

Une révolution dans l'approche du cancer du sein basée sur les progrès de la biologie moléculaire

Ahmad Awada¹ and Martine Piccart¹.

(1) Department of Medicine, Medical Oncology Clinic, Jules Bordet Institute, Brussels, Belgium

✉ Corresponding author: Ahmad Awada, MD, Head of Medical Oncology Clinic, Jules Bordet Institute, University Libre of Brussels, Brussels, Belgium; Email: ahmad.awada@bordet.be

>> The management of breast cancer has known a major improvement in the last decade. This is made possible through the advances in molecular biology leading to a better understanding of the breast cancer pathophysiology, creating new targets for treatment and individualizing the patient's approach. Fields of improvements are detailed by Dr Ahmad Awada & Dr Martine Piccart from Jules Bordet Institute, Brussels.

Les cliniciens savent depuis toujours que le cancer du sein est une maladie très hétérogène, son pronostic est hasardeux et son évolution est jusqu'à un certain niveau imprévisible.

Des progrès ont été réalisés dans la prise en charge de cette maladie mais malheureusement, ces progrès ont été lents.

On connaît peu sur l'origine de cette maladie au moins dans sa forme non-héréditaire. Des virus et des facteurs environnementaux et hormonaux ont été impliqués ainsi que des modifications épigénétiques.

Moins de 50% des cancers du sein héréditaires ont été élucidés par la découverte d'une mutation soit au niveau du gène BRCA1 ou BRCA2 et ont amené à des approches préventives (mastectomie bilatérale, ovariectomie) ou diagnostiques (RMN des seins). Au niveau chirurgical, la tumorectomie a remplacé, quand c'est possible, la mastectomie et la technique du ganglion sentinelle a remplacé dans des conditions précises l'évidement axillaire avec sa morbidité physique et fonctionnelle. Finalement, la radiothérapie a fait aussi des progrès avec comme conséquence une diminution de la cardiotoxicité.

Les progrès récents en biotechnologie ont eu comme conséquence une avancée tangible dans la compréhension de la biologie moléculaire de cette maladie complexe. Des progrès en biostatistique et bioinformatique ont permis d'intégrer des milliers d'informations en relation avec des modifications géniques et protéiques au sein de la tumeur.

Ces progrès sont à la base de la découverte de cibles pour des thérapies biologiques non chimiothérapeutiques. Au-delà de l'histologie classique, la biologie moléculaire commence à mieux définir le pronostic de quelques groupes de patientes et prochainement, espérons-le un progrès dans la prédiction de la réponse ou encore mieux la résistance à un traitement prescrit. Le but de ces avancées est l'individualisation des traitements avec l'espoir d'avoir une meilleure efficacité dans la prise en charge des malades, d'éviter des effets secondaires inutiles

et finalement d'améliorer le coût/bénéfice des traitements anticancéreux.

Au niveau pronostic, les facteurs historiques classiques restent d'actualité. La taille, le grade, le nombre de ganglions envahis gardent une valeur pronostique importante mais imparfaite. L'analyse des milliers de gènes dans une tumeur est à la base de la découverte de signatures dites géniques de bon ou de mauvais pronostics. Ces signatures sont en cours d'évaluation pour leur utilité clinique dans des études à grande échelle. Le grade 2 histologique s'est avéré génétiquement être soit un grade 1 ou un grade 3 et non une entité à part. Cela conduira sans aucun doute à une meilleure définition du risque chez la patiente atteinte d'un cancer du sein.

Les gènes impliqués dans la prolifération cellulaire ont émergé comme étant à la base des signatures géniques de mauvais pronostic. Les patientes qui portent ces tumeurs bénéficieront probablement le plus de la chimiothérapie cytotoxique et de schémas thérapeutiques avec intensification de la dose. Les études cliniques sont en cours dans ce domaine.

Les récepteurs hormonaux ont été considérés pendant longtemps comme des facteurs pronostiques. La méta-analyse avec un suivi de 15 ans a permis de constater que leur valeur pronostique est limitée : ces cancers avec récepteurs hormonaux négatifs récidivent surtout tôt après le diagnostic tandis ceux avec récepteurs hormonaux positifs récidivent plus tard, de sorte que les probabilités de survie ne diffèrent pas fondamentalement à 10-15 ans après le diagnostic. L'implication thérapeutique de cette constatation est qu'il est probablement important de continuer l'hormonothérapie au-delà de 5 ans et que les tumeurs récepteurs hormonaux négatifs nécessitent un traitement le plus efficace possible immédiatement après le diagnostic.

Le gène HER-2/neu a émergé comme un facteur de mauvais pronostic et surtout comme un facteur prédictif de réponse à l'anticorps monoclonal appelé trastuzumab. Son efficacité en monothérapie et surtout en combinaison

avec la chimiothérapie a été bien documentée tant en situation métastatique qu'adjuvante, avec une excellente tolérance à part la dysfonction myocardique qui reste peu fréquente et est observée surtout quand le trastuzumab est associé avec les anthracyclines.

Un progrès important de la biologie moléculaire a été la classification des cancers du sein en au moins quatre groupes de tumeurs distinctes : le groupe des tumeurs exprimant le récepteur, HER-2/neu, le groupe des tumeurs «triple négatif » avec absence d'expression des récepteurs hormonaux et du récepteur neu, le groupe « luminal A » avec une forte expression des récepteurs hormonaux (et probablement une bonne réponse au traitement hormonal) et sans autres facteurs d'agressivité tumorale et finalement le groupe « luminal B » dont la sensibilité aux traitements hormonaux est imparfaite et qui présente souvent d'autres facteurs de risque (tel qu'une prolifération importante). L'implication clinique de cette subdivision est qu'il est essentiel que les patients de chaque groupe soient englobés dans des études cliniques séparées comportant les thérapies les plus adaptées à la carcinogénèse de leurs tumeurs.

Les anthracyclines, les taxanes, les agents alkylants, les antimétabolites sont à la base de la chimiothérapie anticancéreuse du cancer du sein. Les antioestrogènes et les inhibiteurs d'aromatase sont la base du traitement hormonal et finalement le trastuzumab est le premier traitement anti HER-2/neu.

Plus récemment, des nouvelles formulations de taxanes (par exemple l'abraxane), des antimicrotubules actifs en cas de résistance aux taxanes (ex. ixabepilone) et une nouvelle génération d'antimicrotubules (ex. E7389, un analogue de l'halochondrine B) ont vu le jour.

Au-delà du trastuzumab, le lapatinib, administré oralement est apparu actif dans les tumeurs HER-2-/neu prétraitées ou non par trastuzumab et il a l'avantage de passer la barrière hémato-encéphalique et de prévenir ou traiter les métastases cérébrales dont l'incidence est de 30 à 40 % dans ce groupe de patientes avec tumeurs surexprimant HER-2/neu.

Au niveau de la thérapie hormonale, il n'y a pas eu de percées thérapeutiques récentes. Des inhibiteurs d'enzymes appelés sulfatases impliqués dans le métabolisme des oestrogènes sont en cours d'investigation et pourraient représenter une nouvelle «famille » d'agents hormonaux.

La pharmacogénétique, par l'analyse des variants de cytochromes a permis de subdiviser les patientes traitées par tamoxifène en situation adjuvante en bons et mauvais métaboliseurs du tamoxifène.

Les bons métaboliseurs avaient un meilleur pronostic mais avaient aussi plus de bouffées de chaleur et un risque majoré d'arrêt du traitement. Les médicaments interférant

avec le métabolisme du tamoxifène en dérivés actifs comme quelques psychotropes sont à proscrire.

Il n'y a pas pour le moment de médicaments qui ont montré clairement une bonne activité dans les tumeurs « triple négative » ou « basal-like ». Les antiangiogénèses (ex. bevacizumab), les anti-EGFR (ex. cetuximab), les dérivés du platine, les inhibiteurs de la topoisomérase et les inhibiteurs de l'enzyme PARP (molécule impliqués dans la réparation de l'ADN) sont en cours d'investigation particulièrement dans ce groupe de tumeurs.

Un nombre considérable de nouvelles thérapies ciblées sont en cours d'investigation dans le cancer du sein. Citons à titre d'exemple, les inhibiteurs de l'IGF(R) et les anti Ras/Raf/MAPKPi3K/Akt. Les premiers résultats des vaccins anti HER-2/neu sont prometteurs.

En conclusion, l'approche du cancer du sein connaît une évolution remarquable basée sur les progrès de la biologie moléculaire. Les tumeurs sont mieux classifiées, le pronostic est mieux défini et des thérapies biologiques ont vu le jour. Il est urgent de rapidement valider les outils moléculaires diagnostiques et pronostiques afin de les implémenter en pratique clinique. De plus, il est heureux de constater l'apparition de thérapies moins empiriques qui portent en elles l'espoir de mieux individualiser les traitements et d'améliorer l'index thérapeutique.