

# BIMARQUEURS MOLÉCULAIRES DANS LE CANCER DU SEIN : AVANCÉES POUR LA PRATIQUE DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

LARDINOIS C (1), BLERET V (1), DANTHINE D (1), LIFRANGE E (1), JERUSALEM G (2), CUSUMANO P (1)

**RÉSUMÉ :** Le cancer du sein est une maladie complexe influencée par des facteurs génétiques et environnementaux. Les recherches en profilage moléculaire ont révélé une importante diversité au sein de cette maladie, y compris parmi les tumeurs ayant des caractéristiques morphologiques similaires. Cette diversité peut entraîner des différences importantes dans le comportement des tumeurs. Les scientifiques se sont intéressés aux biomarqueurs moléculaires afin de prédire le comportement du cancer et/ou la réponse au traitement. Cette approche permettrait de garantir une prise en charge personnalisée et optimale des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cet article présente quatre exemples de biomarqueurs moléculaires et de tests génétiques utilisés dans le domaine du cancer du sein, et met en lumière leurs dernières avancées et leur utilisation clinique en tant que marqueurs prédictifs et/ou pronostiques.

**MOTS-CLÉS :** *Cancer du sein - Biomarqueurs tumoraux - Thérapie ciblée*

MOLECULAR BIOMARKERS IN BREAST CANCER : ADVANCES IN PRECISION MEDICINE

**SUMMARY :** Breast cancer is a complex disease influenced by genetic and environmental factors. Molecular profiling research has revealed significant diversity within the disease, including among tumours with similar morphological features. This diversity can lead to significant differences in tumour behaviour. Scientists have turned their attention to molecular biomarkers to predict cancer behaviour and/or response to treatment, and to ensure personalised, optimal management of breast cancer patients. This article presents four examples of molecular biomarkers and genetic tests used in the field of breast cancer, highlighting their latest advances and their clinical use as predictive and/or prognostic markers.

**KEYWORDS :** *Breast cancer - Tumour biomarkers - Targeted therapy*

## INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes, avec plus de 10.000 nouveaux cas diagnostiqués en moyenne chaque année en Belgique. D'importantes avancées ont été réalisées dans le domaine du dépistage précoce, des traitements locaux et des thérapies systémiques telles que la chimiothérapie, les thérapies ciblées et, récemment, l'immunothérapie. Ces progrès ont contribué à une diminution notable de la mortalité liée au cancer du sein dans les pays occidentaux (1). La prise en charge thérapeutique des carcinomes mammaires tient compte de l'évaluation du risque clinique basé sur la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire, les facteurs histopathologiques et biologiques de la tumeur ainsi que l'âge et les comorbidités de la patiente. Cette évaluation n'est toutefois pas suffisante comme l'ont montré de très nombreuses études, d'où l'intérêt d'introduire de façon systématique des biomarqueurs, en particulier pour la prise en charge des adénocarcinomes canalaires inva-

sifs, qui sont le type de carcinome mammaire le plus fréquent.

Outre le type et le grade histologiques du carcinome, les biomarqueurs prédictifs et pronostiques standard du cancer du sein sont l'expression des récepteurs aux œstrogènes (ER), l'expression des récepteurs à la progestérone (PR), la surexpression de HER2 («Human Epidermal growth Factor Receptor-2») et l'indice de prolifération Ki-67. En se basant sur ces paramètres histologiques et moléculaires, le cancer du sein peut être classé en trois sous-types : ceux exprimant les récepteurs hormonaux (ER+ ou PR+), ceux surexprimant le récepteur HER2 (HER2+), et ceux n'exprimant aucun récepteur appelés les cancers du sein triple négatif (TN) (ER-, PR-, HER2-). Actuellement, les approches thérapeutiques dépendent essentiellement de ces paramètres : hormonothérapie pour les cancers hormono-sensibles, chimiothérapie et thérapie anti-HER2 pour les cancers HER2+ et chimiothérapie pour les cancers TN associée à l'immunothérapie en cas de tumeur T2 ou plus (c'est-à-dire tumeur d'au minimum 2 cm de diamètre) ou N1 ou plus (c'est-à-dire au moins 1 ganglion axillaire homolatéral mobile suspect) (2).

Avec l'avènement de la médecine de précision et des traitements personnalisés, ces critères traditionnels ne suffisent plus pour assurer une prise en charge optimale des patientes. Le profilage moléculaire a mis en évidence des

(1) Service de Sénologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Oncologie Médicale, CHU Liège, Belgique.

distinctions significatives entre les différents sous-types de cancer du sein pouvant influencer les approches thérapeutiques. Ces dernières années, de nombreuses études se sont concentrées sur l'identification et la validation de nouveaux biomarqueurs moléculaires, à la fois pronostiques et prédictifs, ainsi que sur les tests permettant de les détecter (3) (**Figure 1**). Cet article exposera l'intérêt de quatre types de biomarqueurs utilisables actuellement dans la pratique médicale.

## AU NIVEAU DE L'ADN : LES MUTATIONS GERMINALES ET SOMATIQUES DE BRCA

Des mutations germinales sont identifiées dans environ 10 % des cancers du sein, la moitié d'entre elles concernent les gènes BRCA1/2. Les cancers du sein associés à BRCA1 sont plus fréquemment triples négatifs, tandis que ceux liés à BRCA2 sont plus souvent hormono-sensibles. Les protéines BRCA1/2 sont impliquées dans la réparation des cassures de l'ADN à deux brins par la voie de la recombinaison homologue. Bien que les variants BRCA1/2 soient le plus souvent liés à une prédisposition héréditaire au cancer, des mutations somatiques de BRCA1/2 peuvent également survenir (3).

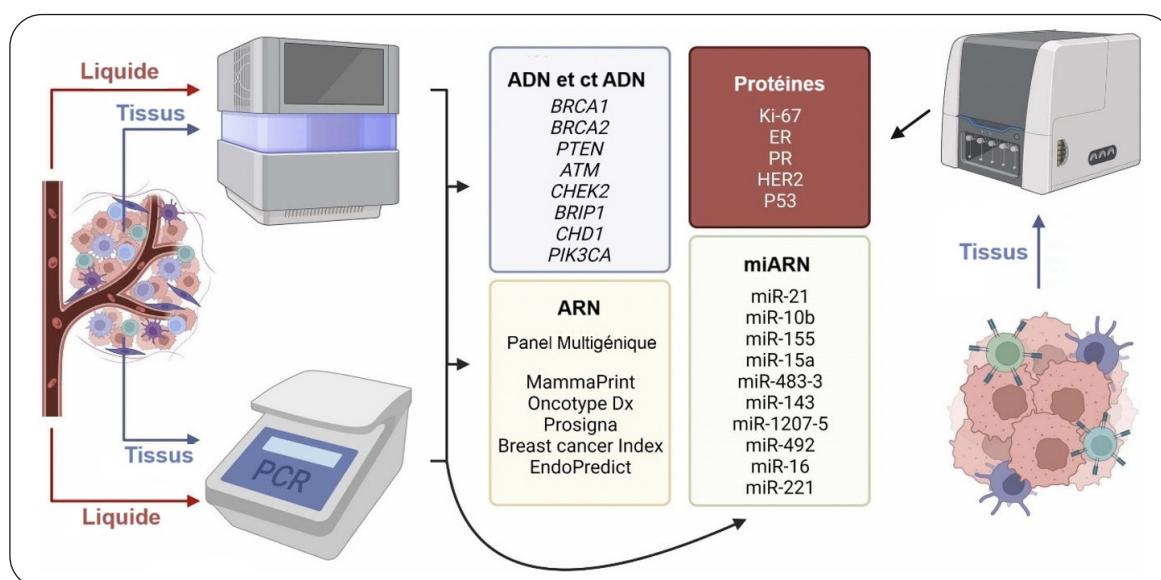
En 2022, la FDA («U.S. Food and Drug Administration») a approuvé le recours à l'olaparib (Lynparza®), un inhibiteur de la polyadénosine

diphosphate-ribose polymérase (PARP), pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-négatif, mutées dans la lignée BRCA et ayant reçu au préalable un traitement par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Les inhibiteurs de PARP entraînent la mort cellulaire en inhibant une autre voie de réparation de l'ADN qui est déclenchée dans les cellules présentant un déficit de recombinaison homologue (5). Cette approbation découle des résultats de l'étude OlympiA, un essai clinique randomisé en double aveugle de phase 3 (6), démontrant que l'olaparib en traitement adjuvant prolonge significativement la survie sans maladie locale ou à distance par rapport au placebo chez ces patientes (7,0 mois versus 4,2 mois;  $P < 0,001$ ).

## AU NIVEAU DE L'ARN : LES SIGNATURES GÉNOMIQUES

Une signature génomique (SG) est un type de biomarqueur qui évalue, le plus souvent au sein d'une tumeur, l'expression d'un ensemble spécifique de gènes. Son objectif principal est d'optimiser les décisions médicales, notamment en guidant l'opportunité d'instaurer un traitement spécifique ou non. Le résultat est rendu sous forme d'un score génomique, calculé grâce à des modèles mathématiques complexes, et interprété en fonction d'un seuil de décision préalablement défini (7). L'intérêt clinique d'une

**Figure 1.** Exemples de biomarqueurs utilisés à visées diagnostique, pronostique et prédictive dans le cancer du sein (4)



SG dans le cancer du sein de stade précoce, comme tout biomarqueur, est sa valeur pronostique, c'est-à-dire l'évolution naturelle du cancer en dehors de tout traitement, et sa valeur prédictive de l'efficacité anticipée pour une thérapie donnée.

Voici deux exemples de tests de SG de première génération fréquemment utilisés en pratique clinique.

#### **ONCOTYPE DX®**

L'un des tests de signature génomique validé et largement utilisé est Oncotype DX®. Ce test évalue l'expression de 21 gènes au niveau de l'ARNm par RT-PCR («Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction»). Un score de récidive (RS) est calculé en fonction de l'expression relative des gènes évalués. Le RS peut varier de 0 à 100. L'Oncotype DX® a deux objectifs principaux : prédire le risque de récidive et identifier les patientes pouvant tirer un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. Selon le RS, les patientes sont réparties en trois catégories de risque : haut risque (RS entre 26 et 100), risque intermédiaire (RS entre 11 et 25) et faible risque (RS entre 0 et 10) (2, 3). La répartition des patientes entre ces trois groupes est, respectivement, de 17 %, 67 % et 16 % (3). Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante utilisant le RS a été démontré dans des études prospectives.

Dans un essai prospectif de 2016 (8), incluant des patientes atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant et HER2 négatifs à ganglions envahis ou à haut risque clinique sans ganglion envahi, la survie sans maladie à 3 ans des patientes avec un RS faible n'ayant pas reçu de chimiothérapie, s'est avérée être de 98 % (9).

Les résultats de l'essai clinique prospectif randomisé TAILORx (10), publiés en 2018, ont confirmé que la chimiothérapie ne réduit pas le risque de récidive de cancer chez les patientes atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant et HER2 négatif sans atteinte ganglionnaire au stade précoce dont le RS est compris entre 0 et 16 pour les patientes pré-ménopausées et entre 0 et 25 pour les patientes ménopausées. Chez les patientes pré-ménopausées avec un RS intermédiaire entre 16 et 25, la désescalade thérapeutique tiendra compte d'autres critères dont le niveau de risque clinique.

En 2021, les résultats de l'étude RxPONDER (11) ont été publiés. Cette étude portait sur le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs avec un à trois ganglions lymphatiques axillaires envahis (stade ganglionnaire N1). Cette étude a mis en évidence

que les patientes ménopausées avec atteinte ganglionnaire et présentant un RS entre 0 et 25 ne tiraient aucun bénéfice de la chimiothérapie, alors que les patientes pré-ménopausées avec atteinte ganglionnaire et des résultats RS compris entre 0 et 25 tiraient un bénéfice significatif de la chimiothérapie.

Ces résultats suggèrent que l'Oncotype DX® peut être utile pour évaluer le bénéfice de la chimiothérapie chez les patientes pré-ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs sans atteinte ganglionnaire et chez les patientes ménopausées quel que soit le statut ganglionnaire. Cependant, chez les patientes pré-ménopausées avec une atteinte ganglionnaire (1 à 3 ganglions envahis), la chimiothérapie semble bénéfique indépendamment des résultats de l'Oncotype DX®.

Malgré son utilisation répandue, l'Oncotype DX® présente des limites, notamment l'absence de validation pour le suivi à long terme et son efficacité non prouvée chez les patientes ER-négatives (11).

#### **MAMMAPRINT®**

MammaPrint® est un autre test moléculaire qui évalue l'expression relative de 70 gènes principalement impliqués dans les mécanismes de régulation du cancer. En fonction de cette expression génique, les patientes sont réparties en deux groupes : celles présentant un risque génomique faible (64 % des cas) et celles présentant un risque génomique élevé (36 % des cas) de récidive du cancer. Ce test validé est largement utilisé pour prédire le risque de récidive du cancer et sert d'outil essentiel dans le choix du traitement (2).

L'essai clinique MINDACT (12) a été réalisé pour démontrer l'impact de l'intégration de MammaPrint® dans la pratique clinique. Il s'agit d'un essai international de phase 3, prospectif et contrôlé par randomisation. Il est intéressant de noter que, sur les 6.693 patientes incluses, 23,2 % ont été identifiées comme ayant un risque clinique élevé, mais un risque génomique faible. Selon les critères cliniques habituels, ces patientes auraient été candidates à la chimiothérapie. Cependant, étant classées à faible risque par la signature génomique, elles n'ont pas reçu ce traitement. Le taux de survie à 5 ans de ces patientes présentant une discordance entre le risque clinique et le risque génomique et n'ayant pas reçu de chimiothérapie était de 94,7 %. Cela suggère que l'utilisation du test génomique pour identifier les patients ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant et

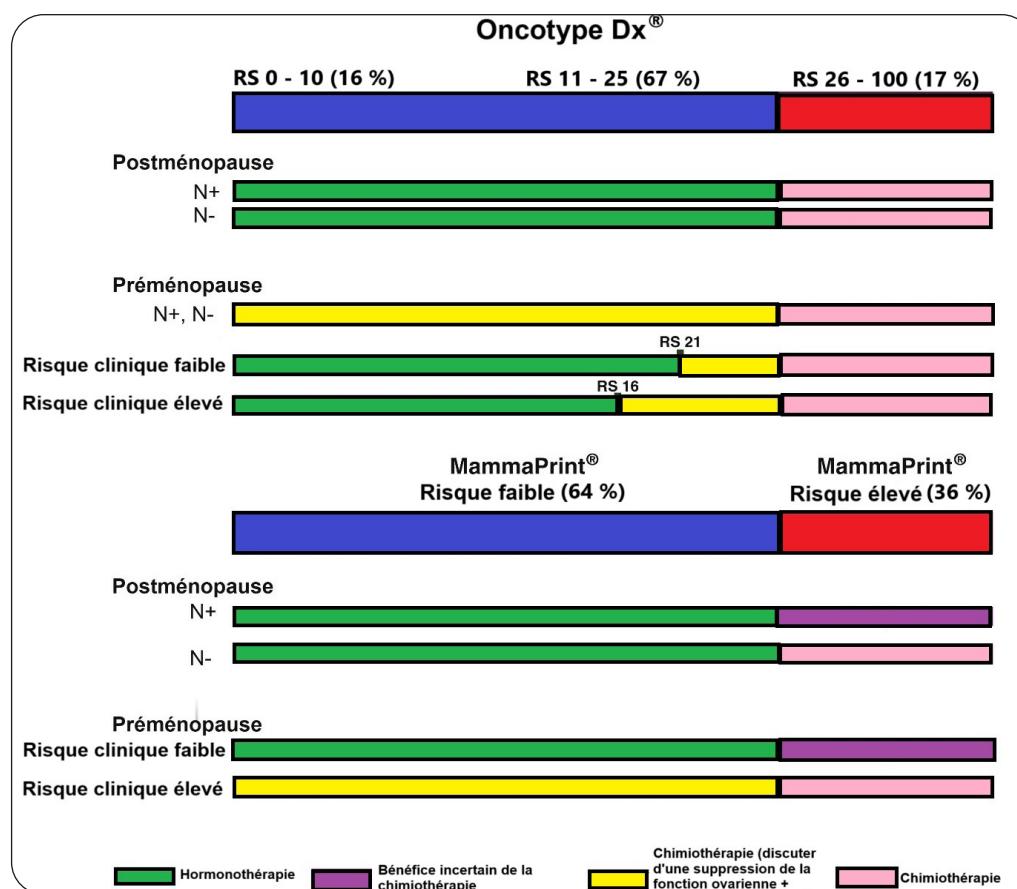
HER2 négatif à faible risque génomique pourrait être bénéfique. Ce test génomique distinguerait ainsi une population qui aurait un bon pronostic sans chimiothérapie malgré des indicateurs cliniques suggérant une maladie à haut risque.

En conclusion, à l'heure actuelle, seules les SG Oncotype DX® et MammaPrint® ont été évaluées dans des études prospectives de niveau de preuve le plus élevé (Ia). Ces SG ont un intérêt chez les patientes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade précoce à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs, quel que soit leur statut ganglionnaire (pT1 - pT3, pN0 - pN1, max 3 ganglions envahis), ainsi que chez les patientes pré-ménopausées sans atteinte ganglionnaire (pT1 - pT3, pN0) (**Figure 2**). Cela représente 70 % des cas de cancers du sein. Ainsi, le recours aux SG permet d'éviter une chimiothérapie dans 50 à 80 % des cas selon la SG utilisée. Ces SG sont donc coût-efficaces.

## AU NIVEAU DES PROTÉINES : L'HER2

Les lignes directrices de l'ASCO/CAP («American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists») 2018 (13) pour le test HER2 recommandent d'effectuer un test IHC (immunohistochimie) HER2 pour les tumeurs mammaires. Un score IHC de 0 (pas de coloration ou coloration membranaire incomplète et faible dans 10 % des cellules tumorales) ou un score IHC de 1+ (coloration membranaire incomplète et faible dans > 10 % des cellules tumorales) sont considérés comme négatifs. Un score IHC de 3+ (coloration membranaire intense complète et circonférentielle dans >10 % des cellules tumorales) est considéré comme positif. Un score IHC de 2+ (coloration membranaire complète faible à modérée dans >10 % des cellules tumorales) est considéré comme équivoque et nécessite un test complémentaire avec une hybridation *in situ* (SISH) afin d'évaluer l'amplification du gène HER2 (3). La SISH

**Figure 2. Décision de chimiothérapie adjuvante basée sur Oncotype Dx® ou MammaPrint® dans le «cancer du sein luminal» avec jusqu'à trois ganglions positifs (1)**



RS : score de récidive. N+ : avec atteinte ganglionnaire. N- : sans atteinte ganglionnaire.

(«Silver *In Situ Hybridization») est une technique de laboratoire utilisée pour détecter et quantifier des anomalies génétiques. Elle consiste à appliquer des sondes d'ADN marquées avec de l'argent sur des échantillons de tissu. Ces sondes s'hybrident avec l'ADN cible dans les cellules tumorales. Une réaction chimique révèle ces hybridations par des dépôts d'argent visibles au microscope optique sous forme de points noirs, représentant les copies du gène d'intérêt.*

Au cours des dernières années, un nouveau sous-type de cancer du sein à faible taux de HER2, défini par un taux de HER2 IHC 1+ ou 2+ avec un résultat négatif à la SISH, a suscité un regain d'intérêt. Les cancers du sein à faible taux de HER2 pourraient représenter plus de 45 % des carcinomes mammaires invasifs. Auparavant, ces tumeurs ne bénéficiaient pas de thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab, Herceptine®) car elles étaient classées comme HER2 négatives (3).

En 2022, l'étude DESTINY-BREAST04 (14) a rapporté des résultats révolutionnaires et a montré que le traitement par trastuzumab deruxtecan chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 faible (1+ ou 2+ avec SISH négative) et traitées préalablement par chimiothérapie, prolonge significativement la survie sans progression et la survie globale par rapport aux patientes ayant reçu une chimiothérapie seule. Le trastuzumab deruxtecan est un anticorps conjugué (ADC) composé d'un

anticorps monoclonal anti-HER2 lié à un inhibiteur de la topoisomérase-I par un lien clivable. Alors que les tumeurs à faible taux de HER2 ne répondent pas à une thérapie anti-HER2 classique, l'efficacité de l'ADC est attribuée à la capacité de l'anticorps monoclonal anti-HER2 à délivrer l'agent cytotoxique directement dans le microenvironnement de la tumeur.

La mise à jour des directives de l'ASCO/CAP en 2023 (15) a confirmé les lignes directrices antérieures et souligne l'importance de distinguer HER2 0, HER2 faible (1+ ou 2+ avec SISH négative) et HER positif (2+ avec SISH positive ou 3+), car l'éligibilité au trastuzumab deruxtecan dépend de cette distinction.

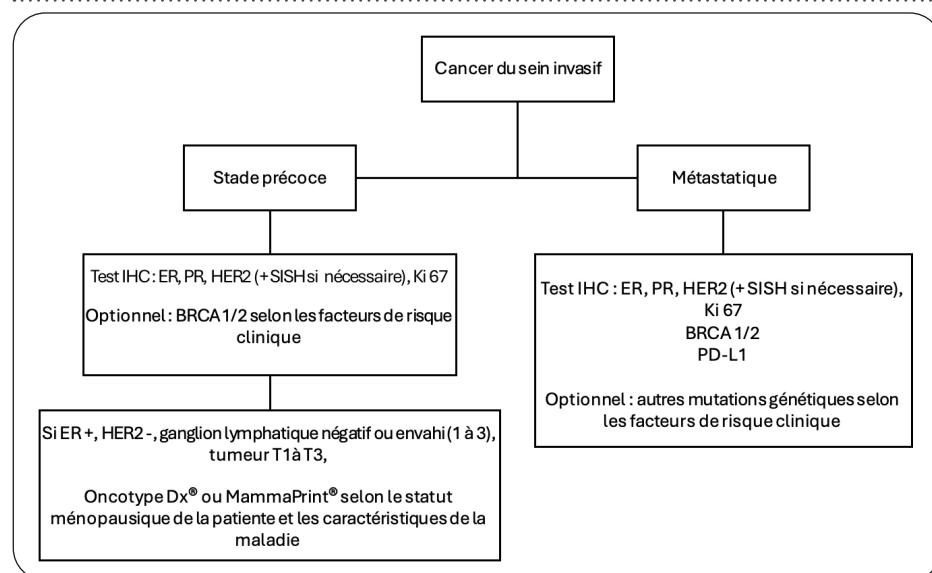
L'étude DESTINY-BREAST06 (16) est un essai clinique en cours qui examine l'utilisation du trastuzumab deruxtecan seul par rapport à la chimiothérapie seule chez des patientes atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant et HER2 faible ayant progressé sous hormonothérapie. Le critère principal d'évaluation est la survie sans progression.

## EN PRATIQUE

En pratique, au CHU de Liège, nous suivons l'algorithme suivant ([Figure 3](#)).

En cas de cancer du sein invasif, qu'il soit à un stade précoce ou métastatique, nous réalisons systématiquement une immunohistochimie

**Figure 3. Algorithme des biomarqueurs et tests utilisés pour déterminer les thérapies ciblées potentielles pour le cancer du sein**



IHC : immunohistochimie. ER : récepteurs aux œstrogènes. PR : récepteurs à la progestérone. HER2 : Human Epidermal growth Factor Receptor-2. SISH : hybridation *in situ*. T1 : tumeur ≤ 2 cm. T3 : tumeur > 5 cm.

(IHC) pour identifier les biomarqueurs prédictifs et pronostiques standards du cancer du sein, tels que l'expression des récepteurs aux œstrogènes, l'expression des récepteurs à la progestérone, la surexpression de HER2, et l'indice de prolifération Ki-67. La recherche d'une mutation BRCA1/2 est effectuée dans certains cas : en présence d'un diagnostic de cancer du sein à un âge jeune (généralement avant 40 ans), de cancer du sein triple négatif, particulièrement avant 60 ans, ou de cancer du sein bilatéral; lorsque plusieurs membres d'une même famille (du même côté) sont atteints de cancer du sein, de l'ovaire, du pancréas ou de la prostate; si un parent au premier degré (mère, sœur, fille) est atteint d'un cancer de l'ovaire, d'un cancer du sein avant 50 ans, d'un cancer bilatéral du sein, ou d'un cancer du sein chez un homme; ou encore si un membre de la famille est porteur d'une mutation BRCA connue. Si la tumeur est ER+, HER2-, sans envahissement ganglionnaire ou avec un maximum de 1 à 3 ganglions envahis, un test Oncotype Dx® ou MammaPrint® est réalisé en fonction du statut ménopausique de la patiente et des caractéristiques de la maladie.

En cas de cancer métastatique dès le diagnostic, nous procédons également à une IHC pour identifier les biomarqueurs prédictifs et pronostiques standards, comme pour les tumeurs à un stade précoce. Nous réalisons également systématiquement une recherche des mutations des gènes BRCA1/2 et PD-L1 («Programmed Death-Ligand 1»). PD-L1 est une protéine exprimée à la surface de certaines cellules, dont les cellules tumorales et immunitaires, qui joue un rôle clé dans l'échappement au système immunitaire par la tumeur. La présence de PD-L1 sur les cellules tumorales constitue une cible importante pour l'immunothérapie qui agit en inhibant l'interaction entre PD-L1 et son récepteur PD-1 présent à la surface des cellules T. Enfin, en fonction des facteurs de risque clinique, tels qu'un diagnostic de cancer du sein à un âge jeune (généralement avant 40 ans), la présence d'un cancer bilatéral, l'association de plusieurs cancers chez la patiente ou dans sa famille, ou encore si un membre de la famille est porteur d'une mutation connue, la recherche d'autres mutations génétiques (TP53, PTEN, PALB2, CHEK2, ATM...) peut être envisagée.

## CONCLUSION

Le cancer du sein est une maladie complexe avec une hétérogénéité intrinsèque significative. Il est impératif de connaître les biomarqueurs

prédictifs et pronostiques du cancer du sein pour progresser vers l'ère de la médecine personnalisée, améliorer les résultats cliniques et réduire la morbidité associée aux traitements. Dans cet article, nous avons abordé quatre biomarqueurs utilisés en pratique clinique, mais il en existe beaucoup d'autres. De nouvelles études sont nécessaires pour déterminer avec précision les avantages, l'utilité et l'application spécifique de ces biomarqueurs.

## BIBLIOGRAPHIE

- Piccart MJ, Kalinsky K, Gray RJ, et al. Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer : stronger evidence, greater trust. *Ann Oncol* 2021;**32**:1077-82.
- Barzaman K, Karami J, Zarei Z, et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol* 2020;**84**:106535.
- Krystel-Whittemore M, Tan PH, Wen HY. Predictive and prognostic biomarkers in breast tumours. *Pathology* 2024;**56**:186-91.
- Pankotai-Bodó G, Oláh-Németh O, Sükösd F, Pankotai T. Routine molecular applications and recent advances in breast cancer diagnostics. *J Biotechnol* 2024;**380**:20-8.
- Zheng F, Zhang Y, Chen S, et al. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomed Pharmacother* 2020;**123**:109661.
- Tutt AN, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021;**384**:2394-405.
- Haute Autorité de Santé. Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce - Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2019. Disponible sur:[https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/rapport\\_actu\\_signatures\\_genomiques.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/rapport_actu_signatures_genomiques.pdf)
- Gluz O, Nitz U, Christgen M, et al. The WSG phase III planB trial : first prospective outcome data for the 21-gene Recurrence Score Assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016;**34**:2341-9.
- Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer : past, present and future. *Semin Cancer Biol* 2018;**52**:56-73.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower D, et al. Adjuvant Chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;**379**:111-21.
- Jacobson A. Benefits of adjuvant chemotherapy differ by menopausal status in women with HR+/HER2- early breast cancer, 1-3 positive nodes, and a low recurrence score. *Oncologist* 2022;**27**(Suppl 1):S15-6.
- Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;**375**:717-29.
- Allison KH, Hammond ME, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol* 2020;**38**:1346-66.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;**387**:9-20.
- Wolff AC, Sumerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer : ASCO-Cancer College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol* 2023;**41**:3867-72.
- National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. Study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs investigator's choice chemotherapy in HER2-low, hormone receptor positive, metastatic breast cancer (DB-06). Cited Aug 2023. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425>.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Cusumano P, service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

Email : [gkusumano@chuliege.be](mailto:gkusumano@chuliege.be)