capacité de la signature moléculaire PAM50 (*prediction analysis of microarray 50*) à prédire la RCH (Prat et al., 2014). Des données issues de *The Cancer Genome Atlas breast cancer project* suggèrent en effet que les patientes présentant un profil d'expression de gènes *HER2-enriched* (HER2-E), caractérisé par une expression importante des gènes régulés par HER2 (*ERBB2*, *GRB7*, *FGFR-4*) et des gènes associés à la prolifération cellulaire (*ribonucleotide réductase M2*) et une expression plus faible des gènes associés au profil luminal (*ESR1*, *PGR*, *forkhead box A1*) ont une activation prépondérante des voies de signalisation HER2/EGFR et pourraient ainsi tirer un bénéfice plus important des traitements anti-HER2 (Cancer Genome Atlas, 2012). L'essai de Prat et al. a montré que les patientes qui possédaient un profil HER2-E et celles qui présentaient un profil de haut risque de rechute d'après la signature moléculaire PAM-50 avaient des taux de RCH plus élevées mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Les résultats de cette étude ont conduit à l'ouverture d'un essai non randomisé, multicentrique, PAMELA, actuellement ouvert aux inclusions (NCT01973660) qui teste l'hypothèse que la signature PAM50 HER2-E prédit une meilleure réponse au traitement par trastuzumab et lapatinib avec ou sans hormonothérapie en situation néoadjuvante par rapport à la classification moléculaire simplifiée. Par ailleurs cet essai évalue aussi la capacité de la signature PAM50 à établir un sous-groupe de patientes dans lequel on peut se passer de chimiothérapie.

4. 2. Place de l'imagerie fonctionnelle dans la prédiction de la réponse aux anti-HER2

Deux études ont évalué l'apport du 18 fluoro-désoxy-glucose (FDG)-tomographie par émission de positon (TEP) dans l'évaluation de la réponse aux traitements anti-HER2 en situation néoadjuvante : dans une étude ancillaire de l'étude NeoALTTO, 66 patients ont été évalués par 18-FDG-TEP avant le début du traitement et après deux et six semaines de traitement; la réponse métabolique obtenue à 2 et 6 semaines a été corrélée à la RCH. Une réponse métabolique était obtenue dans 71,6% et 60% des cas à deux semaines et six

semaines. Le taux de RCH était deux fois plus élevé dans le groupe des répondeurs par rapport au groupe des non-répondeurs (Gebhart et al., 2013).

L'essai AVATAXHER avait pour objectif d'une part d'évaluer la capacité de l'imagerie par 18-FDG-TEP précoce (après deux cycles) à prédire la RCH chez des patientes traitées par docétaxel et trastuzumab en néoadjuvant et d'autre part de déterminer si l'ajout de bévacizumab pouvait augmenter le taux de RCH dans le sous-groupe des mauvaises répondeuses. Cent-quarante-deux patientes ont été incluses ; 69 ont été considérées comme bonnes répondeuses et 73 mauvaises répondeuses ont été randomisées entre un bras A (ajout du bévacizumab) et un bras B (poursuite de docétaxel et trastuzumab sans bévacizumab). Une RCH a été obtenue dans 53% des cas dans le bras bonnes répondeuses, dans 44% des cas dans le bras A (ajout du bévacizumab) et dans 24% des cas dans le bras B (sans bévacizumab). Les auteurs concluaient en un rôle potentiel de l'imagerie fonctionnelle pour prédire la RCH dans le cancer du sein HER2-positif ainsi qu'à une place possible du bévacizumab dans ce contexte (Coudert et al., 2014).

4. 3. Toxicité des traitements et réponse aux traitements

Deux études ont soulevé l'hypothèse d'une association entre survenue d'une toxicité et pronostic : une étude ancillaire de l'étude NeoALTTO a décrit la survenue précoce d'un rash comme facteur prédictif de RCH chez les sujets de plus de 50 ans (Azim et al., 2013a). Une étude en situation avancée a retrouvé une association entre survenue d'un effet secondaire (syndrome main-pied, diarrhées, rash) et survie sans progression en cours de traitement par (Azim et al., 2013b) lapatinib-capécitabine (Araki et al., 2014).

Conclusion générale

Le pronostic du cancer du sein HER2-positif a été transformé par l'avènement du trastuzumab. Toutefois des situations de résistance primaire et secondaire persistent, conduisant à la recherche d'autres stratégies et d'autres molécules. Le double blocage de la voie HER2 par un anticorps-monoclonal et un inhibiteur de tyrosine kinase ou par deux anticorps monoclonaux font partie de ces stratégies. Le modèle néoadjuvant a l'avantage de pouvoir évaluer rapidement l'impact d'une molécule en mesurant un marqueur de substitution qui est la réponse complète histologique.

Les études évaluant le double blocage de la voie HER2 par trastuzumab et lapatinib en situation néoadjuvante ont montré que l'association des deux molécules permettait d'augmenter le taux de réponse complète histologique au prix d'une toxicité plus importante mais les résultats concernant la survie actuellement disponible (étude NeoALTTO) n'ont pas objectivé de bénéfice en faveur du double blocage. De plus, les résultats obtenus en situation adjuvante dans l'étude ALTTO (absence de bénéfice statistiquement significatif en survie sans maladie du double blocage par rapport au trastuzumab en monothérapie) pourraient contribuer à remettre en question le bien-fondé de cette association en situation précoce ou du modèle néoadjuvant dans le cancer du sein HER2-positif.

Certains éléments peuvent toutefois expliquer ces différences entre néoadjuvant et adjuvant ou entre RCH et survie : le design de type « translationnel » (sans anthracyclines) utilisé par l'étude NeoALTTO a pu majorer l'effet de l'association trastuzumab et lapatinib sur la RCH. Dans les études de type « pragmatique », notamment LAPATAX, la différence de RCH entre les bras trastuzumab et combinaison est beaucoup moins importante et aurait pu prédire les résultats négatifs de l'étude ALTTO et de survie de l'étude NeoALTTO. Les populations des deux études sont différentes, la population de l'étude ALTTO étant à plus faible risque de rechute. De plus, les résultats de l'étude ALTTO ne sont négatifs que parce qu'il existait 2 co-critères de jugement principaux, malgré une supériorité numérique de l'association lapatinib et trastuzumab versus trastuzumab.

La discordance apparente entre les résultats en situation néoadjuvante et adjuvante est donc expliquée par différents facteurs et ne remet en cause ni le modèle néoadjuvant, ni l'utilisation de la RCH comme critère de jugement principal des études en situation néoadjuvante. L'association lapatinib et trastuzumab ne peut sur la base de ces résultats pas être recommandée en situation précoce.

Par ailleurs, l'utilisation de l'association pertuzumab et trastuzumab a donné des résultats plus concluants en situation avancée et néoadjuvante permettant au pertuzumab d'obtenir la première autorisation de mise sur le marché de la FDA sur la base des résultats d'un essai randomisé en néoadjuvant qui utilisait la réponse complète histologique comme critère de jugement principal. Les résultats de l'essai en situation adjuvante sont attendus pour 2017 et conditionneront le maintien de l'AMM en situation néoadjuvante.

Certains enjeux cruciaux persistent comme l'identification des situations où le pronostic reste sombre après chimiothérapie et où un traitement en situation post-néoadjuvante doit être administré ou au contraire de situations où une désescalade thérapeutique pourrait être envisagée, notamment dans des populations fragiles.

Cibler précisément la population à haut risque de rechute et la population tirant le plus grand bénéfice des traitements est un enjeu essentiel auquel les études de recherche translationnelle cherchent à répondre : les altérations de la voie PI3k/Akt/mTOR, l'activation de voies de signalisations parallèles comme la voie des récepteurs hormonaux et la voie d'IGF1R ainsi que la présence d'un infiltrat lymphocytaire sont parmi les facteurs prédictifs de réponse aux traitements anti-HER2 les plus prometteurs.

Annexes

Annexe 1 : Publication article LAPATAX

Annals of Oncology 26: 325–332, 2015
doi:10.1093/annonc/mdl551
Published online 1 December 2014

<http://annonc.oxfordjournals.org/> at INSERM on June 3, 2015

Neoadjuvant treatment with docetaxel plus lapatinib, trastuzumab, or both followed by an anthracycline-based chemotherapy in HER2-positive breast cancer: results of the randomised phase II EORTC 10054 study

H. Bonnefoi^{1*}, W. Jacot², M. Saghatchian³, C. Moldovan⁴, L. Venat-Bouvet⁵, K. Zaman⁶, E. Matos^{7,8}, T. Petit⁹, A. Bodmer¹⁰, N. Quenel-Tueux¹, C. Chakiba¹, P. Vuylsteke¹¹, G. Jerusalem¹², E. Brain¹³, O. Tredan¹⁴, C. G. M. Messina¹⁵, L. Slaets¹⁵ & D. Cameron¹⁶

¹Department of Medical Oncology, Institut Bergonié Comprehensive Cancer Centre, Université de Bordeaux, INSERM U916, Bordeaux; ²Department of Medical Oncology, Centre Val D'Aurelle-Paul Lamarque, Montpellier; ³Department of Medical Oncology, Gustave Roussy, Villejuif; ⁴Department of Medical Oncology, Centre Henri Becquerel, Rouen; ⁵Department of Medical Oncology, Centre Hospitalier Universitaire, Limoges, France; ⁶Department of Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland; ⁷Department of Medical Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Ljubljana; ⁸University Clinic, Golnik, Slovenia; ⁹Department of Medical Oncology, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France; ¹⁰Gyneco-Oncology Unit, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Geneva, Switzerland; ¹¹Department of Medical Oncology, Hôpital St Elisabeth, Namur; ¹²Department of Medical Oncology, Centre Hospitalier Universitaire (Sart Tilman), Liege, Belgium; ¹³Medical Oncology and Clinical Research Unit, Ensemble Hospitalier de L'Institut Curie, Hôpital René Huguenin, St-Cloud; ¹⁴Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France; ¹⁵Department of Statistics, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Brussels, Belgium; ¹⁶Edinburgh Breast Unit and Edinburgh University Cancer Research Centre, Western General Hospital, Edinburgh, UK

Received 12 August 2014; revised 23 October 2014 and 17 November 2014; accepted 23 November 2014

Background: Neoadjuvant trials conducted using a double HER2 blockade with lapatinib and trastuzumab, combined with different paclitaxel-containing chemotherapy regimens, have shown high pathological complete response (pCR)

*Correspondence to: Prof. Hervé Bonnefoi, Department of Medical Oncology, Institut Bergonié Comprehensive Cancer Centre, Univ. Bordeaux, INSERM U916, 229 Cours de l'Argonne, F-33000 Bordeaux, France. Tel: +33-556-33-32-69; Fax: +33-556-33-33-30; E-mail: h.bonnefoi@bordeaux.unicancer.fr

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

Main eligibility criteria and patients' randomisation assignments are described in the supplementary Appendix, available at *Annals of Oncology* online. Before registration, all patients provided written informed consent for the clinical trial and for research on tumour and blood samples.

All patients were scheduled to receive six cycles of i.v. chemotherapy every 3 weeks: three cycles of docetaxel 100 mg/m², day 1 followed by three cycles of fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m² (FEC) day 1. Patients were randomised (1:1:1) to receive during the first three cycles either concomitant lapatinib [1000 mg orally (p.o.) daily], concomitant trastuzumab (4 mg/kg loading dose followed by 2 mg/kg weekly), or concomitant trastuzumab plus lapatinib at the same dose. The use of growth factors was strongly recommended during the concomitant administration of lapatinib and docetaxel or lapatinib and trastuzumab and docetaxel.

Patients whose disease progressed during neoadjuvant treatment went off study and treatment was left to the discretion of the investigator.

Toxic effects were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria (NCI-CTC) version 3.0. In case of haematological or non-haematological grade 3 or 4 toxicity related to study agents, therapy was interrupted and dose reductions were implemented as described in the full protocol.

Left ventricular ejection fraction (LVEF) was evaluated before study entry and repeated at the end of cycle 4 and at the completion of treatment. The decision to administer or to delay lapatinib or trastuzumab according to interval LVEF assessments was based on the algorithm provided in the full protocol.

The choice between breast conserving surgery or a mastectomy was left to the investigator according to each centre's policy. Patients received post-surgery trastuzumab every 3 weeks, at a dose of 6 mg/kg, for 1 year in the three arms. Post-operative endocrine and radiation therapy were to be given according to local guidelines.

objectives

The primary end point was pCR in the breast defined as complete disappearance of invasive cancer in the primary tumour with the exception of very few scattered invasive tumour cells (the presence of ductal carcinoma *in situ* was allowed).

The secondary end points were safety and tolerability of the combination according to CTCAE 3.0, response rate according to RECIST version 1.0 [20] in patients with measurable disease, and rate of breast conserving surgery.

Exploratory analyses include pCR rates in the breast and nodes, pCR rates in the breast and in the breast and nodes by steroid hormone receptors status (positive or negative).

Patients enrolled in the original lapatinib monotherapy arm that was discontinued will be analysed as a separate group in the final analysis.

pathology assessment

Tumours were defined as hormone receptor positive or negative by local pathologists. No central review of HER2 status was carried out. We did not register the list of the actual cut-offs used for estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2.

Pathological response was assessed by local pathologists after completion of the neoadjuvant chemotherapy. In addition, a central clinical two-reader (CM and HB) review of histopathology reports from post-treatment surgical specimens was carried out as previously described [21]. The latter is reported in the manuscript.

statistical analysis

This phase II study had a one-stage Fleming design for each of the lapatinib-containing experimental arms, with the trastuzumab and chemotherapy arm acting as a reference. The type I error was 10%. For a null hypothesis of a 40% pCR rate and an alternative hypothesis of a 60% pCR rate, 50 eligible patients needed to be treated in each arm to have a 92.5% power. An experimental arm was deemed interesting for further research if at least 25 pCR of 50 treated eligible patients were observed. This decision rule corresponded to rejecting the null hypothesis.

When the lapatinib monotherapy arm was closed prematurely, the statistical plan was not altered for the two remaining arms, as a formal comparison of the two arms was not foreseen. Inference on the pCR rate is reported as a 2-sided 80% Pearson-Clopper interval. The reported *P* value corresponds to the one-sided test (significance level = 10%) for H₀: pCR rate = 40% versus H_A: pCR rate ≥ 40% based on the binomial distribution (exact).

The analysis populations are detailed in the supplementary Appendix, available at *Annals of Oncology* online.

protocol review

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the European Guidelines on Good Clinical Practice. The protocol underwent independent peer review and approval by the EORTC Protocol Review Committee. The trial was approved by national and local ethics committees in all participating centres. The full protocol can be assessed at <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-10054>.

results

patient and tumour characteristics

From October 2010 to January 2013, 128 patients were enrolled at 14 centres. Of these patients, 23 were randomly assigned to the lapatinib group before closure, 53 to the trastuzumab group, and 52 to the combination (lapatinib plus trastuzumab) group. Patients and tumour characteristics are summarised in Table 1. The majority of patients had large operable breast cancers (74%, 79%, and 77% in lapatinib, trastuzumab, and combination arms, respectively) and clinical involvement of lymph nodes (70%, 68%, and 62%, respectively). Six patients were excluded from the efficacy population: five because of a major violation of an eligibility criterion (metastatic disease in one, over 70 years old in one, HER2-negative tumour after reassessment at the treating centre in three), two of which did not start the allocated treatment (supplementary Figure S1, available at *Annals of Oncology* online). Additionally, one patient refused to start the allocated treatment.

toxicity and compliance with treatment

Patients randomised to the two lapatinib-containing groups presented more grade 3 and 4 adverse events than those in the trastuzumab group (Table 2). Patients in the combination group had more grade 3 diarrhoea (18%) and hepatic (8%) toxicities. No patient developed symptoms of congestive heart failure. Data regarding cardiac investigations are summarised in supplementary Table S1, available at *Annals of Oncology* online.

The neoadjuvant therapy was completed as planned per protocol in 95.5% of patients in the lapatinib group, 90.6% in the trastuzumab group and 74% in the combination group

Table 1. Patient and tumour characteristics

	Lapatinib group N (%)	Trastuzumab group N (%)	Combination group N (%)
Number of patients	23	53	52
Age (years)			
Median (range)	49.9 (27.3–68.5)	47 (25.3–68.9)	49.4 (27.3–70.8)
≤40	6 (26.1)	13 (24.5)	10 (19.2)
41–50	7 (30.4)	20 (37.7)	17 (32.7)
51–60	5 (21.7)	12 (22.6)	13 (25.0)
61–70	5 (21.7)	8 (15.1)	11 (21.2)
71–80	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Tumour category			
Locally advanced or inflammatory	6 (26.1)	11 (20.8)	11 (21.2)
Large operable	17 (73.9)	42 (79.2)	41 (78.8)
Clinical tumour status			
T0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9) ^a
T1	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
T2	11 (47.8)	24 (45.3)	28 (53.8)
T3	8 (34.8)	19 (35.8)	13 (25.0)
T4	3 (13.0)	10 (18.9)	9 (17.3)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9) ^b
Clinical nodal status			
N0	7 (30.4)	17 (32.1)	19 (36.5)
N1	13 (56.5)	32 (60.4)	29 (55.8)
N2	2 (8.7)	3 (5.7)	3 (5.8)
N3	1 (4.3)	1 (1.9)	1 (1.9)
M stage			
M0	23 (100.0)	52 (98.1)	52 (100.0)
M1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mx	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
Bilateral breast cancer			
No	23 (100.0)	52 (98.1)	52 (100.0)
Yes	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
Hormone receptor status			
Negative	8 (34.8)	26 (49.1)	26 (50)
Positive	15 (65.2)	27 (50.9)	25 (48.1)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

^aThe nodal status for the one patient with tumour status T0 was N2.

^bData are missing for one ineligible patient in the combination group.

D, docetaxel; L, lapatinib; T, trastuzumab; FEC, fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide.

(supplementary Table S2, available at *Annals of Oncology* online). The main reason for interrupting treatment was toxicity in all three groups.

pathological response

The percentage of the 122 assessable patients with a pCR in the breast, and a pCR in the breast and nodes was numerically highest in the combination group (60% and 56%, respectively), intermediate in the trastuzumab group (52% and 52%, respectively), and lowest in the lapatinib monotherapy group (46% and 36%, respectively) (Figure 1 and supplementary Table S3, available at *Annals of Oncology* online). The rate of pCR was slightly

higher in patients with ER-negative tumours (55% versus 53% and 53% versus 48% by both definitions).

response and surgery

For the 99 patients assessable for response in the trastuzumab and combination groups, objective response rates were 94% (46/49) (57% complete responses, 37% partial responses) and 88% (36/41) (58% complete responses, 29% partial responses), respectively (supplementary Table S4, available at *Annals of Oncology* online).

Details on surgery of primary tumour and of the axilla are summarised in supplementary Table S5, available at *Annals of Oncology* online, available online.

Table 2. Grade 3 and 4 adverse events during treatment*

	Lapatinib group N = 22, N (%)		Trastuzumab group N = 53, N (%)		Combination group N = 50, N (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Adverse event in >1% of patients						
Neutropenia	3 (13.6)	7 (31.8)	7 (13.2)	15 (28.3)	4 (8.0)	19 (38.0)
Febrile neutropenia	3 (13.6)	2 (9.1)	8 (15.1)	0	4 (8.0)	1 (2.0)
Diarrhoea	2 (9.1)	0	1 (1.9)	0	9 (18.0)	0
Infection other	2 (9.1)	0	2 (3.8)	0	4 (8.0)	0
Hepatic ^b	0	0	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (8.0)	0
Skin disorder ^c	0	0	2 (3.8)	0	3 (6.0)	0
Other	0	0	2 (3.8)	0	3 (6.0)	0
Fatigue	2 (9.1)	0	2 (3.8)	0	0 (0.0)	0
Nausea	2 (9.1)	0	2 (3.8)	0	0	0
Pain ^d	0	0	1 (1.9)	0	2 (4.0)	0
Allergic reaction/hypersensitivity	0	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0
Anaemia	0	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0
Adverse event in ≤1% of patients						
Hypocalcaemia	0	0	0 (0.0)	1 (1.9)	0	0
Anorexia	0	0	1 (1.9)	0	0	0
Constipation	0	0	0	0	1 (2.0)	0
Dehydration	1 (4.5)	0	0	0	0	0
Mucositis/stomatitis	0	0	0	0	1 (2.0)	0
Vomiting	0	0	0	0	1 (2.0)	0
Gastrointestinal other	0	0	0	0	1 (2.0)	0
Neurology other	0	0	1 (1.9)	0	0	0
Dyspnoea	1 (4.5)	0	0	0	0	0

*Takes into account all assessments post-baseline until 5 weeks after the stop of allocated protocol treatment.

^bHepatic: worst grade of elevated SGPT, elevated SGOT and hyperbilirubinemia.^cDermatology/skin: worst grade of alopecia, bruising, dry skin, nail changes, rash hand-foot skin reaction, urticarial, rash/desquamation, other dermatology/skin.^dPain: worst grade of abdomen NOS, joint, muscle, head/headache, chest/thorax NOS, other pain.

discussion

This study was originally designed to test the hypothesis that docetaxel could be effectively and safely combined with lapatinib, with or without trastuzumab, as part of a standard approach to the neoadjuvant chemotherapy of HER2-positive breast cancer. That aim was met: the data suggest that the dual anti-HER2 combination is likely to be more effective, although the additional anti-cancer effect comes with an increase in toxicity. The lapatinib-only arm was closed in 2012 for futility based on a growing volume of data emerging in the metastatic setting [22], neoadjuvant [12–16, 18], and adjuvant settings, all of which indicated that lapatinib was likely to be clinically inferior to the standard trastuzumab arm: so these data will not be discussed further. Our study demonstrates a numerically greater rate of complete pathological responses in favour of double anti-HER2 blockade with an absolute 8.5% difference using the ypT0/is pCR definition chosen initially as our primary objective and a 4.4% difference, respectively, using the ypT0/isypN0 pCR definition chosen as an exploratory analysis after publication of the meta-analysis of the Food and Drug Administration in 2014 [23]. While from a strictly statistical view point, these data allow a rejection of the null

hypothesis with the combination arm, from a clinical perspective this modest increase in pCR comes with additional toxicity such that it may not be particularly clinically useful.

It is helpful to perhaps put these results in perspective with other datasets relating to this question. We are aware of five other neoadjuvant trials testing the dual HER2 blockade concept with lapatinib and trastuzumab in the neoadjuvant setting [12–16], and using pCR as the efficacy measure (supplementary Table S6, available at *Annals of Oncology* online). They have many differences: overall design (phase II or phase III), duration of anti-HER2 therapies, backbone therapies, and certainly a molecular heterogeneity between sub-groups (even within the HER2-positive group). These trials could be divided into those with a 'pragmatic' design, giving a standard neoadjuvant treatment with the addition (or not) of lapatinib to conventional anthracycline/taxanes-based neoadjuvant chemotherapy, and those with a 'translational research' design, usually giving only the taxanes component of the chemotherapy before surgery, such as NeoALTTO and CALGB 40601 trials [12, 15]. Our study belongs to the first category and results are very consistent with the NSABP-B41 trial, which included over 500 patients [16]. Using the definition of pCR in both breast and

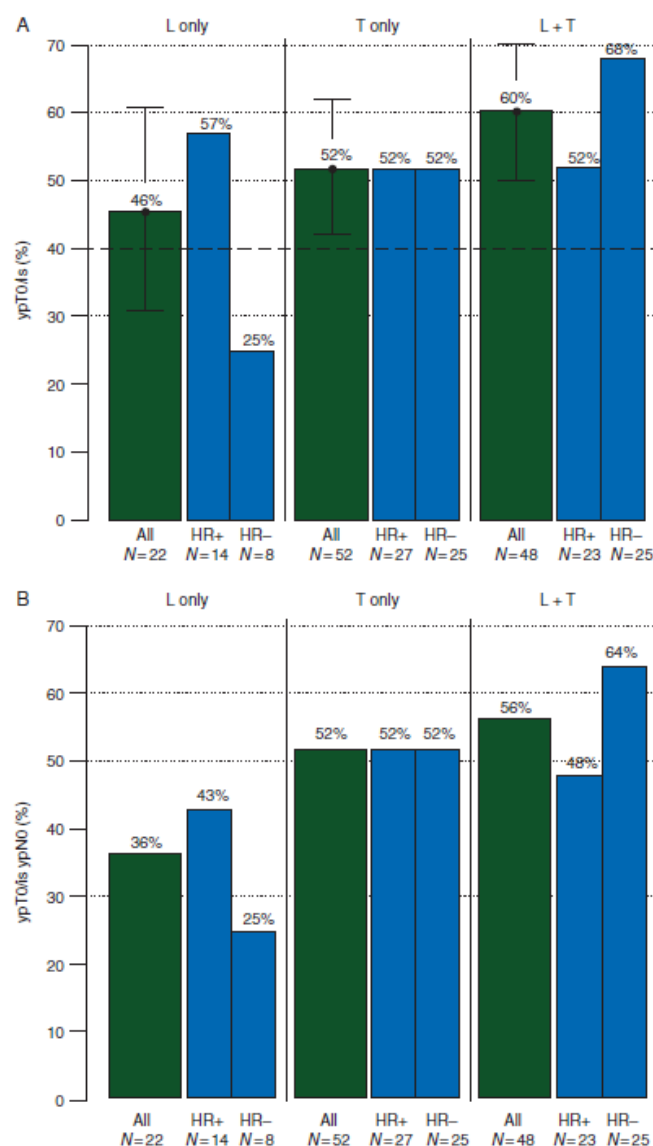


Figure 1. Pathological complete response (pCR) in the overall efficacy population and in the hormone receptor-positive and -negative tumour groups. (A) Breast pCR definition. (B) Breast and nodes pCR definition.

axillary lymph nodes, the average percentage of patients who achieved a pCR in the trastuzumab group and in the combination groups for the four studies in this category (including the EORTC 10054 trial) are 43%, 47%, and 59% for the lapatinib,

trastuzumab, and combination arms, respectively. The difference in the design of the NeoALTTO and the CALGB trials (translational research design) on one hand [12, 15], and the CHER-LOB, LPT109096, NSABP, and EORTC trials (pragmatic

design) on the other [13, 14, 16], may explain these higher pCR rates. In the latter, patients were all exposed to, not only the taxanes and anti-HER2 therapy, but also to anthracyclines, which are known to be active in HER2-positive tumours.

The data on neoadjuvant pCR rates can be compared with the results of the large adjuvant study ALTTO, whose two co-primary disease-free survival end points were presented at the 2014 ASCO meeting [24]. Sequential trastuzumab followed by lapatinib had a similar hazard ratio (HR) compared with trastuzumab [0.93; 97.5% confidence interval (CI) 0.76–1.13; non-inferiority $P = 0.044$]. Combined anti-HER2 had a numerically better HR compared with trastuzumab (0.84; 97.5% CI 0.70–1.02; $P = 0.048$), but since there were two experimental arms, did not reach the level of significance (2.5%) required to be considered statistically significantly different from the trastuzumab monotherapy arm. Thus, the data available on ALTTO are consistent with the pCR rates above: while monotherapy lapatinib appears to be not non-inferior, the combination arm is superior but by a lesser degree than anticipated.

In NeoALTTO and NSABP-B41 trials, ~40% of patients in the combination group (double HER2 blockade) discontinued neoadjuvant protocol therapy [12, 16] mainly due to toxicity (21.7% and 28%, respectively). Unfortunately, our results suggest that the use of docetaxel rather than paclitaxel may not reduce toxicity: in the combination group, 26% did not complete the protocol therapy as planned and 18% of patients presented at least one episode of grade 3 diarrhoea.

In conclusion, this phase II study demonstrates that the use of docetaxel rather than paclitaxel combined with the dual anti-HER2 combination of lapatinib and trastuzumab does not avoid much of the excess toxicity. Despite this toxicity, the pCR rate was higher in those patients given the anti-HER2 combination therapy consistent with other studies.

acknowledgements

We thank the patients, doctors, data managers, and nurses involved in the EORTC 10054 study for their generous participation. We also thank the data managers from the EORTC (Nicolas Dif, Edith Bastiaens); the Fondation pour la lutte contre le cancer et pour des recherches medico-biologiques and SIRIC BRIO (Site de Recherche Intégrée sur le Cancer–Bordeaux Recherche Intégrée Oncologie) [Grant INCa-DGOS-Inserm 6046] for financial support; Jone Iriondo, Institut Bergonié, for assistance in preparation and submission of the manuscript.

funding

This work was supported by the US National Cancer Institute (grants 2U10 CA11488-31 through 5U10 CA011488-40, Bethesda, MD, USA); Fonds Cancer (FOCA) from Belgium; Cancer Research UK and the French Ligue Nationale Contre le Cancer (donations through the EORTC Charitable Trust); GlaxoSmithKline contributed to this study with an Educational Grant to EORTC Headquarters and by providing lapatinib (Tyverb®). The sponsor of the trial (EORTC) designed and coordinated the trial. The funding sources of the study had no role in the design of the study; collection, analysis, or interpretation of the data; or in the writing of this report.

disclosure

DC is conducting research funded by GSK as well as Roche and has received honoraria from GSK and Roche. Other authors have declared no conflicts of interest. Disclaimer: this publication content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily reflect the official views of the National Cancer Institute or the European Commission.

references

- 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(11): 783–792.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3366–3373.
- Godthorpe A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. Two years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9897): 1021–1028.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathological complete remission after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor-2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3676–3685.
- 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(9712): 377–384.
- Burstein HJ, Stornio AM, Franco 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(9): 1068–1074.
- Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E et al. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens. *Ann Oncol* 2009; 20(6): 1026–1031.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Stornio 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(7): 1124–1130.
- Cameron D, Casey M, Press M et al. A phase II randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treatment* 2008; 112(3): 533–543 [Clinical Trial, Phase III Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't].
- Untch M, Fasching PA, Konecny GE et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GSG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3351–3357.
- 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(1): 25–32.
- Baselga J, Bradbury I, Eidmann H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9816): 633–640.
- Guarnieri V, Frassoldati A, Bottini A et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012; 30(16): 1989–1995.
- Holmes FA, Nagarwala YM, Espina VA et al. Correlation of molecular effects and pathologic complete response to preoperative lapatinib and trastuzumab,

- separately and combined prior to neoadjuvant breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: abstr 506.
15. Carey LA, Berry DA, Ollila D et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: a neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl): abstr 500.
 16. Robidoux A, Tang G, Rastogi P et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(12): 1183–1192.
 17. Bonnetot H, Zaman K, Debled M et al. An European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase I study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive locally-advanced/inflammatory or large operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49 (2): 281–289.
 18. Untch M, Loibl S, Bischoff J et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, G8G 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): 135–144.
 19. Crown JP, Burris HA, II, Boyle F et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(2): 317–325.
 20. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205–216.
 21. Provenzano E, Vallier AL, Champ R et al. A central review of histopathology reports after breast cancer neoadjuvant chemotherapy in the neo-tango trial. *Br J Cancer* 2013; 108(4): 866–872.
 22. Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: interim analysis of NCIC CTG MA.31/CSK EGF 108919. *J Clin Oncol* 2012; 30: LBA671.
 23. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384 (9938): 164–172.
 24. Poccart-Gebhart M, Holmes AP, Baselga J et al. First results from the phase III ALTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N0630) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s; abstr LBA4.

Annexe 2 : Classification TNM du cancer du sein, 7^e édition 2010 et stade UICC

Classification TNM du cancer du sein, 7^e édition 2010, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Références

La figure 2-1 est issue de : Correspondances en Onco-Théranostic ; juin 2012 ; dossier thématique ; Anne Vincent-Salomon.

La figure 2-6 est issue de : La Lettre du Cancérologue ; Avril 2011 ; Cancer du sein ; Coordonnateurs : J.Y. Pierga, V. Diéras.

2013. Recommandations Saint Paul de Vence. *Oncologie*.

AGUS, D. B., AKITA, R. W., FOX, W. D., LEWIS, G. D., HIGGINS, B., PISACANE, P. I., LOFGREN, J. A., TINDELL, C., EVANS, D. P., MAIESE, K., SCHER, H. I. & SLIWKOWSKI, M. X. 2002. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell*, 2, 127-37.

AKIYAMA, T., SUDO, C., OGAWARA, H., TOYOSHIMA, K. & YAMAMOTO, T. 1986. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science*, 232, 1644-6.

ALBA, E., ALBANELL, J., DE LA HABA, J., BARNADAS, A., CALVO, L., SANCHEZ-ROVIRA, P., RAMOS, M., ROJO, F., BURGUES, O., CARRASCO, E., CABALLERO, R., PORRAS, I., TIBAU, A., CAMARA, M. C. & LLUCH, A. 2014. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer*, 110, 1139-47.

ALIMANDI, M., ROMANO, A., CURIA, M. C., MURARO, R., FEDI, P., AARONSON, S. A., DI FIORE, P. P. & KRAUS, M. H. 1995. Cooperative signaling of ErbB3 and ErbB2 in neoplastic transformation and human mammary carcinomas. *Oncogene*, 10, 1813-21.

ALROY, I. & YARDEN, Y. 1997. The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Lett*, 410, 83-6.

AMIRI-KORDESTANI, L., WEDAM, S., ZHANG, L., TANG, S., TILLEY, A., IBRAHIM, A., JUSTICE, R., PAZDUR, R. & CORTAZAR, P. 2014. First FDA approval of neoadjuvant therapy for breast cancer: pertuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*, 20, 5359-64.

- AMUNDADOTTIR, L. T. & LEDER, P. 1998. Signal transduction pathways activated and required for mammary carcinogenesis in response to specific oncogenes. *Oncogene*, 16, 737-46.
- ANDRECHEK, E. R. 2013. HER2/Neu tumorigenesis and metastasis is regulated by E2F activator transcription factors. *Oncogene*.
- ARAKI, K., FUKADA, I., HORII, R., TAKAHASHI, S., AKIYAMA, F., IWASE, T. & ITO, Y. 2014. Lapatinib-associated mucocutaneous toxicities are clinical predictors of improved progression-free survival in patients with human epidermal growth factor receptor (HER2)-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 148, 197-209.
- ARNOULD, L., ARVEUX, P., COUTURIER, J., GELLY-MARTY, M., LOUSTALOT, C., ETTORE, F., SAGAN, C., ANTOINE, M., PENAULT-LLORCA, F., VASSEUR, B., FUMOLEAU, P. & COUDERT, B. P. 2007. Pathologic complete response to trastuzumab-based neoadjuvant therapy is related to the level of HER-2 amplification. *Clin Cancer Res*, 13, 6404-9.
- ARNOULD, L., GELLY, M., PENAULT-LLORCA, F., BENOIT, L., BONNETAIN, F., MIGEON, C., CABARET, V., FERMEAUX, V., BERTHEAU, P., GARNIER, J., JEANNIN, J. F. & COUDERT, B. 2006. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer*, 94, 259-67.
- ASANUMA, H., TORIGOE, T., KAMIGUCHI, K., HIROHASHI, Y., OHMURA, T., HIRATA, K., SATO, M. & SATO, N. 2005. Survivin expression is regulated by coexpression of human epidermal growth factor receptor 2 and epidermal growth factor receptor via phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer cells. *Cancer Res*, 65, 11018-25.
- ATTARD, C. L., PEPPER, A. N., BROWN, S. T., THOMPSON, M. F., THURESSON, P. O., YUNGER, S., DENT, S., PATERSON, A. H. & WELLS, G. A. 2015. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ*, 18, 173-88.
- AZIM, H. A., JR., AGBOR-TARH, D., BRADBURY, I., DINH, P., BASELGA, J., DI COSIMO, S., GREGER, J. G., JR., SMITH, I., JACKISCH, C., KIM, S. B., AKTAS, B., HUANG, C. S., VUYLSTEKE, P., HSIEH, R. K., DREOSTI, L., EIDTMANN, H., PICCART, M. & DE AZAMBUJA, E. 2013a. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial. *J Clin Oncol*, 31, 4504-11.

- AZIM, H. A., JR., ROTHE, F., AURA, C. M., BAVINGTON, M., MAETENS, M., ROUAS, G., GEBHART, G., GAMEZ, C., EIDTMANN, H., BASELGA, J., PICCART-GEHBART, M., ELLIS, C., VUYLSTEKE, P., CURE, H., DOMONT, J., FERRO, A., TORAL-PENA, J. C., DE AZAMBUJA, E., SOTIRIOU, C., DI COSIMO, S. & IGNATIADIS, M. 2013b. Circulating tumor cells and response to neoadjuvant paclitaxel and HER2-targeted therapy: a sub-study from the NeoALTTO phase III trial. *Breast*, 22, 1060-5.
- BASELGA, J. 2012. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in HER2-positive, first-line metastatic breast cancer (MBC) *Cancer Res*, 72.
- BASELGA, J., BRADBURY, I., EIDTMANN, H., DI COSIMO, S., DE AZAMBUJA, E., AURA, C., GOMEZ, H., DINH, P., FAURIA, K., VAN DOOREN, V., AKTAN, G., GOLDFIRSCH, A., CHANG, T. W., HORVATH, Z., COCCIA-PORTUGAL, M., DOMONT, J., TSENG, L. M., KUNZ, G., SOHN, J. H., SEMIGLAZOV, V., LERZO, G., PALACOVA, M., PROBACHAI, V., PUSZTAI, L., UNTCH, M., GELBER, R. D. & PICCART-GEHBART, M. 2012a. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 379, 633-40.
- BASELGA, J., CARBONELL, X., CASTANEDA-SOTO, N. J., CLEMENS, M., GREEN, M., HARVEY, V., MORALES, S., BARTON, C. & GHAHRAMANI, P. 2005. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol*, 23, 2162-71.
- BASELGA, J., CORTES, J., IM, S. A., CLARK, E., ROSS, G., KIERMAIER, A. & SWAIN, S. M. 2014. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 32, 3753-61.
- BASELGA, J., CORTES, J., KIM, S. B., IM, S. A., HEGG, R., IM, Y. H., ROMAN, L., PEDRINI, J. L., PIENKOWSKI, T., KNOTT, A., CLARK, E., BENYUNES, M. C., ROSS, G. & SWAIN, S. M. 2012b. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 366, 109-19.
- BAULIDA, J., KRAUS, M. H., ALIMANDI, M., DI FIORE, P. P. & CARPENTER, G. 1996. All ErbB receptors other than the epidermal growth factor receptor are endocytosis impaired. *J Biol Chem*, 271, 5251-7.
- BEAR, H. D., ANDERSON, S., BROWN, A., SMITH, R., MAMOUNAS, E. P., FISHER, B., MARGOLESE, R., THEORET, H., SORAN, A., WICKERHAM, D. L. & WOLMARK, N. 2003. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to

- preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*, 21, 4165-74.
- BELSCHES-JABLONSKI, A. P., BISCARDI, J. S., PEAVY, D. R., TICE, D. A., ROMNEY, D. A. & PARSONS, S. J. 2001. Src family kinases and HER2 interactions in human breast cancer cell growth and survival. *Oncogene*, 20, 1465-75.
- BERNS, K., HORLINGS, H. M., HENNESSY, B. T., MADIREDO, M., HIJMAN, E. M., BEELEN, K., LINN, S. C., GONZALEZ-ANGULO, A. M., STEMKE-HALE, K., HAUPTMANN, M., BEIJERSBERGEN, R. L., MILLS, G. B., VAN DE VIJVER, M. J. & BERNARDS, R. 2007. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell*, 12, 395-402.
- BERRUTI, A., AMOROSO, V., GALLO, F., BERTAGLIA, V., SIMONCINI, E., PEDERSINI, R., FERRARI, L., BOTTINI, A., BRUZZI, P. & SORMANI, M. P. 2014. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol*, 32, 3883-91.
- BIANCHINI, G. 2011a. Response to neoadjuvant trastuzumab and chemotherapy in ER+ and ER- HER2-positive breast cancers: Gene expression analysis. *J Clin Oncol*, 29.
- BIANCHINI, G. 2011b. Response to neoadjuvant trastuzumab and chemotherapy in ER+ and ER- HER2-positive breast cancers: gene expression analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 29.
- BIANCHINI, G. & GIANNI, L. 2014. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol*, 15, e58-68.
- BIANCHINI, G., QI, Y., ALVAREZ, R. H., IWAMOTO, T., COUTANT, C., IBRAHIM, N. K., VALERO, V., CRISTOFANILLI, M., GREEN, M. C., RADVANYI, L., HATZIS, C., HORTOBAGYI, G. N., ANDRE, F., GIANNI, L., SYMMANS, W. F. & PUSZTAI, L. 2010. Molecular anatomy of breast cancer stroma and its prognostic value in estrogen receptor-positive and -negative cancers. *J Clin Oncol*, 28, 4316-23.
- BLACKWELL, K. L., BURSTEIN, H. J., STORNILO, A. M., RUGO, H., SLEDGE, G., KOEHLER, M., ELLIS, C., CASEY, M., VUKELJA, S., BISCHOFF, J., BASELGA, J. & O'SHAUGHNESSY, J. 2010. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 28, 1124-30.

- BLACKWELL, K. L., BURSTEIN, H. J., STORNILO, A. M., RUGO, H. S., SLEDGE, G., AKTAN, G., ELLIS, C., FLORANCE, A., VUKELJA, S., BISCHOFF, J., BASELGA, J. & O'SHAUGHNESSY, J. 2012. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*, 30, 2585-92.
- BONADONNA, G., VALAGUSSA, P., BRAMBILLA, C., FERRARI, L., MOLITERNI, A., TEREZIANI, M. & ZAMBETTI, M. 1998. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol*, 16, 93-100.
- BONNEFOI, H., JACOT, W., SAGHATCHIAN, M., MOLDOVAN, C., VENAT-BOUVET, L., ZAMAN, K., MATOS, E., PETIT, T., BODMER, A., QUENEL-TUEUX, N., CHAKIBA, C., VUYLSTEKE, P., JERUSALEM, G., BRAIN, E., TREDAN, O., MESSINA, C. G., SLAETS, L. & CAMERON, D. 2014a. Neoadjuvant treatment with docetaxel plus lapatinib, trastuzumab, or both followed by an anthracycline based chemotherapy in HER2-positive breast cancer: results of the randomised phase II EORTC 10054 study. *Ann Oncol*.
- BONNEFOI, H., LITIERE, S., PICCART, M., MACGROGAN, G., FUMOLEAU, P., BRAIN, E., PETIT, T., ROUANET, P., JASSEM, J., MOLDOVAN, C., BODMER, A., ZAMAN, K., CUFER, T., CAMPONE, M., LUPORSI, E., MALMSTROM, P., WERUTSKY, G., BOGAERTS, J., BERGH, J., CAMERON, D. A. & INVESTIGATORS, E. B. S. 2014b. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol*, 25, 1128-36.
- BONNEFOI, H., ZAMAN, K., DEBLED, M., FICHE, M., FOURNIER, M., NOBAHAR, M., PIERGA, J. Y., KOCH, K. M., BARTLETT, J., ZIMMER, A., MARREAUD, S., BOGAERTS, J. & CAMERON, D. 2013. An European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase I study of lapatinib and docetaxel as neoadjuvant treatment for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive locally-advanced/inflammatory or large operable breast cancer. *Eur J Cancer*, 49, 281-9.
- BRIA, E., CARBOGNIN, L., FURLANETTO, J., PILOTTO, S., BONOMI, M., GUARNERI, V., VICENTINI, C., BRUNELLI, M., NORTILLI, R., PELLINI, F., SPERDUTI, I., GIANNARELLI, D., POLLINI, G. P., CONTE, P. & TORTORA, G. 2014. Impact of neoadjuvant single or dual HER2 inhibition and chemotherapy backbone upon pathological complete response in operable and locally advanced breast cancer: Sensitivity analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*, 40, 847-56.
- BROET, P., SCHOLL, S. M., DE LA ROCHEFORDIERE, A., FOURQUET, A., MOREAU, T., DE RYCKE, Y., ASSELAINE, B. & POUILLART, P. 1999. Short and long-term effects on

- survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*, 58, 151-6.
- BURGERING, B. M. & COFFER, P. J. 1995. Protein kinase B (c-Akt) in phosphatidylinositol-3-OH kinase signal transduction. *Nature*, 376, 599-602.
- BUZDAR, A. U., IBRAHIM, N. K., FRANCIS, D., BOOSER, D. J., THOMAS, E. S., THERIAULT, R. L., PUSZTAI, L., GREEN, M. C., ARUN, B. K., GIORDANO, S. H., CRISTOFANILLI, M., FRYE, D. K., SMITH, T. L., HUNT, K. K., SINGLETARY, S. E., SAHIN, A. A., EWER, M. S., BUCHHOLZ, T. A., BERRY, D. & HORTOBAGYI, G. N. 2005. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 23, 3676-85.
- CANCER GENOME ATLAS, N. 2012. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490, 61-70.
- CARBOGNIN, L., SPERDUTI, I., NORTILLI, R., BRUNELLI, M., VICENTINI, C., PELLINI, F., POLLINI, G. P., GIANNARELLI, D., TORTORA, G. & BRIA, E. 2015. Balancing activity and tolerability of neoadjuvant paclitaxel- and docetaxel-based chemotherapy for HER2-positive early stage breast cancer: Sensitivity analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*, 41, 262-270.
- CAREY, L. A. 2013. Clinical and translational results of CALGB 40601: A neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 31.
- CARLSSON, J., NORDGREN, H., SJOSTROM, J., WESTER, K., VILLMAN, K., BENGTSSON, N. O., OSTENSTAD, B., LUNDQVIST, H. & BLOMQVIST, C. 2004. HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases. Original data and literature review. *Br J Cancer*, 90, 2344-8.
- CARTER, P., PRESTA, L., GORMAN, C. M., RIDGWAY, J. B., HENNER, D., WONG, W. L., ROWLAND, A. M., KOTTS, C., CARVER, M. E. & SHEPARD, H. M. 1992. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 4285-9.
- CASALINI, P., IORIO, M. V., GALMOZZI, E. & MENARD, S. 2004. Role of HER receptors family in development and differentiation. *J Cell Physiol*, 200, 343-50.

- CHAVEZ-MACGREGOR, M., ZHANG, N., BUCHHOLZ, T. A., ZHANG, Y., NIU, J., ELTING, L., SMITH, B. D., HORTOBAGYI, G. N. & GIORDANO, S. H. 2013. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 31, 4222-8.
- CHAZIN, V. R., KALEKO, M., MILLER, A. D. & SLAMON, D. J. 1992. Transformation mediated by the human HER-2 gene independent of the epidermal growth factor receptor. *Oncogene*, 7, 1859-66.
- CHEVALLIER, B., CHOLLET, P., MERROUCHE, Y., ROCHE, H., FUMOLEAU, P., KERBRAT, P., GENOT, J. Y., FARGEOT, P., OLIVIER, J. P., FIZAMES, C. & ET AL. 1995. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*, 13, 1564-71.
- CHRISTIANSON, T. A., DOHERTY, J. K., LIN, Y. J., RAMSEY, E. E., HOLMES, R., KEENAN, E. J. & CLINTON, G. M. 1998. NH2-terminally truncated HER-2/neu protein: relationship with shedding of the extracellular domain and with prognostic factors in breast cancer. *Cancer Res*, 58, 5123-9.
- CLARKE, C. A., KEEGAN, T. H., YANG, J., PRESS, D. J., KURIAN, A. W., PATEL, A. H. & LACEY, J. V., JR. 2012. Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover. *J Natl Cancer Inst*, 104, 1094-101.
- CLYNES, R. A., TOWERS, T. L., PRESTA, L. G. & RAVETCH, J. V. 2000. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*, 6, 443-6.
- COATES, A. S., WINER, E. P., GOLDFIRSCH, A., GELBER, R. D., GNANT, M., PICCART-GEHBART, M., THURLIMANN, B., SENN, H. J. & PANEL, M. 2015. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St GallenInternational Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*.
- COBLEIGH, M. A., VOGEL, C. L., TRIPATHY, D., ROBERT, N. J., SCHOLL, S., FEHRENBACHER, L., WOLTER, J. M., PATON, V., SHAK, S., LIEBERMAN, G. & SLAMON, D. J. 1999. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*, 17, 2639-48.
- CODONY-SERVAT, J., ALBANELL, J., LOPEZ-TALAVERA, J. C., ARRIBAS, J. & BASELGA, J. 1999. Cleavage of the HER2 ectodomain is a pervanadate-activable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases-1 in breast cancer cells. *Cancer Res*, 59, 1196-201.

- CORTAZAR, P., ZHANG, L., UNTCH, M., MEHTA, K., COSTANTINO, J. P., WOLMARK, N., BONNEFOI, H., CAMERON, D., GIANNI, L., VALAGUSSA, P., SWAIN, S. M., PROWELL, T., LOIBL, S., WICKERHAM, D. L., BOGAERTS, J., BASELGA, J., PEROU, C., BLUMENTHAL, G., BLOHMER, J., MAMOUNAS, E. P., BERGH, J., SEMIGLAZOV, V., JUSTICE, R., EIDTMANN, H., PAIK, S., PICCART, M., SRIDHARA, R., FASCHING, P. A., SLAETS, L., TANG, S., GERBER, B., GEYER, C. E., JR., PAZDUR, R., DITSCH, N., RASTOGI, P., EIERMANN, W. & VON MINCKWITZ, G. 2014. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 384, 164-72.
- COUDERT, B., PIERGA, J. Y., MOURET-REYNIER, M. A., KERROU, K., FERRERO, J. M., PETIT, T., KERBRAT, P., DUPRE, P. F., BACHELOT, T., GABELLE, P., GIARD, S., COEFFIC, D., BOUGNOUX, P., PREVOST, J. B., PAINTAUD, G., THIBAUT, G., HERNANDEZ, J., COUDERT, M., ARNOULD, L. & BERRIOLO-RIEDINGER, A. 2014. Use of [(18)F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15, 1493-502.
- DAVE, B., MIGLIACCIO, I., GUTIERREZ, M. C., WU, M. F., CHAMNESS, G. C., WONG, H., NARASANNA, A., CHAKRABARTY, A., HILSENBECK, S. G., HUANG, J., RIMAWI, M., SCHIFF, R., ARTEAGA, C., OSBORNE, C. K. & CHANG, J. C. 2011. Loss of phosphatase and tensin homolog or phosphoinositol-3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancers. *J Clin Oncol*, 29, 166-73.
- DAWOOD, S., BROGLIO, K., BUZDAR, A. U., HORTOBAGYI, G. N. & GIORDANO, S. H. 2010. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*, 28, 92-8.
- DE ANGELIS, R., SANT, M., COLEMAN, M. P., FRANCISCI, S., BAILI, P., PIERANNUNZIO, D., TRAMA, A., VISSER, O., BRENNER, H., ARDANAZ, E., BIELSKA-LASOTA, M., ENGHOLM, G., NENNECKE, A., SIESLING, S., BERRINO, F. & CAPOCACCIA, R. 2014. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*, 15, 23-34.
- DE AZAMBUJA, E., HOLMES, A. P., PICCART-GEBHART, M., HOLMES, E., DI COSIMO, S., SWABY, R. F., UNTCH, M., JACKISCH, C., LANG, I., SMITH, I., BOYLE, F., XU, B., BARRIOS, C. H., PEREZ, E. A., AZIM, H. A., JR., KIM, S. B., KUEMMEL, S., HUANG, C. S., VUYLSTEKE, P., HSIEH, R. K., GORBUNOVA, V., ENIU, A., DREOSTI, L., TAVARTKILADZE, N., GELBER, R. D., EIDTMANN, H. & BASELGA, J. 2014. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised,

open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*, 15, 1137-46.

DE LAURENTIIS, M., ARPINO, G., MASSARELLI, E., RUGGIERO, A., CARLOMAGNO, C., CIARDIELLO, F., TORTORA, G., D'AGOSTINO, D., CAPUTO, F., CANCELLO, G., MONTAGNA, E., MALORNI, L., ZINNO, L., LAURIA, R., BIANCO, A. R. & DE PLACIDO, S. 2005. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 11, 4741-8.

DE LENA, M., VARINI, M., ZUCALI, R., ROVINI, D., VIGANOTTI, G., VALAGUSSA, P., VERONESI, U. & BONADONNA, G. 1981. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials*, 4, 229-36.

DEMICHELE, A., YEE, D., BERRY, D. A., ALBAIN, K. S., BENZ, C. C., BOUGHEY, J., BUXTON, M., CHIA, S. K., CHIEN, A. J., CHUI, S. Y., CLARK, A., EDMISTON, K., ELIAS, A., FORERO-TORRES, A., HADDAD, T. C., HALEY, B., HALUSKA, P., HYLTON, N. M., ISAACS, C., KAPLAN, H., KORDE, L. A., LEYLAND-JONES, B., LIU, M. C., MELISKO, M., MINTON, S. E., MOULDER, S., NANDA, R., OLOPADE, O. I., PAOLONI, M., PARK, J. W., PARKER, B. A., PERLMUTTER, J., PETRICIOIN, E., 3RD, RUGO, H. S., SYMMANS, W. F., TRIPATHY, D., VAN 'T VEER, L. J., VISCUSI, R. K., WALLACE, A., WOLF, D., YAU, C. & ESSERMAN, L. J. 2015. The Neoadjuvant Model is Still the Future for Drug Development in Breast Cancer. *Clin Cancer Res*.

DENKERT, C., VON MINCKWITZ, G., BRASE, J. C., SINN, B. V., GADE, S., KRONENWETT, R., PFITZNER, B. M., SALAT, C., LOI, S., SCHMITT, W. D., SCHEM, C., FISCH, K., DARB-ESFAHANI, S., MEHTA, K., SOTIRIOU, C., WIENERT, S., KLARE, P., ANDRE, F., KLAUSCHEN, F., BLOHMER, J. U., KRAPPMANN, K., SCHMIDT, M., TESCH, H., KUMMEL, S., SINN, P., JACKISCH, C., DIETEL, M., REIMER, T., UNTCH, M. & LOIBL, S. 2015. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without Carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*, 33, 983-91.

DESMEDT, C., HAIBE-KAINS, B., WIRAPATI, P., BUYSE, M., LARSIMONT, D., BONTEMPI, G., DELORENZI, M., PICCART, M. & SOTIRIOU, C. 2008. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res*, 14, 5158-65.

DI FIORE, P. P., PIERCE, J. H., KRAUS, M. H., SEGATTO, O., KING, C. R. & AARONSON, S. A. 1987. erbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells. *Science*, 237, 178-82.

- DIERMEIER, S., HORVATH, G., KNUECHEL-CLARKE, R., HOFSTAEDTER, F., SZOLLOSI, J. & BROCKHOFF, G. 2005. Epidermal growth factor receptor coexpression modulates susceptibility to Herceptin in HER2/neu overexpressing breast cancer cells via specific erbB-receptor interaction and activation. *Exp Cell Res*, 304, 604-19.
- DIESSNER, J., BRUTTEL, V., BECKER, K., PAWLIK, M., STEIN, R., HAUSLER, S., DIETL, J., WISCHHUSEN, J. & HONIG, A. 2013. Targeting breast cancer stem cells with HER2-specific antibodies and natural killer cells. *Am J Cancer Res*, 3, 211-20.
- DOWNWARD, J., YARDEN, Y., MAYES, E., SCRACE, G., TOTTY, N., STOCKWELL, P., ULLRICH, A., SCHLESSINGER, J. & WATERFIELD, M. D. 1984. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature*, 307, 521-7.
- DOWSETT, M., PROCTER, M., MCCASKILL-STEVENSON, W., DE AZAMBUJA, E., DAFNI, U., RUESCHOFF, J., JORDAN, B., DOLCI, S., ABRAMOVITZ, M., STOSS, O., VIALE, G., GELBER, R. D., PICCART-GEHART, M. & LEYLAND-JONES, B. 2009. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA Trial. *J Clin Oncol*, 27, 2962-9.
- ELLIS, P. 2015. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. *J Clin Oncol*, 33.
- ERICKSON, H. K., LEWIS PHILLIPS, G. D., LEIPOLD, D. D., PROVENZANO, C. A., MAI, E., JOHNSON, H. A., GUNTER, B., AUDETTE, C. A., GUPTA, M., PINKAS, J. & TIBBITTS, J. 2012. The effect of different linkers on target cell catabolism and pharmacokinetics/pharmacodynamics of trastuzumab maytansinoid conjugates. *Mol Cancer Ther*, 11, 1133-42.
- FDA 2014. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early stage breast cancer- use as an endpoint to support accelerated approval.
- FEDI, P., PIERCE, J. H., DI FIORE, P. P. & KRAUS, M. H. 1994. Efficient coupling with phosphatidylinositol 3-kinase, but not phospholipase C gamma or GTPase-activating protein, distinguishes ErbB-3 signaling from that of other ErbB/EGFR family members. *Mol Cell Biol*, 14, 492-500.
- FEI, F., MESSINA, C., SLAETS, L., CHAKIBA, C., CAMERON, D., BOGAERTS, J. & BONNEFOI, H. 2015. Tumour size is the only predictive factor of distant recurrence after pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with large

operable or locally advanced breast cancers: a sub-study of EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Eur J Cancer*, 51, 301-9.

FISHER, B., BRYANT, J., WOLMARK, N., MAMOUNAS, E., BROWN, A., FISHER, E. R., WICKERHAM, D. L., BEGOVIC, M., DECILLIS, A., ROBIDOUX, A., MARGOLESE, R. G., CRUZ, A. B., JR., HOEHN, J. L., LEES, A. W., DIMITROV, N. V. & BEAR, H. D. 1998. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 16, 2672-85.

FISHER, E. R., WANG, J., BRYANT, J., FISHER, B., MAMOUNAS, E. & WOLMARK, N. 2002. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*, 95, 681-95.

FREEDMAN, R. A., HUGHES, M. E., OTTESEN, R. A., WEEKS, J. C., HE, Y., WONG, Y. N., THERIAULT, R. & KEATING, N. L. 2013. Use of adjuvant trastuzumab in women with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer by race/ethnicity and education within the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*, 119, 839-46.

FREEDMAN, R. A., VAZ-LUIS, I., BARRY, W. T., LII, H., LIN, N. U., WINER, E. P. & KEATING, N. L. 2014. Patterns of chemotherapy, toxicity, and short-term outcomes for older women receiving adjuvant trastuzumab-based therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 145, 491-501.

FUKUSHIGE, S., MATSUBARA, K., YOSHIDA, M., SASAKI, M., SUZUKI, T., SEMBA, K., TOYOSHIMA, K. & YAMAMOTO, T. 1986. Localization of a novel v-erbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. *Mol Cell Biol*, 6, 955-8.

GALLARDO, A., LERMA, E., ESCUIN, D., TIBAU, A., MUNOZ, J., OJEDA, B., BARNADAS, A., ADROVER, E., SANCHEZ-TEJADA, L., GINER, D., ORTIZ-MARTINEZ, F. & PEIRO, G. 2012. Increased signalling of EGFR and IGF1R, and deregulation of PTEN/PI3K/Akt pathway are related with trastuzumab resistance in HER2 breast carcinomas. *Br J Cancer*, 106, 1367-73.

GEBHART, G., GAMEZ, C., HOLMES, E., ROBLES, J., GARCIA, C., CORTES, M., DE AZAMBUJA, E., FAURIA, K., VAN DOOREN, V., AKTAN, G., COCCIA-PORTUGAL, M. A., KIM, S. B., VUYLSTEKE, P., CURE, H., EIDTMANN, H., BASELGA, J., PICCART, M., FLAMEN, P. & DI COSIMO, S. 2013. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer: results from Neo-ALTTO. *J Nucl Med*, 54, 1862-8.

- GELMON, K. A., BOYLE, F. M., KAUFMAN, B., HUNTSMAN, D. G., MANIKHAS, A., DI LEO, A., MARTIN, M., SCHWARTZBERG, L. S., LEMIEUX, J., APARICIO, S., SHEPHERD, L. E., DENT, S., ELLARD, S. L., TONKIN, K., PRITCHARD, K. I., WHELAN, T. J., NOMIKOS, D., NUSCH, A., COLEMAN, R. E., MUKAI, H., TJULANDIN, S., KHASANOV, R., RIZEL, S., CONNOR, A. P., SANTILLANA, S. L., CHAPMAN, J. A. & PARULEKAR, W. R. 2015. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol*.
- GENNARI, A., SORMANI, M. P., PRONZATO, P., PUNTONI, M., COLOZZA, M., PFEFFER, U. & BRUZZI, P. 2008. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*, 100, 14-20.
- GENNARI, R., MENARD, S., FAGNONI, F., PONCHIO, L., SCELSI, M., TAGLIABUE, E., CASTIGLIONI, F., VILLANI, L., MAGALOTTI, C., GIBELLI, N., OLIVIERO, B., BALLARDINI, B., DA PRADA, G., ZAMBELLI, A. & COSTA, A. 2004. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res*, 10, 5650-5.
- GEYER, C. E., FORSTER, J., LINDQUIST, D., CHAN, S., ROMIEU, C. G., PIENKOWSKI, T., JAGIELLO-GRUSZFELD, A., CROWN, J., CHAN, A., KAUFMAN, B., SKARLOS, D., CAMPONE, M., DAVIDSON, N., BERGER, M., OLIVA, C., RUBIN, S. D., STEIN, S. & CAMERON, D. 2006. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 355, 2733-43.
- GHATAK, S., MISRA, S. & TOOLE, B. P. 2002. Hyaluronan oligosaccharides inhibit anchorage-independent growth of tumor cells by suppressing the phosphoinositide 3-kinase/Akt cell survival pathway. *J Biol Chem*, 277, 38013-20.
- GIANNI, L. 2011. Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Biomarker Analyses of a 4-Arm Randomized Phase II Study (NeoSphere) in Patients (pts) with HER2-Positive Breast Cancer (BC). . *Cancer Res*, 71.
- GIANNI, L. 2012. Adaptive immune system and immune checkpoints are associated with response to pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in the NeoSphere study *Cancer Res*, 72.
- GIANNI, L. 2015. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *J Clin Oncol*, 33.

GIANNI, L., DAFNI, U., GELBER, R. D., AZAMBUJA, E., MUEHLBAUER, S., GOLDBIRSCHE, A., UNTCH, M., SMITH, I., BASELGA, J., JACKISCH, C., CAMERON, D., MANO, M., PEDRINI, J. L., VERONESI, A., MENDIOLA, C., PLUZANSKA, A., SEMIGLAZOV, V., VRDOLJAK, E., ECKART, M. J., SHEN, Z., SKIADOPOULOS, G., PROCTER, M., PRITCHARD, K. I., PICCART-GEBHART, M. J., BELL, R. & HERCEPTIN ADJUVANT TRIAL STUDY, T. 2011. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 12, 236-44.

GIANNI, L., EIERMANN, W., SEMIGLAZOV, V., LLUCH, A., TJULANDIN, S., ZAMBETTI, M., MOLITERNI, A., VAZQUEZ, F., BYAKHOV, M. J., LICHINITSER, M., CLIMENT, M. A., CIRUELOS, E., OJEDA, B., MANSUTTI, M., BOZHOK, A., MAGAZZU, D., HEINZMANN, D., STEINSEIFER, J., VALAGUSSA, P. & BASELGA, J. 2014. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*, 15, 640-7.

GIANNI, L., EIERMANN, W., SEMIGLAZOV, V., MANIKHAS, A., LLUCH, A., TJULANDIN, S., ZAMBETTI, M., VAZQUEZ, F., BYAKHOW, M., LICHINITSER, M., CLIMENT, M. A., CIRUELOS, E., OJEDA, B., MANSUTTI, M., BOZHOK, A., BARONIO, R., FEYEREISLOVA, A., BARTON, C., VALAGUSSA, P. & BASELGA, J. 2010. 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*, 375, 377-84.

GIANNI, L., PIENKOWSKI, T., IM, Y. H., ROMAN, L., TSENG, L. M., LIU, M. C., LLUCH, A., STAROSLAWSKA, E., DE LA HABA-RODRIGUEZ, J., IM, S. A., PEDRINI, J. L., POIRIER, B., MORANDI, P., SEMIGLAZOV, V., SRIMUNINNIMIT, V., BIANCHI, G., SZADO, T., RATNAYAKE, J., ROSS, G. & VALAGUSSA, P. 2012. 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*, 13, 25-32.

GIORDANO, S. H., TEMIN, S., KIRSHNER, J. J., CHANDARLAPATY, S., CREWS, J. R., DAVIDSON, N. E., ESTEVA, F. J., GONZALEZ-ANGULO, A. M., KROP, I., LEVINSON, J., LIN, N. U., MODI, S., PATT, D. A., PEREZ, E. A., PERLMUTTER, J., RAMAKRISHNA, N. & WINER, E. P. 2014. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 32, 2078-99.

GOLDBIRSCHE, A., GELBER, R. D., PICCART-GEBHART, M. J., DE AZAMBUJA, E., PROCTER, M., SUTER, T. M., JACKISCH, C., CAMERON, D., WEBER, H. A., HEINZMANN, D., DAL LAGO,

- L., MCFADDEN, E., DOWSETT, M., UNTCH, M., GIANNI, L., BELL, R., KOHNE, C. H., VINDEVOGHEL, A., ANDERSSON, M., BRUNT, A. M., OTERO-REYES, D., SONG, S., SMITH, I., LEYLAND-JONES, B. & BASELGA, J. 2013a. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 382, 1021-8.
- GOLDHIRSCH, A., WINER, E. P., COATES, A. S., GELBER, R. D., PICCART-GEBHART, M., THURLIMANN, B. & SENN, H. J. 2013b. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 24, 2206-23.
- GOLDHIRSCH, A., WOOD, W. C., COATES, A. S., GELBER, R. D., THURLIMANN, B., SENN, H. J. & PANEL, M. 2011. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, 22, 1736-47.
- GRAUS-PORTA, D., BEERLI, R. R., DALY, J. M. & HYNES, N. E. 1997. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J*, 16, 1647-55.
- GRIGGS, J. J., CULAKOVA, E., SORBERO, M. E., PONIEWIERSKI, M. S., WOLFF, D. A., CRAWFORD, J., DALE, D. C. & LYMAN, G. H. 2007. Social and racial differences in selection of breast cancer adjuvant chemotherapy regimens. *J Clin Oncol*, 25, 2522-7.
- GUARNERI, V. 2011. Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial). *J Clin Oncol*, 29.
- GUARNERI, V. 2014. Activity of neoadjuvant lapatinib (L) plus trastuzumab (T) for early breast cancer (EBC) according to PI3CA mutations : pathological complete response (pCR) rate in the CHERLOB study and pooled analysis of randomized trials. *Ann Oncol*, 25.
- GUARNERI, V., FRASSOLDATI, A., BOTTINI, A., CAGOSSI, K., BISAGNI, G., SARTI, S., RAVAIOLI, A., CAVANNA, L., GIARDINA, G., MUSOLINO, A., UNTCH, M., ORLANDO, L., ARTIOLI, F., BONI, C., GENERALI, D. G., SERRA, P., BAGNALASTA, M., MARINI, L., PIACENTINI, F., D'AMICO, R. & CONTE, P. 2012. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol*, 30, 1989-95.

- GUY, C. T., WEBSTER, M. A., SCHALLER, M., PARSONS, T. J., CARDIFF, R. D. & MULLER, W. J. 1992. Expression of the neu protooncogene in the mammary epithelium of transgenic mice induces metastatic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 10578-82.
- HANCOCK, M. C., LANGTON, B. C., CHAN, T., TOY, P., MONAHAN, J. J., MISCHAK, R. P. & SHAWVER, L. K. 1991. A monoclonal antibody against the c-erbB-2 protein enhances the cytotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum against human breast and ovarian tumor cell lines. *Cancer Res*, 51, 4575-80.
- HARWERTH, I. M., WELS, W., SCHLEGEL, J., MULLER, M. & HYNES, N. E. 1993. Monoclonal antibodies directed to the erbB-2 receptor inhibit in vivo tumour cell growth. *Br J Cancer*, 68, 1140-5.
- HENDRIKS, B. S., WILEY, H. S. & LAUFFENBURGER, D. 2003. HER2-mediated effects on EGFR endosomal sorting: analysis of biophysical mechanisms. *Biophys J*, 85, 2732-45.
- HENSON, E. S., HU, X. & GIBSON, S. B. 2006. Herceptin sensitizes ErbB2-overexpressing cells to apoptosis by reducing antiapoptotic Mcl-1 expression. *Clin Cancer Res*, 12, 845-53.
- HICKS, M., MACRAE, E. R., ABDEL-RASOUL, M., LAYMAN, R., FRIEDMAN, S., QUERRY, J., LUSTBERG, M., RAMASWAMY, B., MROZEK, E., SHAPIRO, C. & WESOLOWSKI, R. 2015. Neoadjuvant Dual HER2-Targeted Therapy With Lapatinib and Trastuzumab Improves Pathologic Complete Response in Patients With Early Stage HER2-Positive Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Prospective Clinical Trials. *Oncologist*, 20, 337-43.
- HOLBRO, T., BEERLI, R. R., MAURER, F., KOZICZAK, M., BARBAS, C. F., 3RD & HYNES, N. E. 2003. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 8933-8.
- HOLBRO, T. & HYNES, N. E. 2004. ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 44, 195-217.
- HOLLECZEK, B., JANSEN, L. & BRENNER, H. 2013. Breast cancer survival in Germany: a population-based high resolution study from Saarland. *PLoS One*, 8, e70680.
- HOLLOWAY, J. N., MURTHY, S. & EL-ASHRY, D. 2004. A cytoplasmic substrate of mitogen-activated protein kinase is responsible for estrogen receptor-alpha down-regulation in breast cancer cells: the role of nuclear factor-kappaB. *Mol Endocrinol*, 18, 1396-410.

- HOLMES, F. A., ESPINA, V., LIOTTA, L. A., NAGARWALA, Y. M., DANSO, M., MCINTYRE, K. J., OSBORNE, C. R., ANDERSON, T., KREKOW, L., BLUM, J. L., PIPPEN, J., FLORANCE, A., MAHONEY, J. & O'SHAUGHNESSY, J. A. 2013. Pathologic complete response after preoperative anti-HER2 therapy correlates with alterations in PTEN, FOXO, phosphorylated Stat5, and autophagy protein signaling. *BMC Res Notes*, 6, 507.
- HORTOBAGYI, G. N., AMES, F. C., BUZDAR, A. U., KAU, S. W., MCNEESE, M. D., PAULUS, D., HUG, V., HOLMES, F. A., ROMSDAHL, M. M., FRASCHINI, G. & ET AL. 1988. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer*, 62, 2507-16.
- HOWLADER, N., ALTEKRUSE, S. F., LI, C. I., CHEN, V. W., CLARKE, C. A., RIES, L. A. & CRONIN, K. A. 2014. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*, 106.
- HUANG, G., CHANTRY, A. & EPSTEIN, R. J. 1999. Overexpression of ErbB2 impairs ligand-dependent downregulation of epidermal growth factor receptors via a post-transcriptional mechanism. *J Cell Biochem*, 74, 23-30.
- HUDELIST, G., KOSTLER, W. J., CZERWENKA, K., KUBISTA, E., ATTEMS, J., MULLER, R., GSCHWANTLER-KAULICH, D., MANAVI, M., HUBER, I., HOSCHUTZKY, H., ZIELINSKI, C. C. & SINGER, C. F. 2006. Her-2/neu and EGFR tyrosine kinase activation predict the efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with metastatic breast cancer. *Int J Cancer*, 118, 1126-34.
- HUDZIAK, R. M., LEWIS, G. D., WINGET, M., FENDLY, B. M., SHEPARD, H. M. & ULLRICH, A. 1989. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol*, 9, 1165-72.
- HUDZIAK, R. M., SCHLESSINGER, J. & ULLRICH, A. 1987. Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84, 7159-63.
- HURVITZ, S. A., DIRIX, L., KOCSIS, J., BIANCHI, G. V., LU, J., VINHOLES, J., GUARDINO, E., SONG, C., TONG, B., NG, V., CHU, Y. W. & PEREZ, E. A. 2013. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 31, 1157-63.
- INCA 2012. Le cancer du sein: état des lieux.

- IZUMI, Y., XU, L., DI TOMASO, E., FUKUMURA, D. & JAIN, R. K. 2002. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature*, 416, 279-80.
- JACQUILLAT, C., WEIL, M., BAILLET, F., BOREL, C., AUCLERC, G., DE MAUBLANC, M. A., HOUSSET, M., FORGET, G., THILL, L., SOUBRANE, C. & ET AL. 1990. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*, 66, 119-29.
- JAIYESIMI, I. A., BUZDAR, A. U. & HORTOBAGYI, G. 1992. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol*, 10, 1014-24.
- JOENSUU, H., KELLOKUMPU-LEHTINEN, P. L., BONO, P., ALANKO, T., KATAJA, V., ASOLA, R., UTRIAINEN, T., KOKKO, R., HEMMINKI, A., TARKKANEN, M., TURPEENNIEMI-HUJANEN, T., JYRKIO, S., FLANDER, M., HELLE, L., INGALSUO, S., JOHANSSON, K., JAASKELAINEN, A. S., PAJUNEN, M., RAUHALA, M., KALEVA-KEROLA, J., SALMINEN, T., LEINONEN, M., ELOMAA, I. & ISOLA, J. 2006. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 354, 809-20.
- JOHNSTON, S., PIPPEN, J., JR., PIVOT, X., LICHINITSER, M., SADEGHI, S., DIERAS, V., GOMEZ, H. L., ROMIEU, G., MANIKHAS, A., KENNEDY, M. J., PRESS, M. F., MALTZMAN, J., FLORANCE, A., O'ROURKE, L., OLIVA, C., STEIN, S. & PEGRAM, M. 2009. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 27, 5538-46.
- JUNTILA, T. T., LI, G., PARSONS, K., PHILLIPS, G. L. & SLIWKOWSKI, M. X. 2011. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 128, 347-56.
- KALLIONIEMI, O. P., KALLIONIEMI, A., KURISU, W., THOR, A., CHEN, L. C., SMITH, H. S., WALDMAN, F. M., PINKEL, D. & GRAY, J. W. 1992. ERBB2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 5321-5.
- KARUNAGARAN, D., TZAHAR, E., BEERLI, R. R., CHEN, X., GRAUS-PORTA, D., RATZKIN, B. J., SEGER, R., HYNES, N. E. & YARDEN, Y. 1996. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J*, 15, 254-64.
- KAUFMAN, B., MACKEY, J. R., CLEMENS, M. R., BAPSY, P. P., VAID, A., WARDLEY, A., TJULANDIN, S., JAHN, M., LEHLE, M., FEYEREISLOVA, A., REVIL, C. & JONES, A. 2009. 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*, 27, 5529-37.
- KLOS, K. S., WYSZOMIERSKI, S. L., SUN, M., TAN, M., ZHOU, X., LI, P., YANG, W., YIN, G., HITTELMAN, W. N. & YU, D. 2006. ErbB2 increases vascular endothelial growth factor protein synthesis via activation of mammalian target of rapamycin/p70S6K leading to increased angiogenesis and spontaneous metastasis of human breast cancer cells. *Cancer Res*, 66, 2028-37.
- KONECNY, G. E., MENG, Y. G., UNTCH, M., WANG, H. J., BAUERFEIND, I., EPSTEIN, M., STIEBER, P., VERNES, J. M., GUTIERREZ, J., HONG, K., BERYT, M., HEPP, H., SLAMON, D. J. & PEGRAM, M. D. 2004. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 10, 1706-16.
- KONECNY, G. E., PEGRAM, M. D., VENKATESAN, N., FINN, R., YANG, G., RAHMEH, M., UNTCH, M., RUSNAK, D. W., SPEHAR, G., MULLIN, R. J., KEITH, B. R., GILMER, T. M., BERGER, M., PODRATZ, K. C. & SLAMON, D. J. 2006. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res*, 66, 1630-9.
- KROP, I. E., KIM, S. B., GONZALEZ-MARTIN, A., LORUSSO, P. M., FERRERO, J. M., SMITT, M., YU, R., LEUNG, A. C. & WILDIERS, H. 2014. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15, 689-99.
- KUROKAWA, H., LENFERINK, A. E., SIMPSON, J. F., PISACANE, P. I., SLIWKOWSKI, M. X., FORBES, J. T. & ARTEAGA, C. L. 2000. Inhibition of HER2/neu (erbB-2) and mitogen-activated protein kinases enhances tamoxifen action against HER2-overexpressing, tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Cancer Res*, 60, 5887-94.
- KWONG, K. Y. & HUNG, M. C. 1998. A novel splice variant of HER2 with increased transformation activity. *Mol Carcinog*, 23, 62-8.
- LAIRD-FICK, H. S., GARDINER, J. C., TOKALA, H., PATEL, P., WEI, S. & DIMITROV, N. V. 2013. HER2 status in elderly women with breast cancer. *J Geriatr Oncol*, 4, 362-7.
- LATTA, E. K., TJAN, S., PARKES, R. K. & O'MALLEY, F. P. 2002. The role of HER2/neu overexpression/amplification in the progression of ductal carcinoma in situ to invasive carcinoma of the breast. *Mod Pathol*, 15, 1318-25.

- LAZAR, G. A., DANG, W., KARKI, S., VAFA, O., PENG, J. S., HYUN, L., CHAN, C., CHUNG, H. S., EIVAZI, A., YODER, S. C., VIELMETTER, J., CARMICHAEL, D. F., HAYES, R. J. & DAHIYAT, B. I. 2006. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 4005-10.
- LE, X. F., CLARET, F. X., LAMMAYOT, A., TIAN, L., DESHPANDE, D., LAPUSHIN, R., TARI, A. M. & BAST, R. C., JR. 2003. The role of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in anti-HER2 antibody-induced G1 cell cycle arrest and tumor growth inhibition. *J Biol Chem*, 278, 23441-50.
- LENFERINK, A. E., PINKAS-KRAMARSKI, R., VAN DE POLL, M. L., VAN VUGT, M. J., KLAPPER, L. N., TZAHAR, E., WATERMAN, H., SELA, M., VAN ZOELLEN, E. J. & YARDEN, Y. 1998. Differential endocytic routing of homo- and hetero-dimeric ErbB tyrosine kinases confers signaling superiority to receptor heterodimers. *EMBO J*, 17, 3385-97.
- LEWIS PHILLIPS, G. D., LI, G., DUGGER, D. L., CROCKER, L. M., PARSONS, K. L., MAI, E., BLATTLER, W. A., LAMBERT, J. M., CHARI, R. V., LUTZ, R. J., WONG, W. L., JACOBSON, F. S., KOEPPEN, H., SCHWALL, R. H., KENKARE-MITRA, S. R., SPENCER, S. D. & SLIWKOWSKI, M. X. 2008. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*, 68, 9280-90.
- LIU, E., THOR, A., HE, M., BARCOS, M., LJUNG, B. M. & BENZ, C. 1992. The HER2 (c-erbB-2) oncogene is frequently amplified in in situ carcinomas of the breast. *Oncogene*, 7, 1027-32.
- LOI, S., MICHELIS, S., SALGADO, R., SIRTAIN, N., JOSE, V., FUMAGALLI, D., KELLOKUMPU-LEHTINEN, P. L., BONO, P., KATAJA, V., DESMEDT, C., PICCART, M. J., LOIBL, S., DENKERT, C., SMYTH, M. J., JOENSUU, H. & SOTIRIOU, C. 2014. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol*, 25, 1544-50.
- LOIBL, S. 2011. Validation of p95 as a predictive marker for trastuzumab-based therapy in primary HER2-positive breast cancer: A translational investigation from the neoadjuvant GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 29.
- LOIBL, S. 2015. Correlation of PIK3CA mutation with pathological complete response in primary HER2-positive breast cancer: Combined analysis of 967 patients from three prospective clinical trials. *J Clin Oncol*, 33.
- LOIBL, S., VON MINCKWITZ, G., SCHNEEWEISS, A., PAEPKE, S., LEHMANN, A., REZAI, M., ZAHM, D. M., SINN, P., KHANDAN, F., EIDTMANN, H., DOHNAL, K., HEINRICHS, C.,

- HUOBER, J., PFITZNER, B., FASCHING, P. A., ANDRE, F., LINDNER, J. L., SOTIRIOU, C., DYKERS, A., GUO, S., GADE, S., NEKLJUDOVA, V., LOI, S., UNTCH, M. & DENKERT, C. 2014. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol*, 32, 3212-20.
- LU, Y., ZI, X., ZHAO, Y., MASCARENHAS, D. & POLLAK, M. 2001. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst*, 93, 1852-7.
- MAJEWSKI, I. J., NUCIFORO, P., MITTEMPERGER, L., BOSMA, A. J., EIDTMANN, H., HOLMES, E., SOTIRIOU, C., FUMAGALLI, D., JIMENEZ, J., AURA, C., PRUDKIN, L., DIAZ-DELGADO, M. C., DE LA PENA, L., LOI, S., ELLIS, C., SCHULTZ, N., DE AZAMBUJA, E., HARBECK, N., PICCART-GEHBART, M., BERNARDS, R. & BASELGA, J. 2015. PIK3CA Mutations Are Associated With Decreased Benefit to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Targeted Therapies in Breast Cancer. *J Clin Oncol*.
- MAKRIS, A., POWLES, T. J., ASHLEY, S. E., CHANG, J., HICKISH, T., TIDY, V. A., NASH, A. G. & FORD, H. T. 1998. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol*, 9, 1179-84.
- MAO, Y., QU, Q., ZHANG, Y., LIU, J., CHEN, X. & SHEN, K. 2014. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9, e115103.
- MARTIN, M., PIENKOWSKI, T., MACKEY, J., PAWLICKI, M., GUASTALLA, J. P., WEAVER, C., TOMIAK, E., AL-TWEIGERI, T., CHAP, L., JUHOS, E., GUEVIN, R., HOWELL, A., FORNANDER, T., HAINSWORTH, J., COLEMAN, R., VINHOLES, J., MODIANO, M., PINTER, T., TANG, S. C., COLWELL, B., PRADY, C., PROVENCHER, L., WALDE, D., RODRIGUEZ-LESCURE, A., HUGH, J., LORET, C., RUPIN, M., BLITZ, S., JACOBS, P., MURAWSKY, M., RIVA, A., VOGEL, C. & BREAST CANCER INTERNATIONAL RESEARCH GROUP, I. 2005. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 352, 2302-13.
- MARTY, M., COGNETTI, F., MARANINCHI, D., SNYDER, R., MAURIAC, L., TUBIANA-HULIN, M., CHAN, S., GRIMES, D., ANTON, A., LLUCH, A., KENNEDY, J., O'BYRNE, K., CONTE, P., GREEN, M., WARD, C., MAYNE, K. & EXTRA, J. M. 2005. 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*, 23, 4265-74.

- MARUYAMA, T., MIMURA, K., IZAWA, S., INOUE, A., SHIBA, S., WATANABE, M., KAWAGUCHI, Y., INOUE, M., NOGATA, H., INOUE, S., FUJII, H. & KONO, K. 2011. Lapatinib enhances herceptin-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity by up-regulation of cell surface HER2 expression. *Anticancer Res*, 31, 2999-3005.
- MAURI, D., PAVLIDIS, N. & IOANNIDIS, J. P. 2005. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 97, 188-94.
- MAURIAC, L., MACGROGAN, G., AVRIL, A., DURAND, M., FLOQUET, A., DEBLED, M., DILHUYDY, J. M. & BONICHON, F. 1999. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol*, 10, 47-52.
- MCKENZIE, S. J., MARKS, P. J., LAM, T., MORGAN, J., PANICALI, D. L., TRIMPE, K. L. & CARNEY, W. P. 1989. Generation and characterization of monoclonal antibodies specific for the human neu oncogene product, p185. *Oncogene*, 4, 543-8.
- MENARD, S., BALSARI, A., CASALINI, P., TAGLIABUE, E., CAMPIGLIO, M., BUFALINO, R. & CASCINELLI, N. 2002. HER-2-positive breast carcinomas as a particular subset with peculiar clinical behaviors. *Clin Cancer Res*, 8, 520-5.
- MERLIN, J. L., BARBERI-HEYOB, M. & BACHMANN, N. 2002. In vitro comparative evaluation of trastuzumab (Herceptin) combined with paclitaxel (Taxol) or docetaxel (Taxotere) in HER2-expressing human breast cancer cell lines. *Ann Oncol*, 13, 1743-8.
- MILES, D., BASELGA, J., AMADORI, D., SUNPAWERAVONG, P., SEMIGLAZOV, V., KNOTT, A., CLARK, E., ROSS, G. & SWAIN, S. M. 2013. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat*, 142, 89-99.
- MOJA, L., TAGLIABUE, L., BALDUZZI, S., PARMEILLI, E., PISTOTTI, V., GUARNERI, V. & D'AMICO, R. 2012. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD006243.
- MOLINA, M. A., CODONY-SERVAT, J., ALBANELL, J., ROJO, F., ARRIBAS, J. & BASELGA, J. 2001. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res*, 61, 4744-9.

- MOLINA, M. A., SAEZ, R., RAMSEY, E. E., GARCIA-BARCHINO, M. J., ROJO, F., EVANS, A. J., ALBANELL, J., KEENAN, E. J., LLUCH, A., GARCIA-CONDE, J., BASELGA, J. & CLINTON, G. M. 2002. NH(2)-terminal truncated HER-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer. *Clin Cancer Res*, 8, 347-53.
- MOYER, J. D., BARBACCI, E. G., IWATA, K. K., ARNOLD, L., BOMAN, B., CUNNINGHAM, A., DIORIO, C., DOTY, J., MORIN, M. J., MOYER, M. P., NEVEU, M., POLLACK, V. A., PUSTILNIK, L. R., REYNOLDS, M. M., SLOAN, D., THELEMAN, A. & MILLER, P. 1997. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res*, 57, 4838-48.
- MUTHUSWAMY, S. K., LI, D., LELIEVRE, S., BISSELL, M. J. & BRUGGE, J. S. 2001. ErbB2, but not ErbB1, reinitiates proliferation and induces luminal repopulation in epithelial acini. *Nat Cell Biol*, 3, 785-92.
- NAGATA, Y., LAN, K. H., ZHOU, X., TAN, M., ESTEVA, F. J., SAHIN, A. A., KLOS, K. S., LI, P., MONIA, B. P., NGUYEN, N. T., HORTOBAGYI, G. N., HUNG, M. C. & YU, D. 2004. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell*, 6, 117-27.
- NAGAYAMA, A., HAYASHIDA, T., JINNO, H., TAKAHASHI, M., SEKI, T., MATSUMOTO, A., MURATA, T., ASHRAFIAN, H., ATHANASIOU, T., OKABAYASHI, K. & KITAGAWA, Y. 2014. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 106.
- NAGY, P., FRIEDLANDER, E., TANNER, M., KAPANEN, A. I., CARRAWAY, K. L., ISOLA, J. & JOVIN, T. M. 2005. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res*, 65, 473-82.
- NAHTA, R., HUNG, M. C. & ESTEVA, F. J. 2004. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res*, 64, 2343-6.
- NAHTA, R. & O'REGAN, R. M. 2012. Therapeutic implications of estrogen receptor signaling in HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*, 135, 39-48.
- NAHTA, R., YUAN, L. X., DU, Y. & ESTEVA, F. J. 2007. Lapatinib induces apoptosis in trastuzumab-resistant breast cancer cells: effects on insulin-like growth factor I signaling. *Mol Cancer Ther*, 6, 667-74.
- NUCIFORO, P. G., AURA, C., HOLMES, E., PRUDKIN, L., JIMENEZ, J., MARTINEZ, P., AMEELS, H., DE LA PENA, L., ELLIS, C., EIDTMANN, H., PICCART-GEBHART, M. J., SCALTRITI, M.

- & BASELGA, J. 2015. Benefit to neoadjuvant anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-targeted therapies in HER2-positive primary breast cancer is independent of Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 (PTEN) status. *Ann Oncol*.
- OH, A. S., LORANT, L. A., HOLLOWAY, J. N., MILLER, D. L., KERN, F. G. & EL-ASHRY, D. 2001. Hyperactivation of MAPK induces loss of ERalpha expression in breast cancer cells. *Mol Endocrinol*, 15, 1344-59.
- OROUDJEV, E., LOPUS, M., WILSON, L., AUDETTE, C., PROVENZANO, C., ERICKSON, H., KOVTUN, Y., CHARI, R. & JORDAN, M. A. 2010. Maytansinoid-antibody conjugates induce mitotic arrest by suppressing microtubule dynamic instability. *Mol Cancer Ther*, 9, 2700-13.
- PALYI-KREKK, Z., BAROK, M., ISOLA, J., TAMMI, M., SZOLLOSI, J. & NAGY, P. 2007. Hyaluronan-induced masking of ErbB2 and CD44-enhanced trastuzumab internalisation in trastuzumab resistant breast cancer. *Eur J Cancer*, 43, 2423-33.
- PARK, K., HAN, S., KIM, H. J., KIM, J. & SHIN, E. 2006. HER2 status in pure ductal carcinoma in situ and in the intraductal and invasive components of invasive ductal carcinoma determined by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology*, 48, 702-7.
- PEGRAM, M. D., PIENKOWSKI, T., NORTHFELT, D. W., EIERMANN, W., PATEL, R., FUMOLEAU, P., QUAN, E., CROWN, J., TOPPMAYER, D., SMYLLIE, M., RIVA, A., BLITZ, S., PRESS, M. F., REESE, D., LINDSAY, M. A. & SLAMON, D. J. 2004. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 96, 759-69.
- PENAULT-LLORCA, F., VINCENT-SALOMON, A., MACGROGAN, G., ROGER, P., TREILLEUX, I., VALENT, A., MATHIEU, M. C., ANTOINE, M., BECETTE, V., BOR, C., BRABENCOVA, E., CHARAFE-JAUFFRET, E., CHENARD, M. P., DAUPLAT, M. M., DELREE, P., DEVOUASSOUX, M., FICHE, M., FONDREVELLE, M. E., FRIDMAN, V., GARBAR, C., GENIN, P., GHNASSIA, J. P., HAUDEBOURG, J., LABERGE-LE COUTEULX, S., LOUSSOUARN, D., MARAN-GONZALEZ, A., MARCY, M., MICHENET, P., POULET, B., SAGAN, C., TRASSARD, M., VERRIELE, V., ARNOULD, L. & LACROIX-TRIKI, M. 2014. [2014 update of the GEPICs' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France]. *Ann Pathol*, 34, 352-65.
- PEREZ, E. A., ROMOND, E. H., SUMAN, V. J., JEONG, J. H., SLEDGE, G., GEYER, C. E., JR., MARTINO, S., RASTOGI, P., GRALOW, J., SWAIN, S. M., WINER, E. P., COLON-OTERO, G., DAVIDSON, N. E., MAMOUNAS, E., ZUJEWSKI, J. A. & WOLMARK, N. 2014.

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*, 32, 3744-52.

PEREZ, E. A., SUMAN, V. J., DAVIDSON, N. E., GRALOW, J. R., KAUFMAN, P. A., VISSCHER, D. W., CHEN, B., INGLE, J. N., DAKHIL, S. R., ZUJEWSKI, J., MORENO-ASPITIA, A., PISANSKY, T. M. & JENKINS, R. B. 2011. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 29, 4491-7.

PEROU, C. M., SORLIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., REES, C. A., POLLACK, J. R., ROSS, D. T., JOHNSEN, H., AKSLEN, L. A., FLUGE, O., PERGAMENSCHIKOV, A., WILLIAMS, C., ZHU, S. X., LONNING, P. E., BORRESEN-DALE, A. L., BROWN, P. O. & BOTSTEIN, D. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406, 747-52.

PICCART-GEBHART, M. 2014. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*, 32 :5S, (SUPPL ; ABSTR LBA4).

PICCART-GEBHART, M. J., PROCTER, M., LEYLAND-JONES, B., GOLDBIRSH, A., UNTCH, M., SMITH, I., GIANNI, L., BASELGA, J., BELL, R., JACKISCH, C., CAMERON, D., DOWSETT, M., BARRIOS, C. H., STEGER, G., HUANG, C. S., ANDERSSON, M., INBAR, M., LICHINITSER, M., LANG, I., NITZ, U., IWATA, H., THOMSEN, C., LOHRISCH, C., SUTER, T. M., RUSCHOFF, J., SUTO, T., GRETOREX, V., WARD, C., STRAEHLE, C., MCFADDEN, E., DOLCI, M. S. & GELBER, R. D. 2005. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 1659-72.

PINTO, A. C., ADES, F., DE AZAMBUJA, E. & PICCART-GEBHART, M. 2013. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies. *Breast*, 22 Suppl 2, S152-5.

PIVOT, X., ROMIEU, G., DEBLED, M., PIERGA, J. Y., KERBRAT, P., BACHELOT, T., LORTHOLARY, A., ESPIE, M., FUMOLEAU, P., SERIN, D., JACQUIN, J. P., JOUANNAUD, C., RIOS, M., ABADIE-LACOURTOISIE, S., TUBIANA-MATHIEU, N., CANY, L., CATALA, S., KHAYAT, D., PAUPORTE, I., KRAMAR, A. & INVESTIGATORS, P. T. 2013. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14, 741-8.

PRAT, A., BIANCHINI, G., THOMAS, M., BELOUSOV, A., CHEANG, M. C., KOEHLER, A., GOMEZ, P., SEMIGLAZOV, V., EIERMANN, W., TJULANDIN, S., BYAKHOW, M., BERMEJO, B.,

- ZAMBETTI, M., VAZQUEZ, F., GIANNI, L. & BASELGA, J. 2014. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res*, 20, 511-21.
- PRICE-SCHIAVI, S. A., JEPSON, S., LI, P., ARANGO, M., RUDLAND, P. S., YEE, L. & CARRAWAY, K. L. 2002. Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance. *Int J Cancer*, 99, 783-91.
- PROWELL, T. M. & PAZDUR, R. 2012. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N Engl J Med*, 366, 2438-41.
- PUPA, S. M., MENARD, S., MORELLI, D., POZZI, B., DE PALO, G. & COLNAGHI, M. I. 1993. The extracellular domain of the c-erbB-2 oncoprotein is released from tumor cells by proteolytic cleavage. *Oncogene*, 8, 2917-23.
- PURDIE, C. A., BAKER, L., ASHFIELD, A., CHATTERJEE, S., JORDAN, L. B., QUINLAN, P., ADAMSON, D. J., DEWAR, J. A. & THOMPSON, A. M. 2010. Increased mortality in HER2 positive, oestrogen receptor positive invasive breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*, 103, 475-81.
- RASTOGI, P., ANDERSON, S. J., BEAR, H. D., GEYER, C. E., KAHLENBERG, M. S., ROBIDOUX, A., MARGOLESE, R. G., HOEHN, J. L., VOGEL, V. G., DAKHIL, S. R., TAMKUS, D., KING, K. M., PAJON, E. R., WRIGHT, M. J., ROBERT, J., PAIK, S., MAMOUNAS, E. P. & WOLMARK, N. 2008. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, 26, 778-85.
- RIMAWI, M. 2014. S6-02 TBCRC023: A randomized multicenter phase II neoadjuvant trial of lapatinib plus trastuzumab, with endocrine therapy and without chemotherapy, for 12 vs. 24 weeks in patients with HER2 overexpressing breast cancer;. *SABCS*.
- RIMAWI, M. F., MAYER, I. A., FORERO, A., NANDA, R., GOETZ, M. P., RODRIGUEZ, A. A., PAVLICK, A. C., WANG, T., HILSENBECK, S. G., GUTIERREZ, C., SCHIFF, R., OSBORNE, C. K. & CHANG, J. C. 2013. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol*, 31, 1726-31.
- ROBIDOUX, A., TANG, G., RASTOGI, P., GEYER, C. E., JR., AZAR, C. A., ATKINS, J. N., FEHRENBACHER, L., BEAR, H. D., BAEZ-DIAZ, L., SARWAR, S., MARGOLESE, R. G., FARRAR, W. B., BRUFISKY, A. M., SHIBATA, H. R., BANDOS, H., PAIK, S., COSTANTINO, J. P., SWAIN, S. M., MAMOUNAS, E. P. & WOLMARK, N. 2013. Lapatinib as a

- component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14, 1183-92.
- ROBINSON, A. G., TURBIN, D., THOMSON, T., YORIDA, E., ELLARD, S., BAJDIK, C., HUNTSMAN, D. & GELMON, K. 2006. Molecular predictive factors in patients receiving trastuzumab-based chemotherapy for metastatic disease. *Clin Breast Cancer*, 7, 254-61.
- RODY, A., HOLTRICH, U., PUSZTAI, L., LIEDTKE, C., GAETJE, R., RUCKHAEBERLE, E., SOLBACH, C., HANKER, L., AHR, A., METZLER, D., ENGELS, K., KARN, T. & KAUFMANN, M. 2009. T-cell metagene predicts a favorable prognosis in estrogen receptor-negative and HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*, 11, R15.
- ROMOND, E. H., PEREZ, E. A., BRYANT, J., SUMAN, V. J., GEYER, C. E., JR., DAVIDSON, N. E., TAN-CHIU, E., MARTINO, S., PAIK, S., KAUFMAN, P. A., SWAIN, S. M., PISANSKY, T. M., FEHRENBACHER, L., KUTTEH, L. A., VOGEL, V. G., VISSCHER, D. W., YOTHERS, G., JENKINS, R. B., BROWN, A. M., DAKHIL, S. R., MAMOUNAS, E. P., LINGLE, W. L., KLEIN, P. M., INGLE, J. N. & WOLMARK, N. 2005. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 1673-84.
- ROSS, J. S., FLETCHER, J. A., LINETTE, G. P., STEC, J., CLARK, E., AYERS, M., SYMMANS, W. F., PUSZTAI, L. & BLOOM, K. J. 2003. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*, 8, 307-25.
- SAAL, L. H., HOLM, K., MAURER, M., MEMEO, L., SU, T., WANG, X., YU, J. S., MALMSTROM, P. O., MANSUKHANI, M., ENOKSSON, J., HIBSHOOSH, H., BORG, A. & PARSONS, R. 2005. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res*, 65, 2554-9.
- SABNIS, G., SCHAYOWITZ, A., GOLOUBEVA, O., MACEDO, L. & BRODIE, A. 2009. Trastuzumab reverses letrozole resistance and amplifies the sensitivity of breast cancer cells to estrogen. *Cancer Res*, 69, 1416-28.
- SASSEN, A., ROCHON, J., WILD, P., HARTMANN, A., HOFSTAEDTER, F., SCHWARZ, S. & BROCKHOFF, G. 2008. Cytogenetic analysis of HER1/EGFR, HER2, HER3 and HER4 in 278 breast cancer patients. *Breast Cancer Res*, 10, R2.
- SCALTRITI, M., NUCIFORO, P., BRADBURY, I., SPERINDE, J., AGBOR-TARH, D., CAMPBELL, C., CHENNA, A., WINSLOW, J., SERRA, V., PARRA, J. L., PRUDKIN, L., JIMENEZ, J., AURA, C., HARBECK, N., PUSZTAI, L., ELLIS, C., EIDTMANN, H., ARRIBAS, J., CORTES, J., DE AZAMBUJA, E., PICCART, M. & BASELGA, J. 2015. High HER2 expression correlates

- with response to the combination of lapatinib and trastuzumab. *Clin Cancer Res*, 21, 569-76.
- SCALTRITI, M., ROJO, F., OCANA, A., ANIDO, J., GUZMAN, M., CORTES, J., DI COSIMO, S., MATIAS-GUIU, X., RAMON Y CAJAL, S., ARRIBAS, J. & BASELGA, J. 2007. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 99, 628-38.
- SCALTRITI, M., VERMA, C., GUZMAN, M., JIMENEZ, J., PARRA, J. L., PEDERSEN, K., SMITH, D. J., LANDOLFI, S., RAMON Y CAJAL, S., ARRIBAS, J. & BASELGA, J. 2009. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. *Oncogene*, 28, 803-14.
- SCHECHTER, A. L., STERN, D. F., VAIDYANATHAN, L., DECKER, S. J., DREBIN, J. A., GREENE, M. I. & WEINBERG, R. A. 1984. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*, 312, 513-6.
- SCHEUER, W., FRIESS, T., BURTSCHER, H., BOSSENMAIER, B., ENDL, J. & HASMANN, M. 2009. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res*, 69, 9330-6.
- SCHNEEWEISS, A., CHIA, S., HEGG, R., TAUSCH, C., DEB, R., RATNAYAKE, J., MCNALLY, V., ROSS, G., KIERMAIER, A. & CORTES, J. 2014. Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to pertuzumab- and trastuzumab-based therapy: an exploratory analysis of the TRYPHAENA study. *Breast Cancer Res*, 16, R73.
- SCHNEEWEISS, A., CHIA, S., HICKISH, T., HARVEY, V., ENIU, A., HEGG, R., TAUSCH, C., SEO, J. H., TSAI, Y. F., RATNAYAKE, J., MCNALLY, V., ROSS, G. & CORTES, J. 2013. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*, 24, 2278-84.
- SEGATTO, O., KING, C. R., PIERCE, J. H., DI FIORE, P. P. & AARONSON, S. A. 1988. Different structural alterations upregulate in vitro tyrosine kinase activity and transforming potency of the erbB-2 gene. *Mol Cell Biol*, 8, 5570-4.
- SEMBA, K., KAMATA, N., TOYOSHIMA, K. & YAMAMOTO, T. 1985. A v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82, 6497-501.

- SEMIGLAZOV, V. F., TOPUZOV, E. E., BAVLI, J. L., MOISEYENKO, V. M., IVANOVA, O. A., SELEZNEV, I. K., ORLOV, A. A., BARASH, N. Y., GOLUBEVA, O. M. & CHEPIC, O. F. 1994. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol*, 5, 591-5.
- SENKUS, E., KYRIAKIDES, S., PENNAULT-LLORCA, F., POORTMANS, P., THOMPSON, A., ZACKRISSON, S. & CARDOSO, F. 2013a. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24 Suppl 6, vi7-23.
- SENKUS, E., KYRIAKIDES, S., PENNAULT-LLORCA, F., POORTMANS, P., THOMPSON, A., ZACKRISSON, S., CARDOSO, F. & GROUP, E. G. W. 2013b. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24 Suppl 6, vi7-23.
- SESHADRI, R., FIRGAIRA, F. A., HORSFALL, D. J., MCCAUL, K., SETLUR, V. & KITCHEN, P. 1993. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 11, 1936-42.
- SHIH, C., PADHY, L. C., MURRAY, M. & WEINBERG, R. A. 1981. Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts. *Nature*, 290, 261-4.
- SIEGEL, P. M., RYAN, E. D., CARDIFF, R. D. & MULLER, W. J. 1999. Elevated expression of activated forms of Neu/ErbB-2 and ErbB-3 are involved in the induction of mammary tumors in transgenic mice: implications for human breast cancer. *EMBO J*, 18, 2149-64.
- SLAMON, D., EIERMANN, W., ROBERT, N., PIENKOWSKI, T., MARTIN, M., PRESS, M., MACKEY, J., GLASPY, J., CHAN, A., PAWLICKI, M., PINTER, T., VALERO, V., LIU, M. C., SAUTER, G., VON MINCKWITZ, G., VISCO, F., BEE, V., BUYSE, M., BENDAHMANE, B., TABAH-FISCH, I., LINDSAY, M. A., RIVA, A. & CROWN, J. 2011. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 365, 1273-83.
- SLAMON, D. J., CLARK, G. M., WONG, S. G., LEVIN, W. J., ULLRICH, A. & MCGUIRE, W. L. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235, 177-82.
- SLAMON, D. J., GODOLPHIN, W., JONES, L. A., HOLT, J. A., WONG, S. G., KEITH, D. E., LEVIN, W. J., STUART, S. G., UDOVE, J., ULLRICH, A. & ET AL. 1989. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244, 707-12.

- SLAMON, D. J., LEYLAND-JONES, B., SHAK, S., FUCHS, H., PATON, V., BAJAMONDE, A., FLEMING, T., EIERMANN, W., WOLTER, J., PEGRAM, M., BASELGA, J. & NORTON, L. 2001. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 344, 783-92.
- SMITH, I., PROCTER, M., GELBER, R. D., GUILLAUME, S., FEYEREISLOVA, A., DOWSETT, M., GOLDBIRSCH, A., UNTCH, M., MARIANI, G., BASELGA, J., KAUFMANN, M., CAMERON, D., BELL, R., BERGH, J., COLEMAN, R., WARDLEY, A., HARBECK, N., LOPEZ, R. I., MALLMANN, P., GELMON, K., WILCKEN, N., WIST, E., SANCHEZ ROVIRA, P., PICCART-GEHBART, M. J. & TEAM, H. S. 2007. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 369, 29-36.
- SORLIE, T., PEROU, C. M., TIBSHIRANI, R., AAS, T., GEISLER, S., JOHNSEN, H., HASTIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., THORSEN, T., QUIST, H., MATESE, J. C., BROWN, P. O., BOTSTEIN, D., LONNING, P. E. & BORRESEN-DALE, A. L. 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 10869-74.
- SPERINDE, J., JIN, X., BANERJEE, J., PENUEL, E., SAHA, A., DIEDRICH, G., HUANG, W., LEITZEL, K., WEIDLER, J., ALI, S. M., FUCHS, E. M., SINGER, C. F., KOSTLER, W. J., BATES, M., PARRY, G., WINSLOW, J. & LIPTON, A. 2010. Quantitation of p95HER2 in paraffin sections by using a p95-specific antibody and correlation with outcome in a cohort of trastuzumab-treated breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 16, 4226-35.
- STAARF, J., RINGNER, M., VALLON-CHRISTERSSON, J., JONSSON, G., BENDAHL, P. O., HOLM, K., ARASON, A., GUNNARSSON, H., HEGARDT, C., AGNARSSON, B. A., LUTS, L., GRABAU, D., FERNO, M., MALMSTROM, P. O., JOHANSSON, O. T., LOMAN, N., BARKARDOTTIR, R. B. & BORG, A. 2010. Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2--positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J Clin Oncol*, 28, 1813-20.
- STAGG, J., LOI, S., DIVISEKERA, U., NGIOW, S. F., DURET, H., YAGITA, H., TENG, M. W. & SMYTH, M. J. 2011. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 7142-7.
- SUETA, A., YAMAMOTO, Y., YAMAMOTO-IBUSUKI, M., HAYASHI, M., TAKESHITA, T., YAMAMOTO, S. & IWASE, H. 2014. An integrative analysis of PIK3CA mutation, PTEN, and INPP4B expression in terms of trastuzumab efficacy in HER2-positive breast cancer. *PLoS One*, 9, e116054.

- SWAIN, S. M., KIM, S. B., CORTES, J., RO, J., SEMIGLAZOV, V., CAMPONE, M., CIRUELOS, E., FERRERO, J. M., SCHNEEWEISS, A., KNOTT, A., CLARK, E., ROSS, G., BENYUNES, M. C. & BASELGA, J. 2013. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 14, 461-71.
- TANIOKA, M., SAKAI, K., SUDO, T., SAKUMA, T., KAJIMOTO, K., HIROKAGA, K., TAKAO, S., NEGORO, S., MINAMI, H., NAKAGAWA, K. & NISHIO, K. 2014. Transcriptional CCND1 expression as a predictor of poor response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive/ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 147, 513-25.
- TESTA, J. R. & BELLACOSA, A. 2001. AKT plays a central role in tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 10983-5.
- TIMMS, J. F., WHITE, S. L., O'HARE, M. J. & WATERFIELD, M. D. 2002. Effects of ErbB-2 overexpression on mitogenic signalling and cell cycle progression in human breast luminal epithelial cells. *Oncogene*, 21, 6573-86.
- TOKUNAGA, E., KIMURA, Y., OKI, E., UEDA, N., FUTATSUGI, M., MASHINO, K., YAMAMOTO, M., IKEBE, M., KAKEJI, Y., BABA, H. & MAEHARA, Y. 2006. Akt is frequently activated in HER2/neu-positive breast cancers and associated with poor prognosis among hormone-treated patients. *Int J Cancer*, 118, 284-9.
- TOLANEY, S. M., BARRY, W. T., DANG, C. T., YARDLEY, D. A., MOY, B., MARCOM, P. K., ALBAIN, K. S., RUGO, H. S., ELLIS, M., SHAPIRA, I., WOLFF, A. C., CAREY, L. A., OVERMOYER, B. A., PARTRIDGE, A. H., GUO, H., HUDIS, C. A., KROP, I. E., BURSTEIN, H. J. & WINER, E. P. 2015. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 372, 134-41.
- TSE, C., GAUCHEZ, A. S., JACOT, W. & LAMY, P. J. 2012. HER2 shedding and serum HER2 extracellular domain: biology and clinical utility in breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 38, 133-42.
- TSUDA, H., AKIYAMA, F., TERASAKI, H., HASEGAWA, T., KUROSUMI, M., SHIMADZU, M., YAMAMORI, S. & SAKAMOTO, G. 2001. Detection of HER-2/neu (c-erb B-2) DNA amplification in primary breast carcinoma. Interobserver reproducibility and correlation with immunohistochemical HER-2 overexpression. *Cancer*, 92, 2965-74.
- ULLRICH, A., COUSSENS, L., HAYFLICK, J. S., DULL, T. J., GRAY, A., TAM, A. W., LEE, J., YARDEN, Y., LIBERMANN, T. A., SCHLESSINGER, J. & ET AL. 1984. Human epidermal growth

factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature*, 309, 418-25.

- UNTCH, M., FASCHING, P. A., KONECNY, G. E., HASMULLER, S., LEBEAU, A., KREIENBERG, R., CAMARA, O., MULLER, V., DU BOIS, A., KUHN, T., STICKELER, E., HARBECK, N., HOSS, C., KAHLERT, S., BECK, T., FETT, W., MEHTA, K. M., VON MINCKWITZ, G. & LOIBL, S. 2011. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*, 29, 3351-7.
- UNTCH, M., LOIBL, S., BISCHOFF, J., EIDTMANN, H., KAUFMANN, M., BLOHMER, J. U., HILFRICH, J., STRUMBERG, D., FASCHING, P. A., KREIENBERG, R., TESCH, H., HANUSCH, C., GERBER, B., REZAI, M., JACKISCH, C., HUOBER, J., KUHN, T., NEKLJUDOVA, V., VON MINCKWITZ, G., GERMAN BREAST, G. & ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNAKOLOGISCHE ONKOLOGIE-BREAST STUDY, G. 2012. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13, 135-44.
- VALACHIS, A., NEARCHOU, A., LIND, P. & MAURI, D. 2012. Lapatinib, trastuzumab or the combination added to preoperative chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis of randomized evidence. *Breast Cancer Res Treat*, 135, 655-62.
- VAN DER HAGE, J. A., VAN DE VELDE, C. J., JULIEN, J. P., TUBIANA-HULIN, M., VANDERVELDEN, C. & DUCHATEAU, L. 2001. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*, 19, 4224-37.
- VAZ-LUIS, I., KEATING, N. L., LIN, N. U., LII, H., WINER, E. P. & FREEDMAN, R. A. 2014. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with early-stage breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol*, 32, 927-34.
- VAZQUEZ-MARTIN, A., OLIVERAS-FERRAROS, C., CUFI, S., DEL BARCO, S., MARTIN-CASTILLO, B. & MENENDEZ, J. A. 2011. Lapatinib, a dual HER1/HER2 tyrosine kinase inhibitor, augments basal cleavage of HER2 extracellular domain (ECD) to inhibit HER2-driven cancer cell growth. *J Cell Physiol*, 226, 52-7.
- VENTER, D. J., TUZI, N. L., KUMAR, S. & GULLICK, W. J. 1987. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: immunohistological assessment correlates with gene amplification. *Lancet*, 2, 69-72.

- VERMA, S., MILES, D., GIANNI, L., KROP, I. E., WELSLAU, M., BASELGA, J., PEGRAM, M., OH, D. Y., DIERAS, V., GUARDINO, E., FANG, L., LU, M. W., OLSEN, S. & BLACKWELL, K. 2012. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 367, 1783-91.
- VIENS, P., PALANGIE, T., JANVIER, M., FABBRO, M., ROCHE, H., DELOZIER, T., LABAT, J. P., LINASSIER, C., AUDHUY, B., FEUILHADE, F., COSTA, B., DELVA, R., CURE, H., ROUSSEAU, F., GUILLOT, A., MOUSSEAU, M., FERRERO, J. M., BARDOU, V. J., JACQUEMIER, J. & POUILLART, P. 1999. First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE 02 trial). *Br J Cancer*, 81, 449-56.
- VILLASBOAS, J. 2012. Correlation of quantitative p95HER2, HER2, and HER3 protein expression with pathologic complete response (pCR) in HER2-positive breast cancer patients (pts) treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab. *J Clin Oncol*, 30.
- VOGEL, C. L., COBLEIGH, M. A., TRIPATHY, D., GUTHEIL, J. C., HARRIS, L. N., FEHRENBACHER, L., SLAMON, D. J., MURPHY, M., NOVOTNY, W. F., BURCHMORE, M., SHAK, S., STEWART, S. J. & PRESS, M. 2002. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 20, 719-26.
- VON MINCKWITZ, G., EIDTMANN, H., LOIBL, S., BLOHMER, J. U., COSTA, S. D., FASCHING, P. A., KREIENBERG, R., HILFRICH, J., GERBER, B., HANUSCH, C., FEHM, T., STRUMBERG, D., SOLBACH, C., NEKLJUDOVA, V. & UNTCH, M. 2011. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial. *Ann Oncol*, 22, 301-6.
- VON MINCKWITZ, G., UNTCH, M., BLOHMER, J. U., COSTA, S. D., EIDTMANN, H., FASCHING, P. A., GERBER, B., EIERMANN, W., HILFRICH, J., HUOBER, J., JACKISCH, C., KAUFMANN, M., KONECNY, G. E., DENKERT, C., NEKLJUDOVA, V., MEHTA, K. & LOIBL, S. 2012. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 30, 1796-804.
- WAKELING, A. E., GUY, S. P., WOODBURN, J. R., ASHTON, S. E., CURRY, B. J., BARKER, A. J. & GIBSON, K. H. 2002. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res*, 62, 5749-54.
- WANG, Y., LIU, Y., DU, Y., YIN, W. & LU, J. 2013. The predictive role of phosphatase and tensin homolog (PTEN) loss, phosphoinositol-3 (PI3) kinase (PIK3CA) mutation, and

- PI3K pathway activation in sensitivity to trastuzumab in HER2-positive breast cancer: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 29, 633-42.
- WANG, Z., ZHANG, L., YEUNG, T. K. & CHEN, X. 1999. Endocytosis deficiency of epidermal growth factor (EGF) receptor-ErbB2 heterodimers in response to EGF stimulation. *Mol Biol Cell*, 10, 1621-36.
- WATERMAN, H., SABANAI, I., GEIGER, B. & YARDEN, Y. 1998. Alternative intracellular routing of ErbB receptors may determine signaling potency. *J Biol Chem*, 273, 13819-27.
- WEIGELT, B., HU, Z., HE, X., LIVASY, C., CAREY, L. A., EWEND, M. G., GLAS, A. M., PEROU, C. M. & VAN'T VEER, L. J. 2005. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res*, 65, 9155-8.
- WITZEL, I., LOIBL, S., VON MINCKWITZ, G., EIDTMANN, H., FEHM, T., KHANDAN, F., SCHMATLOCH, S., HAUSCHILD, M., BISCHOFF, J., FASCHING, P. A., MAU, C., SCHEM, C., RACK, B., MEINHOLD-HEERLEIN, I., LIEDTKE, C., KARN, T., HUOBER, J., ZU EULENBURG, C., ISSA-NUMMER, Y., UNTCH, M. & MULLER, V. 2012. Predictive value of HER2 serum levels in patients treated with lapatinib or trastuzumab -- a translational project in the neoadjuvant GeparQuinto trial. *Br J Cancer*, 107, 956-60.
- WITZEL, I., LOIBL, S., VON MINCKWITZ, G., MUNDHENKE, C., HUOBER, J., HANUSCH, C., HENSCHEN, S., HAUSCHILD, M., LANTZSCH, T., TESCH, H., LATOS, K., JUST, M., HILFRICH, J., BARINOFF, J., EULENBURG, C. Z., ROLLER, M., UNTCH, M. & MULLER, V. 2010. Monitoring serum HER2 levels during neoadjuvant trastuzumab treatment within the GeparQuattro trial. *Breast Cancer Res Treat*, 123, 437-45.
- WOLFF, A. C., HAMMOND, M. E., HICKS, D. G., DOWSETT, M., MCSHANE, L. M., ALLISON, K. H., ALLRED, D. C., BARTLETT, J. M., BILOUS, M., FITZGIBBONS, P., HANNA, W., JENKINS, R. B., MANGU, P. B., PAIK, S., PEREZ, E. A., PRESS, M. F., SPEARS, P. A., VANCE, G. H., VIALE, G. & HAYES, D. F. 2013. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31, 3997-4013.
- WOOD, E. R., TRUESDALE, A. T., MCDONALD, O. B., YUAN, D., HASSELL, A., DICKERSON, S. H., ELLIS, B., PENNISI, C., HORNE, E., LACKEY, K., ALLIGOOD, K. J., RUSNAK, D. W., GILMER, T. M. & SHEWCHUK, L. 2004. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res*, 64, 6652-9.

- XIA, W., BACUS, S., HEGDE, P., HUSAIN, I., STRUM, J., LIU, L., PAULAZZO, G., LYASS, L., TRUSK, P., HILL, J., HARRIS, J. & SPECTOR, N. L. 2006. A model of acquired autoresistance to a potent ErbB2 tyrosine kinase inhibitor and a therapeutic strategy to prevent its onset in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 7795-800.
- XIA, W., GERARD, C. M., LIU, L., BAUDSON, N. M., ORY, T. L. & SPECTOR, N. L. 2005. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene*, 24, 6213-21.
- XIA, W., HUSAIN, I., LIU, L., BACUS, S., SAINI, S., SPOHN, J., PRY, K., WESTLUND, R., STEIN, S. H. & SPECTOR, N. L. 2007. Lapatinib antitumor activity is not dependent upon phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 in ErbB2-overexpressing breast cancers. *Cancer Res*, 67, 1170-5.
- XIA, W., MULLIN, R. J., KEITH, B. R., LIU, L. H., MA, H., RUSNAK, D. W., OWENS, G., ALLIGOOD, K. J. & SPECTOR, N. L. 2002. Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene*, 21, 6255-63.
- YOSHIDA, R., TAZAWA, H., HASHIMOTO, Y., YANO, S., ONISHI, T., SASAKI, T., SHIRAKAWA, Y., KISHIMOTO, H., UNO, F., NISHIZAKI, M., KAGAWA, S. & FUJIWARA, T. 2012. Mechanism of resistance to trastuzumab and molecular sensitization via ADCC activation by exogenous expression of HER2-extracellular domain in human cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*, 61, 1905-16.
- ZHANG, S., HUANG, W. C., LI, P., GUO, H., POH, S. B., BRADY, S. W., XIONG, Y., TSENG, L. M., LI, S. H., DING, Z., SAHIN, A. A., ESTEVA, F. J., HORTOBAGYI, G. N. & YU, D. 2011. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways. *Nat Med*, 17, 461-9.
- ZHOU, X., TAN, M., STONE HAWTHORNE, V., KLOS, K. S., LAN, K. H., YANG, Y., YANG, W., SMITH, T. L., SHI, D. & YU, D. 2004. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BP1 pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers. *Clin Cancer Res*, 10, 6779-88.

Résumé

Le pronostic du cancer du sein HER2-positif a été transformé par l'avènement du trastuzumab. Des situations de résistance persistent, conduisant à la recherche de nouvelles stratégies pour augmenter le taux de réponse, comme le double blocage de la voie HER2 par un anticorps monoclonal et un inhibiteur de tyrosine kinase ou par deux anticorps monoclonaux.

En situation néoadjuvante, six études dont l'étude LAPATAX ont évalué l'impact de l'association lapatinib et trastuzumab sur la réponse complète histologique (RCH). Ces essais ont montré que l'association permettait d'augmenter le taux de RCH par rapport au trastuzumab seul au prix d'une toxicité plus importante et n'ont pas retrouvé de différence en survie. En situation adjuvante, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en survie sans maladie entre double blocage et trastuzumab. Le design des essais, les données statistiques et le moment d'administration des anthracyclines permettent d'expliquer cette discordance apparente entre RCH et survie. L'association lapatinib et trastuzumab n'a ainsi pas d'indication en situation précoce. A l'inverse, les résultats positifs de l'essai évaluant l'association trastuzumab et pertuzumab en situation néoadjuvante ont permis au pertuzumab d'obtenir la première autorisation de mise sur le marché (AMM) de la FDA basée sur une étude ayant pour critère de jugement principal la RCH. Les résultats de l'essai en situation adjuvante conditionneront le maintien de l'AMM du pertuzumab en situation précoce.

Cibler la population tirant le plus grand bénéfice des traitements est un enjeu essentiel auquel les études de recherche translationnelle cherchent à répondre : les altérations de la voie PI3k/Akt/mTOR, l'activation de voies de signalisations parallèles comme la voie des récepteurs hormonaux et la voie d'IGF1R ainsi que la présence d'un infiltrat lymphocytaire sont parmi les facteurs prédictifs de réponse aux traitements anti-HER2 les plus prometteurs.

Mots clés : Cancer du sein ; HER2 ; chimiothérapie ; néoadjuvant ; thérapie ciblée ; réponse complète histologique.

Serment médical

Version du Serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n° 4) :

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».