

GaLIEN

Centre Oscar Lambret
unicancer HAUTS-DE-FRANCE

N°43

La lettre d'information sur les médicaments innovants en cancérologie | N° 43 - OCTOBRE 2021

LE CHIFFRE DU MOIS

16

C'est le nombre de recommandations formulées par le think tank Innovation days pour accélérer l'innovation en santé en France.

Cette structure éphémère a été portée par Amgen Innovations, Biolabs, la Fondation Université de Paris, Roland Berger et Unicancer.

Issues de 64 propositions initiales, les 16 [recommandations](#) finales d'Innovation days sont de type gouvernance, opérations et sensibilisation, au nombre de 4 dans chacune des thématiques suivantes :

- **terre de champions** (comment la France doit-elle soutenir ses innovateurs ?) : par exemple encourager l'accès à un réseau d'experts multidisciplinaire et les approches transdisciplinaires non conventionnelles pour accompagner les innovateurs dans le dimensionnement et le déploiement de leur projet
- **changement d'échelle** (comment déployer largement les succès locaux de l'innovation ?) : par exemple réduire et cadrer les délais administratifs de validation et de financement des innovations à déployer
- **data humaines** (comment optimiser l'utilité des données patients-citoyens ?) : par exemple accélérer les projets de recherche en fédérant les bases de données de vie réelle à l'échelle européenne et industrielle sur des thématiques spécifiques
- **avenir du soin** (comment faciliter l'appropriation des innovations par les soignants / patients ?) : par exemple amplifier la politique de soutien à l'innovation en santé par la mise en place d'une gouvernance nationale encourageant les structures de soins publiques et privées. Assurer la représentation de la démocratie sanitaire dans toutes les instances.

Rédacteur : Pr JL Cazin

DANS L'ACTUALITE

ONCOGENETIQUE EN SENOLOGIE

DU CONSEIL GENETIQUE A L'IMPACT THERANOSTIQUE

Dès 1866, le Pr Paul Broca donnait naissance à la notion d'hérédité du cancer en rapportant l'agrégation de cas de cancers du sein sur plusieurs générations dans la famille de son épouse (1). L'histoire familiale devient alors un facteur de risque reconnu et toujours d'actualité à ce jour, y compris en l'absence d'anomalie génétique identifiée.

Il faudra attendre les avancées des technologies et des connaissances en termes de patrimoine génétique pour identifier le 1^{er} gène de prédisposition au cancer du sein, **BRCA1** (2), rapidement suivi de son homologue **BRCA2** (3). Cela conduit à l'émergence d'une nouvelle discipline, l'oncogénétique.

Depuis, d'autres gènes de prédisposition aux cancers du sein ont pu être identifiés, bien que moins fréquents et au risque tumoral moins bien défini pour la plupart (4). On estime aujourd'hui qu'environ 5 % des cancers du sein sont liés à une mutation délétère sur un gène de prédisposition (5). Ces gènes de prédisposition ont pour caractéristique commune d'être des gènes dits « suppresseurs de tumeur », gardiens de la stabilité du génome par leur participation à différents mécanismes de réparation de l'ADN. Les protéines BRCA participent à la réparation des cassures double brin (CDB) de l'ADN par recombinaison homologue (RH).



Cela a permis le développement d'une nouvelle piste thérapeutique reprenant le concept de « létalité synthétique » et fondée sur l'inactivation d'une voie de réparation « secours », la voie BER (pour *Base Excision Repair*), par inhibition d'une enzyme clé : la **poly(ADP-ribose) polymérase-1, ou PARP** (6). De nombreux **inhibiteurs de PARP** sont actuellement disponibles ou en cours d'évaluation pour le traitement de cancers avec anomalie de la voie de RH.

Les connaissances concernant les fonctions de ces gènes de prédisposition sont en constante évolution et de nouvelles classes thérapeutiques sont en cours de développement : inhibiteurs ATM, inhibiteurs ATR, inhibiteurs WEE1, inhibiteurs de l'endonucléase FEN1...

Désormais, la recherche et/ou l'identification d'une anomalie sur un gène de prédisposition au cancer du sein implique donc de prendre en compte deux aspects complémentaires et nécessaires à la bonne prise en charge des patients :

- le conseil génétique qui l'accompagne, permettant une information quant au risque tumoral (personnel et familial) et à la transmission de cette anomalie
- l'impact théranostique, avec l'accès parfois possible à des traitements dédiés.

INDICATIONS D'ANALYSE CONSTITUTIONNELLE ONCOGENETIQUE EN SENOLOGIE

Au **Centre Oscar Lambret**, les indications actuelles d'analyse oncogénétique à la recherche d'un gène de prédisposition au cancer du sein, susceptibles d'évoluer régulièrement en fonction des connaissances, sont les suivantes :

- Trois cas de cancer du sein appartenant à la même branche parentale et survenant chez des personnes unies entre elles par un lien de parenté de 1er degré (ou de 2nd degré par un homme)
- Deux cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentées au 1er degré (ou au 2ème degré par un homme) :
 - dont un cancer du sein avant 40 ans
 - dont un cas de cancer du sein bilatéral
 - dont un cancer de l'ovaire
- FPatient(e) avec antécédent personnel de cancer du sein
 - ≤ 35 ans
 - ≤ 40 ans en cas de cancer bilatéral
 - ≤ 50 ans en cas de tumeur dite « triple négative »
 - chez l'homme peu importe l'âge
 - et un antécédent personnel de cancer de l'ovaire.

Un test prédictif pourra être proposé aux apparentés au 1^{er} degré (ou à leurs descendants s'ils sont décédés) d'un(e) patient(e) chez qui une mutation constitutionnelle pathogène prédisposant au cancer a été identifiée.

En parallèle des connaissances sur les gènes de prédisposition, les techniques d'analyse de ces gènes ont également beaucoup évolué ces dernières décennies. Le **séquençage haut débit (NGS)**, par sa capacité à étudier de nombreuses régions d'intérêt de grande taille de façon simultanée et à un coût de plus en plus abordable, offre désormais la possibilité d'analyse en « panel de gènes ». Les panels ont peu à peu remplacé l'analyse par séquençage « classique » (méthode de Sanger), qui conserve néanmoins un intérêt pour la recherche ciblée d'une mutation familiale connue chez un apparenté.

Des mesures de dépistage et de réduction de risque sont proposées aux patient(e)s porteur(se)s d'une prédisposition héréditaire au cancer (7).

Cependant, en 2019, le taux global de détection d'une anomalie génétique chez un cas index dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires est de 8,0 % (8). Ainsi, la majorité des femmes avec des ATCD familiaux de cancers du sein et indication d'une analyse génétique constitutionnelle ne sont pas porteuses d'une mutation délétère dans les gènes actuellement étudiés.

De même, bon nombre de femmes s'interrogent sur le caractère potentiellement héréditaire de leur cancer du sein et/ou sur le risque de cancer du sein de leurs apparentées sans pour autant relever d'une indication d'analyse génétique constitutionnelle.

Pour toutes ces femmes, ainsi que pour toutes celles qui sont indemnes de tout cancer mais s'interrogent sur leur risque personnel de cancer du sein, une évaluation personnalisée du niveau de risque de cancer du sein est réalisée à travers les données de l'arbre généalogique et l'utilisation d'outils tels que les modèles de prédiction de risque (9).



Une stratégie de dépistage basée sur le risque (clinique et selon les polymorphismes) est également en cours d'évaluation dans la population générale des femmes de 40 à 74 ans dans le cadre de l'étude MyPebs (NCT03672331).

INDICATION THERANOSTIQUE D'ANALYSE CONSTITUTIONNELLE BRCA 1/2

L'impact thérapeutique potentiel en cas d'identification d'une mutation de *BRCA1/2* et le volume de patientes potentiellement concernées posent la question des modalités d'accès à l'analyse (10).

En l'absence de critères individuels et/ou familiaux évoquant une prédisposition héréditaire aux cancers et en fonction des organisations locales, le parcours en génétique oncologique pourra débuter par une analyse génétique tumorale. Cependant, en sénologie, la prescription d'un inhibiteur de PARP est conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle. Un circuit urgent en génétique constitutionnelle est donc mis en œuvre uniquement pour les personnes chez lesquelles une mutation BRCA a été identifiée au sein de la tumeur afin de préciser le caractère constitutionnel ou non de la mutation. L'analyse génétique tumorale doit donc toujours impérativement être précédée d'une information sur l'impact personnel et familial potentiel du résultat de cette analyse.

Le résultat de génétique tumorale ne peut ni éliminer, ni affirmer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer, ni être utilisé pour délivrer un conseil génétique familial.

En présence de critères individuels et/ou familiaux susceptibles d'évoquer une prédisposition héréditaire aux cancers, une analyse génétique constitutionnelle sera systématiquement proposée en consultation d'oncogénétique.

CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCE OU METASTATIQUE ET INHIBITEURS DE PARP

Deux molécules ont actuellement une autorisation de mise sur le marché pour le cancer du sein avancé ou métastatique : l'**olaparib (Lynparza®)** et le **talazoparib (Talzenna®)**.

L'essai randomisé de phase III OlympiAD, rapporté en 2017 (11), comparait l'olaparib à une monochimiothérapie standard chez 302 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 négatif métastatique et porteuses d'une mutation constitutionnelle *BRCA1/2*, ayant reçu au maximum 2 lignes de chimiothérapie métastatique. L'objectif principal de cette étude, l'amélioration de la survie sans progression, était atteint puisque celle-ci était significativement augmentée sous olaparib (7 versus 4.2 mois, HR 0.58 (95%IC 0,40-0,80) ; $p < 0.001$). La survie globale en revanche n'était pas significativement améliorée sous olaparib, sous réserve d'une étude non désignée pour cet objectif secondaire et d'un taux de cross-over inconnu. On peut noter l'analyse exploration retrouvant une amélioration significative de 7.9 mois en survie globale pour les patientes naïves de tout traitement en situation métastatique.

Le talazoparib a, quant à lui, démontré sa supériorité par rapport à une monochimiothérapie standard dans l'essai de phase III EMBRACA ayant randomisé 431 patientes présentant un cancer du sein HER2 négatif métastatique et porteuses d'une mutation constitutionnelle *BRCA1/2* (12). Les patientes devaient avoir reçu au maximum 3 lignes de traitement pour leur maladie métastatique, dont des anthracyclines et/ou taxanes. De nouveau, les inhibiteurs de PARP semblent améliorer la survie sans progression (8.6 vs 5.6 mois, HR 0.54 (95%IC 0,41-0,71) ; $p < 0.001$), objectif principal de l'étude sans bénéfice en survie globale. On note, dans cette étude, l'inclusion de patientes présentant des lésions secondaires du système nerveux central chez qui le traitement semble également efficace.

Citons également le veliparib, qui a fait l'objet d'une publication en 2019 (13) rapportant les résultats de l'essai randomisé BROCADE3 ayant évalué cet inhibiteur de PARP en association à la chimiothérapie par carboplatine – paclitaxel pour le traitement du cancer du sein HER2- métastatique avec mutation constitutionnelle *BRCA1/2*. La survie sans progression était significativement augmentée par l'ajout du veliparib (14.5 vs 12.6 mois, HR 0.71 (95% CI 0.57-0.88) ; $p = 0.0016$) mais avec un bénéfice qui semble apparaître à 12 mois, durant la phase de maintenance par veliparib seul, ce qui suggère une absence de bénéfice au traitement concomitant.

CANCER DU SEIN « LOCALISE » ET INHIBITEURS DE PARP

L'ASCO 2021 a été marqué par les résultats de l'étude OlympiA (14), présentée en séance plénière. Cet essai randomisé de phase III a comparé une maintenance de 1 an par olaparib versus placebo après chirurgie mammaire et chimiothérapie néo-adjuvante/adjuvante chez 1836 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 négatif avec mutation constitutionnelle de BRCA. La survie sans maladie invasive à 3 ans, le critère de jugement principal de l'étude, était significativement augmentée pour les patientes traitées par olaparib (85.9 vs 77.1%, HR 0.58 (99.5% CI, 0.41 to 0.82) ; $p < 0.001$). Plus d'évènements sont attendus avant de pouvoir conclure sur un éventuel bénéfice en survie globale même si numériquement le groupe olaparib présentait moins de décès que le groupe placebo (59 vs 86, HR 0.68 ; $p = 0.02$). Cet essai devrait faire l'objet d'une demande de remboursement pour cette indication dans les mois à venir.

De nombreuses autres études ont évalué différents inhibiteurs de PARP dans le traitement néo-adjuvant ou adjuvant du cancer du sein localisé BRCA muté, seuls ou en association avec une chimiothérapie et rapportent des résultats intéressants mais restant à confirmer dans des essais randomisés. Citons tout de même une autre présentation de l'ASCO 2021, l'essai NeoTALA (15), ayant évalué un traitement néo-adjuvant par talazoparib en monothérapie chez 61 patientes présentant un cancer du sein triple négatif avec mutation constitutionnelle de



BRCA1/2 et rapportant un taux impressionnant de pCR, proche des 50%, proche des taux obtenus après chimiothérapie néoadjuvante séquentielle.

PERSPECTIVES

Ces dernières années ont vu les inhibiteurs de PARP s'imposer comme une option thérapeutique majeure pour la prise en charge de plusieurs types de cancers avec mutation constitutionnelle et/ou somatique de BRCA (ovaire, sein, prostate, pancréas...).

La recherche sur ces traitements se poursuit avec de **nombreuses pistes en cours d'exploration** : association à la radiothérapie, à l'immunothérapie, efficacité pour les tumeurs présentant un phénotype de déficit de la recombinaison homologue sans anomalie directe des gènes BRCA. De même, l'amélioration des connaissances verra sûrement apparaître de nouveaux traitements, comme les inhibiteurs de l'endonucléase FEN1 qui semblent prometteurs.

CONCLUSION

Les inhibiteurs de PARP représentent une avancée majeure dans la prise en charge de nombreux cancers, dont le cancer du sein. L'élargissement des indications, synonyme de nouvelles options thérapeutiques bienvenues, ne doit pas faire oublier l'impact de la recherche d'une anomalie sur les gènes de prédisposition au cancer.

La **collaboration entre spécialistes** amenés à demander ce type d'analyse et les équipes d'oncogénétique reste primordiale pour la bonne prise en charge de nos patients et un conseil génétique familial adapté à la situation.

1. Broca P. Traité des tumeurs: Des tumeurs en particulier. Première partie. Tome deuxième. 1866.
2. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 21 déc 1990;250(4988):1684-9.
3. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 30 sept 1994;265(5181):2088-90.
4. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenaer O, Colas C, et al. [The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2018;105(10):907-17.
5. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2020;38(18):2080-106.
6. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 14 avr 2005;434(7035):917-21.
7. Thesaurus Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 mel 20170529.pdf.
8. Oncogénétique en 2019 /consultations & laboratoires, collection Appui à la décision, INCa, juin 2021.
9. Recommandations HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage.
10. Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.
11. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 10 août 2017;377(6):523-33.
12. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 23 août 2018;379(8):753-63.
13. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub J-P, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2020;21(10):1269-82.
14. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 24 juin 2021;384(25):2394-405.
15. Litton JK. Neoadjuvant talazoparib in patients with germline BRCA1/2 (gBRCA1/2) mutation-positive, early HER2-negative breast cancer (BC): Results of a phase 2 study. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 505).

Rédacteurs : Dr A Mailliez, Dr S Chrétien

COMITE STRATEGIQUE D'EXPERTS

Pr P. Arnaud (Paris), Pr D. Cuny (Lille), Dr E. Dansin (Lille), Pr B. Décaudin (Lille),
Dr B. Dervaux (Lille), Pr E. Lartigau (Lille), Dr F. Pinguet (Montpellier), Pr J. Robert (Bordeaux), Dr M. Yilmaz (Lille)