

Compte-rendu et analyse des sessions sur les cancers du sein

American Society of clinical oncology 2018: debriefing and analysis of breast cancer sessions

J.Y. Pierga¹, T. de la Motte Rouge², T. Petit³



J. Y. Pierga

Le congrès américain en oncologie clinique 2018 a été marqué d'un côté par des tentatives de désescalade thérapeutique comme la réduction de la durée du traitement adjuvant par trastuzumab ou la réduction des indications de chimiothérapie (CT) adjuvante en utilisant un test génomique. D'un autre côté, de multiples essais ont tenté d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques avec plus ou moins de succès comme les inhibiteurs d'AKT, de PI3KCA, de CDK, de PARP ou de *checkpoints* immunitaires. On voit enfin émerger de nouveaux anticorps conjugués à des cytotoxiques actifs dans les cancers du sein triple-négatifs mais également luminaux HER2-.

© La Lettre du Cancerologue 2018; 7:433-8.

¹ Institut Curie ; université Paris-Descartes.

² Centre Eugène-Marquis, Rennes.

³ Centre Paul-Strauss ; université de Strasbourg.

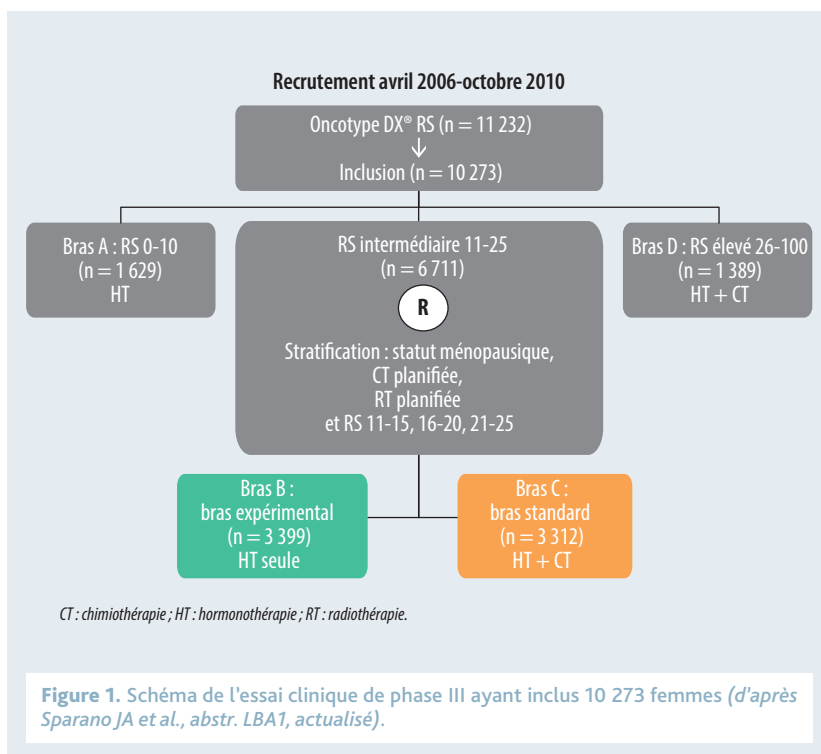
Traitement adjuvant

Signature génomique

L'essai TAILORx avait pour but d'évaluer le bénéfice de la CT adjuvante chez les patientes ayant un risque de récurrence considéré comme intermédiaire, évalué par le test génomique Oncotype DX® dans les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux, HER2- et sans atteinte ganglionnaire. Cette signature pronostique, obtenue par l'analyse de l'expression de 21 gènes en RT-PCR, permet d'avoir un score prédictif de récurrence dit *Recurrence Score* (RS). Lorsque ce score est inférieur à 11, le pronostic est excellent (98 % de survie à 5 ans) et la CT adjuvante n'est pas utile (1). Lorsque le score est supérieur à 31, la CT adjuvante reste un standard de traitement, réduisant significativement le risque de récurrence. L'intérêt de la CT adjuvante associée à l'hormonothérapie (HT) [bras C] était donc évalué par randomisation contre HT adjuvante seule (bras B) pour les risques intermédiaires (Sparano JA et al., abstr. LBA1) [2]. Il faut noter que dans l'essai TAILORx, le risque intermédiaire était défini par des scores de 11 à 25, donc inférieurs au score standard. Entre 2006 et 2010, 10 273 patientes ont été incluses dans l'étude et 6 711 ayant un risque intermédiaire ont été randomisées. Les patientes ayant un risque faible avaient de l'HT (bras A) et celles ayant un risque élevé de la CT et de l'HT (bras D) [figure 1].

L'étude montre la non-infériorité de l'absence de CT en survie sans récurrence (SSR), survie sans métastases à distance ou survie globale (SG) dans ce groupe intermédiaire. Seul le groupe à risque élevé (bras D) garde un pronostic plus médiocre malgré la CT adjuvante (figure 2).

On observe cependant, dans une analyse en sous-groupes menée a posteriori, que chez les patientes âgées de moins de 50 ans, non ménopausées, il y aurait



Résumé

L'essai TAILORx montre que les patientes ayant un risque intermédiaire avec la signature génomique Oncotype DX® n'ont pas besoin d'une chimiothérapie adjuvante. Le dénosumab adjuvant ne réduit pas les récurrences à distance d'un cancer du sein. Selon l'essai PERSEPHONE, 6 mois de trastuzumab adjuvant pourraient être suffisants. Une association agoniste de la LH-RH et d'exémestane diminue le risque de métastase à distance chez les femmes non ménopausées ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. Le durvalumab, anti-PD-L1, augmente non significativement le taux de réponse histologique complète dans les cancers du sein triple-négatifs (TN). Le talazoparib, inhibiteur de PARP, est efficace en monothérapie en néo-adjuvant. Le tasélisib, anti-PI3KCA, augmente faiblement la survie sans progression dans les tumeurs lumineuses métastatiques. Les inhibiteurs d'AKT, ipatasertib et capivasertib, ont un effet clinique dans les tumeurs TN. Les anticorps conjugués comme le DS-8201a confirment leur efficacité dans les tumeurs HER2 amplifié et HER2 faible. Le sacituzumab govitécan, déjà évalué dans les cancers TN, donne des réponses dans les tumeurs lumineuses.

un avantage à recevoir de la CT (différence de 6 % en SSR). Un test génomique est-il donc nécessaire chez toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2- et pN0 ? Cela est tout à fait discutable dans la mesure où près de 3/4 des patientes incluses dans cette étude auraient été considérées comme à faible risque selon les critères cliniques et histologiques standard. Chez ces patientes, l'étude MINDACT avait conclu à l'absence d'intérêt d'un test génomique (3). De plus, les bornes du score intermédiaire ont été changées pour cette étude, passant de 18-31 à 11-25, modifiant donc les références initiales du test standard commercialisé. Cette étude supprime d'une certaine manière la notion de risque intermédiaire pour ce test, définissant une borne supérieure à 25 où une CT peut être utile. Elle ne permet pas de définir clairement la population de patientes pour laquelle l'utilisation d'une signature serait indispensable et justifierait son coût. Enfin, il existe maintenant plusieurs signatures génomiques commercialisées disponibles, également intéressantes.

Dénosumab

La méta-analyse de l'EBCTCG (4) avait montré une réduction de la mortalité par cancer du sein avec une prescription de diphosphonates uniquement chez les patientes ménopausées. L'étude ABCSG8-18 posait

la question de la prévention des fractures ostéoporotiques mais également d'un gain de SSR avec un traitement par dénosumab en injection sous-cutanée (s.c.) tous les 6 mois à la dose de 60 mg. Cette étude randomisée a montré dans cette population de 3 425 femmes ménopausées une réduction significative du taux de fractures (5). L'actualisation, présentée au 54^e Congrès américain en oncologie clinique (Gnant M *et al.*, *abstr.* 500), montre une amélioration significative de la SSR sous dénosumab par rapport au bras placebo (HR = 0,82 ; IC₉₅ : 0,69-0,98 ; Cox p = 0,026). Cependant, cette différence en SSR portait surtout sur la réduction de cancers du sein controlatéraux ou de l'incidence d'autres cancers primitifs plutôt que sur celle de métastases osseuses ou sur d'autres sites. Cela pose la question de la valeur de ces résultats et du mécanisme physiopathologique du dénosumab sur la prévention d'autres cancers. Il n'y avait pas d'augmentation des effets indésirables, en particulier des ostéonécroses de la mâchoire, avec ce schéma à petite dose. Le deuxième essai, D-care, présenté par R. Coleman (*abstr.* 501), évaluait sur plus de 4 500 patientes après CT adjuvante, ménopausées ou non, un schéma bien plus intensif de dénosumab à 120 mg en s.c. tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant 5 ans contre placebo. Aucun bénéfice n'est observé en SSR ou sur la survie sans métastases osseuses, qui était l'objectif principal.

Mots-clés

Test génomique
Dénosumab
Agoniste LH-RH
Anti-CDK

Summary

The TAILORx trial determined that patients at intermediate risk with Oncotype DX® genomic signature do not require adjuvant chemotherapy. Adjuvant denosumab does not reduce distant breast cancer recurrence. A duration of only 6 months of adjuvant trastuzumab may be sufficient according to the Persephone trial. A combination of LH-RH agonist and exemestane reduces the risk of distant metastasis in premenopausal women who have received adjuvant chemotherapy. Durvalumab, anti-PD-L1, does not significantly increase the complete histologic response rate in neoadjuvant setting in triple negative breast cancers. Talazoparib, a PARP inhibitor, is effective as monotherapy in neoadjuvant. Taselisib, anti-PI3KCA, slightly increases progression-free survival in metastatic luminal tumors. AKT inhibitors, ipatasertib and capivasertib, show clinical interest in triple negative tumors. Conjugated antibodies such as DS 802-1a confirm their efficacy in amplified HER2 tumors but also in weak HER2 tumors. Similarly, sacituzumab govitecan, already evaluated in triple-negative cancers, gives responses in luminal tumors.

Keywords

Genomic test
Denosumab
LH-RH agonist
Anti CDK

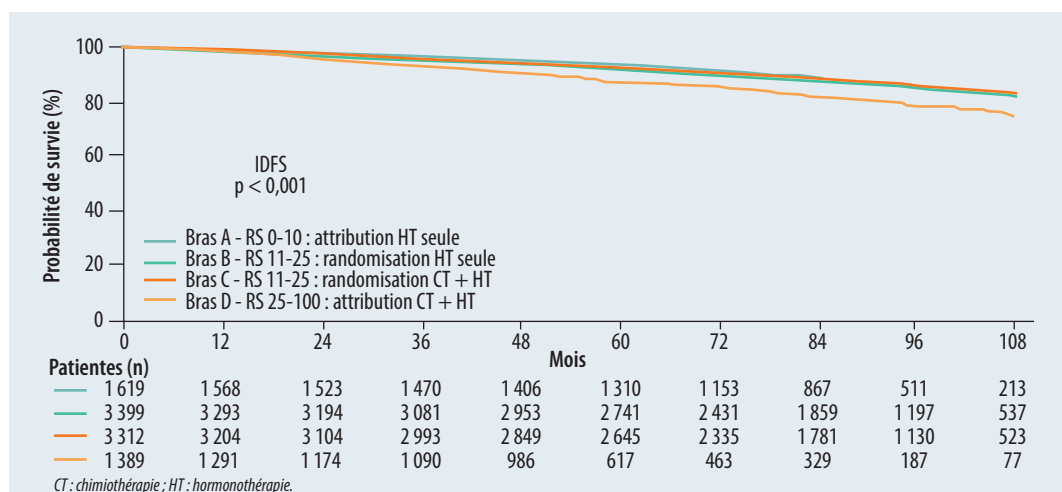


Figure 2. TAILORx. Résultats population en ITT : tous les bras (A, B, C et D) [d'après Sparano JA et al., abstr. LBA1, actualisé].

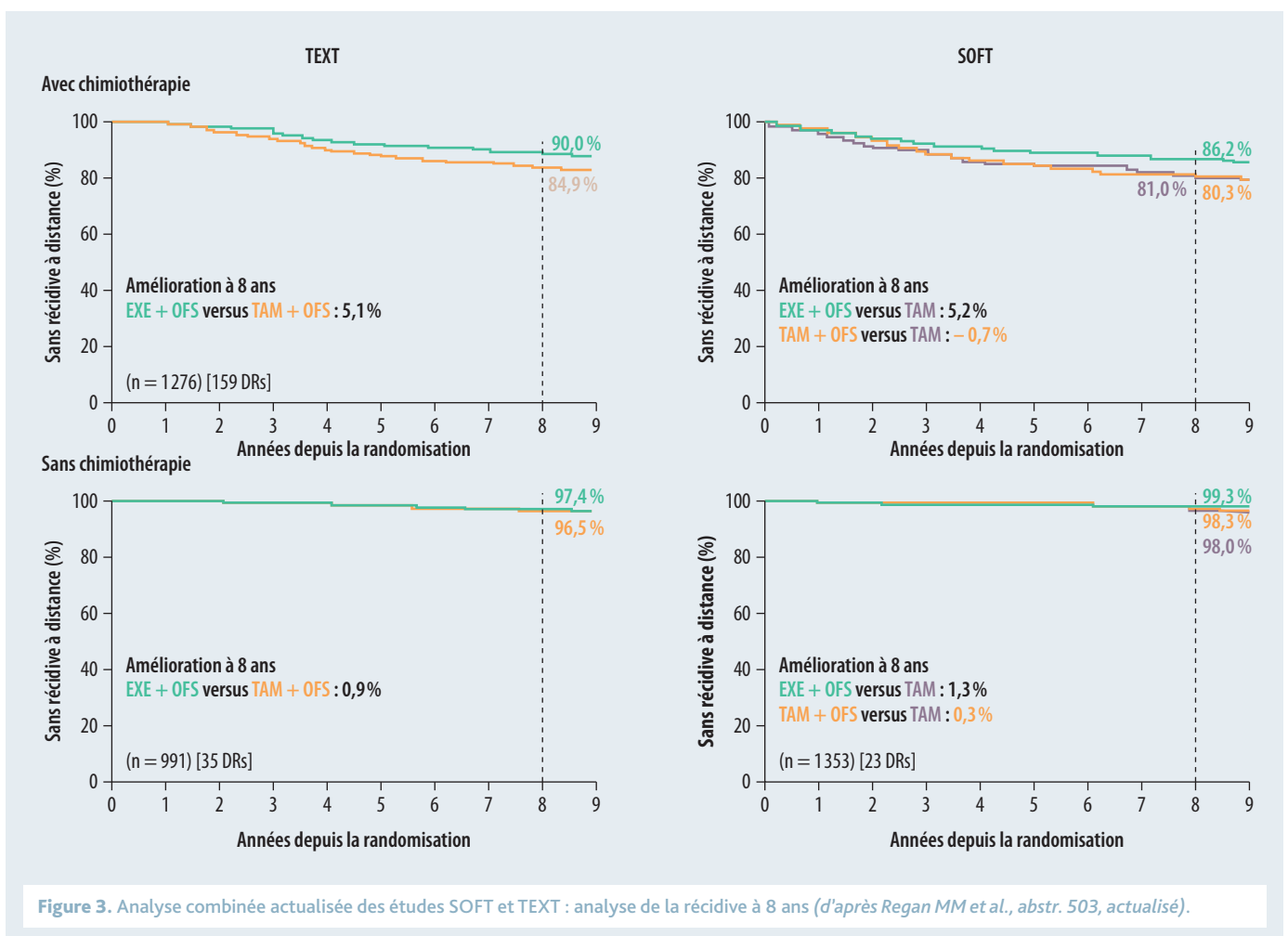
Le taux cumulé d'ostéonécroses de la mâchoire était de 5 %. En conclusion, le bénéfice du dénosumab en adjuvant en dehors de la prévention de l'ostéoporose n'est pas clairement établi, et David Cameron, discutant de la session, a conclu en disant qu'il continuerait à donner des diphosphonates à petites doses en prévention à ses patientes ménopausées sous HT en dehors de l'indication reconnue.

Hormonothérapie

L'analyse combinée des études TEXT et SOFT (figure 3), avec un recul médian de 8 ans, confirme l'augmentation de la survie sans métastases à distance en associant l'exémestane à la suppression ovarienne (Regan MM et al., abstr. 503) [6]. Dans l'étude TEXT, l'association exémestane + suppression ovarienne améliorait la SSR à distance à 8 ans de 5,1 % pour les patientes traitées par

CT, de 0,9 % pour celles sans CT par rapport au traitement de référence. Dans l'étude SOFT, l'association exémestane + suppression ovarienne améliorait la SSR à distance à 8 ans de 5,2 % pour les patientes traitées par CT, de 1,3 % pour celles sans CT par rapport au traitement de référence. Un facteur pronostique composite a été créé à partir des données de 4891 patientes de ces 2 études, en tenant compte de l'âge de la patiente, de la taille tumorale, de l'atteinte ganglionnaire axillaire, du niveau d'expression des récepteurs des estrogènes (RO) et de la progestérone (RP), du grade tumoral et du Ki67.

Ce facteur pronostique composite a permis de répartir les patientes en groupes à faible risque, risque modéré et risque élevé de rechute à distance à 8 ans. Le bénéfice absolu de la stratégie la plus agressive (exémestane + suppression ovarienne) est de l'ordre de 15 % pour le groupe à risque élevé, mais nul pour le groupe à faible risque. La prescription de



l'HT adjuvante doit tenir compte du bénéfice absolu attendu, en raison de la moindre tolérance de cette suppression hormonale complète.

HER2+

Plusieurs études ont cherché à déterminer la durée optimale du traitement adjuvant par trastuzumab, qui reste établie actuellement à 1 an. Dans l'étude PERSEPHONE (*Earl HM et al., abstr. 506*), 4 088 femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ à un stade précoce ont été traitées, après randomisation, soit par trastuzumab 12 mois, soit par trastuzumab 6 mois; toutes avaient en outre reçu une CT (basée sur une anthracycline et/ou un taxane) à l'inclusion dans l'essai. C'est ainsi la plus large étude examinant le raccourcissement du traitement par trastuzumab. Au total, 89,4 % des patientes dans le bras 6 mois et 89,8 % dans le bras 12 mois étaient en vie et libres de cancer à 4 ans. Les résultats de cet essai démontrent donc que 6 mois de traitement ne sont pas inférieurs à 12 mois en termes d'efficacité. La tolérance à 6 mois est meilleure avec moins d'insuffisances cardiaques (4 versus 8 %). On peut cependant se poser la question du bénéfice éventuel du traitement plus long pour les tumeurs les plus à risque (RH-, traitées en néo-adjuvant), comme le montre l'analyse en sous-groupes. D'autres études ont évalué une durée plus courte de trastuzumab, de 6 mois à 9 semaines

(*tableau*). L'étude PERSEPHONE est la première à montrer une non-infériorité du bras de traitement plus court par trastuzumab.

La question qui se pose actuellement est plutôt celle de la désescalade de la CT associée au trastuzumab, comme le montrent les excellents résultats à long terme de l'étude APT pour les T1N0 en supprimant les anthracyclines (*11*). Faut-il aussi réduire la durée du trastuzumab dans cette situation au risque de baisser la garde? À l'inverse, la question de l'escalade thérapeutique se pose pour les tumeurs les plus à risque avec atteinte ganglionnaire ou volumineuses pour lesquelles on ajouterait plutôt du pertuzumab au trastuzumab avant celle de la réduction de la durée (*12*). Il est même proposé pour certains cas de prolonger le traitement après 1 an de trastuzumab par du nératinib, inhibiteur de tyrosine kinase ciblant HER2 (*13*). Enfin, la place des biosimilaires permettant également de réduire les coûts des traitements va devoir être trouvée. En conclusion, il semblerait possible de réduire la durée de traitement adjuvant par trastuzumab en se basant sur l'étude PERSEPHONE, mais la population concernée reste à définir.

Biomarqueurs

L'étude SUCCESS A évaluant différentes modalités de CT adjuvante a inclus 3 754 patientes (*Janni W et al., abstr. 515*). Un prélèvement sanguin après

Tableau. Comparatif de 5 études ayant évalué une durée de trastuzumab de 6 mois à 9 semaines (d'après Earl HM et al., abstr. 506, actualisé).

Essai	Schéma	Effectif	Résultat	Objectif
PHARE (France) [7]	Chimiothérapie + trastuzumab 12 mois Chimiothérapie + trastuzumab 6 mois	3 384	Négatif	Non-infériorité
HORG (Grèce) [8]	FEC* × 4 – docétaxel + trastuzumab – trastuzumab (12 mois total) FEC × 4 – docétaxel + trastuzumab – trastuzumab (6 mois total)	481	Négatif	Non-infériorité
SOLD (Finlande) [9]	Docétaxel + trastuzumab 9 semaines – FEC × 3 Docétaxel + trastuzumab 9 semaines – FEC × 3 – trastuzumab (total 1 an)	2 176	Négatif	Non-infériorité
Short HER (Italie) [10]	Docétaxel + trastuzumab (9 semaines) 6 FEC × 3 AC/FEC × 3 – taxane + trastuzumab × 4 trastuzumab 18 semaines	1 253	Négatif	Non-infériorité
PERSEPHONE (Royaume-Uni) [Earl HM et al., abstr. 506]	Chimiothérapie + trastuzumab 12 mois Chimiothérapie + trastuzumab 6 mois	4 089	Positif	Non-infériorité

* FEC : fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide.

5 ans de suivi a été réalisé dans un petit sous-groupe de 206 patientes. Des cellules tumorales circulantes (CTC) ont été détectées chez 16 patientes, soit 7,8 %. Après un suivi médian d'environ 1 an, la détection de CTC était un facteur pronostique indépendant défavorable en analyse multivariée (HR = 5,95 ; $p = 0,035$) chez des patientes ayant une tumeur RH+. Ce résultat est tout à fait cohérent avec celui de l'étude présentée à San Antonio en décembre 2017 par J.A. Sparano. En effet, cette étude montrait également le caractère prédictif de récurrence à long terme de la détection de CTC après 5 ans de suivi dans une série américaine dans la population de patientes porteuses de tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux.

Traitement néo-adjuvant

Immunothérapie

L'essai du groupe allemand GeparNuevo a randomisé chez 174 patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif l'adjonction de durvalumab (anti-PD-L1) ou de placebo à une séquence de 4 cures de nab-paclitaxel, puis 4 EC dose-dense (Loibl *S et al.*, *abstr.* 104). Le taux de réponse histologique complète passait de 44,2 à 53,4 % avec le durvalumab, différence non statistiquement significative (OR = 1,52 ; IC₉₅ : 0,85-2,84 ; $p = 0,287$). Une analyse exploratoire de sous-groupes montre une tendance à une meilleure réponse sous durvalumab chez les patientes âgées de moins de 40 ans, ou qui avaient fait partie de la cohorte initiale avec une CT différée de 15 jours. La tolérance était relativement bonne. Il faut noter un cas d'hypophyse et une augmentation des cas d'hypo- (6 cas) et d'hyperthyroïdie (7 cas) sous durvalumab.

Inhibiteur de PARP

Le talazoparib est un inhibiteur de PARP particulièrement puissant, qui a montré son efficacité en situation métastatique chez les patientes porteuses de mutations de BRCA1 ou 2 dans l'essai EMBRACA (14) en survie sans progression (SSP). Un essai de phase II mené chez 20 patientes BRCA1 ou 2 muté du talazoparib en monothérapie 1 mg/j per os pendant 6 mois avant chirurgie a été présenté (Litton *JK et al.*, *abstr.* 508). Le taux de réponse histologique complète selon la classification RCB (*Residual Cancer Burden*) était de 53 % (63 % en

RCB 0 et 1), y compris 1 cas de tumeur lobulaire et 1 cas de carcinome métaplasique. On notait surtout 8 anémies de grade 3 nécessitant parfois des transfusions itératives.

Cancers du sein au stade métastatique

Tumeurs RH+

L'essai MONALEESA-3 a comparé l'association fulvestrant et l'inhibiteur de CDK, le ribociclib, au fulvestrant seul (Slamon *D et al.*, *abstr.* 1000) [15]. Au total, 484 patients ont reçu la combinaison et 242, le fulvestrant + placebo. Près de la moitié des patients étaient en première ligne de traitement pour métastases ; les autres étaient soit en deuxième ligne, soit en progression précoce moins de 12 mois après la fin ou en cours d'HT adjuvante. La SSP était de 20,5 mois dans le bras combinaison, contre 12,8 mois dans le bras contrôle (HR = 0,593 ; IC₉₅ : 0,48-0,73 ; $p = 0,0000041$). Pour les patients en première ligne, la médiane de SSP n'était pas atteinte, contre 18,3 mois dans le bras contrôle (HR = 0,577 ; IC₉₅ : 0,41-0,80). Pour les patients en deuxième ligne, la médiane de SSP était de 14,6 mois avec le ribociclib, contre 9,1 mois dans le bras contrôle (HR = 0,565 ; IC₉₅ : 0,428-0,744). Les données en SG sont immatures. Il s'agit de la première étude montrant l'utilisation d'un anti-CDK avec le fulvestrant chez des patients en première ligne, alors que les autres études reposaient sur un inhibiteur de l'aromatase.

L'étude de phase III SANDPIPER a évalué le tasélisib, inhibiteur de la protéine PI3K, en association avec le fulvestrant chez des patientes en progression après ou pendant un traitement par inhibiteur de l'aromatase en phase métastatique (Baselga *J et al.*, *abstr.* LBA1006). L'étude a inclus 480 patientes ayant une tumeur porteuse d'une mutation PI3K et 120 patientes atteintes d'une tumeur sans mutation. L'addition du tasélisib permettait une augmentation significative de 2 mois de la SSP (7,4 versus 5,4 mois ; HR = 0,70 ; $p = 0,0037$). Cette augmentation de la SSP n'était pas significative pour la population sans mutation. Elle était acquise au prix d'une toxicité importante, avec 20,5 % des patientes arrêtant le traitement pour toxicité et 49,5 % souffrant d'une toxicité de grade 3. Les plus fréquentes étaient la diarrhée, l'hyperglycémie et la toxicité cutanéomuqueuse.

L'étude randomisée de phase II BOLERO-6 a été menée pour évaluer l'efficacité de l'évérolimus seul dans la même situation (16). Trois bras de traitement étaient prévus : l'association exémestane + évérolimus, l'évérolimus seul et la capécitabine avec l'inclusion de 309 patientes. La SSP était de 6,8 mois pour le bras évérolimus, 8,4 mois pour le bras exémestane + évérolimus et 9,6 mois pour la capécitabine. La SG était respectivement de 29,3, 23,1 et 25,6 mois. Les toxicités étaient bien entendu différentes, avec la stomatite chez près de 50 % des patientes traitées par évérolimus, la diarrhée et le syndrome pied-main chez plus de 50 % des patientes traitées par capécitabine. BOLERO-6 permet de montrer la supériorité de l'association exémestane + évérolimus par rapport à l'évérolimus seul. La capécitabine seule fait mieux que l'association exémestane + évérolimus, avec une SSP supérieure à ce qui est obtenu habituellement.

Tumeurs triple-négatives

La voie PI3K/AKT est fréquemment activée dans les tumeurs triple-négatives. PAKT était une étude randomisée de phase II évaluant le capivasertib, avec la participation de 140 patientes (Schmid P *et al.*, *abstr.* 1007). Une augmentation non significative de la SSP était constatée (5,9 versus 4,2 mois ; HR = 0,74 ; p = 0,06). La SG était augmentée dans le bras expérimental (19,1 versus 12,6 mois ; HR = 0,61 ; p = 0,02). Dans le sous-groupe ayant une tumeur porteuse d'une altération de la voie PI3K/AKT/PTEN (28 patientes), l'amélioration de la SSP était plus importante grâce au capivasertib (9,3 versus 3,7 mois ; HR = 0,30 ; p = 0,01). Une toxicité de grade 3-4 était décrite chez 36,7 % des patientes traitées par capivasertib ; les toxicités les plus fréquentes étant la diarrhée, le rash, la fatigue et l'infection.

L'étude randomisée de phase II LOTUS avec l'ipatasertib portait sur 124 patientes (Dent R *et al.*, *abstr.* 1008). L'objectif principal était aussi la SSP. L'association ipatasertib + paclitaxel augmentait la SSP par rapport au paclitaxel seul (6,2 versus 4,9 mois ; HR = 0,60 ; IC₉₅ : 0,40-0,91). Le bénéfice était aussi supérieur dans le sous-groupe ayant une mutation de la voie PI3K/AKT/PTEN (44 patientes) : la SSP passant de 4,9 à 9,0 mois (HR = 0,44 ; IC₉₅ : 0,22-0,87). La SG était égale à 18,4 mois dans le bras standard et à 23,1 mois dans le bras expérimental. Les toxicités les plus fréquentes avec cet inhibiteur

d'AKT étaient la diarrhée, la fatigue et la nausée. Finalement, dans ces 2 études similaires, l'association paclitaxel + inhibiteur d'AKT est plus efficace dans une population sélectionnée ayant une tumeur portant une mutation de la voie PI3K/AKT/PTEN.

Chimiothérapie et anticorps conjugués

L'utidélone (UTD1) est une épothilone, comme l'ixabépilone (non enregistrée en Europe), stabilisant la tubuline. Un essai chinois de phase III randomisé, multicentrique a comparé chez 270 patientes métastatiques, ayant déjà reçu des anthracyclines et des taxanes, et jusqu'à 4 lignes de CT, la combinaison capécitabine + UTD1 contre capécitabine seule (Xu B *et al.*, *abstr.* 1003). Avec l'UTD1, la SSP passait de 4,11 mois à 8,57 (HR = 0,46 ; IC₉₅ : 0,36-0,58 ; p < 0,0001) et, surtout, la SG passait de 15,9 à 21,3 mois (HR = 0,68 ; IC₉₅ : 0,52-0,87 ; p = 0,0024). Le profil de tolérance, en dehors de la toxicité hématologique classique, est essentiellement marqué par un taux de neuropathies périphériques de grade 3-4 de 25 %.

Le sacituzumab govitécan est un anticorps conjugué qui cible un antigène membranaire épithélial relativement ubiquitaire Trop-2 lié à une CT, le SN38, métabolite actif de l'irinotécan, inhibiteur de topoisomérase I. Cet agent a montré un taux de réponse de 30 % dans les cancers du sein triple-négatifs métastatiques dans un essai de phase II (17). Dans le cadre d'un essai *basket*, il a été testé sur une cohorte de 54 patientes métastatiques atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2- (Bardia A *et al.*, *abstr.* 1004). Le taux de réponse objective est de 31 % et le bénéfice clinique à 6 mois de 48 % dans une population ayant déjà reçu une médiane de 5 lignes de traitement à la phase métastatique.

HER2+

L'anticorps conjugué DS-8201a est une combinaison d'un anticorps ciblant HER2 (trastuzumab) couplé à une molécule de CT différente de celle du T-DM1 car il s'agit d'un inhibiteur de topoisomérase I, l'exatécán (Iwata H *et al.*, *abstr.* 2501). Les résultats d'une large étude de phase I avec plusieurs cohortes d'expansion ont montré des taux de réponse particulièrement importants dans les cancers du sein HER2+ en progression après une médiane de 7 lignes de traitement, atteignant 54,5 % sur 111 patientes traitées. Des taux de réponse de 50 % ont également

été observés chez 34 patientes atteintes d'un cancer du sein non HER2 amplifié (HER2 1+ ou 2+, FISH-) faisant évoquer un possible effet *bystander* sur les cellules à faible niveau d'expression d'HER2. Des taux de réponse de 43 et 39 % étaient également rapportés dans les cancers gastriques HER2+ et dans d'autres cancers. La tolérance est globalement bonne avec une toxicité hématologique modérée et hépatique. L'effet indésirable qui attire surtout l'attention est pulmonaire avec des cas de pneumo-

pathie interstitielle ayant entraîné 4 décès. Cette toxicité pulmonaire nécessitera une surveillance particulière. ■

J.Y. Pierga déclare avoir des liens d'intérêts avec Menarini, Illumina, Genomic Health, Roche, Novartis, AstraZeneca, Amgen, Ipsen, Celltrion et Pfizer.

T. de la Motte Rouge déclare avoir des liens d'intérêts avec AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Roche, Tesaro et Clovis.

T. Petit déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Pfizer, Novartis et Lilly.

Références bibliographiques

1. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005-14.
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018. [Epub ahead of print].
3. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353-61.
5. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSC-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-43.
6. Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018 [Epub ahead of print].
7. Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:741-8.
8. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2015;26:1333-40.
9. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: The SOLD randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018. [Epub ahead of print].
10. Conte PF, Bisagni G, Frassoldati A et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: Results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. *ASCO* 2017: abstr. 501.
11. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-41.
12. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122-31.
13. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1688-700.
14. Litton J, Rugo HS, Ettl J et al. EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *SABCS 2017: abstr. GS6-07*.
15. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018. [Epub ahead of print].
16. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S et al. Everolimus plus exemestane vs everolimus or capecitabine monotherapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: the BOLERO-6 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018. [Epub ahead of print].
17. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR et al. Efficacy and safety of anti-trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:2141-8.

Rendez-vous
sur notre
PORTAIL
SCIENTIFIQUE...

Tous
vos contenus
personnalisés
en 1 clic !

www.edimark.fr



NOUS FAISONS DE VOS SPÉCIALITÉS NOTRE SPÉCIALITÉ