



Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ?

Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 1102-7

**A. Sarivalasis
M.-L. Amram
P.-Y. Dietrich**

Exemples of tumor markers and their clinical utility

The burden of the decisions related to cancer management is the reason why doctors are trying to use the best indicators to manage doubt and uncertainty, as well as to improve treatment targeting. These indicators are called tumor markers. They may assist in the diagnostic process and help in establishing the prognosis. They may be used for screening an asymptomatic disease, early detection of recurrent disease and mainly follow-up during cancer therapies. The better understanding of carcinogenesis coupled to technical improvements led to the discovery of new markers. They target cellular or genetic abnormalities and revisit classic cancer classification while some predict disease response to targeted therapies. This is the era of personalized oncology.

Les implications potentielles de toute décision thérapeutique liée au cancer font que les médecins cherchent à trouver les meilleurs indicateurs pour limiter les incertitudes et surtout pour cibler la maladie par des traitements de plus en plus spécifiques. Ces indicateurs sont appelés marqueurs tumoraux. Ils peuvent aider au dépistage du patient asymptomatique, à l'établissement du diagnostic et du pronostic ainsi qu'au suivi thérapeutique de la maladie oncologique. Avec les progrès des connaissances de la carcinogenèse et les nouveaux procédés techniques, de nouveaux marqueurs sont apparus. Ils ciblent des anomalies cellulaires ou génétiques. Ils bouleversent les classifications établies des cancers, peuvent être pronostiques (témoignant du devenir d'une tumeur en particulier) ou alors prédictifs de la réponse à des traitements dits ciblés. C'est le début de la personnalisation de l'oncologie.

INTRODUCTION

Dans la pratique oncologique courante, les oncologues font appel à des marqueurs tumoraux. Le marqueur idéal devrait avoir une capacité de discrimination complète grâce à d'excellentes spécificité et sensibilité, permettant des valeurs prédictives positives et négatives maximales (tableau 1). Il devrait également avoir un faible coût, la procédure devrait être simple, standardisée et reproductible avec des limites de référence clairement définies. En plus, il ne devrait pas être trop contraignant pour les sujets examinés. Finalement, son utilité clinique devrait être validée par de grandes études prospectives. Ce marqueur idéal n'existe pas ! En dépit de cette constatation, plusieurs marqueurs sont utiles dans la prise en charge de patients cancéreux.

Parmi les marqueurs utilisés quotidiennement en oncologie, on distingue les marqueurs dits « classiques », pour la plupart des protéines sériques et les marqueurs moléculaires tissulaires.

Les marqueurs dits « classiques », sauf cas très spécifiques (cancer du testicule), ne permettent pas de poser le diagnostic de cancer. Ils ont en effet, pour la plupart, une faible spécificité. L'indication principale de leur dosage est la surveillance d'un patient traité dans le cadre du suivi, comme moyen permettant de rechercher la survenue d'une rechute. Enfin, leurs dosages sont pratiqués en cours de traitement afin d'apprécier la réponse thérapeutique (efficacité du traitement) et d'adapter le traitement (tableau 2).

Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis, grâce à l'identification d'altérations génétiques aboutissant à la formation tumorale, d'identifier des marqueurs potentiellement utiles à la prise en charge thérapeutique des malades. Ces marqueurs moléculaires peuvent être pronostiques, c'est-à-dire renseignant sur le devenir des patients (indépendamment des traitements), ou prédictifs, c'est-à-dire prédisant la réponse à un traitement donné.

MARQUEURS CLASSIQUES: QUELQUES EXEMPLES

Antigène spécifique de la prostate (PSA)

Le PSA est une peptidase retrouvée dans le liquide séminal. Les taux sériques



Tableau 1. Définitions	
Sensibilité	La sensibilité d'un test est la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie
Spécificité	La spécificité d'un test est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie
Valeur prédictive positive	La valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité que le patient, dont le test est positif, soit effectivement malade
Valeur prédictive négative	La valeur prédictive négative (VPN) est la probabilité que le patient, dont le test est négatif, ne soit pas malade

de cette protéine augmentent en présence d'un cancer de la prostate mais également dans d'autres conditions telles que l'hyperplasie bénigne de la prostate ou l'inflammation. Au contraire du test de sang occulte dans les selles pour le dépistage du cancer colorectal, l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate par le PSA est moins clair. En 2009, les résultats de deux études randomisées prospectives évaluant le potentiel de dépistage de ce marqueur ont été publiés. La première de ces études a été menée aux Etats-Unis et a inclus plus de 76 000 hommes randomisés en *screening* annuel ou soins habituels. Après 7-10 ans de suivi, le taux de mortalité était similaire dans les deux groupes. Une limitation importante de cette étude est qu'environ 50% des hommes dans le groupe contrôle ont eu un dépistage durant l'étude. Une autre limitation est qu'environ 40% des hommes participant à l'étude avaient eu un dosage du PSA avant le début de l'étude.¹

Dans une autre grande étude européenne, 160 000 hommes ont été randomisés à un dépistage par PSA ou au groupe contrôle. Après un suivi médian de neuf ans, le taux de mortalité dans le groupe dépisté était 20% inférieur au groupe contrôle. Ce bénéfice apparent a toutefois été associé à de nombreux surdiagnostics et surtraitements. Pour éviter un décès lié au cancer de la prostate, ce ne sont pas moins de 1410 hommes qui doivent être dépistés et 48 traités!² Au vu de ces résultats conflictuels, il n'est pas étonnant que les recommandations divergent selon les experts.

Il faut espérer que les années à venir permettront l'élaboration de recommandations claires.

Le PSA sérique est surtout utilisé pour suivre l'évolution du cancer après diagnostic et l'élévation sériée du taux sérique peut être un indicateur de la progression de la maladie.³ Après traitement local définitif (prostatectomie radicale ou radiothérapie) pour cancer de la prostate cliniquement localisé, le taux de PSA sérique doit généralement retomber à des taux indétectables ou très faibles. Une élévation du taux de PSA chez ces patients indique une rechute de la maladie; le suivi du taux de PSA a donc une utilité clinique indiscutable.⁴

Cancer antigen 125 (CA-125)

Le CA-125 est une glycoprotéine exprimée par une grande proportion des cellules tumorales ovariennes. Elle est détectée dans le sérum d'environ 80% des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé, alors que seule une minorité (1-2%) des femmes n'ayant pas de cancer présente des taux sériques anormaux. Cependant, à l'instar de nombreux autres marqueurs tumoraux sériques, la sensibilité et la spécificité du CA-125 ne sont pas optimales.

Bien qu'il soit fréquemment élevé lors d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé, moins de 50% des cas au stade I sont associés à des taux sériques élevés. En termes de spécificité, l'utilité du CA-125 est également limitée puisqu'on sait que diverses situations, tant bénignes (atteinte des séreuses telles que péritonites et pleurésies) que malignes (cancers bronchiques, cancers des voies biliaires), peuvent être associées à des valeurs élevées de CA-125 (tableau 3).

Le dosage du CA-125 peut-il être un outil de dépistage du cancer de l'ovaire? Dans les années 1990, plusieurs études ont montré qu'un dépistage annuel par CA-125, chez des femmes sans histoire familiale de cancer de l'ovaire, résultait en un très grand nombre de faux positifs.⁵⁻⁷ C'est grâce à une grande étude récente ayant randomisé 78 237 femmes de 55 à 74 ans, dans deux bras comparant un dépistage avec dosage du CA-125 et US transvaginal annuels à un groupe contrôle, que la réponse est clairement négative. Les résultats de cette grande étude ont confirmé que le dépistage annuel ne réduit ni l'incidence du cancer de

Tableau 2. Marqueurs classiques utiles au suivi thérapeutique en situation métastatique				
PSA: antigène spécifique de la prostate; CA: cancer antigen; CEA: antigène carcino-embryonnaire; α -FP: alpha-fœtoprotéine; β -HCG: bêta-hormone chorionique gonadotrope.				
	Utilité clinique	Diagnostic	Pronostic	Suivi thérapeutique
PSA	Cancer prostatique	✓	✓	✓
CA-125	Cancer ovarien, des trompes et des séreuses	x	x	✓
CA-15.3	Cancer mammaire	x	x	✓
CA-19.9	Cancer pancréatique	x	x	✓
CEA	Cancer colique	x	x	✓
α-FP	Tumeurs germinales testiculaires non seminomateuses et hépatocarcinome	✓	✓	✓
β-HCG	Choriocarcinomes et tumeurs germinales testiculaires	✓	✓	✓
Thyroglobuline	cancer bien différencié de la thyroïde	✓	x	✓
Calcitonine	Cancers médullaires de la thyroïde	✓	x	✓



Tableau 3. Situations et pathologies associées à une augmentation du CA-125 et du CEA*

* listes non exhaustives.

CA: cancer antigen; CEA: antigène carcino-embryonnaire.

CA-125	CEA
<ul style="list-style-type: none">• Cancer de l'endomètre• Cancer du sein• Kystes fonctionnels de l'ovaire• Endométriose• Adénomyose• Léiomyomes utérins• Grossesse• Menstruation• Cirrhose hépatique• Ascite• Diverticulose• Epanchement pleural• Péritonite• Pancréatite• Insuffisance cardiaque• Insuffisance rénale• Status postopératoire	<ul style="list-style-type: none">• Cancer mammaire• Cancer pancréatique• Cancer de la thyroïde• Cancer pulmonaire• Tabagisme• Cholécystite• Cirrhose hépatique• Diverticulite• Pancréatite• RCUH (rectocolite ulcéro-hémorragique)/maladie de Crohn• Cystadénome

l'ovaire, ni la mortalité par cancer de l'ovaire, ni la mortalité de toute autre cause.⁸

L'utilité du CA-125 dans le suivi thérapeutique a été remise à jour par Rustin et coll.⁹ Dans cette étude, l'auteur démontre l'utilité du CA-125 pour la détection précoce de la récurrence du cancer ovarien mais souligne qu'il ne doit pas guider la décision thérapeutique chez les femmes asymptomatiques. En effet, aucune différence de survie n'a été observée entre les patientes traitées précocement sur la base du marqueur et celles traitées seulement lors de l'apparition des symptômes. Cette attitude thérapeutique, qui épargne les effets toxiques du traitement standard de chimiothérapie plus longtemps chez ces patientes, est une option valide et non pénalisante pour leur survie.

Antigène carcino-embryonnaire (ACE ou CEA)

Plusieurs marqueurs sériques ont été associés avec le cancer colorectal, notamment le CEA et le CA-19.9 (*carbohydrate antigen*). Cependant, ces marqueurs ont une faible capacité à détecter un cancer colorectal primaire en raison principalement d'une faible sensibilité au stade précoce de la maladie. De plus, la spécificité du CEA est faible puisque le taux sérique peut s'élever dans d'autres situations bénignes et malignes (tableau 3). Par conséquent, le CEA ne peut être utilisé comme outil pour le diagnostic du cancer colorectal.^{10,11}

Cependant, le taux sérique de CEA a une utilité pronostique chez les patients avec cancer colorectal nouvellement diagnostiqué. En effet, un taux préopératoire >5 ng/ml confère un moins bon pronostic qu'un taux normal. De plus, un taux élevé en préopératoire, qui ne se normalise pas après résection chirurgicale, implique la présence d'une maladie persistante et la nécessité de poursuivre les investigations. Ainsi, les sociétés savantes oncologiques américaine (American Society of Clinical Oncology, ASCO) et européenne (Société européenne d'oncologie médicale, ESMO) recommandent le dosage préopératoire systématique du CEA, le dosage postopératoire et le dosage sériel de CEA dans le cadre du suivi de la maladie opérée.¹⁰

Finalement, le dosage du CEA s'effectue régulièrement durant le traitement en situation métastatique afin de suivre l'évolution sous chimiothérapie.

MARQUEURS MOLÉCULAIRES TISSULAIRES: QUELQUES EXEMPLES

La carcinogenèse est un processus compliqué qui implique le dysfonctionnement d'un ou plusieurs composants cellulaires. L'identification de ceux-ci donne naissance à des marqueurs moléculaires tissulaires.

Ces marqueurs, dont le nombre ne cesse d'augmenter, sont le fruit des remarquables progrès en biologie cellulaire. A l'état physiologique, une cellule reçoit des informations de son environnement grâce à l'interaction entre des récepteurs transmembranaires et leurs ligands (molécules extracellulaires). Cette information est transmise au noyau des cellules par l'intermédiaire de multiples protéines organisées en cascades intracellulaires dans ce qui est appelé les voies de signalisation intracellulaire. Ces protéines transmettent l'information grâce à leur activité enzymatique de type kinase, c'est-à-dire leur propriété de catalyser le trans-

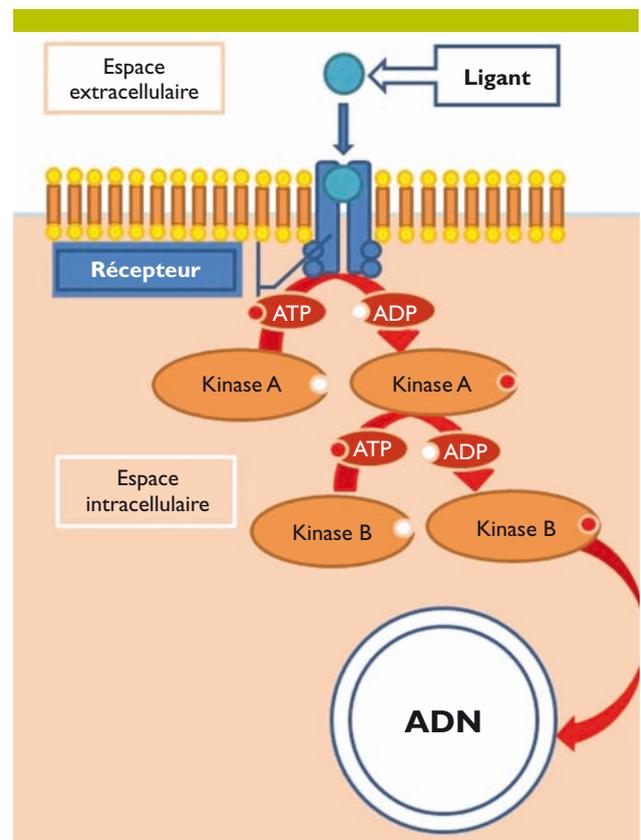


Figure 1. Récepteurs à activité enzymatique de type kinase et cascade de signalisation

Le signal extracellulaire est transmis par une molécule appelée ligand. Le ligand interagit avec un récepteur transmembranaire (récepteur à activité de protéine kinase) et entraîne son activation. Consécutivement, le versant intracellulaire du récepteur catalyse le transfert d'un groupe de phosphates de l'adénosine triphosphate (ATP) vers le substrat peptidique de la protéine kinase en aval dans la cascade de signalisation. Ce mécanisme se répète jusqu'à ce que le signal soit transmis au noyau de la cellule pour générer une réponse.

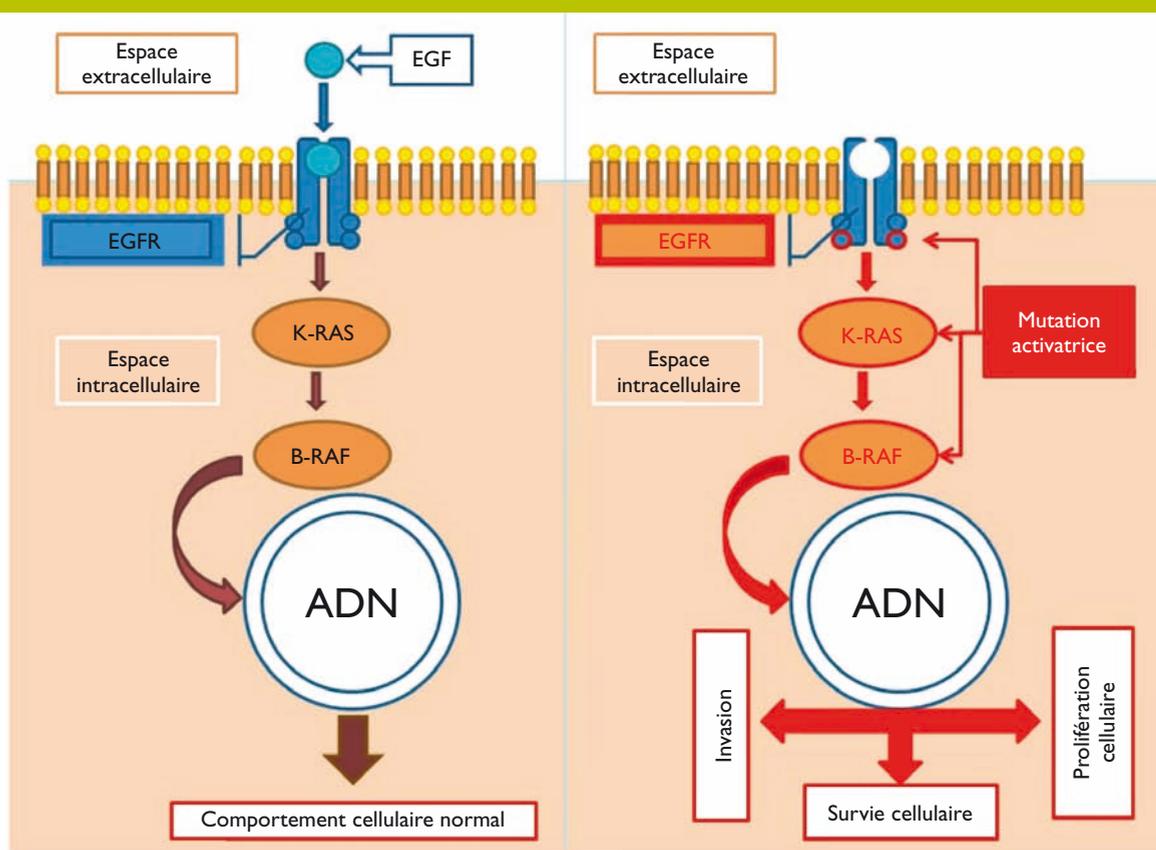


Figure 2. Voie de signalisation EGFR/KRAS/BRAF et ses mutations cancérogènes

Représentation graphique simplifiée du fonctionnement physiologique de la voie de signalisation EGFR/KRAS/BRAF (à gauche): l'activation par le facteur de croissance épidermique (EGF) de son récepteur EGFR catalyse le transfert d'un groupe phosphates de l'adénosine triphosphate (ATP) vers le substrat de tyrosine du KRAS et l'active. Le KRAS activé catalyse la même réaction pour activer BRAF qui, activé, poursuit la cascade de phosphorylation jusqu'à ce que le message de l'EGFR soit transmis au noyau de la cellule. Altération de la voie EGFR/KRAS/BRAF lors de cancer (à droite): la mutation d'une ou plusieurs des protéines kinases qui composent cette voie de signalisation aboutit à leur activation indépendamment du ligand. Il en résulte une prolifération incontrôlée de la cellule.

fert d'un groupe phosphate de l'ATP (adénosine triphosphate) sur la tyrosine (on parle alors de tyrosine kinase) ou la sérine ou thréonine (on parle de sérine thréonine kinase) d'autres protéines en aval de la cascade (figure 1).

Dans une cellule tumorale, l'activité des récepteurs transmembranaires ou des protéines intracellulaires peut être augmentée par surexpression ou mutation, créant des conditions propices à la prolifération de la cellule, à sa survie, ou encore induisant des propriétés d'invasion ou de métastatisation (figure 2). Toutes ces anomalies deviennent autant de potentiels marqueurs moléculaires et donc potentiellement des facteurs pronostiques ou prédictifs, ainsi que des cibles thérapeutiques. Dans cet article, nous allons prendre comme exemple la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Cette famille comprend quatre types de récepteurs transmembranaires avec activité de tyrosine kinase: *EGFR* (c-ErbB1), *Her2/neu* (c-ErbB2), *Her3* (c-ErbB3) et *Her4* (c-ErbB4).

Epidermal growth factor receptor (EGFR)

L'EGFR peut être surexprimé dans de nombreux cancers solides comme les cancers du poumon non à petites cel-

lules (NSCLC), les cancers colorectaux et ceux de la sphère ORL. Il est un marqueur prédictif de réponse aux thérapies ciblées le visant, telles que les anticorps monoclonaux cétuximab ou panitumumab pour le cancer colorectal.¹²

L'activité de l'EGFR peut aussi être augmentée par une mutation de son gène. Ainsi, entre 10 et 15% des patients caucasiens et 40% des patients asiatiques atteints de NSCLC (souvent des non-fumeurs) présentent à leur surface un récepteur EGFR muté. Cette mutation permet une auto-activation du récepteur et de sa voie de signalisation (indépendamment d'un ligand) ou son activation par d'autres ligands, amenant à la prolifération anarchique de la cellule. Plusieurs médicaments, appelés inhibiteurs des tyrosines kinases, permettent de bloquer ce mécanisme (tableau 4). Deux sont déjà commercialisés: le géfitinib (Iressa) et l'erlotinib (Tarceva).¹³ L'étude européenne EURTAC a comparé les effets de l'erlotinib à ceux d'une chimiothérapie classique dans les cancers du poumon avancés et non opérables. La médiane de survie sans progression, c'est-à-dire le temps pendant lequel la maladie est contrôlée, était de 5,2 mois sous chimiothérapie et de 9,7 mois sous erlotinib. Cela représente une diminution du risque de progression de 63% grâce à l'erlotinib. Cette étude a donc montré que



Tableau 4. Principaux biomarqueurs utilisés en oncologie

	Cancer				Traitement cible	Contexte
	Sein	Poumon	Côlon	Mélanome		
EGFR	x	√	√	x	√	Métastatique
Her2/neu*	√	x	x	x	√	Localisé ou métastatique
KRAS	x	x	√	x	x	Métastatique
BRAF	x	x	√	√	√	Métastatique**
ER/PgR	√	x	x	√	√	Localisé ou métastatique
ALK	x	√***	x	x	√	Métastatique

EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique; ALK : kinase du lymphome anaplasique; ER/PgR : récepteurs aux œstrogènes/à la progestérone.
 * L'amplification Her2/neu est recherchée aussi dans le cancer gastrique en situation métastatique.
 ** Traitement ciblé n'existant que pour le mélanome métastatique et non pas pour les cancers coliques.
 *** Utile pour les cancers du poumon non à petites cellules (NSCLC) de type adénocarcinome.

l'erlotinib, donné en première intention chez les porteurs de la mutation EGFR, contrôle mieux la maladie que la chimiothérapie classique.¹⁴

L'apparition de résistances en cours de traitement ou l'absence primaire de réponse aux thérapies ciblées contre l'EGFR ont poussé la recherche vers les voies de signalisation cytoplasmiques en aval de l'EGFR. Ainsi, dans la voie RAS/RAF/MAPK, on a identifié des mutations activatrices du K-RAS ou B-RAF dans respectivement 40 et 20% des carcinomes coliques et dans 40 et 2% des NSCLC. Elles confèrent une résistance de ces cancers aux traitements anti-EGFR.^{15,16} Ces deux mutations sont mutuellement exclusives, ce qui implique que la mutation B-RAF ne sera testée qu'en cas d'absence de mutation K-RAS.

Human epidermal growth factor receptor-2 (Her2/neu)

Le Her2/neu est surexprimé dans 20-25% des carcinomes mammaires.¹⁷ Il est associé au comportement agressif de ces cancers qui deviennent rapidement métastatiques et dont la survie globale est réduite. L'altération du Her2 peut être mise en évidence par la recherche d'une surexpression par immunohistochimie (IHC) ou en évaluant l'amplification de son gène par des techniques d'hybridation in situ (FISH) sur du tissu tumoral. Plusieurs médicaments ont été développés pour cibler Her2. Le premier d'entre eux est l'anticorps monoclonal trastuzumab (Herceptin). En association avec la chimiothérapie, cet anticorps améliore très nettement le devenir des patientes souffrant de cancer du sein Her2+, que ce soit aux stades localisés ou en situation métastatique.

Plus récemment, d'autres molécules ciblant Her2 ont démontré leur efficacité comme les anticorps monoclonaux pertuzumab, le TDM-1 (qui est une combinaison du trastuzumab avec une chimiothérapie) ou encore le lapatinib, un inhibiteur des tyrosines kinases agissant sur le versant intracellulaire du récepteur.

Une fraction des cancers gastriques exprime également Her2, rendant attractive l'utilisation du trastuzumab. En situation métastatique, l'étude de phase III ToGA a démontré un taux de réponses supérieur (47% vs 35%) et une survie médiane prolongée (13,8 mois vs 11,1 mois) pour les pa-

tients traités par la combinaison trastuzumab et chimiothérapie traditionnelle à base de 5-FU et cisplatine.¹⁸

CONCLUSION

La meilleure compréhension des voies de la carcinogénèse permet une classification moléculaire des cancers et le développement de thérapies ciblées. Aux marqueurs connus, surtout utiles dans le suivi thérapeutique des patients oncologiques sous traitement, s'ajoutent des nouveaux marqueurs qui révolutionnent la prise en charge du cancer. Le tandem tant recherché de «marqueur cible-traitement ciblé» est actuellement une réalité et ouvre la voie à une nouvelle ère de l'oncologie, celle des traitements personnalisés. De très nombreux nouveaux marqueurs, combinés avec des thérapies novatrices, vont voir le jour dans les prochaines années; elles vont permettre d'améliorer l'efficacité de la prise en charge (grâce à une meilleure sélection des médicaments en fonction des caractéristiques du patient et de la tumeur), de limiter la toxicité (en évitant des médicaments inutiles) et, de ce fait, pourraient contribuer à la limitation des coûts en cancérologie. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Les marqueurs utilisés en oncologie sont surtout des outils de suivi thérapeutique. Ils sont aussi parfois des facteurs pronostiques et/ou prédictifs
- Les avancées des connaissances dans le domaine de la carcinogénèse tumorale ouvrent la voie à la découverte de nouveaux biomarqueurs
- Le tandem «marqueur cible-traitement ciblé» inaugure l'ère des traitements personnalisés en oncologie



Adresse

Drs Apostolos Sarivalasis et Marie-Laure Amram
Pr Pierre-Yves Dietrich
Service d'oncologie
HUG, 1211 Genève 14
apostolos.sarivalasis@hcuge.ch
marie-laure.amram@hcuge.ch
pierre-yves.dietrich@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- 2 * Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- 3 ** Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162-200.
- 4 Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-9.
- 5 Zurawski VR, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: Relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988;42:677-80.
- 6 Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;80:14-8.
- 7 Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993;306:1030-4.
- 8 Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361:170-7.
- 9 * Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): A randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-63.
- 10 ** Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313-27.
- 11 Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718-27.
- 12 Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl. 4):S16-22.
- 13 Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:339-46.
- 14 ** Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
- 15 De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19: 508-15.
- 16 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11: 753-62.
- 17 * Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353: 1659-72.
- 18 * Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.

* à lire

** à lire absolument