

La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'Iceberg

Première partie : le récepteur épidermique humain HER/ErbB

Sylvie Dansereau, Danielle Ferron

Résumé

Objectif : Discuter des récepteurs de la famille HER/ErbB et de leur importance comme cibles de traitement de certains cancers. Discuter des médicaments commercialisés au Canada et qui ciblent ces récepteurs.

Source des données : Une recherche dans Medline couvrant la période s'étendant jusqu'en janvier 2006 a été effectuée.

Sélection des études : Les études de phases II et III pour des indications reconnues ou acceptées et publiées en entier ou sous forme d'abrégés ont été retenues.

Analyse des données : Deux classes de médicaments sont utilisées présentement pour bloquer l'activation de ces récepteurs : les anticorps monoclonaux qui agissent sur la partie externe du récepteur cellulaire et les inhibiteurs des tyrosines kinases qui agissent dans la zone intracellulaire.

Conclusion : Les études marquantes sur le trastuzumab, le cétuximab, le gefitinib et l'erlotinib montrent que ces médicaments pourraient jouer un rôle. Cependant, il faudra déterminer comment ils peuvent être utilisés de façon optimale avec ou sans la chimiothérapie conventionnelle.

Mots clés : HER/ErbB, anticorps monoclonaux, inhibiteurs de tyrosine kinase, thérapie ciblée, cétuximab, erlotinib, gefitinib, trastuzumab

Introduction

Depuis les 50 dernières années, la recherche pharmacologique du cancer a permis, dans plusieurs indications, d'offrir un traitement à visée curative plutôt que palliative. L'utilisation de médicaments cytotoxiques non spécifiques engendre cependant un potentiel thérapeutique limité par différents types de toxicité de même que par l'apparition de résistance secondaire à l'exposition à ces agents de chimiothérapie. L'avancée des connaissances en biologie moléculaire et le développement de la biotechnologie ont permis, au cours des deux dernières décennies, de comprendre les mécanismes du contrôle de la division cellulaire et de reconnaître les changements qui conduisent aux dérèglements fonctionnels de la transformation maligne¹. Il est apparu ainsi une nouvelle génération pharmacologique que l'on appelle la thérapie ciblée, c'est-à-

dire visant spécifiquement certains mécanismes impliqués dans la régulation et la croissance cellulaires^{1,2}. Nous travaillons maintenant avec de nouvelles générations médicamenteuses qui agissent spécifiquement sur des protéines ou des enzymes impliquées dans les voies métaboliques de la transformation cancéreuse. Une approche donc plus rationnelle, plus spécifique et moins toxique dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients, de diminuer le nombre et la durée des hospitalisations et surtout d'augmenter la survie reliée au cancer².

Mais qu'en est-il exactement?

Les signaux déclencheurs de l'activité cellulaire peuvent provenir de l'extérieur ou de l'intérieur de la cellule. Un signal déclencheur provenant de l'extérieur est transmis vers l'intérieur par le biais d'un récepteur situé à la surface cellulaire. Ce récepteur, une fois activé, va par la suite orchestrer tout un réseau complexe de communications intracellulaires pour transmettre le code message vers le noyau. En biologie moléculaire, ce processus de transfert est appelé la voie de transduction des signaux³. Elle est essentielle non seulement pour la viabilité cellulaire mais aussi pour le contrôle de ses fonctions critiques. La voie de transduction des signaux est par conséquent intimement liée à la présence d'un récepteur de surface^{1,3}. Le récepteur épidermique humain, HER ou ErbB – la nomenclature scientifique humaine utilise les deux dénominations –, est un récepteur de la surface cellulaire d'une variété de tissus épithéliaux, mésenchymateux ou neurologiques³. C'est une glycoprotéine de 170 000 Daltons⁴. On a découvert que le HER/ErbB, lorsqu'il devient dysfonctionnel, est impliqué dans le développement et la progression tumorales en affectant des processus essentiels à la survie cellulaire tels la prolifération, la perte de la différenciation, l'accroissement de la motilité, l'invasion, l'angiogenèse et l'inhibition de l'apoptose⁵.

Le HER/ErbB appartient à la superfamille de récepteurs transmembranaires que sont les récepteurs de la tyrosine kinase (RTK), nommés ainsi à cause de leur fonction enzymatique intrinsèque. Les RTK regroupent 18 familles

Sylvie Dansereau, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux Haut-Richelieu/Rouville.

Danielle Ferron, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux Arthabaska-Érable.

de récepteurs, avec 56 récepteurs connus à ce jour³. Ils sont tous impliqués dans les fonctions du développement et de la prolifération cellulaires¹. Parmi d'autres RTK qui font l'objet d'études dans le développement de nouvelles thérapies ciblées, mentionnons, simplement pour les nommer, le platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), le vascular endothelial growth factor (VEGF), le c-kit/stem cell factor receptor⁴.

Le HER/ErbB comprend quatre membres. Le HER¹ est le premier membre à avoir été identifié en 1977, il demeure le prototype utilisé pour représenter la famille HER/ErbB⁴. On le nomme le récepteur du facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) ou également récepteur de type 1 de la tyrosine kinase ou ErbB-1 ou HER1. Le second découvert est le HER2 ou HER2/*neu* ou ErbB-2. Les deux derniers, HER3 ou ErbB-3 et HER4 ou ErbB-4 sont moins connus dans leurs fonctions^{3,5}. Les quatre ont tous la même architecture moléculaire.

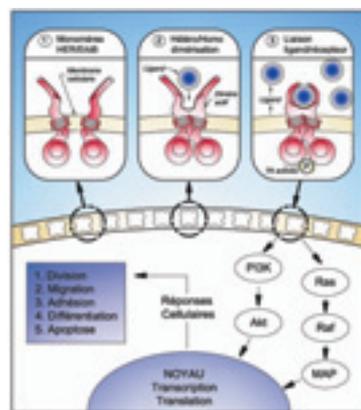
Ils sont constitués de trois régions fonctionnelles^{3,6,7,8} :

- La portion extracellulaire ou domaine de liaison des divers ligands, c'est aussi une zone d'interactions entre les récepteurs.
- Un segment transmembranaire.
- Le pôle intracellulaire, qui est une zone enzymatique tyrosine kinase (TK).

Le HER/ErbB reconnaît toute une variété de ligands, dont les deux principaux sont le *Epidermal Growth Factor* (EGF) et le *Transforming Growth Factor alpha* (TGF- α)^{3,6,8}. Ces ligands sont structurellement apparentés au domaine de liaison du récepteur. Lorsqu'un ligand se lie au récepteur, il envoie un signal d'activation vers la zone intracellulaire où se situe la zone enzymatique TK³. Les tyrosines kinases sont des enzymes qui phosphorylent des résidus spécifiques^{5,9}. Elles sont présentes dans les cellules et jouent un rôle essentiel dans la voie de transduction des signaux⁵. Elles ont été découvertes puis étudiées à partir des années 1980⁹. On en a, à ce jour, identifié environ 90 qui sont de deux types différents, soit de type récepteur transmembranaire comme celles appartenant à la zone enzymatique TK du HER/ErbB, soit de type non membranaire, c'est-à-dire cytoplasmique, ayant une activité enzymatique indépendante à l'intérieur de la cellule^{5,9}.

Le HER/ErbB non activé existe à l'état monomérique. Lorsqu'un ligand se lie et active le récepteur, ce dernier subit un changement de conformation pour former un dimère avec un autre récepteur de son environnement. Il peut y avoir alors homodimérisation, c'est-à-dire liaison avec un autre récepteur identique (par exemple : HER1 – HER1) ou hétérodimérisation, avec un autre type de récepteur (par exemple : HER1 – HER2)^{3,8}. La dimérisation du récepteur déclenche l'autophosphorylation de la

Figure 1: Mécanisme d'activation du HER/ErbB et réponses cellulaires^{2,10,45}



Adapté de:

Rowinsky EK. Targeting signal transduction. *Horizons Cancer Ther Bench Bedside* 2001;2(2):3-38.

Herbst RS, Bunn PA Jr. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9:5813-24.

Pérez-Soler R, Miller V. New advances in the management of advanced NSCLC: the expanding role of targeted therapies - Live Web Conference April 20, 2005. <http://www.medscape.com/viewarticle/504206>

zone enzymatique intracellulaire^{6,7}. Les TK transfèrent alors des groupements phosphates de l'ATP à des résidus de tyrosine environnants, et ces nouvelles tyrosines phosphorylées vont favoriser le recrutement et la phosphorylation de plusieurs autres substrats ou molécules cytoplasmiques impliqués dans les voies de signalisation associées au HER/ErbB dont les principales sont : la voie de la kinase Ras-Raf-MAP (*mitogen-activated kinase*) et la voie de la kinase PI 3 (*phosphatidylinositol-3 kinase*)^{3,6,8}. Ces voies de signalisation conduisent à des fonctions spécifiques, ce qui se traduit dans le noyau par des programmes de transcription distincts menant à des réponses cellulaires telles que : division, migration, adhésion, différenciation et apoptose^{3,6,10,11}. Une fois activés, le récepteur et son ligand subissent une endocytose dans la membrane cytoplasmique puis, c'est le cas du HER1, une dégradation par des enzymes liposomiales ou pour les autres récepteurs, un recyclage à la surface cellulaire³. Il existe toute une hiérarchie dans les interactions entre les différents récepteurs, la formation des liaisons ligand-récepteur, les interactions entre les voies de signalisation³. De plus, le HER/ErbB peut, par différents mécanismes d'activation intracellulaires, intégrer des signaux hétérologues tels que : hormones, neurotransmetteurs, lymphokines^{3,6}.

HER/ErbB et oncogénèse

Les constats ayant conduit au développement des stratégies thérapeutiques proviennent du fait qu'il existe une surexpression des récepteurs HER/ErbB dans la biologie du cancer¹¹. Cette surexpression peut s'associer à une production accrue de ligands, créant ainsi une activation parallèle et indépendante de la physiologie normale⁸. Il peut également y avoir des mutations activant de façon autonome les voies de signalisation. Finalement, la surexpression du HER/ErbB peut aller de pair avec une évolution clinique plus agressive, et ceci est notamment observé dans certains cancers tels celui de la vessie, du sein, du poumon, de la tête et du cou¹¹.

HER1

Le HER1 a été le plus étudié parce qu'il joue un rôle important dans la régulation de la croissance et la différenciation de la cellule normale^{1,8}. Il possède plusieurs ligands. Son dysfonctionnement lui confère un potentiel prolifératif et malin. Un taux élevé de HER1 est une altération commune à plusieurs tumeurs solides, particulièrement dans les carcinomes. Ainsi, à la surface d'une cellule normale, il peut y avoir entre 20 000 à 200 000 unités HER/ErbB, alors que dans la cellule cancéreuse ce chiffre peut grimper jusqu'à deux millions d'unités³. La surexpression du récepteur peut être la conséquence de l'amplification du gène, mais elle peut survenir également même en l'absence d'amplification. Rappelons que l'amplification d'un gène est le résultat de la présence de multiples copies du gène sur le chromosome¹². Ainsi, la surexpression du récepteur, lorsqu'elle est secondaire à l'amplification du gène, conduit à la surproduction de la protéine et, donc, à l'augmentation de la division cellulaire¹². La surexpression du HER1 est souvent accompagnée d'une production accrue de ligands³. Par exemple, la surexpression du HER1 et de l'un de ses ligands, le TGF- α , joue un rôle important dans l'angiogenèse métastatique³. Il y aurait une corrélation entre la surexpression du HER1 et certains facteurs de mauvais pronostics. Quelques études ont fait un lien avec le risque de récurrence, la survie réduite, le stade tumoral avancé pour des cancers comme celui du poumon non à petites cellules, le carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou, les carcinomes du sein et de l'ovaire, mais cela n'a pas été démontré de façon uniforme à cause des méthodes utilisées et de l'absence de pouvoir statistique de certaines études^{3,6}. Le HER1 peut aussi subir des mutations. La plus commune est le EGFRvIII, mutant possédant une activation de la TK autonome⁸. Il est absent dans les cellules normales mais identifié dans 50 % des gliomes ainsi qu'à des fréquences variables dans les carcinomes de la prostate, du sein, de l'ovaire, de l'estomac et dans le cancer du poumon non à petites cellules³.

HER2

Le HER2 possède une énorme ressemblance structurale avec le HER1³. Il existe plus de 80 % de similitude entre le HER1 et le HER2 pour les sites enzymatiques du récepteur¹¹. Sa fonction principale est incertaine. Il ne possède pas de ligand particulier, mais il est, par contre, le partenaire préféré dans la formation de complexes hétérodimériques (HER1-HER2, HER2-HER3, HER2-HER4)^{3,6,8}. Le HER2 est identifié dans plusieurs cancers, dont le plus connu est le cancer du sein. On lui reconnaît un potentiel oncogène plus important que pour les autres récepteurs. La formation spontanée d'homodimères HER2-HER2 est particulièrement bien documentée dans les cancers qui présentent une surexpression pour le HER2. Il n'y a pas de mutations identifiées pour le HER2³.

HER3 et HER4

Les HER3 et HER4 sont moins connus. Le HER3 n'a pas d'activité de la TK mais peut être activé par la TK d'un autre récepteur⁸. Le HER3 est présent dans plusieurs cancers sans évidence cependant qu'il y ait amplification du gène ou surexpression. On ne connaît pas, pour le moment, ni le rôle ni l'importance de la co-expression des HER3 et HER4 dans la genèse du cancer³. Nous présentons au tableau I les principaux cancers associés à la surexpression ou présentant des mutations pour le HER/ErbB.

Tableau I : Principaux cancers surexprimant ou présentant des mutations pour le HER/ErbB2

CANCERS	HER1/ErbB	HER2	HER3	HER4
SEIN	14-91 %	10-37 %	+	+
OVAIRE	30-75 %	20-32 %	+	+
REIN	50-90 %	24-40 %	+	-
POUMON				
(non à petites cellules)	40-80 %	3-56 %	+	+
POUMON (à petites cellules)	+	-	-	+
TÊTE ET COU (squameux)	30-75 %	32-62 %	+	+
COLORECTAL	25-77 %	7 %	-	-
PANCRÉAS	30-50 %	-	-	+
GLIOME	40-50 %	-	-	-
VESSIE	31-48 %	7-36 %	-	-
CESOPHAGE	+	13-73 %	-	-
ESTOMAC	+	5-55 %	-	-
PROSTATE	+	+	+	+
MÉLANOME	+	+	+	+
THYROÏDE	+	-	+	+
ENDOMETRE	+	+	-	-
PEAU (cellules squameuses)	+	-	-	+
CERVICAL	+	-	-	-
SARCOMES	+	-	-	-
LEUCÉMIE MYÉLOÏDE				
CHRONIQUE	-	-	-	+

Note

% Pourcentage de surexpression ou de mutation

+ Positivité pour le récepteur sans pourcentage reconnu

- Négativité pour le récepteur

Adapté de: Rowinsky EK. Targeting signal transduction. Horizons Cancer Ther Bench Bedside 2001;2:3-38.

Les stratégies thérapeutiques

Les stratégies ayant été développées pour bloquer l'activation du HER/ErbB sont diverses^{4,9,11} :

- Liaison d'un anticorps monoclonal à la portion externe du récepteur de façon à empêcher le lien avec son ligand.
- Mise en place d'un inhibiteur dans la zone intracellulaire de la tyrosine kinase pour inactiver le site enzymatique.
- Liaison d'une toxine au domaine extracellulaire du récepteur, soit par anticorps-toxine, soit par ligand-toxine.
- Inhibition des processus de transduction et de translation nucléaires par l'intermédiaire d'oligonucléotides antisens pour bloquer la formation de protéine à partir de l'ARN messenger.

Les recherches ont principalement évolué vers le développement des anticorps monoclonaux ainsi que vers celui des inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ont été produits traditionnellement à partir de lymphocytes B d'origine murine. Les anticorps qui en résultent sont souvent fortement antigéniques¹³. Pour contourner ces problèmes, plusieurs méthodes ont été élaborées afin de produire des anticorps qui apparaissent plus semblables (human-like) pour le système immunitaire¹³. Une de ces méthodes consiste à greffer des régions d'anticorps humains sur des anticorps murins. Un anticorps que l'on dit chimérique contient environ 60 % de la séquence de protéines humaines tandis qu'un anticorps humanisé contient de 90 % à 96 % de la séquence humaine¹⁴. Une technologie plus récente utilise une souris transgénique chez qui on enlève des gènes murins d'immunoglobuline pour les remplacer par un répertoire de gènes d'anticorps humains¹⁵.

Des lignes directrices ont été établies par USAN (U.S. Acronymic Names) pour nommer les anticorps monoclonaux^{12,15} :

- le suffixe « mab » signifie « anticorps monoclonal » ;
- la source est identifiée par des lettres placées avant la syllabe « mab » :
- « i » pour chimérique : imab ;
- « o » pour souris : omab ;
- « zu » pour humanisé : zumab ;
- « u » pour humain : umab (complètement humain).

Le trastuzumab (Herceptin^{md}) et le cancer du sein

De 15 % à 30 % des cancers du sein sont positifs pour le HER2, soit par amplification du gène, soit par surexpression du récepteur HER2 ou les deux¹⁶. Deux techniques, à partir de tissus, sont principalement utilisées en clinique pour déterminer la positivité au HER2. La première, un test d'immunohistochimie (IHC), mesure la surexpression de la protéine HER2 de façon semi-quantitative en se basant sur l'intensité et le pourcentage de cellules positives. Un score de 0 ou de 1+ indique que le test est négatif tandis qu'un score de 3+ indique sans équivoque que le test est positif. Un score de 2+ est considéré comme douteux et devrait être suivi de confirmation par un test d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH, *fluorescence in situ hybridization*)¹⁶. Le test de FISH détecte l'amplification du gène HER2. Il évalue le nombre absolu de signaux fluorescents émis par cellule^{12,17}.

La surexpression du récepteur HER2 apparaît tôt dans la pathogenèse du cancer du sein et reste stable durant l'histoire naturelle de la maladie^{17,18}. On peut donc mesurer la présence du HER2 soit dans la tumeur primaire, soit dans les métastases à distance¹⁸. La positivité pour le

HER2 est un facteur pronostique défavorable : en général, les tumeurs sont peu différenciées, leur taux de prolifération est élevé, les ganglions axillaires sont atteints et l'expression des récepteurs oestrogéniques et progestatifs est diminuée^{18,19}. Ces caractéristiques sont associées à un risque accru de récurrences et de décès¹⁹. Pour l'instant, il n'y a pas de seuil défini pour l'amplification du gène HER2 qui permet de prévoir quelles tumeurs positives répondront ou non à un traitement avec le trastuzumab¹⁸.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement le domaine extracellulaire du HER2. Ce médicament est approuvé au Canada depuis 1999 pour le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER2.

Le trastuzumab dans le cancer du sein métastatique

Dans une étude pivot (H0649g), le trastuzumab a été utilisé seul chez 213 patientes dont le cancer du sein avait progressé après la chimiothérapie¹². Huit de ces patientes (3,8 %) ont obtenu une réponse complète tandis que 26 (12,2 %) ont obtenu une réponse partielle pour un taux de réponse tumorale de 16 %. Les patientes qui avaient un résultat 3+ au test d'immunohistochimie (Herceptest^{md}) ont répondu dans une plus grande proportion que celles qui avaient un résultat 2+¹². On considère que cette étude est une étude pivot à cause du taux de réponses obtenues chez des patientes qui avaient reçu d'autres chimiothérapies.

Le trastuzumab a aussi été évalué en combinaison avec la chimiothérapie. Dans une étude pivot de phase III (H0648g), le trastuzumab a été administré avec une chimiothérapie à base de cyclophosphamide et d'une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) ou à base de paclitaxel, pour celles qui avaient déjà reçu une anthracycline²⁰. Le taux de réponse tumorale a été de 42 % pour les 145 patientes ayant reçu le cyclophosphamide et une anthracycline contre 58 % pour les 146 patientes ayant reçu en plus le trastuzumab²⁰. Le taux de réponse tumorale a été de 17 % pour les 89 patientes ayant reçu le paclitaxel seul contre 41 % pour les 89 patientes ayant reçu le trastuzumab en plus²⁰.

Une autre étude récemment publiée (M77001) comparait l'utilisation du docetaxel seul à une association de docetaxel et trastuzumab, en première intention. Le taux de réponse tumorale a été de 34 % (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 % 25-45 %)) chez les 94 patientes recevant le docetaxel seul et de 61 % (IC 95 % 50-71 %) chez les 92 patientes recevant l'association de docetaxel et trastuzumab²¹.

De nombreuses petites études de phase II se sont intéressées au trastuzumab en association avec différents antinéoplasiques, dont la vinorelbine, la gemcitabine et la capécitabine. Ces traitements ont été efficaces tout en

Tableau II : Études cliniques avec le trastuzumab en traitement adjuvant du cancer du sein

Études	Auteurs	Traitement	Suivi médian	Nombre de patientes	RRI pour SSM (IC à 95 %)	Taux de survie 2 ans (%)	Taux de survie 3 ans (%)
NSABP-B31 et N9831	Romond et coll. ²³	AC → P AC → PT → T	2,0 ans	872 + 807 864 + 808	0,48 (0,39-0,59)		75,4 87,1
HERA	Piccart-Gebhart et coll. ²⁴	Chimiothérapie → obs. chimiothérapie → T x 1 an chimiothérapie → T x 2 ans	1 an	1693 1694 1694		NR 77,4 (74-81) 85,8 (83-89) NR	
BCIRG 006	Slamon* et coll. ²⁵	AC → D AC → DT DCT	1,9 ans	1073 1074 1075		0,49 0,61	

Note : RRI : rapport des risques instantanés; SSM : survie sans maladie; NR : non rapporté; IC : 95 % : intervalle de confiance à 95 %; A : doxorubicine; C : carboplatine; C : cyclophosphamide; D : docetaxel; P : paclitaxel; T : trastuzumab; * : abrégé; obs. : observation

étant bien tolérés²². D'autres études visant à comparer des associations de trois médicaments (BCIRG 007, MO16419) ou des traitements avec du trastuzumab après qu'il y a eu progression du cancer sous trastuzumab (MO17038) sont également en cours²².

Le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein

Compte tenu des bons résultats obtenus avec le trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique, quatre études ont été planifiées afin de vérifier l'utilité du trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein en complément à la chirurgie. Les résultats de trois de ces études (NSABP-B31, NCCTG-N9831 et HERA) ont été publiés en octobre 2005 et sont regroupés au tableau II^{23,24}. Il est à noter que les résultats de l'étude NSABP-B31 et NCCTG-N9831 ont été publiés conjointement.

Les résultats de la quatrième étude (BCIRG 06) ont été présentés sous forme d'abrégé en décembre 2005 au symposium sur le cancer du sein tenu à San Antonio, au Texas²⁵. Certains de ces résultats sont mentionnés dans le tableau II.

La cardiotoxicité de grade III ou IV est un effet indésirable qui a été constaté chez environ 3 à 4 % des patientes de ces études en traitement adjuvant. La physiopathologie n'est pas complètement élucidée mais semble réversible. Il est recommandé de faire une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant d'amorcer le traitement avec le trastuzumab, puis tous les trois mois, et ce, jusqu'à la fin de l'administration du trastuzumab.

Le cétuximab (Erbix^{MC}) et le cancer du côlon

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique constitué d'une immunoglobuline G1 (IgG1) humaine et d'une région murine variable qui agit contre le HER1²⁶. Il a été approuvé au Canada en septembre 2005 en traitement d'association avec l'irinotécan chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique surexprimant ce récepteur et qui ne répondent pas à d'autres chimiothé-

rapies à base d'irinotécan, et en monothérapie chez les patients qui sont intolérants à une chimiothérapie à base d'irinotécan.

Selon les études, l'amplification du gène HER1 est constatée dans 25 % à 77 % des cancers colorectaux²⁷. Des tests par immunohistochimie sont utilisés pour l'évaluation du degré d'expression du HER1. Cependant, les difficultés méthodologiques ainsi que l'interprétation des résultats des tests actuels d'immunohistochimie ne peuvent pas prévoir quels patients répondront au traitement contrairement aux patientes qui surexpriment le HER2^{13,27}.

Une étude de phase II, l'étude BOND, a comparé l'utilisation de cétuximab seul à une association de cétuximab et d'irinotécan chez des patients qui ne répondaient pas à des chimiothérapies à base d'irinotécan. Le taux de réponse tumorale a été de 23 % (IC 95 % 18-29 %) dans le groupe recevant l'association (n = 218 patients) et de 11 % (IC 95 % 16-18 %) dans le groupe recevant le cétuximab seul (n = 111 patients). La réponse n'était pas corrélée avec le degré d'expression du HER1 mais l'était avec la gravité du rash acnéiforme²⁸.

Des études de phase III sont en cours afin de vérifier l'utilité du cétuximab en association avec la chimiothérapie en première intention du cancer colorectal métastatique. De plus, le cétuximab fait partie d'études de phase III, notamment dans le traitement du cancer avancé de la tête et du cou et dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase

Le blocage des voies de signalisation intracellulaires au moyen de petites molécules pouvant traverser la membrane cytoplasmique pour agir en inhibant la zone d'activité enzymatique de la tyrosine kinase a généré beaucoup d'enthousiasme en recherche. Les inhibiteurs de la TK bloquent le site de liaison de l'ATP et inhibent ainsi la phosphorylation intracellulaire de la TK. Ils peuvent être spécifiques à un seul membre HER/ErbB ou en inhiber plusieurs à la fois. Tous agissent de façon compétitive^{8,9,11}. On les classe en fonction de leur sélectivité pour le récep-

teur et de leur mécanisme d'action réversible ou non¹¹. Le gefitinib et l'erlotinib sont des inhibiteurs réversibles et sélectifs pour le HER1. D'autres molécules en développement pourront offrir d'autres caractéristiques. Ainsi, le EKB-569 est inhibiteur irréversible des HER1 et HER2, le lapatinib (GW572016) est inhibiteur réversible de toute la famille HER/ErbB (*PAN-HER*) et le carnetinib (CI-1033) est inhibiteur irréversible des HER1, HER2, HER4¹¹.

Le HER1 et le cancer du poumon non à petites cellules

Au Canada, le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer, étant responsable de 30 % des cas chez les hommes et de 25 % chez les femmes²⁹. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente 80 % des cas de cancer du poumon et se divise en quatre types histologiques principaux : adénocarcinome, carcinome squameux (ou épidermoïde), bronchoalvéolaire (ce type est une variante de l'adénocarcinome) et carcinome à larges cellules³⁰. Un haut taux de mortalité est associé au CPNPC, avec moins de 15 % du taux de survie à cinq ans¹⁰.

La chimiothérapie de première intention pour ce cancer, lorsqu'il est inopérable ou métastatique, consiste en une combinaison d'agents dont l'un doit être à base de platine (cisplatine ou carboplatine). Cela donne un taux de réponse tumorale allant de 17 à 28 % pour une survie moyenne de 7,4 à 8,5 mois³¹. Les patients ne répondant pas à cette première intention peuvent bénéficier d'une seconde chimiothérapie avec le docetaxel, qui est le seul agent ayant démontré une prolongation de la survie après l'échec aux platines, pour une réponse de 7,1 % et une survie moyenne de 7 mois³¹. Peu d'options sont possibles à la suite de ces traitements. Dans ce contexte, le développement d'agents présentant une nouvelle approche thérapeutique a suscité beaucoup d'intérêt. La surexpression du HER1 dans le CPNPC est bien documentée^{10,31,32}. Plusieurs études de phases II et III ont donc été menées avec le gefitinib ou l'erlotinib pour tenter d'améliorer la thérapie de ce cancer en les administrant soit en monothérapie, soit combinés avec une chimiothérapie et dans un contexte de première, de deuxième ou de troisième intention de traitement^{31,32}.

Tableau III : Principales études avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé

Étude/Auteurs	Protocole / Doses	n	Intention	Taux de réponse globale (IC 95 %)	SSP IC 95 %	Survie globale
Fukuoka et coll. ³³ IDEAL I 2003 phase II randomisée db insu multicentrique	Obj : Efficacité, innocuité, amélioration symptômes, qualité de vie G 250 mg vs G 500 mg	210	2 ^e ou 3 ^e	G 250 = 18,4 % G 500 = 19 %	250 = 2,7 mo 500 = 2,8 mo	G 250 = 7,6 mo G 500 = 8 mo
Kris et coll. ³⁴ IDEAL II 2003 phase II randomisée db insu multicentrique	Obj : Idem IDEAL I G 250 mg vs G 500 mg	221	3 ^e	G 250 = 11,8 % G 500 = 8,8 % (p = 0,51)	—	G 250 = 7 mo G 500 = 6 mo (p = 0,40)
Giaccone et coll. ³¹ INTACT I 2002 phase III randomisée db insu multicentrique	Obj : survie, SSP, symptômes Chimio + placebo Chimio + G 250 mg Chimio + G 500 mg	1093	1 ^{re}	—	—	P = 11,1 mo G 250 = 9,9 mo G 500 = 9,9 mo
Johnson et coll. ³¹ INTACT II 2002 phase III randomisée db insu multicentrique	Obj : Idem INTACT I Chimio + placebo Chimio + G 250 mg Chimio + G 500 mg	1037	1 ^{re}	—	—	P = 9,9 mo G 250 = 9,8 mo G 500 = 8,7 mo
Shepherd et coll. ³⁸ BR.21 2005 phase III randomisée db insu multicentrique	Obj : survie, SSP, RG, durée réponse, effets secondaires, qualité de vie E 150 mg vs placebo	731	2 ^e ou 3 ^e	E = 8,9 % P = 0,9 % (p<0,001)	E = 2,2 mo P = 1,8 mo (p<0,001)	E = 6,7 mo P = 4,7 mo (p<0,001)
Gatzemeier et coll. ⁴¹ TALENT 2004 phase III randomisée multicentrique	Obj : survie, SSP, qualité de vie, toxicité Chimio x 6 + placebo Chimio x 6 + E 150mg	1172	1 ^{re}	—	E = 167 jrs P = 179 jrs (p = ns)	E = 301 jrs P = 309 jrs (p = ns)
Herbst et coll. ⁴² TRIBUTE 2005 phase III randomisée multicentrique	Obj : survie, SSP Chimio x 6 + placebo Chimio x 6 + E 150mg	1079	1 ^{re}	E = 21,5 % P = 19,3 % (p = 0,36)	E = 5,1 mo P = 4,9 mo (p = 0,36)	E = 10,6 mo P = 10,5 mo (p = 0,95)

Note :

SSP : survie sans progression, IC : intervalle de confiance à 95 %, db : double, ns : non significatif, Obj : objectif, G : gefitinib, P : placebo, G 250 : gefitinib 250mg, G 500 : gefitinib 500mg, mo : mois, jrs : jours
Taux de réponse tumorale = réponse complète + réponse partielle
Chimiothérapie; les combinaisons suivantes ont été utilisées dans les différentes études : gemcitabine et cisplatine, paclitaxel et carboplatine.

Le gefitinib (Iressa^{md}, ZD 1839) et le CPNPC

Deux études multicentriques, randomisées de phase II, IDEAL I et IDEAL II, ont évalué la réponse à l'administration du gefitinib en monothérapie et en deuxième ou troisième intention chez des patients avec CPNPC avancé ou métastatique ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure à base de platine^{33,34}. Les objectifs étaient d'évaluer la réponse radiologique, l'innocuité et la toxicité ainsi que l'amélioration des symptômes pour deux doses comparées de 250 mg et 500 mg. Aucune de ces études n'a démontré de réponse complète, et les taux des réponses partielles ont été semblables, allant de 10 % à 20 % pour une durée moyenne de six à sept mois^{33,34}. Il n'y a pas eu de différence entre les doses quant au taux de réponse, au temps de progression ou à la survie moyenne. Les taux de réponse ont été semblables lorsque le gefitinib était utilisé en deuxième intention (17,9 % des patients) ou en troisième intention (19,8 % des patients)³¹. La dose de 500 mg a été associée à une incidence accrue des effets secondaires³⁴. Dans ces deux études, on a observé une amélioration des symptômes ainsi que de la qualité de vie pour 40 % des patients, ceci survenant précocement pour les symptômes, en moyenne après huit à dix jours de traitement^{10,31,33}. Les conclusions de ces études ont confirmé la place du gefitinib dans le traitement du CPNPC avancé en comparant son efficacité à celle du docetaxel³⁵. Dans l'étude IDEAL II, on a observé que l'adénocarcinome s'est avéré un facteur pronostique positif en démontrant une incidence de 3,5 fois plus avantageuse que toute autre histologie tumorale en faveur d'une réponse objective¹⁰. D'autres études de phase II ont permis de reconnaître que certains sous-groupes tels le sexe féminin, l'histologie du carcinome bronchoalvéolaire ou de l'adénocarcinome avec composante bronchoalvéolaire, l'origine asiatique et le fait de ne jamais avoir fumé sont des facteurs associés à une meilleure réponse au traitement^{34,36}. Pour tenter de mettre en corrélation ces faits, on a par ailleurs identifié certaines mutations du gène HER1 qui rendent le récepteur plus sensible à l'activité inhibitrice du gefitinib³⁷.

Les études INTACT I et INTACT II ont évalué l'utilisation du gefitinib en première intention³¹. On a associé deux doses différentes de gefitinib, soit 250 mg et 500 mg, en concomitance avec une chimiothérapie contenant un agent platine, pour un maximum de six cycles. Les résultats ont été décevants. L'addition de gefitinib à la chimiothérapie n'a permis aucun impact ni sur le taux de réponse ni sur la survie^{10,31,35}.

Le gefitinib (Iressa^{md}) est approuvé au Canada depuis 2004 en monothérapie pour le traitement de patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique après l'échec d'une chimiothérapie à base d'un agent platine et de docetaxel. Il doit être considéré comme un agent de troisième intention. C'est une anilinoquinazoline qui s'administre par voie orale à dose fixe de 250 mg par jour.

L'erlotinib (Tarceva^{md}, OSI-774) et le CPNPC

L'erlotinib (Tarceva^{md}) est approuvé au Canada depuis juillet 2005 pour le traitement de patients atteints de CPNPC localement avancé ou métastatique dont le statut HER1 est positif ou inconnu, après l'échec d'au moins une chimiothérapie antérieure. Il est considéré comme agent de deuxième intention. Au Québec, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO) a publié en novembre 2005 un guide d'utilisation de l'erlotinib pour le CPNPC³². C'est également une anilinoquinazoline qui s'administre par voie orale à dose fixe de 150 mg par jour.

Les résultats des études de phase II utilisant l'erlotinib en monothérapie en traitement de deuxième intention ont démontré des taux de réponses tumorales de 10,2 % à 25 %, avec stabilisation de la maladie pour 35,1 % à 38,8 % des cas et une survie médiane de 8,4 mois³². Ce sont les résultats d'une étude canadienne de phase III, le BR.21³⁸, qui ont retenu l'attention avec des données statistiquement significatives quant à la prolongation de la survie : 6,7 mois pour l'erlotinib comparé à 4,7 mois pour le placebo ($p < 0,001$)^{32,38}. Cette étude regroupait 731 patients randomisés selon un rapport 2:1 et dont un peu plus de la moitié avait déjà reçu une chimiothérapie. On a comparé l'erlotinib, administré à dose de 150 mg à un placebo en deuxième et troisième intention dans le traitement du CPNPC avancé. Les réponses tumorales ont été de 8,9 % des patients ayant reçu l'erlotinib et de 0,9 % des patients du groupe placebo, avec une durée médiane de la réponse de 7,9 mois³⁸. Les auteurs ont conclu que les résultats obtenus avec l'erlotinib administré en troisième intention se comparent favorablement à ceux obtenus avec le docetaxel utilisé en deuxième intention pour l'amélioration des symptômes et la survie ainsi que pour le profil des effets secondaires³⁸. Cette étude a également permis d'identifier, tout comme pour le gefitinib, les mêmes sous-groupes associés à une meilleure réponse (femmes, adénocarcinome, asiatiques, non-fumeurs) mais avec la nuance suivante cependant : avec la technique d'immunohistochimie, on n'a pas pu démontrer statistiquement que la surexpression du HER1 est une caractéristique reliée à une meilleure réponse ou à la survie. De même les analyses nucléaires avec la technique de FISH n'ont démontré aucune preuve qu'un sous-groupe pouvait mieux répondre au traitement^{32,39}. On a aussi analysé la présence d'une mutation du gène HER1 pouvant être associée à une augmentation de la réponse au traitement. Encore ici et contrairement aux résultats obtenus avec le gefitinib, on n'a pas pu relier ce fait avec un avantage particulier sur la survie^{32,39,40}.

Les études TALENT et TRIBUTE ont combiné l'erlotinib à la chimiothérapie en première intention de traitement chez des patients présentant un CPNPC avancé^{41,42}. L'objectif primaire pour les deux études était la survie. La méthodologie de ces études ressemble à celle utilisée pour les études INTACT I et II; tout comme ces dernières,

aucune différence significative entre les groupes erlotinib et placebo n'a été démontré quant à la survie globale et au temps avant progression^{32,41,42}. Les hypothèses avancées pour expliquer ces résultats négatifs imputent à l'administration en continu de l'inhibiteur de la TK la responsabilité de diminuer la sensibilité des cellules cancéreuses en leur conférant un état relatif antiprolifératif au moment même où l'administration de la chimiothérapie requiert que la cellule soit en division active pour exercer son effet cytotoxique⁴⁰. Mauvaise combinaison? Mauvaise séquence d'administration? Cela demeure à élucider. De même, pour les analyses dirigées vers l'identification de sous-groupes ou de mutations associés à de meilleures réponses et à la survie, il faudra entreprendre de nouvelles études, revoir les méthodologies pour pouvoir mieux comprendre l'activité réelle de ces molécules et éventuellement reconnaître des marqueurs qui permettront une application thérapeutique mieux adaptée aux clientèles choisies⁴⁰.

Inhibition du HER1 et rash, diarrhée

Parmi les effets indésirables rencontrés avec les inhibiteurs du HER1 incluant le cetuximab, le rash et la diarrhée présentent un intérêt particulier parce qu'ils ont été associés, dans les résultats de plusieurs des études, à la réponse positive au traitement et à la survie^{43,44}. Leur incidence est importante, allant au-delà de 50 % à 75 % des patients qui développent des symptômes généralement d'intensité légère à modérée et apparaissant au cours des deux premières semaines de traitement^{43,44}. Le rash se présente comme une éruption acnéiforme du visage, de la tête et de la partie supérieure du tronc. Cependant, il se différencie de l'*acne vulgaris* par son absence de comédons⁴³. Il n'existe actuellement aucune recommandation pour utiliser ces manifestations comme indicateurs de réponse; des études à cet effet sont attendues.

Conclusion

Les principaux mécanismes reliés à la physiopathologie du HER/ErbB dans le contexte du cancer de même que les grandes études ayant conduit à l'usage clinique d'inhibiteurs ciblant ce récepteur ont été présentés. Nous aurions pu en écrire encore beaucoup, tellement ce sujet est vaste et frénétiquement, minutieusement scruté dans le monde de l'oncologie. Viendront, avec l'apparition de nouvelles molécules, des stratégies diversifiées, l'application de valeurs standardisées aux modèles pré-cliniques et aux études cliniques pour fixer les points de comparaison, l'identification de marqueurs pour mieux sélectionner les clientèles et pour faire le suivi de la réponse au traitement, des devis mieux adaptés à l'identification des répondants potentiels pour donner un pouvoir statistique à des études qui génèrent des coûts énormes et dont les résultats engendreront à leur tour un impact financier majeur pour notre système de santé. C'est cela... la pointe de l'iceberg, mais c'est aussi, et surtout, l'espoir de la guérison.

Pour toute correspondance :
Sylvie Dansereau
Pharmacienne
CSSS Haut-Richelieu/Rouville
920, boul. du Séminaire
Saint-Jean-sur-Richelieu (Québec) J3A 1B7
Téléphone : (450) 359-5000, poste 2806
Courriel : sylviedanse@hotmail.com

Danielle Ferron
Pharmacienne
CSSS Arthabaska-Érable
5, rue des Hospitalières
Victoriaville (Québec) G6P 6N2
Téléphone : (819) 357-6044
Courriel : danielle_ferron@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: To discuss the HER/ErbB receptors and their importance as targets in the treatment of certain cancers. To discuss the medications available in Canada that target these receptors.

Data source: A Medline search was done covering the time period to January 2006.

Study Selection: Evaluated were phase II and III studies for known or accepted indications, published as abstracts or full articles.

Data analysis: Currently, 2 classes of medications are used to block activation of these receptors: monoclonal antibodies that act on the external portion of the cellular receptor and tyrosine kinase inhibitors that act on the intracellular portion.

Conclusion: Landmark studies on trastuzumab, cetuximab, gefitinib and erlotinib demonstrate the role that these medications could play. However, their optimal use with or without conventional chemotherapy remains to be determined.

Key Words: HER/ErbB, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, targeted therapies, cetuximab, erlotinib, gefitinib, trastuzumab

Références

1. Finley RS. Overview of targeted therapies for cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 6024(suppl 9):S4-S10.
2. Rowinsky EK. Crossing the cancer cell membrane to improve clinical outcomes. *Oncologist* 2003;8(suppl 3):1-4.
3. Rowinsky EK. Targeting signal transduction. *Horizons Cancer Ther Bench Bedside* 2001;2:3-38.
4. Gullick WJ, Salomon DS. New strategies for producing growth factor receptor inhibitors. *Signal* 2004;5:21-24.
5. Vlahovic G, Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer. *Oncologist* 2003;8:531-38.
6. Janmaat ML, Giaccone G. Small-molecule epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2003;8:576-86.
7. Goodsell DS. The molecular perspective: epidermal growth factor. *Oncologist* 2003;8:496-97.
8. Pérez-Soler R. HER1/EGFR targeting: refining the strategy. *Oncologist* 2004; 9:58-67.
9. Noonberg SB, Benz CC. Tyrosine kinase inhibitors targeted to the epidermal growth factor receptor subfamily: role as anticancer agents. *Drugs* 2000;59:753-67.
10. Herbst RS, Bunn PA Jr. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(16, partie 1):5813-24.
11. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2787-99.
12. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, part 1. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1531-48.
13. Chung KY, Saltz LB. Antibody-based therapies for colorectal cancer. *Oncologist* 2005;10:701-9.
14. Davis TA. New antibodies and strategy for development. Dans : Cheson BD, rédacteur. *Monoclonal antibody therapy of hematologic malignancies*. Oxfordshire: Darwin Scientific Publishing United; 2001: p. 243-57.
15. American Medical Association. Monoclonal antibodies. www.ama-assn.org/ama/pub/category/13280.html. (site visité le 16 décembre 2005).
16. Yarden Y, Baselga J, Miles D. Molecular approach to breast cancer treatment. *Semin Oncol* 2004;315(suppl 10):6-13.
17. Perez EA, Puzstai L, Van de Vijver M. Improving patient care through molecular diagnostics. *Semin Oncol* 2004;31 5(suppl 10):14-20.
18. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005;353:1652-4.
19. Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1734-6.
20. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et coll. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-92.
21. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et coll. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
22. Bell R, Verma S, Untch M, Cameron D, Smith I. Maximizing clinical benefit with trastuzumab. *Semin Oncol* 2004; 31 5(suppl 10):35-44.
23. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et coll. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
24. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et coll. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
25. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M et coll. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC → T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC → TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. http://www.abstracts2view.com/sabcs05/view.php?nu=SABCS05L_921 (site visité le 13 décembre 2005)
26. Hoff PM, Ellis LM, Abbruzzese JL. Monoclonal antibodies: the foundation of therapy for colorectal cancer in the 21st century? *Oncology (Williston Park)* 2004;18:736-41,736-42, 745-6.
27. Alekshun T, Garrett C. Targeted therapies of the treatment of colorectal cancers. *Cancer Control* 2005;12:105-10.
28. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et coll. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
29. Agence de santé publique du Canada – Cancer du poumon <http://www.phac-aspc.gc.ca> (site visité le 15 janvier 2006).
30. Cancer Care Ontario – Understanding Lung Cancer – Septembre 2004 <http://www.cancercare.on.ca> (site visité le 15 janvier 2006).
31. Liu CY, Seen S. Gefitinib therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Pharmacother* 2003;37:1644-53.
32. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO). Guide d'utilisation de l'erlotinib (Tarceva MD, OSI-774) pour le cancer du poumon non à petites cellules. Santé et Services sociaux Québec. Novembre 2005.
33. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY et coll. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237-46. Erratum dans *J Clin Oncol* 2004;22:4811.
34. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP et coll. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-58.
35. Cersosimo RJ. Gefitinib: a new antineoplastic for advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61:889-98.
36. Green MR. Targeting targeted therapy. *N Engl J Med* 2004;350:2191-3.
37. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et coll. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
38. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et coll. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
39. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-44.
40. Doroshow JH. Targeting EGFR in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:200-2.
41. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, Brennscheidt U et coll. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual meeting Proceedings 2004;22(14S): abstract #7010.
42. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A et coll. TRIBUTE: A Phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892-99.
43. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Sureda BM et coll. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005;10:345-56.
44. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo B, Heinemann MH et coll. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:165-74.
45. Pérez-Soler R., Miller V. New advances in the management of advanced NSCLC: the expanding role of targeted therapies – Live Web Conference April 20, 2005. <http://www.medscape.com/viewarticle/504206>. (site visité le 3 janvier 2006).