

Les thérapies ciblées en oncologie mammaire

Breast cancer and tailored therapies

F. Dalenc^{*,**}, D. Kanoun^{*}, M. Ung^{*}

Le cancer du sein se caractérisant, dans près de 80 % des cas, par une hormonodépendance responsable de la croissance des cellules tumorales, tant à la phase précoce que métastatique, il fut pendant plus de 30 ans le premier exemple de cancer faisant l'objet d'une thérapie ciblée (par hormonothérapie). En 1982 est isolé l'oncogène HER2, dont on démontrera ensuite l'amplification dans certains cancers du sein et le rôle majeur dans l'oncogénèse : une deuxième voie oncogénique addictive, véritable tendon d'Achille de ce cancer, est née ! Il faudra ensuite attendre 20 ans pour que démarrent les premiers essais thérapeutiques avec un anticorps anti-HER2. Actuellement, pour une médecine personnalisée, il est indispensable de connaître le statut des récepteurs hormonaux (RH) mais aussi de HER2. Au-delà de cette classification, qui définit 3 grands sous-types de cancer du sein (RH+/HER2-, HER2+ et RH-/HER2- [dit "triple-négatif"]), les récents progrès dans le domaine de la biologie moléculaire ont mis en évidence une hétérogénéité à l'intérieur de ces 3 sous-types. Certaines des anomalies moléculaires identifiées constituent des cibles thérapeutiques nouvelles ou potentielles. Dans cet article, nous faisons le point sur les thérapies ciblées qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en oncologie mammaire, et abordons les perspectives de médecine de précision, issues des progrès techniques permettant d'obtenir des renseignements toujours plus précis concernant les anomalies biologiques des cellules tumorales, mais aussi de leur environnement.

Les thérapies ciblées des cancers du sein RH+/HER2-

Si l'hormonothérapie (HT) représente la pierre angulaire de leur traitement, il apparaît inéluctablement, au moins au stade métastatique, une résistance secondaire. L'identification de méca-

nismes biologiques impliqués dans la résistance à l'HT a permis de développer, ces dernières années, de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant des récepteurs aux facteurs de croissance et surtout différentes protéines des voies de signalisation intracellulaire, ainsi que des protéines du cycle cellulaire (tous interagissant avec les voies du récepteur aux estrogènes [RE]) dans le but de retarder la survenue d'une hormonorésistance ou de vaincre les phénomènes de résistance. Actuellement, l'impact des thérapies ciblées, associées à une HT, en termes de prolongement de la survie sans progression (SSP) se compte en mois, que ce soit avec un inhibiteur de mTOR1 (1, 2) ou avec un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4/6 (3-5).

Ciblage de la voie PI3K/AKT/mTOR (figure 1)

Cette voie est l'une des plus fréquemment altérées dans les cancers du sein RH+/HER2- (6), avec des mutations, des amplifications, des surexpressions ou encore des délétions affectant certains des acteurs de la voie (par exemple, mutations activatrices de la sous-unité catalytique de PI3KCA ou d'AKT, pertes d'expression des régulateurs négatifs tels que PTEN, etc.). L'activation souvent aberrante de cette voie jouant un rôle majeur dans les mécanismes de résistance à l'HT, il n'est pas étonnant qu'elle constitue une cible privilégiée pour le traitement des cancers du sein RH+/HER2-.

La rapamycine et ses analogues, inhibiteurs de mTOR1, ont été les premières molécules à être développées en clinique. Si un essai de phase III ayant testé le létrozole avec ou sans temsirolimus n'a pas été positif en termes d'allongement de la SSP, d'autres essais confirment l'intérêt d'associer l'évérolimus à une HT, dont les études BOLERO-2, TAMRAD et, plus récemment, PrECOG0102, présentée lors du Congrès de San Antonio 2016.

© La Lettre du Sénologue 2017;76:14-20.

* Département d'oncologie médicale, institut Claudius-Regaud, IUCT-O, Toulouse.

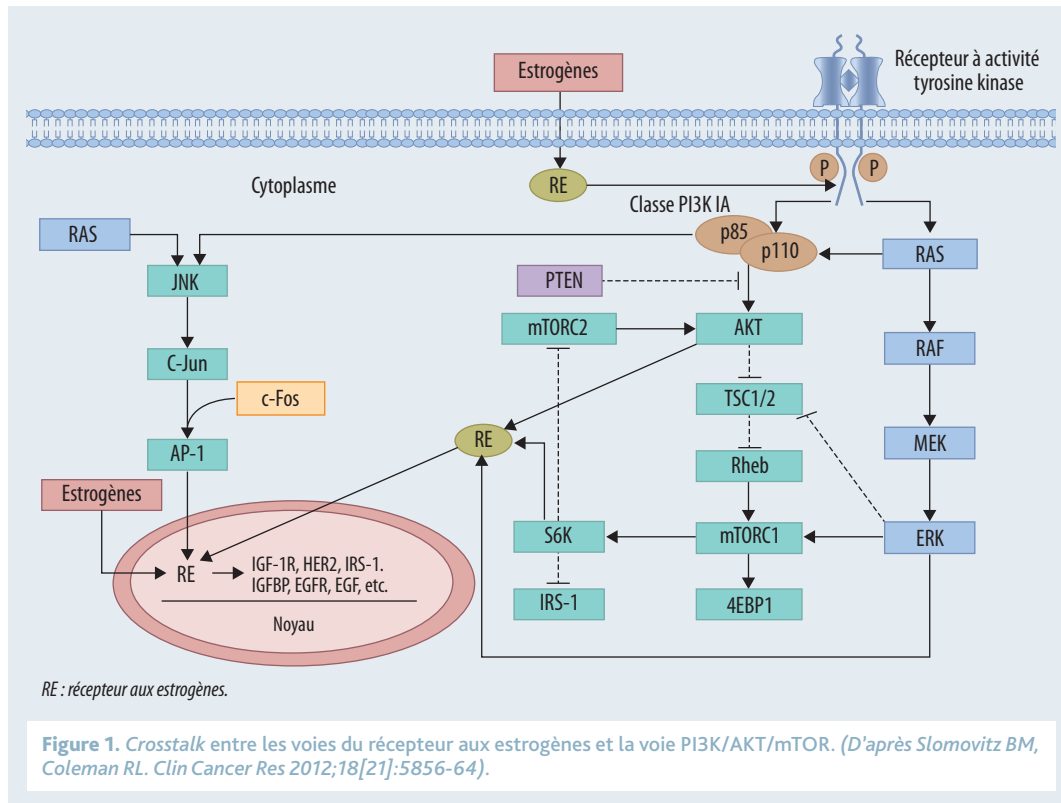
** Inserm U1037, CRCT, Toulouse.

Points forts⁺⁺

- » Deux voies oncogéniques addictives sont la cible de thérapies en matière de cancer du sein depuis plusieurs décennies : la voie du récepteur des estrogènes et celle de HER2.
- » La voie PI3K/AKT/mTOR est hyperactive pour diverses raisons dans plus d'un tiers des cancers du sein RH+/HER2- et contribue à l'hormonorésistance, aboutissant à l'association d'inhibiteurs de la voie à une hormonothérapie.
- » Les dysfonctionnements de la voie des kinases dépendantes des cyclines contribuent à l'hormonorésistance, conduisant à l'association d'un inhibiteur de CDK 4/6 avec une hormonothérapie.
- » De nombreuses anomalies moléculaires présentes au niveau des cellules tumorales mais aussi de leur environnement, et parfois acquises, expliquant l'importante hétérogénéité des cancers du sein, sont potentiellement la cible des traitements de demain.

Mots-clés

Cancers du sein
Hormonodépendance
Voie HER2
Cycle cellulaire
PI3K/AKT/mTOR



Highlights

- » The estrogen-receptor and the HER2 pathways are the two addictive and oncogenic pathways, targeted by therapies since several years.
- » In more 1/3 of HR+/HER2 neg breast cancer, the hyperactivation of the PI3K/AKT/mTOR pathway contribute to hormone-resistance leading to a combination of hormone-therapy and an inhibitor of this pathway.
- » The combination of an endocrine therapy plus an inhibitor of a cyclin dependant ok kinase (cdk 4/6) is essential in HR+/HER2- breast cancer.
- » Several molecular anomalies, sometimes acquired, and the diversity of the micro-environment explain the heterogeneity of breast cancer and are potential target of tomorrow's therapies.

L'essai de phase III BOLERO-2, conduit chez des patientes ayant un cancer du sein RH+/HER2- réfractaire à un antiaromatase non stéroïdien, a atteint son objectif en termes d'allongement de la SSP, ce qui a conduit à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Au total, 724 patientes ont été randomisées (2:1) entre exémostane + évérolimus et exémostane + placebo. Au prix d'une toxicité bien connue à présent – les effets indésirables de grade 3-4 les plus souvent rapportés sont une mucite, une anémie, une dyspnée, une hyperglycémie et une asthénie –, l'évérolimus augmente la SSP, que ce soit selon l'appréciation locale des investigateurs (7,4 versus 3,2 mois ; HR = 0,43 ; p < 0,001) ou selon celle issue d'une relecture centrale (11 versus 4,1 mois ; HR = 0,36 ; p < 0,001) [1]. Cette étude va dans le sens des données de la phase II TAMRAD, portant sur la potentialisation du tamoxifène par l'évérolimus en phase métastatique, en termes de bénéfice clinique (2). Cela est particulièrement vrai lorsque

la tumeur a témoigné d'une hormonosensibilité initiale et qu'un des mécanismes de résistance tumorale à l'HT est apparu : la phosphorylation directe du RE par un substrat du complexe mTOR (la S6 kinase 1) qui l'active de façon indépendante à la présence d'estradiol. Des inhibiteurs pan-PI3K (inhibant la sous-unité activatrice des isoformes α et β), tels que le buparlisib et le pictilisib, ont été associés à une HT, montrant des résultats mitigés. I.E. Krop et al. (7) ont publié les résultats d'un essai randomisé associant le fulvestrant au pictilisib ou au placebo chez des patientes ménopausées, ayant un cancer du sein résistant à un antiaromatase. Ainsi, 168 patientes ont d'abord été randomisées (1:1), avec une stratification selon notamment le statut PI3KCA (présence ou non d'une mutation activatrice) au niveau de la tumeur primitive. Puis, 61 patientes présentant une tumeur primitive mutée pour PI3KCA ont été randomisées (2:1). Aucune différence significative n'apparaît, quel que soit le sous-groupe considéré en termes de SSP.

Keywords

Breast cancers
Hormonal dependence
HER2 pathway
Cellular cycle
PI3K/AKT/m-TOR pathway

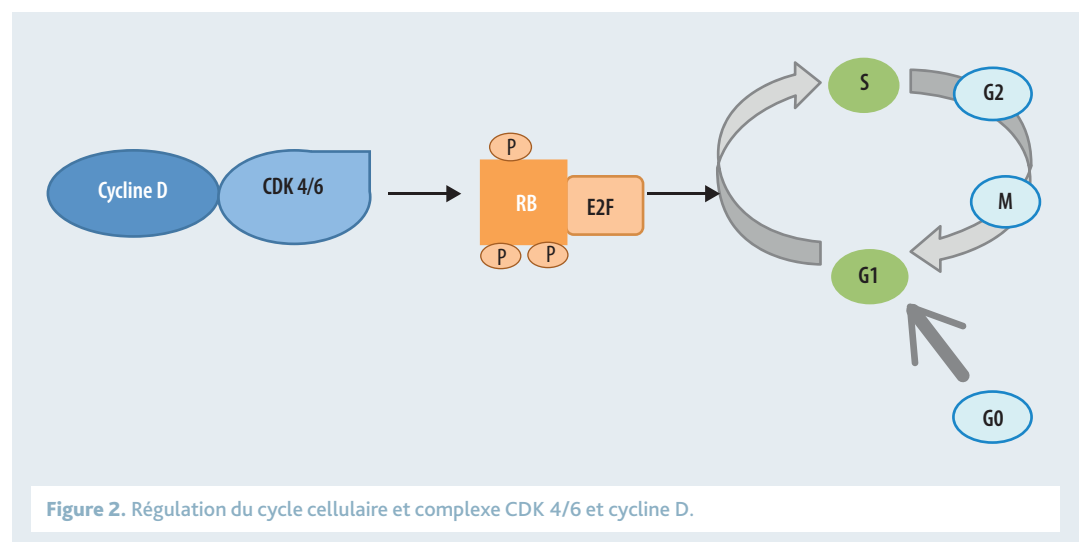
Deux raisons peuvent expliquer cet échec :

- pharmacologique, car peu de patientes ont reçu la dose théorique du fait de l'importante toxicité du pictilisib (29 % ont présenté des effets indésirables de grade 3-4 tels que rashes cutanés, diarrhée, asthénie, hyperglycémie) ;
- stratégique, car la mutation PI3KCA aurait aussi sûrement dû être recherchée au niveau d'une métastase, voire de l'ADN tumoral circulant (ADNtc). Lors du Congrès de San Antonio de 2015, les résultats de l'étude BELLE-2, qui randomisait 1100 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique en progression sous antiaromatase entre fulvestrant + placebo et buparlisib, ont été rapportés (8). L'étude est modestement positive, avec un allongement de la SSP de 1,9 mois puisqu'elle passe de 5 à 6,9 mois (HR = 0,78 ; $p < 0,001$), mais au prix d'une toxicité là aussi assez sévère (avec, en particulier, des troubles psychiatriques fréquents et importants). Toutefois, le résultat le plus intéressant est l'analyse des mutations de PI3KCA à partir de l'ADNtc. Initialement, les patientes étaient stratifiées sur la notion "d'activation de la voie PI3K", définie par l'existence sur le tissu tumoral archivé d'une mutation et/ou par la perte de PTEN. Aucune différence d'efficacité n'a été observée. De manière remarquable, l'ADNtc a pu être analysé, au moment de l'inclusion, chez une moitié représentative des patientes. L'impact devient spectaculaire, permettant de relancer l'intérêt pour le buparlisib : en l'absence de mutation circulante, aucun bénéfice n'est noté ; en présence d'une mutation circulante, celle-ci s'avère être un facteur prédictif négatif pour le fulvestrant (SSP de 3,2 mois) et fortement positif pour le buparlisib (SSP de 7,0 mois ; HR = 0,56 ; $p < 0,001$). Nul doute

que le modèle BELLE-2 fera école : dans les années à venir, la caractérisation biologique de la maladie circulante pour guider les choix thérapeutiques sera très certainement indispensable. Afin de s'affranchir de la toxicité de ces premiers inhibiteurs de PI3K, d'autres, plus sélectifs (de l'isoforme α), font déjà l'objet d'essais cliniques. De plus, des inhibiteurs de mTOR de deuxième génération, qui bloquent certains des mécanismes de résistance identifiés à l'évérolimus, sont en développement, de même que des inhibiteurs d'AKT.

Ciblage des CDK 4/6 (figure 2)

Les données du Cancer Genome Atlas (TCGA) ont rapporté que l'amplification de *CCDN1* est fréquente dans les cancers du sein, puisqu'elle survient dans respectivement 29 et 58 % des cancers luminaux A et B, et qu'un gain de *CDK4* est également retrouvé dans 25 % des cancers du sein RH+ (6). De plus, la résistance à l'HT étant associée, dans des études précliniques, à une surexpression de la cycline D1 et à la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb), les inhibiteurs de CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib et amébacliclib) ont été développés, et associés à une HT dans les cas de cancer du sein métastatique RH+. Les CDK sont des enzymes de régulation pour la progression du cycle cellulaire. Les CDK 4/6 contrôlent le passage de la phase G1 à la phase S, et leur activité est sous la dépendance de leur association avec les cyclines D. Le complexe CDK 4/6-cycline D conduit à la phosphorylation et, donc, à l'inactivation de la protéine du Rb suppresseur de tumeur.



Dans l'étude de phase III PALOMA-3, 521 patientes (ménopausées ou non), dont la maladie progressait sous HT, ont été randomisées (2:1) entre fulvestrant + palbociclib et fulvestrant + placebo. L'étude est largement positive en ce qui concerne son objectif primaire, avec un quasi-doublement de la SSP, qui passe de 4,6 à 9,5 mois (HR = 0,46 ; $p < 0,0001$) au prix de toxicités très acceptables (3). Plus récemment, les résultats de l'essai de phase III PALOMA-2 ont été publiés. Cette étude comparait, chez 666 patientes ménopausées, en première ligne métastatique non réfractaire à une HT (de stade IV d'emblée ou en rechute plus de 12 mois après l'arrêt d'une HT adjuvante), l'association létrozole + placebo à létrozole + palbociclib (4). L'addition de l'inhibiteur de CDK 4/6 au létrozole double là aussi la SSP, qui passe de 14,5 à 24,8 mois (HR = 0,58 ; $p < 0,0001$). Ce bénéfice existe quel que soit le sous-groupe de patientes considéré. L'effet indésirable le plus fréquent est une neutropénie de grade 3-4 chez 66 % des patientes, mais rarement compliquée de fièvre (1,8 %). Le palbociclib va obtenir une AMM en France, attendue pour fin 2017. L'étude MONALEESA-2, conduite avec le ribociclib dans une population de patientes très proches, apporte des résultats similaires (5). Une étude est en cours, toujours en situation de maladie non réfractaire à une HT, mais spécifiquement dans une population de femmes non ménopausées (MONALEESA-7).

Ciblage des formes mutées de RE α

Ces dernières années, la possibilité de séquencer les tumeurs par la technique du NGS (*Next Generation Sequencing*) a permis d'identifier des mutations activatrices d'ESR1 (gène codant pour le RE α), apparaissant quasi exclusivement chez des patientes traitées par antiaromatase. Ces mutations sont exceptionnellement détectables au niveau des tumeurs primitives et constituent l'un des mécanismes de résistance secondaire aux antiaromatases (9). Des études fonctionnelles, in vitro, ont mis en évidence que ces formes mutées du RE α sont résistantes aux doses cliniques du tamoxifène et du fulvestrant mais sont sensibles à des doses plus élevées. Cela pourrait, du moins en partie, expliquer l'amélioration de la SSP observée dans l'étude CONFIRM, comparant 2 schémas de dose du fulvestrant (*low* versus *high*). De nombreux nouveaux SERD (*Selective Estrogen Receptor Destructor*) sont en développement et pourraient être particulièrement efficaces

en présence d'une telle mutation d'ESR1, que l'on recherchera probablement systématiquement demain au niveau de l'ADNtc de nos patientes.

Les thérapies ciblées des cancers du sein HER2+

Les acquis

La surexpression et/ou l'amplification de HER2 justifie au minimum un traitement anti-HER2. Grâce à l'introduction du trastuzumab, le pronostic de ce sous-groupe de cancer du sein est devenu beaucoup plus favorable, tant au stade localisé que métastatique. En adjuvant, des diminutions de 40 % du risque de rechute (HR = 0,60 ; $p < 0,00001$) et de 44 % du risque de décès (HR = 0,66 ; $p < 0,00001$) sont rapportées dès lors qu'il est délivré durant 1 an selon les données de la méta-analyse publiée en 2012, regroupant 8 essais de phase III et près de 12 000 patientes (10). Concernant la première ligne métastatique, le traitement de choix est devenu le double blocage HER2 par trastuzumab + pertuzumab, associé au docétaxel suite aux résultats de l'étude de phase III CLEOPATRA (11). L'ajout du pertuzumab, anticorps qui bloque les hétérodimères (HER2/HER3 surtout, mais aussi HER2/HER1), permet un gain en termes de SSP de plus de 6 mois (médiane : 12,4 à 18,5 mois ; HR = 0,65 ; $p < 0,0001$) mais aussi un gain de SG (médiane : 40,8 à 56,5 mois ; HR = 0,68 ; $p = 0,002$). Les résultats de l'étude APHINITY, évaluant le bénéfice de ce double blocage en adjuvant, ont été présentés lors du dernier Congrès en oncologie clinique. En deuxième ligne métastatique, la combinaison du lapatinib (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase d'HER1 et HER2) à la capécitabine a été remplacée par le T-DM1, qui a ouvert la voie aux anticorps monoclonaux conjugués, depuis la parution de l'étude EMILIA (12). L'analyse finale de cet essai de phase III a démontré que le T-DM1 réduit le risque de progression (9,6 versus 6,4 mois ; HR = 0,65 ; $p < 0,001$) et de décès (30,9 versus 25,1 mois ; HR = 0,68 ; $p < 0,001$). Il est également fort probable que, si la rechute se produit dans les 12 mois qui suivent l'arrêt du traitement adjuvant par trastuzumab (situation assez rare), le traitement de choix soit le T-DM1, ces patientes présentant les critères d'inclusion de l'étude EMILIA. En revanche, le double blocage HER2/VEGF (avec le bévécizumab) n'a permis aucun progrès, tant à la phase métastatique (étude AVEREL) qu'à la phase adjuvante (étude BETH).

Les perspectives

Il est important de préciser que, actuellement, la seule individualisation thérapeutique pour ce sous-groupe de cancer du sein, quel que soit le stade, est réalisée sur la base du statut HER2 ; le choix est fondé sur un bénéfice "statistique", sans pouvoir discerner, par exemple, les patientes qui ont vraiment besoin d'un double blocage de celles qui présentent une résistance au trastuzumab. Toutefois, le cancer du sein HER2+ est, comme les autres, un groupe hétérogène. Les données du TCGA (6) ont permis d'identifier 2 entités bien différentes :

- le sous-groupe qui n'exprime pas le RE, caractérisé par une nette expression en ARN de HER2 et de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase, tels que FGFR et EGFR, ainsi que par une très fréquente mutation de TP53 ;
- le sous-groupe exprimant le RE et qui présente également des altérations sur GATA3, ESR1 ainsi que sur BCL2.

Les études conduites en néo-adjuvant avec le trastuzumab seul ou en association avec une autre thérapie anti-HER2 (pertuzumab ou lapatinib) ont d'ailleurs bien montré une sensibilité différente au traitement, en termes de réponse histologique complète, entre ces 2 sous-groupes, les taux de réponse histologique complète étant toujours plus élevés en cas de tumeurs RH-. Au-delà du niveau d'expression d'ESR1, il semblerait que les tumeurs ayant un niveau d'expression bas ou intermédiaire de HER2 (parmi les HER2+) soient moins sensibles au trastuzumab en adjuvant, comme en témoignent les travaux réalisés par l'équipe du NSABP-B31. Enfin, lors du Congrès de San Antonio de 2016, il a été rapporté que les tumeurs classées en HER2-enrichi dans la classification intrinsèque (PAM50) seraient plus sensibles à un traitement néo-adjuvant contenant du trastuzumab en termes de réponse histologique complète que des tumeurs classées luminales A, B ou *basal-like*. Plusieurs mécanismes de résistance ou "de moins bonne sensibilité" au trastuzumab ont été décrits.

- HER2 s'hétérodimérise avec d'autres récepteurs de la famille HER, d'où la combinaison au pertuzumab et au lapatinib.
- L'activation de la voie PI3K/AKT : le TCGA (6) a identifié l'existence d'une mutation activatrice de PI3KCA à une fréquence un peu supérieure à 33 % pour les tumeurs HER2+ ; ces mutations sont plus souvent observées dans les tumeurs en progression sous trastuzumab que dans celles n'ayant jamais été exposées à l'anticorps (71 versus 44 % ;

$p = 0,007$) [13], suggérant qu'elles pourraient survenir sous l'effet du traitement anti-HER2 (mutations acquises) et expliquer une résistance secondaire. De plus, des mutations/pertes de PTEN et des pertes d'INPP4B ont été décrites. Sur la base de ce rationnel, les essais BOLERO-3 et BOLERO-1 ont été conduits avec l'évérolimus. La première étude a comparé, chez 569 patientes présentant une maladie métastatique résistante au trastuzumab, la combinaison vinorelbine + trastuzumab au même traitement + évérolimus (14). La SSP est allongée de 1,2 mois (5,8 versus 7 mois ; HR = 0,78 ; $p < 0,01$) ; la différence apparaissait plus importante pour les tumeurs RH-. L'étude BOLERO-1 (15), réalisée chez 719 femmes en première ligne métastatique, et comparant l'association paclitaxel + trastuzumab avec ou sans évérolimus, n'a pas remis en question le traitement de référence (trastuzumab + pertuzumab), car elle ne montre pas d'augmentation significative de la SSP avec l'inhibiteur de mTOR1. L'analyse combinée de ces 2 études, à la recherche de biomarqueurs d'efficacité de la combinaison, suggère qu'une activation de la voie PI3K, définie par une perte de PTEN et/ou une activation de PI3KCA, pourrait être prédictive de la sensibilité (16).

- Le TCGA (6) rapporte des taux importants de surexpression de CDK4 et CCND1 pour le sous-groupe des cancers du sein HER2+. Dans une étude conduite en néo-adjuvant, il apparaît en analyse multivariée qu'un haut niveau d'expression de CCND1 dans les tumeurs HER2+/RH+ est corrélé à un faible taux de réponse histologique complète, suggérant que la surexpression du gène codant pour la cycline D1 pourrait être un marqueur de résistance et ouvrant la voie à des perspectives d'associations avec les inhibiteurs CDK 4/6 (études en cours).

- Étant donné qu'un des modes d'action du trastuzumab met en jeu la réponse immunitaire, l'infiltration tumorale par les lymphocytes (TIL) a été évaluée en tant que biomarqueur pour prédire la sensibilité au trastuzumab. Ainsi, le degré d'infiltration par les TIL pourrait être corrélé à la réponse tumorale. De plus, l'expression tumorale de PD-L1 de même que l'expression de PD-1 par les TIL ont été rapportées comme étant des marqueurs de mauvais pronostic dans le cancer du sein HER2+ (17). Ces observations ouvrent la voie à des perspectives d'association trastuzumab + anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 ; des résultats en préclinique sur des modèles murins montrent des taux de réponse intéressants. D'autre part, de nouveaux anticorps anti-HER2 bispécifiques, capables de stimuler la réponse immunitaire davantage que le trastuzumab

en recrutant les lymphocytes T, sont en voie de développement en phase I.

Des mutations activatrices de HER2 ont été rapportées pour des tumeurs HER2-. Elles seraient plus fréquentes dans le sous-type des cancers lobulaires et constitueraient un biomarqueur de sensibilité au nératinib, un pan-inhibiteur de HER2, HER1 et HER4. Ce dernier était le médicament utilisé, pendant 12 mois après le trastuzumab, dans l'étude de phase III ExteNET, conduite chez des patientes atteintes d'une tumeur HER2+, dont les résultats à 2 ans ont été publiés en 2016 (18). Soixante-dix rechutes invasives à distance ont été relevées dans le bras nératinib, contre 109 dans le bras placebo (HR = 0,67 ; $p = 0,0091$). C'est incontestablement pour les patientes ayant une tumeur RH+ que la réduction du risque de rechute à distance est la plus importante, avec, en valeur absolue, une réduction de 4,2 % (HR = 0,51 ; $p = 0,0013$ versus HR = 0,93 ; $p = 0,43$ pour celles ayant une tumeur RH-). Les données en SG ne sont pas matures. Il s'agit là de la première étude qui montre un avantage à prolonger au-delà de 1 an la durée d'un traitement anti-HER2 en termes de réduction du risque de rechute, dans une population à "haut risque" du fait de l'atteinte ganglionnaire axillaire, et en utilisant un anti-HER2 possiblement sans résistance croisée avec le trastuzumab, mais au prix d'une toxicité digestive importante (40 et 55 % de diarrhée de grade 3 et de grade 1-2 respectivement).

À la phase métastatique, l'un des problèmes majeurs est la survenue des métastases cérébrales, dont l'incidence est très élevée. Suite aux résultats de l'étude LANDSCAPE, l'association capécitabine + lapatinib représente une alternative à l'irradiation encéphalique in toto, notamment en cas de métastases peu ou pas symptomatiques. L'ONT340 (inhibiteur spécifique et sélectif de l'activité tyrosine kinase de HER2) est une molécule prometteuse dans cette indication, avec de premiers résultats cliniques très encourageants.

Les thérapies ciblées des cancers du sein triple-négatifs

La définition de ce sous-type de cancer du sein étant, pour l'instant, une définition négative, il n'existe actuellement aucune thérapie ciblée qui ait une AMM pour ce sous-type, qui est en réalité constitué d'entités extrêmement hétérogènes. Toutefois, certaines cibles se dégagent.

Cibler le récepteur aux androgènes

Les analyses transcriptomiques appliquées aux cancers du sein ont identifié le sous-groupe des tumeurs moléculaires apocrines (représentant 8 à 10 % des cas) : 1/3 environ de ces tumeurs ne surexprime pas HER2. Elles n'expriment pas toutes les RH, mais expriment le récepteur aux androgènes (RA), qui devient donc une cible thérapeutique potentiellement intéressante. H. Bonnefoi et al. ont publié les résultats d'une étude clinique de phase II, promue par UNICANCER, testant l'efficacité de l'acétate d'abiratérone associé à la prednisonne en termes de taux de bénéfice clinique à 6 mois (19). Au total, 34 patientes ont reçu le traitement à l'étude : 30 étaient évaluable pour l'objectif primaire. Le taux de bénéfice clinique est de 20 % (IC₉₅ : 7,7-38,6), incluant 1 réponse complète (chez une patiente vierge de tout traitement pour maladie métastatique) et 5 stabilisations de la maladie à 6 mois (4 de ces patientes avaient reçu des traitements antérieurs pour leur maladie métastatique, de 1 à 4 lignes). Une patiente stable à 6 mois a été en réponse partielle à 12 mois, et le reste après près de 18 mois de traitement. La durée médiane de traitement n'est que de 2 mois (1-23,4). Le taux de bénéfice clinique rapporté est en dessous du taux espéré (25 %), mais il est relativement superposable aux résultats rapportés récemment dans une population identique de patientes traitées par enzalutamide (taux de bénéfice clinique à 6 mois de 29 % [22/75] et médiane de SSP de 14 semaines) [20]. D'autres études cliniques associant des inhibiteurs du RA et de la voie PI3K (souvent activée dans ce sous-groupe de tumeurs) sont en cours, sur la base des travaux publiés par B.D. Lehmann (21).

L'immunothérapie

L'essor des immunothérapies est spectaculaire depuis quelques années et concerne de nombreuses tumeurs, dont les cancers du sein. De très nombreuses études se sont intéressées à l'évaluation des TIL en tant que facteur pronostique et prédictif de la réponse à une chimiothérapie, en particulier. Il semble se dégager (surtout parmi les cancers du sein HER2+ et triple-négatifs) un sous-type à prédominance lymphocytaire, dont le pronostic est meilleur. Ces tumeurs seraient sûrement de bonnes candidates à une immunothérapie. Concernant les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, même si les résultats des premiers essais sont moins spectaculaires

que pour d'autres tumeurs solides, des taux de réponse objective sont rapportés dans 20 % des cas environ (avec un anti-PD-L1) pour des tumeurs triple-négatives et avec de (très) longues réponses. De très nombreuses études sont en cours pour les cancers du sein triple-négatifs, associant notamment un inhibiteur du point de contrôle immunitaire à une chimiothérapie en phase métastatique.

Les thérapies ciblées des cancers du sein de femmes BRCA muté

La famille des poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) constitue une cible thérapeutique prometteuse dans les cancers du sein lorsque la réparation par recombinaison homologue est déficiente, en particulier pour les tumeurs de patientes présentant une mutation germinale de BRCA1/2. L'inhibition de PARP induit alors de façon sélective et massive la mort cellulaire (= synergie létale ou létalité synthétique). Dans les cancers du sein, des inhibiteurs de PARP (PARPi), tels que l'olaparib, le véliparib, le rucaparib ou bien le talazoparib, sont développés en monothérapie dans les tumeurs de patientes mutées pour BRCA1/2 ou en association avec la chimiothérapie. Dans une étude de phase II, l'olaparib, utilisé en monothérapie, a permis d'obtenir des

résultats encourageants, avec des taux de réponse objective allant de 22 à 41 % selon la dose délivrée et une médiane de SSP de 5,7 mois à la dose de 400 mg deux fois par jour (22). Plus récemment, l'association d'un PARPi, le véliparib, à une chimiothérapie (carboplatine + paclitaxel) n'a pas permis d'allonger la SSP de cancers du sein métastatiques (HER2-/RH+ ou RH-) dans un essai randomisé de phase II (23). Les résultats de nombreuses études sont en attente.

Conclusion

Les résultats majeurs récemment obtenus pour les cancers du sein métastatiques RH+/HER2- et HER2+ ont ouvert la voie à une nouvelle ère en oncologie mammaire, et nous invitent à repenser la stratégie thérapeutique pour ces tumeurs. L'évérolimus comme les inhibiteurs de CDK 4/6 et le pertuzumab ont été testés ou le sont à la phase précoce (en adjuvant ou néo-adjuvant). L'avenir est incontestablement à ces différentes thérapies ciblées, que l'on combinera parfois avec les HT ou les chimiothérapies ; toutefois, nous manquons cruellement de biomarqueurs prédictifs de réponse permettant d'identifier les patientes qui bénéficient au mieux de ces thérapies innovantes, et ce d'autant plus que le coût en est élevé. ■

F. Dalenc déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis (board), AstraZeneca, Pfizer et Roche.

D. Kanoun déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

M. Ung déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis (board).

Références bibliographiques

1. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520-9.
2. Bachelot T, Bourgier C, Crozet C et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2718-24.
3. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I 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.
4. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738-48.
6. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61-70.
7. Krop IE, Mayer IA, Ganju V et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):811-21.
8. Baselga J, Im SA, Iwata H et al. PIK3CA status in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (BC): First results from the randomized, phase III BELLE-2 trial. *SABCS® 2015*: 56-01.
9. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(7):1757-67.
10. Moja L, Tagliabue L, Balducci S et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006243.
11. Baselga J, Cortés J, Kim SB et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
12. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
13. Chandarlapaty S, Sakr RA, Giri D et al. Frequent mutational activation of the PI3K-AKT pathway in trastuzumab-resistant breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(24):6784-91.
14. André F, O'Regan R, Ozguroglu M et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(6):580-91.
15. Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z et al. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):816-29.
16. André F, Hurvitz S, Fasolo A et al. Molecular alterations and everolimus efficacy in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancers: combined exploratory biomarker analysis from BOLERO-1 and BOLERO-3. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2115-24.
17. Muenst S, Soysal SD, Gao F et al. The presence of programmed death 1 (PD-1)-positive tumor-infiltrating lymphocytes is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(3):667-76.
18. Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):367-77.
19. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol* 2016;27(5):812-8.
20. Traina TA, Miller K, Yardley DA et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). *ASCO® 2015*: abstr. 1003.
21. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750-67.
22. Tutt A, Robson M, Garber JE et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):235-44.
23. Han HS, Diéras V, Robson ME et al. Efficacy and tolerability of veliparib (V; ABT-888) in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (P) vs placebo (Plc) + C/P in patients (pts) with BRCA1 or BRCA2 mutations and metastatic breast cancer: A randomized, phase 2 study. *SABCS® 2016*: abstr. S2-05.