

Cancer du sein métastatique surexprimant HER2 : durée du traitement par trastuzumab et traitement après progression sous trastuzumab

Metastatic HER2-positive breast cancer: how long to treat patients with trastuzumab? What to do after progression?

P. Beuzeboc*, G. Roubaud*

Après échec d'un premier traitement par trastuzumab (Herceptin®) se pose en pratique un certain nombre de questions relatives aux options thérapeutiques (1) :

- faut-il arrêter les traitements ciblant HER2 et poursuivre le traitement avec une chimiothérapie seule ?
 - y a-t-il des arguments forts pour poursuivre les traitements ciblés ?
 - faut-il, dans ce cas, continuer à administrer le trastuzumab en l'associant à un nouveau cytotoxique, ou, au contraire, utiliser la combinaison lapatinib-capécitabine ?
 - quelle doit être la durée du traitement ciblé ?
 - que faire en cas de métastases cérébrales ?
 - quelles sont les perspectives offertes par les associations à d'autres traitements ciblés ?
- L'objectif de cette revue est de faire le point sur une situation très évolutive.

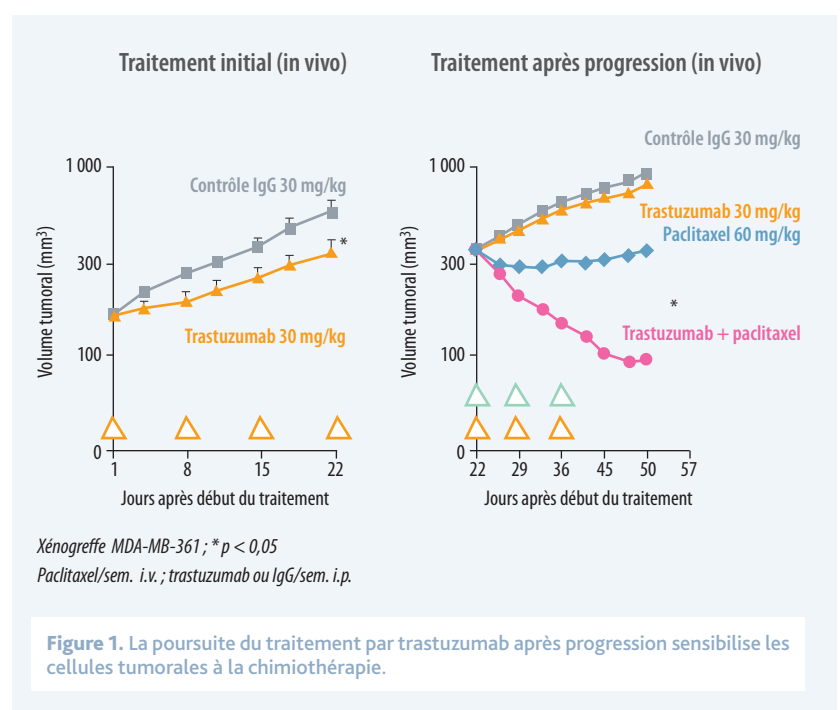
La poursuite du trastuzumab en association avec un nouveau cytotoxique repose-t-elle sur un rationnel et des preuves tangibles ?

Des données recueillies sur les modèles de xéno-greffes lors de la progression sous trastuzumab montrent l'intérêt de la poursuite du traitement

par trastuzumab associé à un cytotoxique par rapport au même cytotoxique utilisé seul (figure 1).

En clinique, une étude randomisée allemande sur la capécitabine et les données des études rétrospectives ont également montré l'intérêt de la poursuite du traitement par trastuzumab associée à l'utilisation d'une nouvelle ligne de chimiothérapie.

* Département d'oncologie médicale, Institut Curie, Paris.



Résumé

Mots-clés

Cancer du sein métastatique surexprimant HER
Trastuzumab
Pertuzumab
Lapatinib
Bévacizumab
HKI 272

Dans la pratique, jusqu'à récemment, en cas de progression sous trastuzumab seul en entretien après un traitement d'induction par une combinaison avec un taxane, une association avec un autre cytotoxique (vinorelbine, gemcitabine, etc.) était le plus souvent prescrite. L'association lapatinib-capécitabine a obtenu une AMM dans cette indication, mais une étude randomisée allemande vient également de montrer l'efficacité de la combinaison trastuzumab-capécitabine versus capécitabine seule. De nouvelles associations de traitements ciblés donnent des résultats prometteurs.

Highlights

In patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment after taxanes and anthracyclins, continuation of trastuzumab with chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, etc.) was commonly used. The combination lapatinib-capecitabine have been recently approved in this indication. A randomized German study has also showed the efficacy of the combination trastuzumab-capecitabine compared to capecitabine alone. New associations of targeted treatments are promising.

Keywords

Metastatic HER2-positive breast cancer
Trastuzumab
Pertuzumab
Lapatinib
Bevacizumab
HKI 272

➤ La seule étude prospective randomisée évaluant la poursuite du trastuzumab après progression a été conduite par le German Breast Group. Ses résultats ont été présentés à l'ASCO 2008 (2). Cette étude de phase II, portant sur une population prétraitée par taxanes et anthracyclines (48 % des cas), a comparé la capécitabine seule à la dose de 2 500 mg/m²/j de J1 à J14 à la même dose associée au trastuzumab (6 mg/kg/21 jours). Le nombre de patientes à inclure nécessaire pour montrer une amélioration de la survie sans progression (SSP) de 4 à 5,1 mois (hazard-ratio [HR]=0,8) avait été fixé à 241. L'essai a malheureusement été clos prématurément après l'inclusion de 156 patientes en mai 2007, après avis de l'Internal Data Monitoring Committee (IDMC) en raison de l'enregistrement délivré par la FDA au lapatinib. Les résultats ont montré néanmoins que la poursuite du traitement par trastuzumab en association avec la capécitabine améliorait significativement le temps jusqu'à progression (8,2 mois versus 5,6 mois ; p=0,03), le taux de réponse (48 % versus 27 % ; p=0,01) et le bénéfice clinique (75,3 % versus 54 % ; p=0,007). Le bénéfice en termes de survie globale [SG] (25,5 mois versus 20,4 mois) n'était en revanche pas statistiquement significatif.

➤ L'utilité d'une deuxième ligne de chimiothérapie associée à la poursuite du traitement par trastuzumab semble à présent également avérée, diverses expériences rétrospectives internationales comme celles de l'Hellenic Cooperative Oncology Group (3) et des observatoires français (étude HERMINE, expérience de l'institut Curie [4, 5]), italien (étude DEMETRA [6]), allemand (7, 8) et anglais (expérience du Royal Marsden Hospital de Londres [9]) rapportant un bénéfice thérapeutique. Afin de mesurer le bénéfice constaté dans ces études et le chemin parcouru dans la prise en charge des tumeurs métastatiques HER2+, rappelons que l'utilisation du trastuzumab dans l'étude pivotale d'enregistrement avait permis d'améliorer la médiane de SG des patientes présentant une tumeur HER2, classée 3+ en immunohistochimie, de 20 à 29 mois (10).

➤ Étude HERMINE

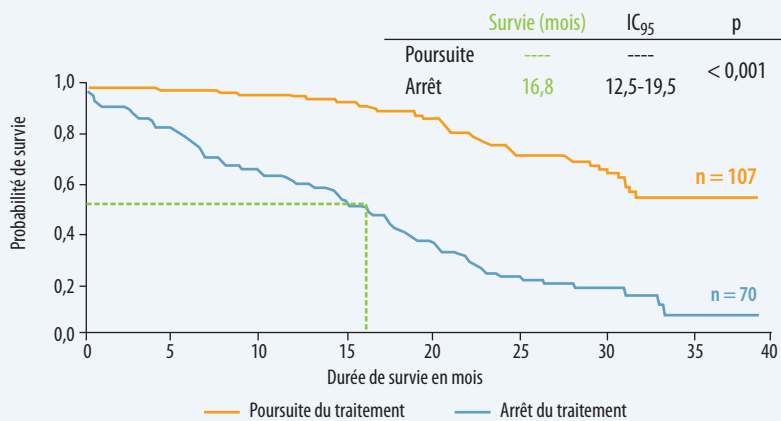
Cette étude observationnelle de cohorte, menée en France auprès de 102 oncologues, a inclus 623 patientes évaluables ayant débuté un traitement par trastuzumab entre janvier et décembre 2002. Les données ont été recueillies de novembre 2003 à mars 2005 (suivi minimum de 2 ans). Cent sept des 177 patientes analysées ont poursuivi le traitement par trastuzumab après progression (60 %), et 70 patientes l'ont arrêté. La médiane de SG après progression était de 21,3 mois (IC₉₅ : 17,9-29,4) en cas de poursuite du trastuzumab, contre 4,6 mois (IC₉₅ : 2,8-10,5) dans le cas contraire (figure 2).

➤ Expérience de l'institut Curie

La médiane de survie de la cohorte de 137 patientes successives traitées entre janvier 2001 et décembre 2003 à l'institut Curie a été de 40 mois. Notons que 49,6 % des patientes (n=70) ont reçu deux lignes de trastuzumab, et 21,9 % (n=30) trois lignes. La durée moyenne de traitement a été de 11,9 mois pour la première ligne, de 6,7 mois pour la deuxième ligne et de 5,3 mois pour la troisième.

➤ Étude rétrospective de l'Hellenic Cooperative Oncology Group

Dans l'étude de ce groupe multicentrique grec, la médiane de survie à partir du diagnostic de maladie



Pour les patientes ayant poursuivi le traitement par trastuzumab après progression, la survie globale médiane n'a pas été atteinte après 27,8 mois de suivi.

Figure 2. Étude HERMINE : survie globale à partir de l'instauration du traitement par trastuzumab (n=177).

avancée était de 43,4 mois, et la médiane de survie après progression de 22,2 mois.

► Étude DEMETRA

Cette étude italienne a inclus 440 patientes consécutives, provenant de 22 centres italiens, traitées dans les années 2000-2001. Parmi les 272 patientes en progression :

- 154 avaient continué le trastuzumab, et 36,6 % d'entre elles (IC₉₅ : 25-48) étaient vivantes à 35 mois ;
- 118 avaient arrêté le trastuzumab à la progression, et 14,8 % d'entre elles (IC₉₅ : 4-31) étaient vivantes à 35 mois.

► **Les données allemandes rapportées par H.J. Stemmler et R. Bartsch** ont également confirmé l'efficacité de la poursuite du trastuzumab en deuxième voire en troisième ligne de traitement.

► Expérience du Royal Marsden Hospital

Quatre-vingt-cinq patientes ont continué le trastuzumab, associé à différentes lignes de chimiothérapie (groupe A) ; 34 patientes l'ont arrêté après progression sans jamais le reprendre (groupe B). La SG à partir du début du traitement par trastuzumab a été de 26 mois (IC₉₅ : 21-31 mois) pour le groupe A et de 16 mois (IC₉₅ : 13-19 mois) pour le groupe B.

► Étude RHEA

Les données très préliminaires de l'étude RHEA ont montré que, en cas de reprise évolutive après un traitement adjuvant par trastuzumab, le retour à une association trastuzumab-taxane permettait d'obtenir des réponses objectives confirmées dans près de la moitié des cas.

Quel cytotoxique peut-on associer au trastuzumab après un taxane ? Quels sont les taux de réponse obtenus avec la vinorelbine, la capécitabine, la gemcitabine et les sels de platine ?

L'association vinorelbine hebdomadaire-trastuzumab permet d'obtenir, en première ligne, des taux de réponse élevés, bien supérieurs à ceux observés avec une monothérapie par vinorelbine : 68 % dans une

étude de phase II portant sur 54 patientes (11) et 51 % dans une étude comparant cette association à un taxane, étude interrompue après l'inclusion de 81 patientes (contre 250 prévues) [12].

Avec la capécitabine les taux de réponse sont de 50 % (13), 63 % (14) et 45 % (15) selon les études.

J.A. O'Shaughnessy et al. (16) ont rapporté avec la gemcitabine un taux de réponse de 38 %.

H.J. Stemmler (17) a montré, chez des patientes déjà prétraitées, une activité importante de l'association gemcitabine, cisplatine et trastuzumab dans une étude de phase II, avec un taux de réponse de 40 %, un bénéfice clinique dans 80 % des cas, un temps médian jusqu'à progression de 10,2 mois et une médiane de survie de 18,8 mois.

De nouvelles combinaisons sont-elles à l'étude ? Avec quels autres nouveaux cytotoxiques ?

Vinflunine et ixabépilone en cours d'évaluation

Une étude de phase I évaluant une combinaison de trastuzumab et de vinflunine a relevé un taux de réponse de 76,2 % (18).

Une étude de phase II portant sur une triple combinaison de trastuzumab, d'ixabépilone et de carboplatine hebdomadaire a mis en évidence un taux de réponse de 42,1 % (19).

Le lapatinib, double inhibiteur oral des tyrosines kinases des récepteurs HER1 et HER2

L'utilisation du lapatinib se place de façon concurrentielle en deuxième ligne après anthracycline et taxane, après la démonstration récente de la supériorité de l'association lapatinib-capécitabine sur la capécitabine seule.

Ces résultats ont permis son enregistrement dans cette indication.

Expérimentalement, cette double inhibition réduit la signalisation dépendant d'HER2 et la croissance des cellules tumorales exprimant fortement HER2.

Soulignons son intérêt tout particulier dans des modèles exprimant un récepteur tronqué et insensibles au trastuzumab.



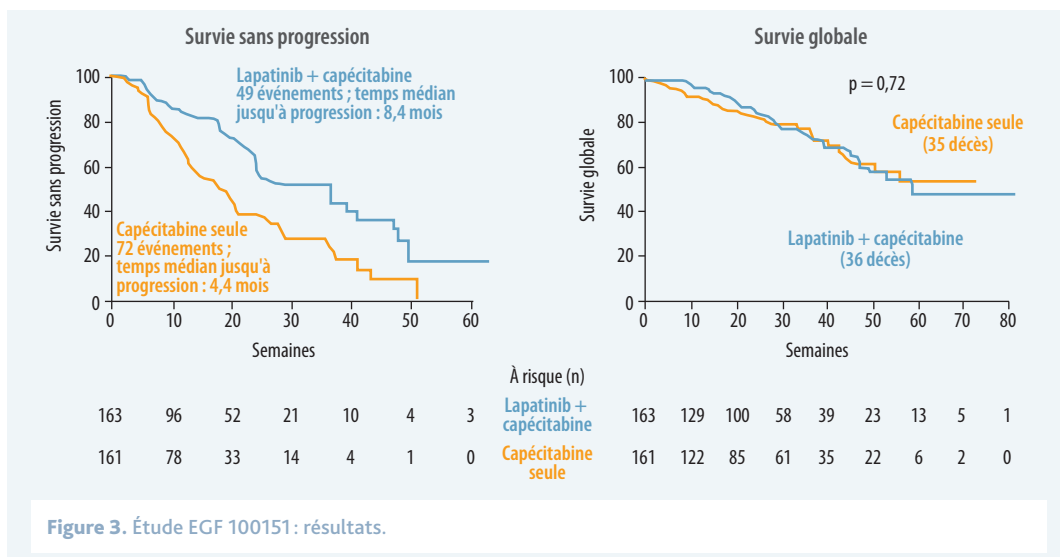


Figure 3. Étude EGF 100151 : résultats.

Étude EGF 100151 (figure 3)

L'étude internationale de phase III EGF 100151 (20), randomisée, ouverte, comparant la capécitabine seule (2 500 mg/m²/j, 2 semaines sur 3) à l'association de capécitabine (2 000 mg/m²/j, 2 semaines sur 3) et de lapatinib (1 250 mg/j en continu) chez 324 femmes présentant un cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique et réfractaire après anthracycline, taxane et trastuzumab, a montré un bénéfice en termes de temps médian jusqu'à progression (29,3 semaines versus 18,3 semaines ; p=0,008). En revanche, il n'a pas été retrouvé de bénéfice significatif en termes de SG (médiane de 74 semaines versus 65,9 semaines ; p=0,3).

Le taux de métastases cérébrales est apparu moins important avec l'association.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été d'ordre digestif (essentiellement des diarrhées) et cutané (syndrome mains-pieds et rashes).

Intérêt tout particulier en cas de métastases cérébrales

Petite molécule passant la barrière hémato-méningée (contrairement au trastuzumab), le lapatinib présente un intérêt tout particulier en cas de métastases cérébrales (21, 22).

Des études non randomisées ont suggéré une efficacité spécifique en cas de métastases cérébrales.

Une étude multicentrique est actuellement menée pour étudier l'association capécitabine-lapatinib dans les métastases cérébrales.

Après taxane-anthracycline, faut-il opter pour la combinaison lapatinib-capécitabine ou pour la poursuite du trastuzumab en association avec un nouveau cytotoxique (capécitabine ou autre) ?

Aucune comparaison directe de ces deux types de traitement n'est disponible.

En faveur de l'association lapatinib-capécitabine, notons :

- les résultats précliniques, surtout en cas de résistance primaire ou d'échappement rapide en phase métastatique ou adjuvante ;
- le passage de la barrière cérébro-méningée ;
- le "tout-oral" ;
- la bonne tolérance cardiaque ;
- le référentiel de bon usage (RBU).

En faveur du trastuzumab, nous relèverons :

- les résultats de l'étude de G. von Minckwitz et al., qui montrent des différences plus importantes pour l'association trastuzumab-capécitabine ;
- un meilleur profil de tolérance digestive et cutanée ;
- la T2A, etc.

Au niveau réglementaire, l'association lapatinib-capécitabine dispose d'une AMM alors que l'association trastuzumab-capécitabine bénéficie d'un simple agrément par un classement RBU/INCa niveau 2.

En pratique, le choix sera fonction de la décision de l'oncologue médical, des référentiels et des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Peut-on contourner la résistance au trastuzumab en bloquant de façon concomitante d'autres voies de transduction du signal de prolifération (23) ?

Mécanismes de la résistance au trastuzumab

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la résistance au trastuzumab (24) :

- épitope non présent pour l'anticorps (récepteur tronqué, p95) ;
- perte de la fonction de PTEN (par exemple par mutations) [25] ;
- augmentation de la voie de signalisation AKT ;
- perte de p27 ;
- signalisation par d'autres récepteurs (HER1, IGF-1) [figure 4].

Il a été montré une supériorité des combinaisons de molécules anti-HER dans des tumeurs xéno-greffées (26) [figure 5].

Trastuzumab-hormonothérapie

Le premier traitement ciblé associé au trastuzumab à avoir été évalué est l'hormonothérapie.

L'étude TANDEM (27) a randomisé 208 patientes présentant une tumeur métastatique RH+ HER2+ entre anastrozole seul et anastrozole associé au trastuzumab (un *crossover* était possible en cas de progression sous anastrozole). La SSP était augmentée de façon significative (4,8 mois versus 2,4 mois ; $p=0,0016$) [figure 6].

Trastuzumab-lapatinib

La combinaison du trastuzumab et du lapatinib a fait l'objet d'études.

A.M. Storniolo et al. (28) ont récemment rapporté que, dans un essai de phase I d'escalade de dose avec étude pharmacocinétique ayant inclus 54 patientes, le régime optimal toléré associe le lapatinib à la

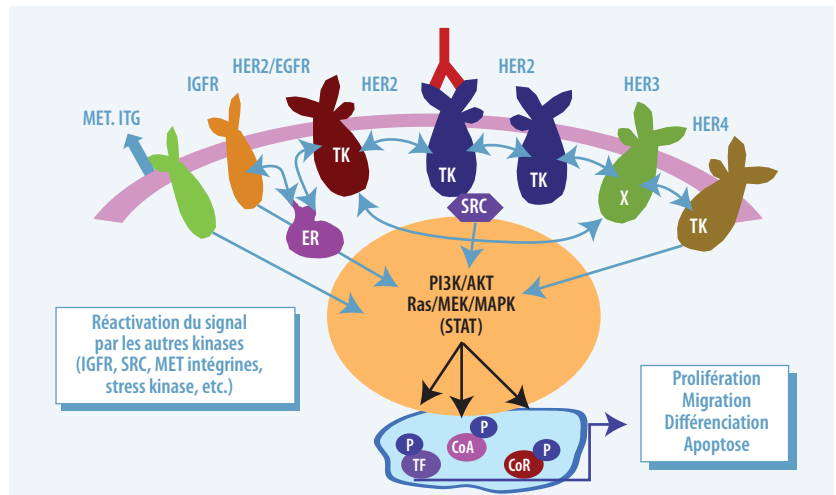


Figure 4. Mécanismes de résistance de HER aux thérapies ciblées.

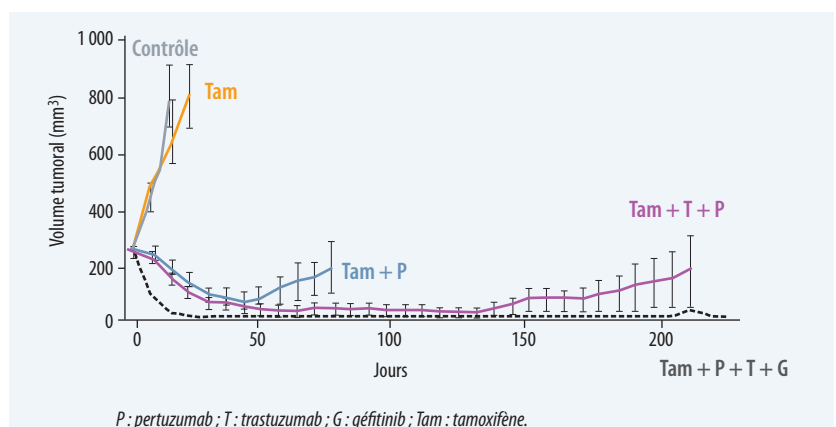


Figure 5. Supériorité de la combinaison de molécules anti-HER dans une tumeur xéno-greffée.

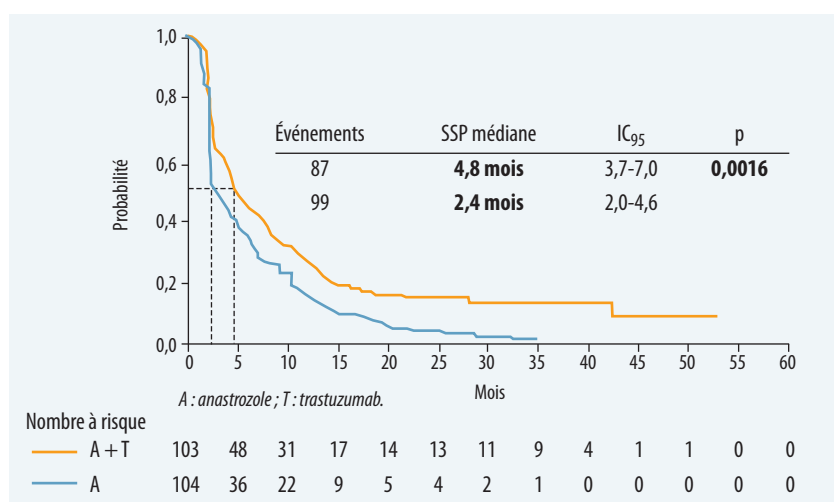
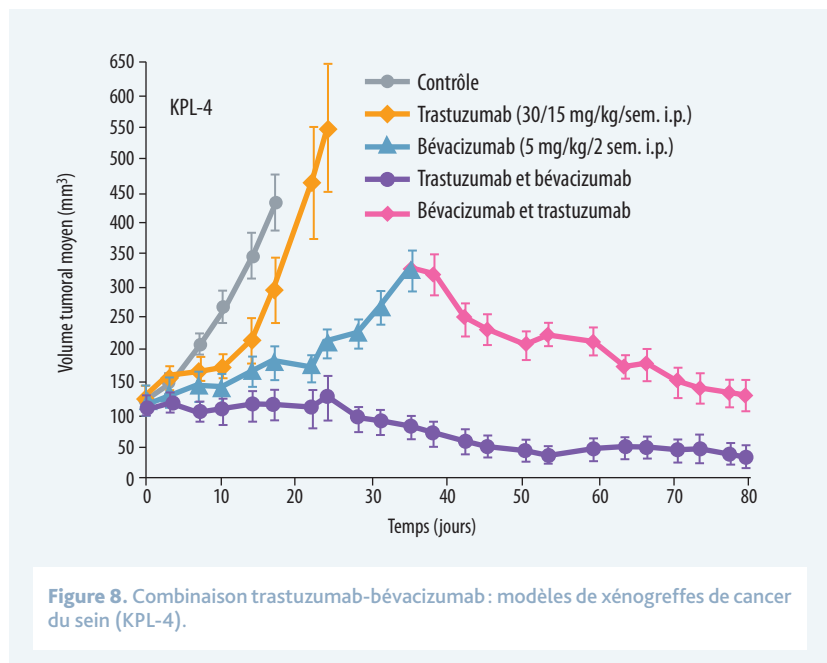
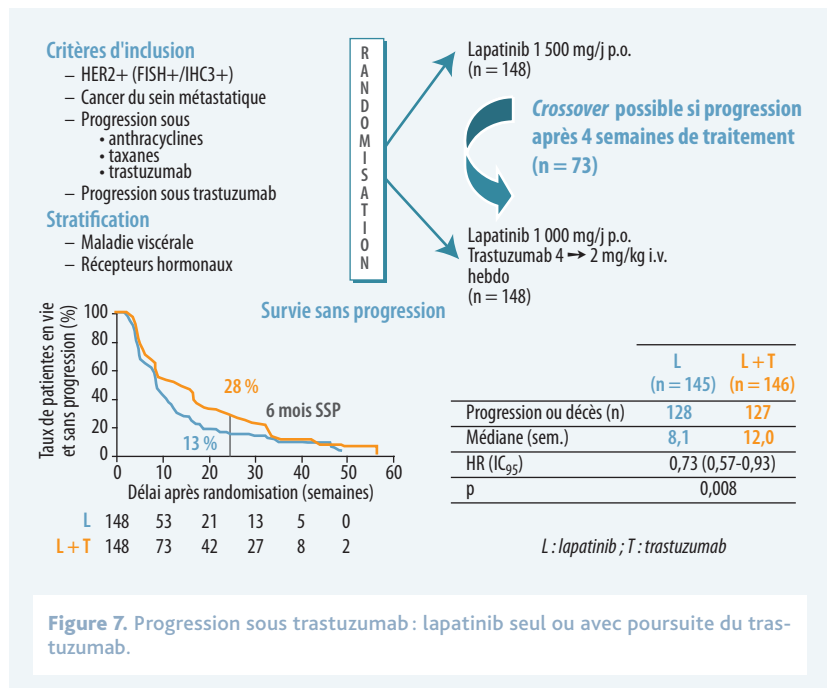


Figure 6. Étude TANDEM évaluant anastrozole ± trastuzumab : survie sans progression.



dose de 1 000 mg/j à un traitement standard par trastuzumab hebdomadaire. Les toxicités de grade 3 ont été des diarrhées (17 %), la fatigue (11 %) et des rashes (6 %). Les paramètres pharmacocinétiques du lapatinib et du trastuzumab ne variaient pas selon que ceux-ci étaient administrés seuls ou en association. Ces résultats ont conduit à un amendement pour modifier les doses dans l'essai adjuvant ALTTO.

Le lapatinib seul a été comparé à l'association lapatinib-trastuzumab dans une étude de phase III ayant inclus 296 patientes en progression sous trastuzumab (médiane de 3 lignes) [29]. Les taux de réponse ont été respectivement de 6,9 % et 10 % (non significatif), le bénéfice clinique a été observé dans 12,4 % des cas versus 24,7 % (p=0,01), et la médiane de SSP a été de 8 semaines versus 12 semaines (p=0,08) [figure 7]. La combinaison de trastuzumab et de géfitinib (tyrosine-kinase [TKI] anti-HER1) s'est révélée décevante dans une étude de phase I/II (30).

Trastuzumab/pertuzumab

Le pertuzumab (Omnitarg®), premier anticorps monoclonal humanisé bloquant à la fois des sites d' homo- et d'hétérodimérisation d'HER2, a montré des résultats très prometteurs. T. Friess (31) a rapporté dans des modèles de xénogreffes la supériorité d'une combinaison de trastuzumab et de pertuzumab sur les monothérapies. L'actualisation de l'essai de phase II d'association du trastuzumab et du pertuzumab, portant sur 66 patientes présentant un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 en progression sous trastuzumab, a permis de confirmer l'efficacité de la combinaison, avec un taux de réponse globale de 24,2 % (5 réponses complètes et 11 réponses partielles), un bénéfice clinique retrouvé chez la moitié des patientes et une médiane de SSP de 6 mois (32) sans dégradation de la fonction cardiaque. L'étude de phase III CLEOPATRA, qui devrait inclure 800 patientes, va évaluer dans les cancers métastatiques l'association docétaxel-trastuzumab ± pertuzumab (randomisation 1:1).

Trastuzumab-bévacicumab

L'association trastuzumab-bévacicumab, qui repose sur le rationnel d'une coamplification de VEGF souvent associée à l'amplification d'HER2, s'est révélée très prometteuse. Encore une fois des modèles de xénogreffes de cancer du sein ont mis en évidence le bénéfice potentiel à attendre de cette association (figure 8). Un essai de phase II en première ligne portant sur 37 patientes a montré un taux de réponse de 54 % et un bénéfice clinique dans 84 % des cas (33).

Trastuzumab-inhibiteurs de la voie mTOR

Des associations avec des inhibiteurs de la voie mTOR sont également à l'étude.

Les données préliminaires d'une étude de phase I portant sur des patientes présentant une tumeur HER2+ en progression sous trastuzumab ou après un traitement par trastuzumab et évaluant une association de paclitaxel, de trastuzumab (les deux selon un schéma hebdomadaire) et d'everolimus (délivré selon un schéma oral quotidien ou hebdomadaire) ont montré un taux élevé de réponse tumorale (8 réponses sur 14), particulièrement encourageant.

Une étude multicentrique de phase I évaluant l'évérolimus, administré selon un schéma quotidien ou hebdomadaire, associé à la vinorelbine et au trastuzumab chez les patientes métastatiques HER2+ résistantes au trastuzumab est également en cours.

L'essai randomisé comparant en première ligne de cancer du sein métastatique ou avancé l'association lapatinib-pazopanib et le lapatinib seul n'a pas retrouvé de différence significative (35), mais ces résultats reposent encore sur des données trop limitées.

► **D'autres inhibiteurs de la signalisation HER2 devraient émerger très prochainement, comme le HKI 272 (neratinib) ou le BIBW-2992, deux inhibiteurs irréversibles qui se fixent de façon covalente au domaine kinase intracellulaire.**

Les premières données concernant l'HKI 272 en monothérapie ont montré 6 réponses objectives sur 32 patientes présentant des tumeurs évoluées évaluables (36). Les diarrhées, les nausées et la fatigue ont été les principaux effets indésirables relevés. Des essais de combinaison sont en cours.

Autres perspectives

► **Le blocage de la voie IGF1 (34) pourrait représenter une piste sérieuse alors que se développent des anticorps monoclonaux anti-IGF-1R.**

► **Association lapatinib et pazopanib (inhibiteur de tyrosine kinases anti-VEFR)**

Conclusion

Toutes ces données incitent à réfléchir sur le terme de "résistance au trastuzumab", celle-ci ne s'apparentant pas, à l'évidence, à une résistance définitive, et à poursuivre la recherche sur les mécanismes permettant de contourner le blocage du récepteur HER2 pour pouvoir précocement cibler ces voies de signalisation permettant l'échappement tumoral. ■

Retrouvez
l'intégralité
des références
bibliographiques sur
www.edimark.fr

Références bibliographiques

1. Spector N. Treatment of metastatic ErbB2-positive breast cancer: options after progression on trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2008;8(Suppl. 3):S94-S9.
2. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E et al. Capecitabine vs capecitabine + trastuzumab in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBC 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 1025.
3. Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the hellenic cooperative oncology group. *Clin Breast Cancer* 2003;4(2):120-5.
4. Doz MA, Le Tourneau CD, Guilhaume MS et al. The financial impact of trastuzumab in metastatic breast cancer: the experience of the Institut Curie. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl. 18): abstract 663.
5. Effects of trastuzumab treatment as first-line on metastatic breast cancer: final results of the French Hermine cohort after 2-year follow-up (n=221). *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl. 1): abstract 2036.
6. Ménard S, on behalf of the Demetra Group. Observational Demetra study: survival of metastatic breast carcinoma patients after treatment with trastuzumab. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 1062.
7. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W et al. Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 2005;28:582-6.
8. Bartsch R, Wenzel C, Hussian D et al. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: an observational study *BMC Cancer* 2006;6:63.
9. Papadopoulos P, Brunetto A, Ashley S et al. The use of trastuzumab in metastatic breast cancer patients beyond disease progression. *Proc ESMO* 2008: abstract 142.
10. 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):783-92.
11. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2889-95.
12. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110(5):965-72.
13. Bangemann N, Kuhle A, Ebert A et al. Capecitabine combined with trastuzumab in the therapy of intensively pretreated HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000;11a(Suppl. 4):143.
14. Xu L, Song S, Zhu J et al. A phase II trial of trastuzumab + capecitabine as first-line treatment in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl. 18): abstract 10615.
15. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3246-50.
16. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5(2):142-7.
17. Stemmler HJ, Kahlert S, Brudler O et al. High efficacy of gemcitabine and cisplatin plus trastuzumab in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: a phase II study. *Clin Oncol* 2005;17(8):630-5.
18. Paridaens R, Wildiers H, Dalenc F et al. A phase II of combination with trastuzumab: an active combination in the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Suppl. 1): abstract 1082.
19. Moulder S, Wang M, Gradishar W et al. A phase II of trastuzumab, weekly ixabepilone (BMS-247550) and carboplatin in patients with HER2/neu positive metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2103). *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Suppl. 1): abstract 6070.

Références bibliographiques (suite de la p. 439)

20. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43. Erratum in: *N Engl J Med* 2007;356(14):1487.
21. Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ et al. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. *Ann Oncol* 2005;16(11):1772-7.
22. Lin NU, Dieras V, Paul D et al. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer following trastuzumab based systemic therapy and cranial radiotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(S 35): abstract 1012.
23. Pegram M. Can we circumvent resistance to ErbB2-targeted agents by targeting novel pathways? *Clin Breast Cancer* 2008;8(Suppl. 3):S121-S130.
24. Dieras V, Vincent-Salomon A, Degeorges A et al. Trastuzumab (Herceptin®) et cancer du sein. Mécanismes de résistance 2007;94(3):259-66.
25. Nagata Y, Lan KH, Zhou X et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6:117-27.
26. Arpino G, Gutierrez C, Weiss H et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):694-705.
27. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treatment* 2006;100(Suppl. 1): abstract 3.
28. Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3317-23.
29. O'Shaughnessy J, Blacwell KL, Burstein et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15): abstract 1015.
30. Arteaga CL, O'Neill A, Moulder SL et al. A phase I/II study of combined blockade of the ErbB receptor network with trastuzumab and gefitinib in patients with HER2(ErbB2)-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6277-83.
31. Friess T, Scheuer W, Hasmann M. Combination treatment with erlotinib and pertuzumab against human tumor xenografts is superior to monotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(14):5300-9.
32. Baselga J, Fumoleau P, Verna S et al. A phase II trial of trastuzumab and pertuzumab in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer that had progressed during trastuzumab therapy: full response data. *Proc ESMO 2008*: abstract 1021.
33. Pegram M, Chan D, Dichmann RA et al. Phase II combined biological therapy targeting the HER2 proto-oncogene and the vascular endothelial growth factor using trastuzumab and bevacizumab as first-line treatment of HER2-amplified breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;S28:301.
34. Lu Y, Zi X, Zhao Y et al. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin®). *J Natl Cancer Inst* 2001;93(24):1852-7.
35. Slamon D, Gomez H, Amit O et al. Updated results from a randomized study in patients with first-line ErbB2-positive advanced or metastatic breast cancer. *Proc ESMO 2008*: abstract 1233.
36. Burstein H, Awada A, Badwe R et al. HKI-272, an irreversible pan erB receptor tyrosine kinase inhibitor: preliminary phase 2 results in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Suppl. 1): abstract 6061.