

CANCER DU SEIN : DE LA THÉRAPIE CIBLÉE À LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

G. JERUSALEM (1), J. COLLIGNON (2), CL. JOSSE (3), H. SCHROEDER (4), A. RORIVE (2), P. FRÈRES (5), F. LAMBERT (6), B. KOOPMANSCH (7), A. PONCIN (8), V. BOURS (9)

RÉSUMÉ : Dans cet article, les auteurs passent en revue les grands principes de prise en charge du traitement systémique du cancer du sein et posent la question suivante : jusqu'où réellement aujourd'hui ce traitement est-il individualisé ? Les nouvelles technologies permettent une analyse détaillée des anomalies génomiques au niveau des cellules cancéreuses. Malheureusement, nous n'avons pas encore compris comment utiliser au mieux ces données au bénéfice du patient. La majorité des modifications du génome sont des événements relativement rares compliquant le développement de nouveaux médicaments dans le cadre d'une médecine de précision. De plus, les tumeurs présentent une grande hétérogénéité temporelle et spatiale dont il faudra tenir compte lors de ce développement. Une collaboration internationale intensive est en cours pour tenter de confirmer que la médecine de précision permet d'optimiser les résultats du traitement systémique dans le cancer du sein.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein - Traitement systémique - Médecine personnalisée - Traitement ciblé - Chimiothérapie - Hormonothérapie*

INTRODUCTION

Le cancer du sein est l'affection maligne la plus fréquente chez la femme. Une augmentation rapide de son incidence a été rapportée dans tous les pays industrialisés au cours de la seconde moitié du siècle dernier. Cette incidence est, en Belgique, l'une des plus élevées au monde par nombre d'habitants (1). Elle a été estimée à 10.531 nouveaux cas de cancer du sein en 2012 (2).

La mortalité absolue due au cancer du sein est également, en valeur relative, une des plus élevées en Europe (1). Toutefois, il faut mettre en évidence que la survie à 5 ans est estimée à 82,7 % dans notre pays (3).

(1) Chargé de cours ULg, Chef de Service, (2) Chef de Clinique, (4) Docteur en Sciences, Datamanager, (5) Candidat spécialiste doctorant FNRS, (8) Candidate spécialiste, Service d'Oncologie Médicale, CHU Sart Tilman Liège.

(3) Docteur en Sciences, Chercheur, Laboratoire de Génétique Humaine, Université de Liège.

(6) Docteur en Médecine, (7) Docteur en Sciences, (9) Professeur Ordinaire ULg, Chef de Service, Service de Génétique Humaine, CHU Sart Tilman Liège.

BREAST CANCER : FROM TARGETED THERAPY TO PRECISION MEDICINE

SUMMARY : The authors review the principles of systemic therapy in breast cancer. They analyze the degree of treatment individualization in our current approach. New technologies allow the detection of genomic alterations in cancer cells. Unfortunately, we do not know yet how to best use this knowledge for routine patient care. Most genomic alterations are rare events complicating further drug development. Temporal and spatial heterogeneity in tumors also has to be taken into account. An intense international collaboration is ongoing to try and demonstrate that precision medicine will really improve treatment outcome.

KEYWORDS : *Breast cancer - Systemic therapy - Precision medicine - Targeted therapy - Chemotherapy - Endocrine therapy*

La réduction progressive du risque de décès peut s'expliquer par les campagnes de dépistage, par la sensibilisation de la population au problème avec une consultation plus rapide en cas de signes d'appel, par une amélioration des méthodes de diagnostic et, surtout, par l'amélioration du traitement systémique.

Dans cet article, nous aborderons exclusivement le traitement systémique du cancer du sein. Nous nous interrogerons également sur la prise en charge dite «individualisée» de ces traitements systémiques.

CONSENSUS DE ST GALLEN 2013 : PERSONNALISATION DU TRAITEMENT D'UNE PATIENTE ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE

Les décisions thérapeutiques concernant le cancer du sein au stade précoce se basent, essentiellement, sur les critères d'extension anatomique (surtout, la taille de la tumeur et l'infiltration ganglionnaire), sur les critères d'agressivité biologique (degré de différenciation, grade selon Bloom, expression du marqueur de prolifération cellulaire KI67), sur l'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ainsi que sur la surexpression de l'oncogène HER2, confirmée par la recherche de l'amplification du gène par technique d'hybridation *in situ* (FISH) (4).

Globalement, seules 5 grandes catégories de patientes sont prises en considération pour ajuster le traitement systémique : cancer du sein de type «luminal A», de type «luminal B - HER2

«triple négatif», de type «luminal B - HER2 positif», de type «HER2 positif - non luminal» ou de type «triple négatif». Si le risque de rechute est significatif, le traitement systémique est proposé comme traitement adjuvant. Une véritable individualisation thérapeutique est donc toujours très loin d'être pratiquée.

Une nouvelle réunion de consensus a eu lieu en mars 2015 à Vienne. Le rapport du consensus n'est pas encore publié, mais rien ne laisse penser qu'un nombre plus important de sous-catégories sera défini pour l'ajustement des attitudes thérapeutiques standard concernant le traitement systémique (tableau I).

La personnalisation de la prise en charge thérapeutique n'est pas encore très développée. De grands efforts restent, donc, à faire pour individualiser les traitements.

INDICATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE : LA MÉTA-ANALYSE D'OXFORD

(*EARLY BREAST CANCER TRIALISTS', COLLABORATIVE GROUP – BCTCG*)

Cette méta-analyse, publiée en 2012, inclut au total 32.000 patientes qui ont été randomisées suivant deux groupes de traitement adjuvant d'un cancer du sein: avec une polychimiothérapie et sans chimiothérapie (5). Il apparaît que la réduction du risque relatif de rechute après une polychimiothérapie à base de taxanes ou d'anthracyclines est très peu influencée par l'âge, le statut ganglionnaire, la taille tumorale, le degré de différenciation, le statut des récepteurs aux œstrogènes et l'utilisation du tamoxifène. Des efforts sont actuellement en cours pour tenter de mieux définir le pronostic oncologique et d'ainsi éviter l'administration d'une chimiothérapie inutile pour les femmes qui ont un pronostic oncologique favorable. Toutefois, une véritable individualisation thérapeutique reste lointaine, car l'identification des patientes dont la guérison dépend de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante, ou au contraire des patientes qui guériraient sans chimiothérapie, n'est actuellement pas optimale; seule une probabilité de rechute peut être calculée et, si le bénéfice absolu de la chimiothérapie apparaît trop faible, les inconvénients du traitement ne justifient plus son utilisation.

En pratique, le type de chimiothérapie utilisé n'est pas, non plus, très individualisé. Bien sûr, les anthracyclines seront évitées lorsque la patiente présente une contre-indication cardiaque, mais la grande majorité des patientes

TABLEAU I. TRAITEMENT SYSTÉMIQUE DU CANCER DU SEIN

Sous-groupes de cancers du sein	Modalités des traitements systémiques
Luminal A	Hormonothérapie antitumorale
Luminal B - HER2 négatif	Chimiothérapie suivie d'hormonothérapie antitumorale
Luminal B - HER2 positif	Chimiothérapie + traitement anti-HER2 + hormonothérapie anti-tumorale
HER2 positif (non luminal)	Chimiothérapie + traitement anti-HER2
Triple négatif	Chimiothérapie

recevra un schéma séquentiel avec des cures de chimiothérapie, d'abord, à base d'anthracyclines, ensuite, à base de taxanes. Ce schéma séquentiel s'est non seulement révélé plus efficace comparé à des cures à base d'anthracyclines seules (6), mais, en plus, en diminuant la dose cumulative d'anthracyclines, les risques de cardiotoxicité à long terme sont réduits (7). Aucune nouvelle classe de chimiothérapie n'a été approuvée dans le traitement adjuvant du cancer du sein après la mise sur le marché des taxanes dans les années 90.

HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE ANTITUMORALE

Une hormonothérapie antitumorale est proposée chez toutes les patientes présentant un cancer qui exprime de manière significative les récepteurs aux œstrogènes. Le choix du type d'hormonothérapie reposera, principalement, sur le statut des patientes par rapport à la ménopause. Pour les femmes post-ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase et le tamoxifène sont les options possibles, mais les traitements par inhibiteur de l'aromatase seront préférés au tamoxifène lorsque le risque oncologique est plus élevé (8).

Chez la femme pré-ménopausée, une étude récente a démontré qu'une castration chimique associée à un inhibiteur de l'aromatase améliore la survie sans progression comparative à un traitement par tamoxifène seul (9). Malheureusement, les traitements les plus efficaces sont également associés à des effets secondaires bien plus prononcés et, finalement, seules les patientes présentant un grand risque de rechute se voient proposer un traitement par castration chimique et inhibiteur de l'aromatase.

L'hormonothérapie adjuvante est une autre illustration de l'absence de personnalisation du traitement. La décision du choix thérapeutique ne se base pas sur un facteur prédictif de meilleure réponse à l'une ou l'autre hormonothérapie, mais, à nouveau, uniquement, sur le risque absolu de rechuter sans pouvoir discerner la patiente qui en bénéficiera le plus.

Seules des contre-indications de traitement nous orienteront vers une décision thérapeutique personnalisée, comme par exemple, un antécédent documenté de maladie thromboembolique contre-indiquant le tamoxifène. L'oncologue aura également une certaine réticence à la prescription d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase chez une patiente souffrant d'ostéoporose sévère.

Une question actuellement débattue est la durée optimale de l'hormonothérapie antitumorale. Concernant le tamoxifène, des études récentes ont démontré que dix ans de traitement donnent de meilleurs résultats que cinq ans de traitement (10-11). Il a également été démontré que, pour les patientes présentant une infiltration ganglionnaire au moment du diagnostic, un gain de survie est observé lorsque les 5 ans de traitement par tamoxifène sont suivis d'une hormonothérapie antitumorale à base de létrozole (12).

La durée optimale de traitement pour les patientes qui ont déjà reçu cinq ans d'inhibiteur de l'aromatase est encore, à l'heure actuelle, inconnue. Toutes les décisions contemporaines concernant la poursuite du traitement au-delà de 5 ans se basent sur l'évaluation du risque résiduel de rechuter au-delà des 5 premières années de suivi.

TRAITEMENT ADJUVANT ANTI-HER2 PAR TRASTUZUMAB

Aujourd'hui, une surexpression de l'oncogène HER2 est recherchée systématiquement lors du diagnostic d'un cancer du sein. En cas d'amplification du gène mise en évidence par la technique de FISH, la patiente reçoit, en plus de la chimiothérapie, un traitement anti-HER2 à base de trastuzumab pour une durée totale d'un an. C'est grâce à l'introduction du trastuzumab dans le traitement adjuvant de ce sous-groupe de cancer du sein que le pronostic est devenu beaucoup plus favorable, avec une diminution de 50 % du risque relatif de rechute (13-14). La seule individualisation thérapeutique est toutefois réalisée sur base du statut

HER2. De nouveau, le choix thérapeutique est basé sur un bénéfice moyen, sans pouvoir discerner les patientes qui en ont vraiment besoin. La durée de traitement par trastuzumab est d'un an pour toutes les patientes (14).

Une étude récente (ALTTO) n'a pas pu démontrer l'intérêt d'administrer, à la place du traitement standard par trastuzumab seul, un traitement séquentiel par trastuzumab suivi de lapatinib ou un traitement anti-HER2 combiné par trastuzumab et lapatinib (15).

CANCER DU SEIN AU STADE AVANCÉ, EXPRIMANT LES RÉCEPTEURS HORMONAUX

Des données récentes ont montré le bénéfice de l'ajout d'un traitement ciblé à une hormonothérapie antitumorale classique. C'est ainsi que l'étude PALOMA 1 a démontré que, chez des patientes qui n'ont pas encore reçu d'hormonothérapie antitumorale pour une maladie avancée, on peut doubler le temps de contrôle de la maladie de dix à vingt mois si on ajoute le palbociclib, un inhibiteur des CDK4/6, au létrozole (16). Malheureusement, la recherche de biomarqueurs permettant de prédire quelles patientes bénéficieront le plus de cette approche n'a pas été concluante et le médicament vient d'être approuvé par la FDA pour toutes les patientes, sans la moindre sélection préalable par biomarqueurs.

L'étude BOLERO 2 a démontré que pour les cancers qui ont progressé après traitement par inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, le temps médian de contrôle de la maladie est doublé, passant de 3,2 mois à 7,8 mois si l'évérolimus est ajouté à l'exémestane (17). Malgré une recherche très intensive, il n'a pas été possible d'identifier des biomarqueurs spécifiques chez les patientes qui bénéficient le plus de cette approche. Dans la pratique quotidienne, cette option thérapeutique est systématiquement envisagée chez les patientes qui remplissent les critères de remboursement concernant les traitements préalables, sans la moindre sélection sur base de biomarqueurs, avec à nouveau le risque identique d'effets secondaires, parfois importants.

CANCER DU SEIN AU STADE AVANCÉ SUREXPRIMANT LE HER2

Le traitement de choix en première ligne métastatique pour les cancers du sein HER2 positifs est une association de trastuzumab, pertuzumab

et docétaxel. L'étude CLEOPATRA a démontré un gain de survie sans progression de presque 18 mois en ajoutant le pertuzumab au traitement standard, avec une survie médiane globale qui approche maintenant les cinq ans (18).

En deuxième ligne métastatique, le TDM-1 comparé à un traitement à base de lapatinib et capécitabine, donne non seulement de meilleurs résultats en termes de survie, mais est également associé à moins de toxicité (19). Malheureusement, de nouveau, tant pour le pertuzumab que pour le TDM-1, on n'arrive pas à individualiser la prise en charge thérapeutique. Il n'existe pas de biomarqueurs spécifiques qui indiquent un pronostic particulièrement important ou insuffisant dans un sous-groupe de patientes.

La prise en charge thérapeutique se base sur un bénéfice observé, en moyenne, avec un schéma particulier. La séquence concernant le choix pour une ligne particulière est dictée par rapport à une large population traitée et absolument pas par rapport à un bénéfice individuel.

Ces différents exemples de succès concernant le développement de nouvelles molécules avec activité antitumorale significative illustrent que nous sommes toujours très loin d'une prise en charge personnalisée.

L'avantage de ces prises en charges actuelles est que de nombreuses patientes ont accès à cette nouvelle approche. Par contre, une individualisation thérapeutique n'est toujours pas très développée et, en particulier, de nombreuses patientes sont toujours exposées à des médicaments sans réellement en tirer de bénéfices importants. L'absence d'individualisation dans les décisions thérapeutiques a, évidemment, aussi un impact majeur sur le coût puisque ces patientes sont exposées à des médicaments de dernière génération particulièrement coûteux.

TESTS PRONOSTIQUES POUR LA RÉCIDIVE DU CANCER DU SEIN UTILISANT UNE SIGNATURE DE MULTIPLES GÈNES

Différents tests étudiant la signature moléculaire au niveau du tissu tumoral, tels que MammaPrint® ou OncotypeDX®, sont disponibles et commercialisés, bien qu'ils ne soient pas actuellement remboursés en Belgique. Ces tests peuvent, au moins théoriquement, contribuer à une décision plus personnalisée du plan thérapeutique en définissant mieux le risque de rechute (20).

Le test OncotypeDX® définit 3 catégories de risque : faible, intermédiaire et élevé. Cette signature évalue l'expression de 16 gènes liés au cancer du sein et de 5 gènes de référence. Le test MammaPrint® permet l'analyse simultanée, par puces à ADN («microarrays»), de l'expression de 70 gènes. La majorité des gènes a une fonction connue comme la prolifération, l'angiogenèse et l'adhésion cellulaire. Le test MammaPrint® identifie 2 groupes à risque : haut et bas. La patiente qui se trouve dans le groupe à bas risque a une probabilité de survie à 5 ans, sans métastase à distance, qui dépasse 90 % (21).

Actuellement, nous ignorons toujours l'impact réel de ces tests dans l'amélioration des prises de décisions concernant le plan thérapeutique, sans oublier évidemment le coût important de ces outils. Il reste également à déterminer si toutes les patientes bénéficient réellement de ce type d'approche ou si ces tests permettent d'aider les cliniciens, surtout dans certaines situations particulières. Des études prospectives sont en cours pour valider l'intérêt de ces tests.

Dans l'étude TAILORx (22) évaluant l'intérêt de l'OncotypeDX®, les patientes avec cancer du sein hormonosensible reçoivent un traitement défini en fonction du niveau de risque de rechute («recurrence score» (RS)). Si le RS est de 10 ou moins, une hormonothérapie seule est administrée. Si ce score est entre 11 et 25, la patiente est randomisée entre chimiothérapie et hormonothérapie antitumorale (bras standard) ou hormonothérapie seule (bras expérimental). Lorsque ce score est à 26 ou plus, toutes les patientes reçoivent une chimiothérapie et une hormonothérapie antitumorale.

L'étude MINDACT (23) est un vaste essai clinique prospectif randomisé international évaluant l'utilité du test MammaPrint®. Le risque de rechute dans l'étude MINDACT est déterminé par le test MammaPrint® et par la prédiction d'après Adjuvant!Online. Si on est face à une patiente présentant un risque bas avec les 2 modes de prédiction, une hormonothérapie antitumorale seule est administrée. Si les 2 tests indiquent un haut risque, les patientes reçoivent une chimiothérapie et une hormonothérapie. Concernant les patientes qui présentent une discordance dans la prédiction du risque, on décide, par la méthode de randomisation si la patiente est soignée par hormonothérapie seule ou par chimiothérapie et hormonothérapie. Espérons que les résultats nous permettront d'avancer vers cette médecine personnalisée idéale.

SÉQUENÇAGE DU CANCER DU SEIN ET MÉDECINE DE PRÉCISION

Le développement de la technologie permet aujourd'hui d'évaluer beaucoup plus en détail les cellules tumorales et de mettre en évidence des anomalies génomiques qui peuvent représenter des cibles thérapeutiques. Au niveau de certaines cibles, des anomalies sont fréquentes, ce qui permet de développer des nouveaux médicaments selon les pratiques habituelles. D'autres anomalies sont beaucoup moins fréquentes et nécessitent une approche différente des études classiques de phase III car le nombre de patientes présentant ces anomalies est beaucoup trop limité (24).

Dans le cancer du sein, les gènes les plus fréquemment mutés sont TP53 (35 %), PIK3CA (34 %), GATA3 (9 %), MAP3K1 (8 %), MLL3 (6 %) et CDH1 (6 %) (25). La fréquence de ces anomalies dépend aussi du sous-type moléculaire de cancer du sein. Une mutation TP53, par exemple, est présente dans 80 % des cancers «basal-like» et dans 72 % des cancers «HER2 enrichi», mais uniquement dans 12 % des cancers de type «luminal A». Un grand nombre d'anomalies génomiques sont des mutations, mais il peut également s'agir d'une altération au niveau du nombre de copies, d'un gène entier ou d'une partie de celui-ci, que ce soit une augmentation (amplification) ou une diminution (délétion).

Une modification du nombre de copies est moins fréquente dans les cancers de type «luminal A» que dans les cancers de type «basal-like» ou «HER2 enrichi».

Aujourd'hui, les oncologues se posent toujours de nombreuses questions concernant les implications pratiques de la connaissance de ces anomalies. Nous en savons peu sur les corrélations entre les caractéristiques tumorales, le traitement antérieur, les chances de réponse à un traitement et le pronostic à long terme. Une grande hétérogénéité entre les cellules tumorales, tant temporelle que spatiale, a également été mise en évidence.

Un grand projet international, auquel participe le CHU de Liège, est actuellement en cours. Ce programme, appelé AURORA (Fig. 1) (26), concerne des patientes avec un cancer du sein métastatique n'ayant pas reçu plus d'une ligne de traitement systémique pour la maladie avancée. Un séquençage des tumeurs primitives, ainsi que des métastases, est réalisé afin de mieux connaître l'hétérogénéité temporelle des cancers du sein. Par ailleurs, l'étude moléculaire des tissus tumoraux permettra à certaines patientes d'être redirigées vers des essais cliniques utilisant des thérapies ciblées spécifiques des mutations observées. Ces patientes auront ainsi accès à des molécules originales qui tiennent compte des caractéristiques moléculaires spécifiques de leur maladie métastatique. Ces séquençages devraient également permettre d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse ou de résistance aux thérapies antitumorales classiques.

En France, l'étude SAFIR-01 a inclus plus de 400 patientes présentant un cancer du sein métastatique avec une lésion accessible pour une biopsie (27). Sur base du séquençage, 12 % des patientes ont été orientées vers des traitements spécifiques des altérations génomiques observées. Malheureusement, bien qu'elles

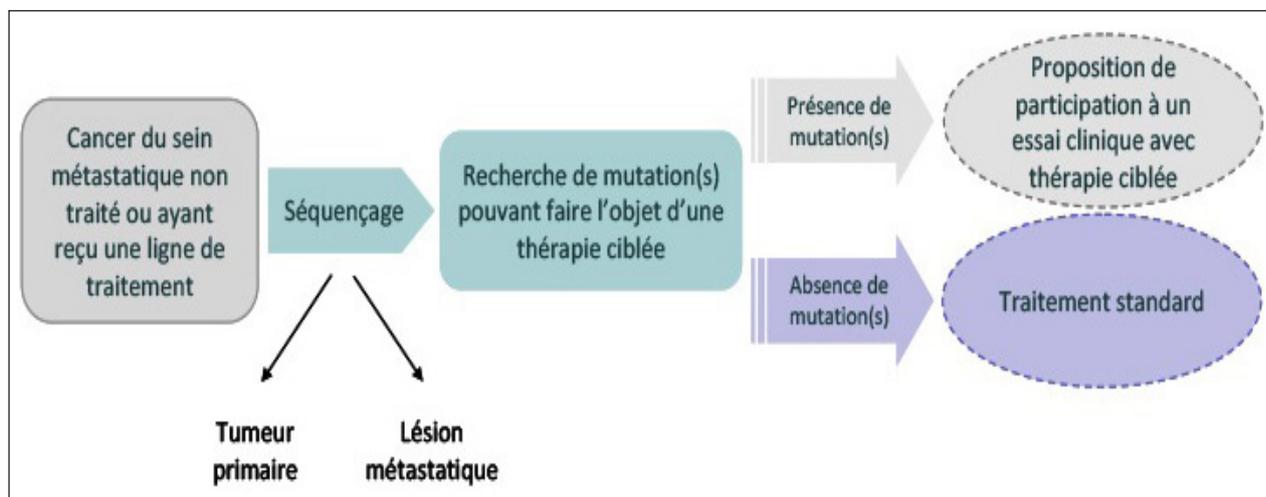


Fig. 1. Concept de l'étude AURORA

aient eu accès à une thérapie exclusivement basée sur la réalisation de ce test, uniquement 3 % d'entre elles ont présenté une réponse thérapeutique satisfaisante.

Ceci illustre parfaitement que cette approche d'une médecine de précision n'est intéressante que si l'on dispose, dans le contexte d'essais cliniques, de suffisamment de molécules originales dont peuvent bénéficier les patientes. Comme discuté plus haut, le design de développement des essais dans le contexte de la médecine de précision est bien différent des études de phase III classique. Nous espérons qu'un effort international, un travail en réseau ainsi qu'une collaboration avec plusieurs sponsors de l'industrie pharmaceutique au sein d'un même essai, pourront réellement permettre d'offrir des traitements prometteurs et d'accélérer, d'une manière majeure, l'accès à des thérapies innovatrices.

PERSPECTIVES DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

Bien que les applications cliniques de la médecine de précision soient évidentes, de nombreux obstacles restent à franchir avant d'imaginer une généralisation de cette approche en oncologie.

Tout d'abord, les nouvelles technologies permettent d'obtenir un nombre très important d'informations sur les anomalies à l'échelle du génome au niveau des cellules tumorales, mais il faudra parvenir à les traduire en données utiles pour la clinique, ainsi qu'à les exprimer dans un langage compréhensible pour les médecins du terrain. Nous savons également que la majorité des anomalies sont présentes chez une minorité de patientes. Comment pouvons-nous faire pour développer des médicaments spécifiques et obtenir la validation scientifique nécessaire pour permettre une mise sur le marché ?

Une autre question importante concerne l'hétérogénéité intratumorale spatiale : pourquoi traiter un sous-clone comportant des anomalies spécifiques si ces médicaments n'ont pas d'effet direct sur les autres cellules ? Comment arriverons-nous à identifier et éliminer les sous-clones critiques responsables des rechutes ultérieures ? Rappelons-nous également que, dans l'histoire naturelle des cancers, certaines sous-populations cellulaires diminuent ou disparaissent alors que d'autres apparaissent par mutation et peuvent modifier l'évolution naturelle du cancer.

Comme la biologie des cellules tumorales se modifie au cours du temps (modification éventuellement favorisée par le traitement en cours), la question suivante se pose évidemment : comment pouvons-nous adapter les séquences thérapeutiques pour optimiser les résultats thérapeutiques ?

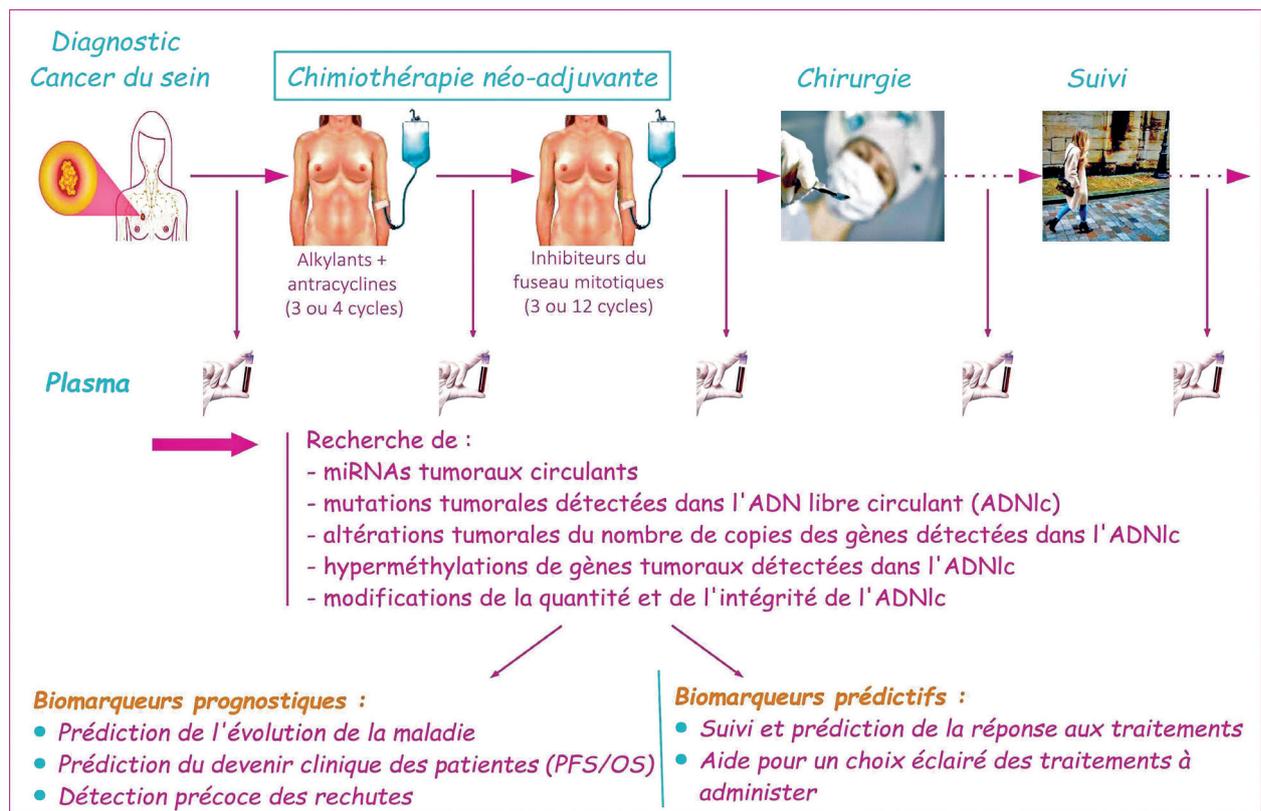
LA BIOPSIE LIQUIDIENNE

Il est important de pouvoir réévaluer régulièrement, dans le décours de la maladie, la biologie des cellules tumorales. D'un point de vue pratique, il est difficile de faire des biopsies tissulaires régulières au niveau des métastases ainsi qu'en nombre suffisant pour être certain de capturer l'entièreté de l'hétérogénéité spatiale. Aujourd'hui, dans le contexte de la recherche, nous faisons de plus en plus de prélèvements sanguins («biopsie liquide») puisque les cellules tumorales circulantes ou l'ADN libre plasmatique peuvent donner des informations précieuses sur les anomalies génomiques du cancer (28-30). Une recherche intensive internationale est actuellement réalisée dans ce domaine. Un projet ambitieux est en cours dans notre service dans le cadre de la chimiothérapie néoadjuvante (Fig. 2). Différents types d'altérations moléculaires présentes dans la tumeur sont recherchés et quantifiés dans les acides nucléiques circulants pour être mis en relation avec le devenir de la patiente et sa réponse aux traitements. Nous espérons ainsi définir de nouveaux biomarqueurs pronostiques et/ou prédictifs très peu invasifs.

CONCLUSION

Les décisions thérapeutiques concernant la prise en charge du cancer du sein en adjuvant se basent sur les critères d'extension anatomique, sur les critères d'agressivité biologique, sur l'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ainsi que sur la surexpression de l'oncogène HER2, confirmée par la recherche de l'amplification du gène par la technique FISH.

Les possibilités techniques nous permettent, aujourd'hui, d'obtenir des renseignements beaucoup plus précis concernant les anomalies génomiques présentes dans les cellules tumorales, ce qui peut potentiellement conduire à une prise en charge beaucoup plus individualisée dans le contexte d'une médecine de précision. Cependant, nous ne savons pas encore aujourd'hui comment utiliser au mieux ces don-



Adapted from Madhavan, D., Cuk, K., Burwinkel, B., & Yang, R. (2013). Cancer diagnosis and prognosis decoded by blood-based circulating microRNA signatures. *Frontiers in Genetics*, 4(June), 116.

Figure 2. Etude des acides nucléiques tumoraux circulants.

nées pour optimiser la prise en charge thérapeutique. La majorité des anomalies détectées sont relativement peu fréquentes et des médicaments spécifiques ne peuvent pas être développés avec l'approche classique des études de phase III. La communauté scientifique travaille actuellement à la mise en route d'essais thérapeutiques originaux pour répondre à ces contraintes et certains traitements ont déjà obtenu un accord de remboursement sur base d'études plus précoces avec des résultats impressionnants.

La première étape importante sera de démontrer formellement que la médecine de précision permet réellement d'optimiser la prise en charge thérapeutique. Il faudra donc comparer une approche sur base de facteurs conventionnels à une médecine de précision dans le cadre d'un essai randomisé afin de répondre définitivement à cette question. Le programme de collaboration internationale AURORA montre qu'il y a une volonté importante de la communauté scientifique d'utiliser ces nouvelles technologies quotidiennement au bénéfice du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E.— Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 765-81.
2. <http://www.kankerregister.org/media/docs/SKRstats/2012/2012-F-BEL-Abs.pdf> , consulté le 28/4/2015.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al.— Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 - a population-based study. *Lancet Oncol*, 2014, **15**, 23-34.
4. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al.— Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 2013, **24**, 2206-23.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).— Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012, **379**, 432-44.
6. Coudert B, Asselain B, Campone M, et al.— Extended benefit from sequential administration of docetaxel after standard fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide regimen for node-positive breast cancer: the 8-year follow-up results of the UNICANCER-PACS01 trial. *Oncologist*, 2012, **17**, 900-9.

7. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al.— Mortality, leukemic risk, and cardiovascular toxicity of adjuvant anthracycline and taxane chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, **135**, 335-46.
8. Carlson RW, Hudis CA, Pritchard KI: Adjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer: evolution of NCCN, ASCO, and St Gallen recommendations. *J Natl Compr Canc Netw*, 2006, **4**, 971-9.
9. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al.— Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 436-46.
10. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, et al.— Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013, **381**, 805-16.
11. Gray RG, Rea D, Handley K, et al.— aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2013, **31** suppl, abstr 5.
12. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al.— A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1793-802.
13. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al.— Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 3744-52.
14. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al.— 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2013, **382**, 1021-8.
15. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al.— First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*, 2014, **32** suppl, abstr LBA4.
16. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al.— The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015, **16**, 25-35.
17. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al.— Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*, 2013, **30**, 870-84.
18. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al.— Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 724-34.
19. Verma S, Miles D, Gianni L, et al.— Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2012, **367**, 1783-91.
20. Gyrffy B, Hatzis C, Sanft T, et al.— Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Research*, 2015, **17**, 11.
21. Buyse M1, Loi S, van't Veer L, et al.— Validation and Clinical Utility of a 70-Gene Prognostic Signature for Women With Node-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2006, **98**, 1183-1192.
22. Sun Z, Prat A, Cheang MC, et al.— Chemotherapy benefit for 'ER-positive' breast cancer and contamination of nonluminal subtypes—waiting for TAILORx and RxPONDER. *Ann Oncol*, 2015, **26**, 70-4.
23. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, et al.— The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol*, 2007, **1**, 246-51.
24. Andre F, Mardis E, Salm M, et al.— Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol*, 2014, **25**, 2295-303.
25. Stover DG, Wagle N.— Precision medicine in breast cancer: genes, genomes, and the future of genomically driven treatments. *Curr Oncol Rep*, 2015, **17**, 15.
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102165?term=aurora+breast&rank=1> , consulté le 16/5/2015
27. André F, Bachelot T, Commo F et al.— Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multi-centre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol*, 2014 Mar, **15**, 267-74.
28. Guttery DS, Page K, Hills A et al.— Noninvasive detection of activating estrogen receptor 1 (ESR1) mutations in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Clin Chem*, 2015. Epub ahead of print.
29. Rothé F, Laes JF, Lambrechts D, et al.— Plasma circulating tumor DNA as an alternative to metastatic biopsies for mutational analysis in breast cancer. *Ann Oncol*, 2014, **25**, 1959-65.
30. Turner N, Pestrin M, Galardi F, et al.— Can biomarker assessment on circulating tumor cells help direct therapy in metastatic breast cancer? *Cancers (Basel)*. 2014, **6**, 684-707.

Note de la Rédaction :

Les lecteurs intéressés par le cancer du sein sont invités à consulter le volumineux numéro thématique consacré à cette pathologie en 2011 et auquel les auteurs de cet article ont largement contribué :

«Le cancer du sein». *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 225-408. Libre accès online sur le site :

<http://www.rmlg.ulg.ac.be/>

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr G. Jerusalem, Service d'Oncologie médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.
Email : g.jerusalem@chu.ulg.ac.be