

Cancer du sein : l'analyse du génome des métastases peut guider le traitement

Auteur : Dr Isabelle Catala

5 octobre 2012



Vienne, Autriche — « Les résultats de l'étude SAFIRO1 suggèrent que la médecine personnalisée fondée sur l'analyse de la totalité du génome et non plus de certains gènes sélectionnés, doit désormais faire partie intégrante de la recherche en oncologie », affirme le Pr Fabrice André (INSERM, Institut Gustave Roussy, Villejuif) à l'occasion de la présentation de son travail prospectif sur 423 femmes au cours du congrès de l'ESMO 2012 [1].

Biopsie d'une métastase non évolutive

« Il s'agit de la première étude à large échelle et prospective qui démontre à la fois l'intérêt et la faisabilité des analyses de l'intégralité du génome de certaines tumeurs. Les femmes incluses souffraient de cancer du sein métastatique et non évolutif à la date de l'entrée dans l'étude. L'analyse du génome a été effectuée sur un prélèvement de tissu tumoral au sein d'une métastase.

L'étude SAPHIR a permis d'aller plus loin puisque le but était de détecter des anomalies génomiques spécifiques qui pourraient être traitées de façon ciblée au cas où la métastase évoluerait en dépit du traitement. Aujourd'hui, 26 des 423 femmes incluses ont d'ores et déjà reçu un traitement personnalisé ciblant les anomalies découvertes à l'analyse génomique (13 médicaments différents).

Un effet sur la taille ou l'évolution de la tumeur a déjà été rapporté pour 8 de ces femmes.

Et ce nombre devrait augmenter dans les prochains mois. En outre, « ce travail a permis de diagnostiquer des anomalies génomiques rares qui n'auraient pas été découvertes avec les tests utilisés en routine et qui peuvent être ciblées par des médicaments spécifiques », explique à Medscape.fr le Dr Monica Arnedos (IGR, Villejuif).

Des améliorations possibles

Pour le Pr André, « l'adhésion des médecins et des patientes a été particulièrement rapide témoignant ainsi de l'intérêt porté à la fois à la caractérisation génétique des tumeurs difficiles à prendre en charge et à la possibilité d'adapter le traitement en fonction des anomalies découvertes. Nous avons prévu d'inclure 400 femmes entre mai 2011 et décembre 2013, ce chiffre a été dépassé dès le mois d'août 2012. Pour autant, nous ne devons pas nous satisfaire de ces seules conclusions.

D'une part, il est possible d'améliorer nos techniques de biopsies puisque l'analyse n'a eu lieu que sur 251 prélèvements en raison de failles techniques (biopsies peu conclusives en particulier dans les cas de prélèvements osseux).

Par ailleurs, des effets indésirables sont possibles, même s'ils restent rares (hématome hépatique, pneumothorax...). Enfin, les techniques d'analyse de la totalité du génome peuvent encore être améliorées et standardisées ».

Des réponses pratiques

L'étude SAFIR01 avait pour but de devenir un modèle en termes de médecine personnalisée. Elle devait en effet permettre de répondre à au moins trois questions :

- Quelle technologie utiliser ? Ici, le choix s'est porté sur le séquençage du génome dans son intégralité ;
- Quel algorithme utiliser pour identifier une cible ? L'identification d'altérations génomiques a été choisie ;
- Est-ce que cette approche peut améliorer le devenir ? La thérapie ciblée en prenant en compte les anomalies découvertes sur le profil génomique a permis d'obtenir des résultats préliminaires.

L'idée développée était aussi de substituer de multiples tests génomiques uniques actuellement réalisés (HER, P13KCA, AKT1..) en les remplaçant par un test unique. Enfin, cette approche doit aussi permettre d'identifier des cibles biologiques plus rares que celles déjà connues et de tester sur les patients des médicaments spécifiques dans un contexte d'étude de phase I/II.

Anomalies très rares pour 172 femmes

Dix-huit centres français de Lutte Contre le Cancer ont participé à cette étude promue par UNICANCER et financée en partie par l'Institut National du Cancer (INCa). Les hôpitaux participants ont fait parvenir leurs prélèvements à 5 centres de génomique présélectionnés. SAFIR01 avait été précédé d'une étude pilote (pré-SAFIR) qui avait inclus 108 femmes.

Pour le Pr André, « les résultats préliminaires présentés à l'occasion de l'ESMO prouvent que :

- les techniques de profil génomique qui jusque-là étaient réservées à la recherche fondamentale peuvent être utilisées en pratique quotidienne. 423 patients ont été inclus, 393 ont subi une biopsie de tissus métastatique, un profil génomique a pu être déterminé pour 251 d'entre elles (63,9 %) et nous avons découvert que pour 172 d'entre elles (68,5 %) il existait une anomalie génétique pour laquelle on dispose d'un médicament ciblé.
- l'analyse de l'ensemble des gènes de la tumeur a permis de mettre en évidence des anomalies rares voire très rares pour 76 des patientes : outre les amplifications, mutations ou perte sur PIK3CA, CCND1, FGFR1, AKY1, PTEN, MDM2, EGFR, FRS2 ou RPTOR, d'autres ont été détectées sur PDGFRa, Aurora, FLT1, IGF1R, KIT, KRAS, MET, PDK1, BRCA2, BRAF... Si, à ce jour, seules 26 patientes sur 172 ont bénéficié de thérapies ciblées, ce nombre devrait rapidement augmenter et passer à au moins 80 à 100 dans les trois années qui viennent ».

« Outre l'amélioration des techniques de biopsies et de génomique moléculaires, la prochaine étape, l'étude SAFIR02, sera un travail randomisé qui devrait débuter en 2013 et qui aura pour but de comparer la prise en charge habituelle et celle guidée par l'analyse des altérations moléculaires », conclut le Dr Armedos.