

Effets indésirables des nouvelles thérapies du cancer du sein: quand faut-il réagir?

Dr NASSIM DRIS^a, Dre MAY-LUCIE MEYER^a, Dre CAMILA FLORES TORRES^a, Dre ELSA CURTIT^{a,b},
Dr JEAN-PHILIPPE ZURCHER^c, Dre ATHINA STRAVODIMOU^d et Dr KHALIL ZAMAN^d

Rev Med Suisse 2022; 18: 997-1001 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.782.997

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique contre le cancer du sein s'est passablement enrichi avec les inhibiteurs des voies de signalisation, l'immunothérapie, les inhibiteurs de PARP (polyADP-ribose polymérase), les inhibiteurs de tyrosine kinase et les chimiothérapies immunoconjuguées. De ce fait, la gamme d'effets indésirables potentiels s'est également élargie et diffère des habituelles chimiothérapies et hormonothérapies. En fonction de la substance administrée, les mêmes symptômes peuvent être anodins et traités symptomatiquement, ou alors être le signe d'alerte d'une potentielle complication sévère et nécessiter une réaction rapide. Nous discutons dans cet article du rôle thérapeutique et des quelques effets indésirables typiques de ces nouvelles thérapies.

Adverse effects of new breast cancer therapies: when to react?

In last years, the therapeutic arsenal against breast cancer increased considerably with the arrival of signaling pathway inhibitors, immunotherapy, PARP inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and antibody-drug conjugates. Consequently, the range of potential adverse events has also widened and differs from the usual chemotherapies and endocrine therapies. Depending on the administered therapy, the same symptoms can be harmless and treated symptomatically or the warning sign of a potential serious complication requiring a rapid action. We therefore discuss in this article the therapeutic role and some typical adverse events of these new therapies.

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières décennies, la recherche fondamentale et translationnelle a mis en évidence une multitude de différents mécanismes impliqués dans le développement des cancers du sein (CS) ou leur résistance aux traitements. Ces dernières années, nous avons pu constater l'arrivée de nouvelles thérapies contre les différents sous-types du CS. Pour les cancers hormonosensibles/HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) négatifs (deux tiers des CS) ainsi que HER2 positifs (15% des CS), la survie médiane des patientes souffrant d'un CS métastatique avoisine maintenant

les 5 ans. Concernant les CS triples négatifs (15% des CS), la médiane de survie a longtemps stagné vers 1,5 an, en l'absence de traitement ciblé. L'immunothérapie et les chimiothérapies immunoconjuguées commencent à changer cette situation (figure 1). Certaines thérapies ayant fait leurs preuves en situation métastatique sont également évaluées dans les stades précoces afin de prévenir la rechute dans les situations à haut risque. Au vu de l'utilisation croissante de ces nouvelles thérapies et du meilleur pronostic des patientes, le praticien est amené de plus en plus à rencontrer des patientes sous ces traitements. Dans cet article, nous décrivons l'intérêt thérapeutique et certains effets indésirables (EI) typiques liés à ces nouveaux régimes.

INHIBITEURS DE KINASES DÉPENDANTES DES CYCLINES 4/6

Le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib sont des thérapies orales, appelés inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines 4/6 (iCDK4/6), qui bloquent le cycle cellulaire incontrôlé tel qu'observé dans les cellules cancéreuses. En situation métastatique, leur association à l'hormonothérapie a montré une amélioration de la survie médiane sans progression (SSPm, pratiquement doublée) et de la survie globale médiane (SGm, gain de 7 à 12 mois) comparé au traitement endocrinien seul. Il s'agit de la plus grande avancée thérapeutique contre les cancers hormonosensibles depuis l'arrivée de l'hormonothérapie. De plus, chez les patientes non métastatiques à haut risque de rechute, l'abémaciclib semble réduire de 30% les risques de récurrences tumorales et métastatiques.

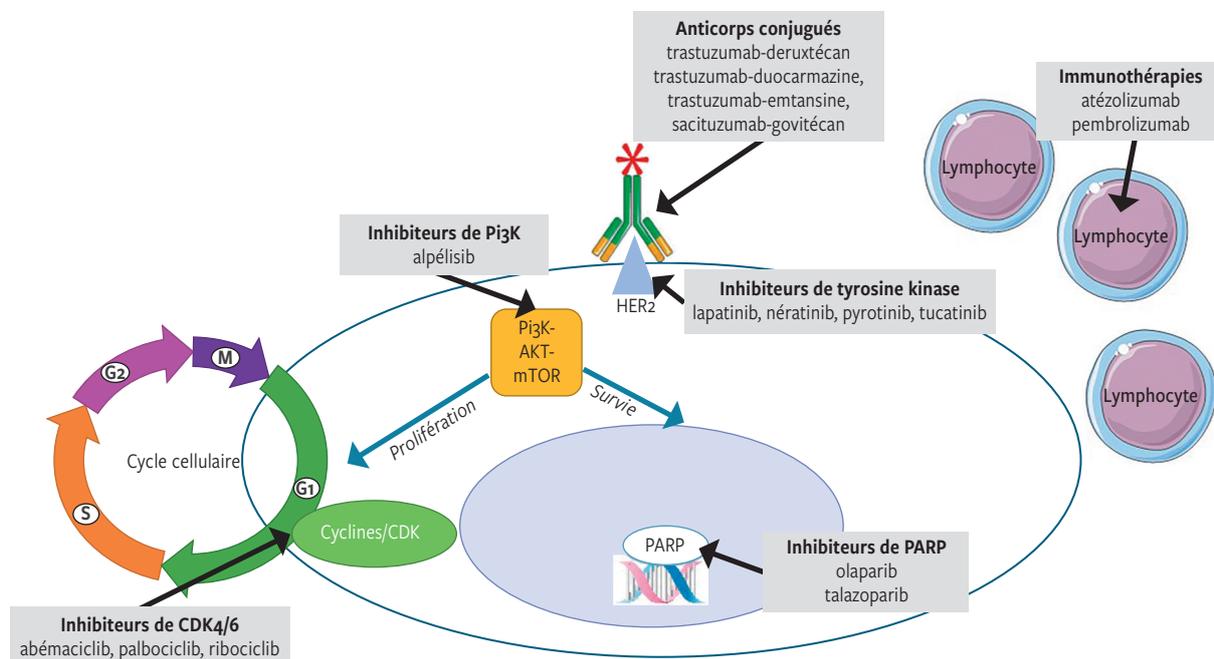
En situation métastatique, les trois substances présentent une efficacité similaire avec des différences en termes de profil de toxicité. Une surveillance clinique et biologique est recommandée toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis mensuellement (peut être espacée de manière individuelle par la suite). Les EI sont généralement réversibles, dose-dépendants et non cumulatifs.¹

La neutropénie est très fréquente, environ 80% pour le palbociclib et le ribociclib, et moins pour l'abémaciclib, d'où une administration 3 semaines sur 4 pour les deux premiers et en continu pour l'abémaciclib. Elle est rarement associée à des complications infectieuses (1-2%) et ne requiert pas l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques. L'anémie et la thrombopénie sont moins fréquemment observées (la macrocytose est typique).

^aService d'oncologie, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bUniversité de Franche-Comté, 1 rue Claude-Goudimel, 25000 Besançon, France ^cService d'oncologie, Ensemble hospitalier de la Côte, Chemin du Crêt, 1110 Morges, ^dCentre du sein, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
nassim.driss@chuv.ch | may-lucie.meyer@chuv.ch | camila.flores-torres@chuv.ch
elsa.curtit@chuv.ch | jean-philippe.zurcher@ehc.vd.ch | athina.stravodimou@chuv.ch
khalil.zaman@chuv.ch

FIG 1 Les différentes voies d'action des nouvelles thérapies du CS

CDK: kinases dépendantes des cyclines; CS: cancer du sein; PARP: poly-(ADP-ribose) polymérase; PI3K-AKT-mTOR: Phosphoinositide 3-Kinase-AKT-Mammalian Target of Rapamycin.



L'abémaciclib occasionne souvent des diarrhées avec parfois des douleurs abdominales et de la constipation. Sa prescription doit s'accompagner de recommandations hygiéno-diététiques et du lopéramide en réserve. Une élévation des transaminases est observée (10-15%) plutôt avec le ribociclib et l'abémaciclib.

Le ribociclib peut prolonger l'intervalle QTc (3-7%). Il n'est donc pas la substance de choix en présence d'un QTc long (> 450 ms), de troubles du rythme ou électrolytiques, de pathologie cardiaque non contrôlée ou de comédication allongeant le QTc (dont le tamoxifène). Un ECG doit être réalisé à l'instauration du traitement, à J15 et J29 du premier cycle.

Avec l'abémaciclib, une élévation (de 15 à 40%) de la créatinine peut être constatée par diminution de son excrétion, sans péjoration de la fonction glomérulaire.

Les iCDK4/6 peuvent favoriser les événements thromboemboliques, qui doivent être recherchés en cas de symptômes évocateurs.²

INHIBITEURS DE PHOSPHATIDYLIOSITOL-3-KINASE

L'alpélisib, un inhibiteur spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase alpha (PI3K α), bloque une voie de signalisation qui favorise la croissance tumorale malgré l'hormonothérapie. Son association à cette dernière améliore la SSPm des patientes présentant un CS métastatique hormonosensible avec une mutation du gène *PIK3CA* (5,7 vs 11,0 mois).

Les EI les plus fréquents comprennent l'hyperglycémie, les diarrhées, les nausées, l'anorexie, la perte pondérale, le rash

cutané et la fatigue. Il est prudent de limiter ce traitement aux patientes collaborantes et après un enseignement thérapeutique adapté.³

L'inhibition de la PI3K α induit fréquemment des hyperglycémies (65%), souvent dans les premières semaines. Parmi les antidiabétiques oraux, la metformine est le premier choix et devrait être instaurée précocement. Le recours à l'insuline n'est pas rare (18%). L'hyperglycémie se normalise presque toujours à l'arrêt de l'alpélisib. Cette question est traitée dans un précédent article publié dans la *Revue Médicale Suisse* (RMS).⁴

Les diarrhées peuvent habituellement être gérées par des mesures hygiéno-diététiques et du lopéramide. Un rash cutané est observé chez environ un tiers des patientes (10% de grade 3). Son incidence et son intensité peuvent être réduites par une prophylaxie d'antihistaminiques durant les premières semaines.

La gestion optimale des EI est d'autant plus importante que les patientes ayant nécessité une réduction de la dose à < 250 mg ont une SSP inférieure.³

IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie a montré un bénéfice spécifiquement contre les CS triples négatifs. Dans les stades avancés, des études randomisées ont évalué la combinaison de la chimiothérapie avec l'atézolizumab et le pembrolizumab, respectivement. Un gain significatif en termes de SSPm (Δ 2,5 et 4,1 mois) et SGm (Δ 7,5 et 6,9 mois) a été observé chez 40% des patientes dont la tumeur exprimait PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1). En situation non métastatique, l'ajout de ces

**IBRANCE + IA
EN 1^{RE} LIGNE
REMBOURSÉ PAR
LES CAISSES-
MALADIE!**

ENSEMBLE, ATTEINDRE DAVANTAGE

EN CAS DE CANCER DU SEIN AVANCÉ RH+/HER2-²

1^{re} ligne

2^e ligne

EN PRÉ-, PÉRI- ET POST-MÉNOPAUSE^{2,3,4}

IBRANCE® est indiqué pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2- chez des femmes post-ménopausées en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou, chez des femmes qui ont reçu un traitement endocrinien préalable, en association avec le fulvestrant. Chez les femmes pré-/péréménopausées en association avec un agoniste de la LHRH.²

IA = inhibiteur de l'aromatase ; **RH+/HER2-** = positif aux récepteurs hormonaux, négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; **LHRH** = *luteinising hormone-releasing hormone* ; **Csm** = cancer du sein métastatique ; **SSP** = survie sans progression

Références : 1. Vous trouverez des informations relatives à la liste des spécialités de l'Office fédéral de la santé publique et à la limitation sur www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Palbociclibum, mise à jour au 01.08.2021 **2.** Information professionnelle actuelle sur IBRANCE® (palbociclib), www.swissmedicinfo.ch. **3.** Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936. **4.** Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.

Les références sont disponibles sur demande.

IBRANCE® (palbociclib). **Indications:** traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux RH et négatif au HER2 chez des femmes post-ménopausées en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou, chez des femmes qui ont reçu un traitement endocrinien préalable, en association avec le fulvestrant; chez des femmes pré-/péréménopausées en association avec des analogues de la LHRH. **Posologie:** adultes: 125 mg une fois par jour (au cours d'un repas) pendant 21 jours, suivis d'une pause de sept jours. Posologie du létrozole, de l'anastrozole ou de l'exémestane selon l'information professionnelle; posologie du fulvestrant selon l'information professionnelle. Ajustement posologique en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. Aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère 75 mg une fois par jour selon le schéma 3/1. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Données insuffisantes chez les patients nécessitant une hémodialyse. Arrêt du traitement en cas de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire. **Contre-indications:** hypersensibilité au palbociclib ou aux excipients. **Mises en garde/précautions:** affections hématologiques (contrôle de l'hémogramme nécessaire), pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, infections, fertilité, médication concomitante allongeant l'intervalle QT, grossesse/allaitement, toxicité embryo-foetale. **Interactions:** inhibiteurs du CYP3A4, jus de pamplemousse, inducteurs du CYP3A4, millepertuis, substrats du CYP3A4. **Effets indésirables:** infections, neutropénie (fréquents fébrile), leucopénie, anémie, thrombopénie, appétit diminué, dysgueusie, vision trouble, augmentation de la sécrétion lacrymale, sécheresse oculaire, épistaxis, pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, nausée, stomatite, diarrhée, vomissement, ALAT ou ASAT augmentée, alopecie, rash, sécheresse cutanée, fatigue, asthénie, fièvre, entre autres. **Présentation:** 75 mg, 100 mg et 125 mg; 21 capsules de gélatine dure. Catégorie de vente: A. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle du médicament sous www.swissmedicinfo.ch. (V016)

mêmes substances à la chimiothérapie préopératoire a montré une amélioration significative du taux de réponses pathologiques complètes (Δ 13,6 à 16,5%), voire de la survie sans rechute, indépendamment de l'expression de PD-L1.

L'immunothérapie présente un large spectre d'EI potentiels surtout de type autoimmun, peu prévisibles et pouvant apparaître plus ou moins tôt, parfois à distance de la fin du traitement: dysthyroïdie (hypothyroïdie/hyperthyroïdie), éruption cutanée, insuffisance surrénalienne, pneumonite, colite, hypophysite, hépatite, néphrite, diabète de type 1, neuropathie, encéphalopathie ou myocardite (**tableau 1**). Une attention particulière est nécessaire dans le suivi de ces patientes afin de ne pas rater des symptômes d'alerte pouvant paraître initialement anodins, fatigue, maux de tête, éruptions cutanées, symptômes respiratoires, diarrhées, troubles/douleurs oculaires ou des symptômes musculosquelettiques. Les électrolytes, la glycémie ainsi que les fonctions hépatique, rénale et thyroïdienne doivent être régulièrement évalués.

La détection précoce et une prise en charge rapide et adéquate des EI sont essentielles pour réduire leur gravité, prévenir des séquelles ou l'arrêt injustifié du traitement. Une synthèse avait été publiée précédemment dans la RMS⁵ et des guidelines des sociétés européennes et américaines d'oncologie sont régulièrement mises à jour.⁶

INHIBITEURS DE PARP

Environ 2% des patientes atteintes d'un CS (8% pour les CS triples négatifs) présentent un variant pathogène des gènes *BRCA1* (*Breast Cancer 1*) ou *BRCA2* qui induit un déficit dans la réparation de l'ADN.⁷ Chez ces patientes, les inhibiteurs de PARP (iPARP), bloquant une voie alterne de réparation de l'ADN, induisent une apoptose des cellules cancéreuses.⁸

Deux iPARP, l'olaparib et le talazoparib, ont démontré leur supériorité à la chimiothérapie en termes de SSPm (gain de 3 mois), de réponse objective (plus que doublée) et de tolérance chez des patientes métastatiques. Chez celles non métastatiques à haut risque de rechute, l'administration d'olaparib pendant un an réduit le risque de rechute de 37% et celui de mortalité de 32%.

Les EI les plus fréquents sont les troubles émétiques (50%), la fatigue (50%), l'hématotoxicité et les céphalées (20%). En

cas d'EI importants, le traitement est interrompu jusqu'à récupération, puis repris à un palier inférieur.

La formule sanguine doit être vérifiée au moins mensuellement. L'anémie est fréquente (23-53%; sévère 9-40%), elle peut se péjorer assez rapidement et il est utile alors de la reconstruire hebdomadairement. On peut aussi observer une neutropénie (16-35%; sévère 5-20%) ou une thrombopénie (jusqu'à 27%; sévère 15%). Concernant les nausées, généralement modérées, elles peuvent être traitées, par exemple, par métoclopramide.

INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (iTK) sont des traitements oraux, utilisés pour les CS HER2 positifs. Le lapatinib a été le premier enregistré en association avec la chimiothérapie. D'autres iTK plus efficaces ont été développés depuis lors. Le nératinib est enregistré dans le traitement adjuvant des patientes avec un cancer HER2 positif et hormonosensible, à haut risque de rechute. Plus récemment, le tucatinib et le pyrotinib ont montré des résultats encore plus impressionnants. L'ajout du tucatinib associé à la combinaison trastuzumab-capécitabine a montré une prolongation de la SGm, notamment chez les patientes avec des métastases cérébrales (Δ 6 mois).

Les EI les plus fréquents sont les diarrhées et les troubles digestifs, l'hépatotoxicité et l'augmentation du risque de syndrome palmoplantaire. Pour les diarrhées, pouvant être parfois sévères, des hypothèses inflammatoires, sécrétoires ou de malabsorption ont été évoquées.

Le nératinib est plus sujet à induire cet EI et différentes stratégies ont été développées: débiter d'emblée du loperamide prophylactique jusqu'à la dose maximale de 16 mg/jour; le budésônide et le colestipol peuvent aussi être utiles. L'instauration à demi-dose, suivie d'une augmentation hebdomadaire de la dose, s'est avérée particulièrement efficace pour prévenir les diarrhées sévères.⁹

Pour le syndrome palmoplantaire, l'application topique fréquente de crème à base d'urée et l'évitement de frottements peuvent être utiles.

CHIMIOTHÉRAPIES IMMUNOCONJUGUÉES

Les chimiothérapies immunoconjuguées représentent une révolution technologique. L'agent cytotoxique est lié à un anticorps permettant de le livrer directement aux cellules cancéreuses. L'association trastuzumab-emtansine (T-DM1) avait montré, en 2013, une amélioration de la survie, comparée au standard d'antan dans les cancers HER2 positifs. Elle a été également enregistrée comme traitement adjuvant pour les patientes présentant un CS non métastatique avec un risque de rechute plus élevé.

Deux nouvelles associations anti-HER2, trastuzumab-deruxécán (T-DXd) et trastuzumab-duocarmazine (SYD-985), ont démontré leur efficacité chez des patientes multiprétraitées.

TABLEAU 1

Incidence des effets indésirables immuns

Dans les principales études randomisées d'immunothérapie dans le cancer du sein. Eli: effets indésirables immuns; G3: Grade 3.

Étude	Stade	Tout Eli	Eli \geq G3
IMpassion 130	Métastatique	58%	8%
IMpassion 131	Métastatique	46,7%	3%
Keynote 355	Métastatique	26%	5%
Keynote 522	Locorégionale	38,9%	12,9%
IMpassion 031	Locorégionale	70%	15%
Neo TRIPaPDL1	Locorégionale	14,5%	2,9%

Le T-DXd a même montré une supériorité majeure comparé au T-DM1 avec une SSPm passant de 6 à 25 mois. Le sacituzumab-govitécan, dont l'anticorps vise Trop-2 (Trophoblast Cell Surface Antigen 2), prolonge la survie médiane de 6,7 à 12,1 mois comparé à une chimiothérapie standard chez des patientes avec CS triple négatif métastatique.

Ces chimiothérapies immunoconjuguées diffèrent entre elles notamment par leurs cibles, ainsi que le type, la charge et le mode de libération de leur cytotoxique. Cela influence leur efficacité, mais également leur profil de toxicité. La toxicité limitante du T-DM1 est typiquement la thrombopénie et l'hépatotoxicité. Le T-DXd occasionne une hématotoxicité, des troubles digestifs et parfois une alopecie. Son effet le plus craint est la pneumopathie inflammatoire (10,5%), pouvant être fatale si pas gérée à temps. Tout symptôme respiratoire nouveau doit donc être investigué sans délai.¹⁰ L'arrêt précoce du traitement et l'instauration d'une corticothérapie sont généralement efficaces.

Pour le SYD-985, l'EI principal est la toxicité oculaire (78,1%), avec des conjonctivites, kératites et sécheresse. Une toxicité pulmonaire a également été rapportée chez 7,6% des patientes. Le sacituzumab-govitécan, quant à lui, induit plutôt une hématotoxicité, des diarrhées, des troubles émétiques, de la fatigue et de l'alopecie.¹⁰

CONCLUSION

Les nouvelles thérapies contre le CS améliorent significativement le pronostic des patientes présentant un CS métasta-

tique et de stade précoce. Étant donné leurs mécanismes d'action, leur profil d'EI est différent des chimiothérapies et traitements endocriniens utilisés jusque-là. La prévention et la gestion adéquates de ces EI permettent de mieux préserver la qualité de vie des patientes, réduire le risque de complications, mais également améliorer l'observance thérapeutique et donc l'efficacité antitumorale. Une attention particulière doit être prêtée en cas d'introduction d'autres substances en raison des risques d'interactions.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Un nombre croissant de thérapies ciblées sont désormais utilisées en routine pour traiter les patientes souffrant de cancers du sein
- Ces traitements sont sujets à des interactions médicamenteuses qui doivent être attentivement vérifiées
- Ces nouvelles thérapies induisent des effets adverses qui sont distincts dans leur physiopathologie comme dans leur prise en charge
- Certains effets adverses sont fréquents et sans gravité alors que d'autres peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient
- Une prise en charge optimale et rapide des EI est nécessaire pour assurer la sécurité du patient et il ne faut pas hésiter à recourir à un avis spécialisé

1 **Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist* 2017;22:1039-48. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0142.

2 Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Differences in Toxicity Profiles and Impact on Agent Choice. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021;21:283-98. DOI: 10.1080/14737140.2021.1852934.

3 **Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E,

et al. Alpelisib plus Fulvestrant in PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer after a CDK4/6 Inhibitor (BYLieve): One Cohort of a Phase 2, Multicentre, Open-Label, Non-Comparative Study. *Lancet Oncol* 2021;22:489-98. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6.

4 Zordan A, Kosinski C, Zaman K, Wojtuszczyk A. Diabète secondaire aux nouvelles thérapies ciblées contre le cancer. *Rev Med Suisse* 2021;17:1067-71. DOI: 10.53738/REVMED.2021.17.741.1067.

5 **Moura B, Homicsko K, Berthod G, et al. Nouvelles immunothérapies du mélanome : mécanismes d'action,

efficacité et prise en charge des toxicités. *Rev Med Suisse* 2015;11:1108-14.

6 Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073-126. DOI: 10.1200/jco.21.01440.

7 Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:440-51. DOI: 10.1056/NEJMoa2005936.

8 Lopez VA, Stravodimou A, Unger S, Perey L, Zaman K. Mutations de BRCA1/2 :

d'Angelina Jolie à la thérapie. *Rev Med Suisse* 2016;12:973-77.

9 Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, et al. Improved Tolerability of Neratinib in Patients with HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer: The CONTROL Trial. *Ann Oncol* 2020;31:1223-30. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.012.

10 **Tarantino P, Modi S, Tolanev SM, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Anti-ERBB2 Antibody-Drug Conjugates: A Review. *JAMA Oncol* 2021;7:1873-81. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3595.

* à lire

** à lire absolument