



HAL
open science

Prédicteurs génomiques dans le cancer du sein: état des lieux, limites et perspectives

N. Berrada, F. Andre

► **To cite this version:**

N. Berrada, F. Andre. Prédicteurs génomiques dans le cancer du sein: état des lieux, limites et perspectives. 31^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Lyon, 2009. Un cancer du sein: aujourd' hui et demain, Nov 2009, Lyon, France. pp.46-48. hal-03575381

HAL Id: hal-03575381

<https://hal.science/hal-03575381>

Submitted on 15 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Quel est l'apport de la biologie pour les patientes ?

Prédicteurs génomiques dans le cancer du sein : état des lieux, limites et perspectives

Gene expression predictors in breast cancer: current status, limitations and perspectives

Mots-clés: Prédicteurs génomiques – Cancer du sein – Puce à ADN.

Keywords: *Gene expression predictors – Breast cancer – DNA array.*

N. Berrada*, F. André*

Le cancer du sein est à la fois la première cause de décès par cancer chez la femme en Occident et l'un des cancers les plus fréquemment guéris. Les mammographies de dépistage ont conduit ces dernières années à l'augmentation du taux de cancer < 2 cm sans envahissement ganglionnaire. Chez ces patientes, le risque de récurrence à 10 ans selon Adjuvant!Online est de 14 à 29% après chirurgie seule et le bénéfice absolu de la chimiothérapie est de 2 à 16%. Ce fait montre que la plupart des patientes ne bénéficient pas des traitements adjuvants et suggère que les prédicteurs pronostiques pourraient identifier les patientes qui ne nécessitent pas de chimiothérapie adjuvante. Cependant, le développement de ces prédicteurs en dehors des règles de l'*Evidence based medicine* risquerait d'entraîner un sous-traitement pour des milliers de femmes. Durant les dernières décennies, plusieurs drogues ont montré leur efficacité dans le cancer du sein. Par exemple, en cas d'envahissement ganglionnaire, la patiente reçoit une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes suivie d'une hormonothérapie si ER+, et de trastuzumab en cas de surexpression de l'HER2. Même si elle est actuellement prouvée comme étant le régime le plus efficace dans la population générale, cette approche "tout-en-un" présente quelques limites :

- chaque drogue incluse dans un protocole de chimiothérapie est administrée de façon sous-optimale pour les cas sensibles ;
- les quelques patients très sensibles à une drogue donnée vont recevoir des traitements supplémentaires non nécessaires ;
- l'accumulation de traitements ne sera pas contreproductive si les patientes hautement sensibles ont été identifiées.

Ces considérations génèrent l'hypothèse que l'identification de prédicteurs moléculaires d'efficacité d'une drogue pourrait améliorer le pronostic et diminuer le coût et les toxicités.

Cette introduction souligne le besoin de deux types différents de prédicteurs moléculaires : les prédicteurs pronostiques et les prédicteurs de sensibilité d'une drogue.

Prédicteurs moléculaires basés sur les puces à ADN : principes et applications cliniques

Principe des puces à ADN ou microarrays

Le concept, les différentes approches et les techniques de l'ADN microarrays ont déjà été largement décrits (1). La technique repose sur une hybridation précise de brins d'ADN avec leurs ARNm correspondants. La puce peut être soit une puce génome entier, soit une puce programmée pour répondre à une question précise (MammaPrint®) [2]. La technologie de puces à ADN a permis de construire un prédicteur multigène appelé "signature génomique". Ces signatures s'appuient sur la différence d'expression de gènes entre deux situations qui sont destinées à prédire le pronostic ou la réponse à un traitement donné. Durant les dernières années, quelques réserves ont été soulevées quant à la manière dont les puces à ADN sont utilisées pour concevoir des prédicteurs optimaux (3). Les deux critiques les plus fréquentes concernent le nombre d'événements inclus dans les sets d'entraînement et la stabilité de la valeur prédictive d'une signature génomique (4), ainsi que la valeur ajoutée d'une signature moléculaire comparée à un score histoclinique optimal (3).

Applicabilité clinique

Plusieurs critiques ont été soulevées, dont la plupart ont été abordées dans le projet de contrôle qualité des microarrays (MAQC) [5]. La première est en relation avec la réalisation de la quantification de l'expression du gène. Le projet MAQC a montré un haut degré de corrélation entre la RT-PCR quantitative et l'expression du gène par puces à ADN. Dans une étude sur le cancer du sein, on a observé un haut degré de corrélation entre ESR1 et le niveau d'expression du gène ERBB2/HER2 avec l'immunohistochimie de ER et HER2. Cela suggère que les puces à ADN sont une technologie réalisable pour évaluer le niveau d'expression du gène.

L'autre critique est la reproductibilité interlaboratoire. Le projet MAQC a comparé les mesures d'expression génomique de deux échantillons d'ARN et a démontré une cohérence intraplateforme et une concordance interplateforme. Un autre point concerne le processus préanalytique. Pour être éligible pour l'hybridation après

* Unité de pathologie mammaire, département d'oncologie médicale et UPRES EA03535, institut Gustave-Roussy, Villejuif.

un seul tour d'amplification, il est recommandé d'avoir un ARN de haute qualité et un pourcentage minimal de cellules tumorales dans l'échantillon. La double amplification et la cytoponction peuvent être une solution.

Au final, les ADN microarrays sont fiables pour mesurer le niveau d'expression génomique de manière reproductible et peuvent être considérées comme "prêts à l'emploi" dans les essais prospectifs (6).

Signature des gènes pronostiques

Plusieurs signatures génomiques pronostiques ont été développées, utilisant soit la démarche *top-down*, soit l'approche basée sur l'hypothèse (7). L'institut néerlandais du cancer à Amsterdam et Rosetta ont été les premiers à construire un profil d'expression génomique en utilisant l'approche *top-down* pour identifier des marqueurs pronostiques largement applicables. En utilisant la plateforme de microarray Agilent®, ils ont généré ce prédicteur en s'appuyant sur une liste de 231 gènes exprimés de façon différente entre les tumeurs de patients non métastatiques et les tumeurs de patients métastatiques. Il faut souligner que la récurrence métastatique a été choisie pour être observée < 5 ans après le diagnostic, quand les caractéristiques cliniques n'étaient pas prises en compte lors de la conception et quand la phase de conception a inclus un grand nombre de cas (n=78) et d'événements (n=44). Sa validation a montré que MammaPrint® avait une valeur pronostique significative (HR pour les métastases à distance: 2,32). La sensibilité et la spécificité à prédire le décès par cancer du sein à 10 ans étaient de 0,84 (0,73-0,92) et de 0,42 (0,36-0,48), alors qu'Adjuvant!Online, avec la même sensibilité de 0,82 (0,71-0,90), a une spécificité inférieure à 0,29 (0,23-0,35). Un essai prospectif de validation est en cours (MINDACT trial) [6].

Un exemple de conception d'une signature génomique utilisant la démarche guidée par une hypothèse est l'étude rapportée par Sotiriou et al. (8), qui s'étaient focalisés sur le grade histologique et avaient développé un score de 97 gènes appelé "Gene expression Grade Index" (GGI). Ces gènes étaient essentiellement impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et la prolifération et étaient différemment exprimés entre les cancers du sein de haut et de bas grades. Le GGI était capable de reclasser les tumeurs de grade 2 entre deux groupes avec des pronostics distincts.

Le score de récurrence (Oncotype DX®) a été conçu comme une variable continue pour prédire le pronostic des patientes traitées par tamoxifène dans l'essai du NSABP-B14 (9). Cette signature combine un score de 16 gènes comprenant ER, PGR, HER2 et Ki67 et a pour but d'identifier une population à très bon pronostic pouvant se passer de la chimiothérapie adjuvante. Le processus de validation clinique pour avoir un niveau de preuve I est en cours dans l'essai TAILORx.

Plusieurs critiques, questions et perspectives ont été soulevées concernant les signatures génomiques pronostiques :

- la plupart des signatures ajouteraient très peu d'informations en comparaison d'un score histoclinique optimal ;
- la plupart des prédicteurs sont conçus à partir d'un mélange de tumeurs hétérogènes ; le cancer du sein mélangeant au moins quatre classes moléculaires (7) et les événements oncogéniques étant différents selon la classe, il avait été suggéré que les prédicteurs

optimaux devraient être conçus dans chaque classe. Wang et al. ont développé une signature de 76 gènes pour identifier les patientes à haut risque de récurrence en s'appuyant sur des gènes identifiés séparément dans les tumeurs ER- et ER+ (10) ;

- certaines signatures sont dépendantes du temps car elles sont conçues pour prédire la récurrence < 5 ans, d'où la nécessité de prédicteurs de récurrences tardives.

Prédicteurs génomiques de sensibilité d'une drogue

Quelques signatures ont été développées pour identifier les patientes hautement sensibles à une drogue spécifique ; cette approche est appelée "pharmacogénomique". Dans une étude en néoadjuvant avec un régime à base de paclitaxel(T)/FAC, Hess et al. avaient identifié un prédicteur de l'efficacité du T/FAC (10). Il présentait une sensibilité de 92 %, une spécificité de 71 % et une meilleure sensibilité par rapport à un score histoclinique optimal (0,92 versus 0,61). Une étude prospective de validation est en cours. En plus des limites des signatures pronostiques, une limite de ces prédicteurs tient au fait que l'utilisation d'un seul bras de traitement en situation néoadjuvante ne permet pas d'identifier de purs prédicteurs spécifiques de drogue. Les essais randomisés comparant deux drogues différentes peuvent être une solution.

D'autres groupes ont développé des approches différentes. Lee et al. ont utilisé un panel de 60 lignées cellulaires du NIH pour produire des prédicteurs de sensibilité à une drogue (paclitaxel) [11]. Ils ont démontré que lorsqu'ils sont appliqués à un échantillon restreint, ils prédisent aussi la sensibilité au docétaxel (p=0,03).

Des efforts sont aussi entrepris pour identifier des prédicteurs de sensibilité à l'hormonothérapie. Dans deux études, les investisseurs ont utilisé le concept d'activation des gènes régulant ER, associé à une grande sensibilité à l'hormonothérapie. Symmans et al. ont conçu un prédicteur incluant 200 sondes sélectionnées car corrélées à l'expression d'ER (*SET index*) [12]. Dans la première cohorte de validation, l'index SET prédit de façon significative le pronostic des patientes traitées par tamoxifène (n=211; HR: 0,71; p=0,005), mais pas celui des patientes ne recevant pas d'hormonothérapie (n=174; HR: 0,92; p=0,19).

Dans la seconde cohorte, l'index SET était associé à une réduction de 32 % du risque de récurrence chez les patientes traitées par tamoxifène (HR: 0,68; p=0,01) contre une réduction de 2 % chez les patientes non traitées (HR: 0,98; p=0,81).

Perspectives

Développement des prédicteurs de seconde génération

Les signatures génomiques constituent un grand pas mais elles se heurtent à certaines limites qui sont à l'origine du développement de la seconde génération de prédicteurs génomiques. Ces limites sont résumées dans le *tableau* qui suit, avec quelques solutions.

Perspectives à long terme

Les puces à ADN ont l'avantage majeur de fournir une mesure de l'expression du génome entier. Elles peuvent aussi être utilisées pour concevoir des prédicteurs pour le diagnostic de malignité

Tableau. Points forts et faiblesses de la première génération de signatures génomiques.

Points forts	Faiblesses	Solutions
<ul style="list-style-type: none"> • Faisabilité et reproductibilité interplateforme • Validation dans des études rétrospectives • Utilité médicale en évaluation en phase III 	<ul style="list-style-type: none"> • Les deux prédicteurs + valeur ajoutée à un score histoclinique non prouvé + performances métriques non optimales + conçus indépendamment des classes moléculaires + conçus à partir de la première génération de puces • Les prédicteurs pronostiques : faiblesse pour prédire une récurrence > 5 ans • Les prédicteurs de sensibilité : spécificité des drogues à déterminer 	<ul style="list-style-type: none"> • Les prédicteurs conçus pour fournir des informations complémentaires à un score histoclinique optimal • Les prédicteurs conçus pour chaque classe moléculaire • Utilisation de puces de dernière génération : puces à exons et <i>splice arrays</i> • Les prédicteurs pour les événements tardifs • Les prédicteurs de sensibilité conçus à partir d'essais randomisés (test d'interaction)

(F. André, données non présentées), les métastases spécifiques d'organe, l'envahissement ganglionnaire et l'identification des voies de signalisation et de l'expression de cibles thérapeutiques. Les avancées technologiques récentes ont rendu possible la mesure de l'expression de gènes sur des cellules isolées (13). Cela ouvre la voie à l'évaluation de l'expression de gènes dans les cellules tumorales circulantes, les cellules souches circulantes, les cellules mésenchymateuses et les cellules endothéliales progénitrices. Ainsi, en plus des informations pronostiques et prédictives relatives à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie, les puces à ADN pourront

déterminer à l'avenir toutes les informations nécessaires pour une prise en charge optimale.

Conclusion

Les études pionnières ont montré que les signatures génomiques donnaient une information puissante qui permettra, dans les prochaines années, de venir affiner le traitement du cancer du sein. ■

Références bibliographiques

- [1] Loi S, Desmedt C, Cardoso F, Piccart M, Sotiriou C. Breast cancer gene expression profiling: clinical trial and practice implication. *Pharmacogenomics* 2005;6:49-58.
- [2] Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-6.
- [3] Koscielny S. Critical review of microarray-based prognostic tests and trials in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:47-50.
- [4] Michiels S, Koscielny S, Hill C. Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005;365:488-92.
- [5] MAQC Consortium. The microarray quality control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nat Biotechnol* 2006;24:1151-61.
- [6] Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008;26:729-35.
- [7] Sotiriou C, Piccart MJ. Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care? *Nat Rev Cancer* 2007;7(7):545-53.
- [8] Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:262-72.
- [9] Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
- [10] Hess KR, Anderson K, Symmans WF et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4236-44.
- [11] Lee JK, Havaleshko DM, Cho H et al. A strategy for predicting the chemosensitivity of human cancers and its application to drug discovery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:13086-91.
- [12] Symmans WF, Hatzis C, Sotiriou C et al. The Microarray-based Endocrine Prediction Collaboration. Ability of a 200-gene endocrine sensitivity index (SET) to predict survival for patients who receive adjuvant endocrine therapy or for untreated patients. In: ASCO 2007, breast cancer symposium.
- [13] Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature* 2007;450:1235-9.