

Cancers du sein triple-négatifs : données actuelles et perspectives d'avenir

Triple-Negative Breast Cancer: Current Data and Future Prospects

A. de Nonneville · A. Gonçalves

Reçu le 10 octobre 2018 ; accepté le 29 avril 2019
© Lavoisier SAS 2019

Résumé Le cancer du sein triple-négatif (CSTN), défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et d'HER2 (*human epidermal growth factor receptor-2*), représente 15 à 20 % des cancers du sein. Cependant, cette définition, essentiellement négative, masque la très grande hétérogénéité des entités biologiques qui constituent ce sous-type. Si la chimiothérapie est le principal traitement systémique établi de la maladie à la fois dans la prise en charge des stades précoces et avancés, la compréhension progressive des composantes moléculaires impliquées dans la pathogenèse des CSTN permet des perspectives thérapeutiques novatrices. L'objectif de cette synthèse est de décrire ces cibles potentielles et d'explorer les traitements d'aujourd'hui et de demain qui permettront de lutter contre ce cancer au comportement particulièrement agressif.

Mots clés Cancer du sein · Triple-négatif · BRCA · Immunothérapie

Abstract Triple-negative breast cancer (TNBC), defined by the lack of expression of hormone receptors and HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2), accounts for 15–20% of breast cancers. However, this definition, which is essentially negative, masks the large biological heterogeneity of this subtype. While chemotherapy is the main established systemic treatment in both early and advanced stages of the disease, the progressive understanding of the molecular components involved in the pathogenesis of TNBC allows innovative therapeutic perspectives. The objective of this review is to describe these potential targets and to explore current and future treatments that will help fighting this cancer with particular aggressive behaviors.

Keywords Breast cancer · Triple-negative · BRCA · Immunotherapy

Introduction

La diversité des présentations cliniques, des réponses aux traitements et du pronostic du cancer du sein s'explique par une forte hétérogénéité histologique et moléculaire [1]. En pratique clinique, les différents sous-types de cancers du sein sont estimés en utilisant des tests immunohistochimiques (IHC) pour les récepteurs hormonaux (RH, récepteurs aux estrogènes et à la progestérone) plus ou moins des tests d'hybridation *in situ* pour la surexpression ou l'amplification d'HER2 (*human epidermal growth factor receptor-2*) [2]. Le cancer du sein triple-négatif (CSTN) est défini par l'absence d'expression des RH et d'HER2. L'avancement et l'application généralisée des technologies « omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique...) ont considérablement modifié l'échelle des données analysables, et une nouvelle compréhension de l'hétérogénéité moléculaire au sein même du sous-groupe triple-négatif a ainsi émergé [3]. Les CSTN ont trop longtemps été considérés comme une entité clinique unique et traités uniformément. Ils présentent en réalité de nombreuses altérations moléculaires distinctes et parfois ciblables. Une modification du paradigme des recommandations internationales actuelles semble souhaitable.

L'objectif de cette revue est de décrire le paysage moléculaire des CSTN et de mettre en avant les caractéristiques biologiques qui apparaissent comme les cibles les plus prometteuses.

Classification moléculaire

Les patients atteints de CSTN sont généralement considérés comme ayant une survie relativement inférieure à celle de ceux présentant un autre sous-type de cancer du sein en

A. de Nonneville (✉) · A. Gonçalves (✉)
Aix-Marseille Université, CNRS, INSERM,
Institut Paoli-Calmettes, Département d'Oncologie Médicale,
CRCM, F-13009 Marseille, France
e-mail : denonnevillea@ipc.unicancer.fr,
goncalvesa@ipc.unicancer.fr

raison d'un comportement clinique intrinsèquement agressif et de l'absence de cibles moléculaires thérapeutiques validées [4]. Cette observation doit être nuancée considérant l'hétérogénéité de ce sous-type moléculaire. Sur le plan histologique, 95 % des CSTN sont classés comme carcinome infiltrant sans élément de spécificité, mais d'autres sous-types différents ont été décrits avec des comportements évolutifs très différents [5,6].

Des efforts de recherche ont été entrepris pour comprendre cette hétérogénéité et essayer de décrire des cibles moléculaires. Les études moléculaires princeps en oncosénologie ont identifié différents sous-types « intrinsèques » de cancers du sein (basal-like, HER2 enrichies, luminal A et B et normal-like) [1,7]. Le terme *basal-like* désigne le sous-groupe de cellules tumorales exprimant des gènes caractéristiques des cellules basales ou myoépithéliales normales, tels que les cytokératines 5, 14 et 17 et l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) [8]. Plus de 90 % des cancers du sein basal-like (CSBL) sont des CSTN [9], et les CSBL représentent le sous-type le plus fréquent des CSTN (55–81 %) [10]. Pour mieux disséquer l'hétérogénéité des CSTN, Lehmann et al. [11] ont défini six nouveaux sous-types sur la base de profils d'expression géniques : basal-like 1 et 2 (BL1, BL2), *mesenchymal-like* (M), *mesenchymal stem-like* (MSL), *immunomodulatory* (IM) et *luminal androgen receptor* (LAR). Le sous-type BL1 est caractérisé par une signature génomique de type « réponse aux dommages de l'ADN » (*DNA damage response* : DDR) et « cycle cellulaire », tandis que BL2 partage avec BL1 une partie des gènes du cycle cellulaire, mais n'est pas enrichi en gènes de DDR. BL2 surexprime des gènes de la voie de signalisation, via les récepteurs aux facteurs de croissance, et de la différenciation myoépithéliale. Les sous-types M et MSL sont tous les deux enrichis pour les gènes régulant la motilité et l'invasion cellulaire. Les tumeurs au sein du sous-type LAR sont, elles, caractérisées par la surexpression de gènes codant pour la différenciation luminale et pour les régulateurs de la voie de signalisation du récepteur aux androgènes (RA). Elles pourraient donc être éventuellement traitées avec des agents ciblant les RA, à l'image du cancer de la prostate. Il est intéressant de noter que certains des sous-types CSTN sont étroitement liés à certains types histologiques spécifiques : les tumeurs IM se superposent avec le cancer du sein médullaire, les tumeurs M et MSL avec le cancer du sein métaplasiaire et les tumeurs LAR avec des tumeurs apocrines [12].

Cibles thérapeutiques

Le nombre moyen de mutations dans les CSTN est de 1,68 par méga base de région codante (soit environ 60 mutations par tumeur) [13]. Cette charge mutationnelle n'est évidemment pas uniforme entre les différentes tumeurs. Parmi les

mutations les plus fréquentes, seules celles de TP53 se retrouvent à une fréquence élevée (60 à 70 % des mutations), suivies par les mutations de PIK3CA (environ 10 %). Toutes les autres mutations se retrouvent à une faible (1–5 %) ou très faible (< 1 %) fréquence. Si certaines d'entre elles, telles ERBB2 ou BRAFV600E, sont susceptibles d'être ciblées par une thérapie déjà existante, d'autres, de fréquence bien plus faible, représentent un défi pour le développement de nouveaux médicaments. Des mutations inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs (telles que PTEN ou INPP4B) et activatrices d'oncogène (telles que PIK3CA, KRAS, BRAF, EGFR, FGFR1, FGFR2, IGFR1, KIT ou MET) sont présentes dans les CSTN à des fréquences variables (1–40 %), mais leur utilisation comme cible n'est pas définitivement établie dans cette pathologie. La multiplicité des cibles potentielles au sein des CSTN semble être une opportunité pour leur traitement, mais peut aussi être responsable de résistances secondaires [14].

Il existe une association étroite entre les mutations BRCA1, le CSBL et le CSTN [15], mais ces termes ne sont pas synonymes. Une mutation germinale dans BRCA1/2 est retrouvée chez environ 10 % des patients atteints de CSTN [13]. Le rôle des mutations BRCA dans le défaut en recombinaison homologue (DRH) a été bien établi, mais d'autres modifications moléculaires diverses peuvent également conduire à un DRH, telles que des mutations ou surexpressions de PALB2, de BARD1, de BRIP1, de RAD51 et d'HORMAD1 [16]. Ce point fait discuter la possibilité que la perte des fonctions associées à BRCA1 par d'autres mécanismes qu'une mutation constitutionnelle de ce gène puisse participer à la pathogenèse des CSBL et des CSTN sporadiques. Une telle observation cherche à être exploitée dans des essais cliniques explorant le rôle de la chimiothérapie et des agents biologiques ciblant les voies défectueuses de la réparation de l'ADN. Un certain nombre de tests biologiques spécifiques ont été développés dans le but d'établir un biomarqueur clinique pour définir le DRH dans les tumeurs. Bien que prometteurs, l'utilité clinique de ces biomarqueurs reste à démontrer.

Certaines oncoprotéines exprimées à la surface cellulaire, telle que la molécule d'adhérence nectine-4, semblent également être prometteuses à la fois comme nouveau biomarqueur pronostique et comme cible thérapeutique spécifique [17].

Traitements systémiques

Chimiothérapie et sels de platine

La chimiothérapie cytotoxique conventionnelle est le seul traitement systémique actuellement validé du CSTN. Malgré le manque de biomarqueurs et un pronostic médiocre, environ 30 à 40 % des patients atteints de CSTN traités par

chimiothérapie néoadjuvante associant antracyclines et taxanes obtiennent une réponse histologique complète (RCH) sur pièce opératoire [18].

L'association entre le type de CSTN et la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante a été évaluée dans une analyse rétrospective de 130 patients atteints de CSTN [19]. Les patients BL1 avaient le taux de RCH le plus élevé (52 %) par rapport aux patients BL2, LAR et MSL (0, 10 et 23 %).

Les sels de platine sont responsables de cassures doubles brins entraînant l'apoptose dans les cellules incapables de réparer efficacement ces lésions. Des preuves cliniques et précliniques d'une sensibilité accrue à ces agents ont été apportées dans les CSTN par rapport à d'autres sous-types.

Une étude de phase II évaluant les sels de platine en monothérapie chez 86 patients avec un CSTN métastatique (CSTNm) a rapporté des taux de réponse globale (ORR) de 32 % avec le cisplatine et de 19 % avec le carboplatine [20]. Les patients avec mutation de BRCA1/2 ($n = 11$) avaient une ORR (54,5 %) supérieure à celle des patients non mutés ($n = 66$; ORR : 19,7 %). Par la suite, dans le cadre de l'essai de phase III, *triple-negative breast cancer trial* (TNT), 376 patients avec des CSTNm ont été randomisés en première ligne entre docétaxel 100 mg/m² ou carboplatine AUC 6 toutes les trois semaines, pour un total de six cycles avec une possibilité de cross-over si progression [21]. Cet essai n'a fourni aucune preuve selon laquelle les patients non sélectionnés avec CSTN à stade avancé sont plus susceptibles de répondre au carboplatine qu'au docétaxel (ORR : 31,4 et 35,6 %, respectivement ; $p = 0,66$). Cependant, dans le sous-groupe des patients avec mutations BRCA1/2, les taux de réponse objective étaient très en faveur du carboplatine (ORR : 68 versus 33 % pour le docétaxel ; $p = 0,01$). Au total, l'efficacité clinique des sels de platine chez les patients atteints de CSTNm a été modeste. Il est cependant recommandé par la conférence ABC que cette classe cytotoxique soit utilisée à un moment ou à un autre de l'évolution de la maladie [22].

Concernant le traitement néoadjuvant des CSTN, une étude rétrospective évaluant le cisplatine dans des cancers développés sur mutation BRCA1 a retrouvé un impressionnant taux de RCH de 83 % (10 patients sur 12), alors que les autres schémas produisaient des taux de réponse complète entre 7 et 22 % [23]. Cette sensibilité au cisplatine a été confirmée, quoique à un niveau plus modéré sur une série plus ample [24]. Cependant, dans un essai prospectif de phase II incluant 28 CSTN, mais avec seulement deux patientes identifiées comme porteuses d'une mutation BRCA1, le taux de RCH était de 22 % après quatre cycles de cisplatine [25]. Trois grands essais randomisés ont évalué l'impact des sels de platine en situation néoadjuvante. L'essai CALGB4060385 a évalué l'effet de l'addition de carboplatine ± bévacicumab au paclitaxel suivi d'une chimiothérapie dose-dense par doxorubicine et cyclophosphamide

chez 443 patients. L'addition de carboplatine a augmenté le taux de RCH de 46 à 60 % ($p = 0,0018$) [26]. L'essai Gepar-Sixto a inclus 315 patients qui ont tous reçu une association de paclitaxel 80 mg/m² par semaine et de doxorubicine liposomale non pégylée 20 mg/m² par semaine, associée à du bévacicumab 15 mg/kg toutes les trois semaines. Les patients ont été randomisés en deux groupes définis par l'ajout ou non de carboplatine hebdomadaire AUC 2 dont la dose a été réduite à 1,5 pour toxicité. Le taux de RCH a augmenté de 36,9 à 53,2 % ($p = 0,005$) chez les patients qui ont reçu le carboplatine [27]. Dans ces deux essais, une toxicité sensiblement accrue a été observée, et de nombreux patients (48 et 20 %) n'ont pas pu recevoir le traitement complet. Plus récemment, l'essai de phase III BrighTNess [28] a évalué l'ajout de carboplatine seul ou de carboplatine associé à un inhibiteur de PARP, le véliparib, à une chimiothérapie néoadjuvante standard. Dans cet essai, 634 patientes ont été randomisées entre paclitaxel-carboplatine-véliparib, paclitaxel-carboplatine, ou paclitaxel seul, suivis d'une association doxorubicine-cyclophosphamide. L'ajout de carboplatine au paclitaxel a montré un bénéfice en RCH par rapport au paclitaxel seul (58 contre 31 % ; $p < 0,0001$). En revanche, aucun bénéfice n'a été observé à l'ajout du véliparib au carboplatine-paclitaxel. Dans l'essai non randomisé PrECOG 0105 [29], 80 patients porteurs de CSTN ont été traités avec de la gemcitabine, du carboplatine et de l'iniparib, un médicament en développement considéré à l'époque comme un inhibiteur de PARP. Les patientes porteuses de mutations BRCA1/2 ont eu le taux de réponse le plus élevé. Le score HDR-LOH, reflétant le défaut de recombinaison homologue, a été utilisé pour identifier les patients sans mutation BRCA1/2, mais avec un défaut de cette voie. Un score HDR-LOH élevé était associé à un taux de réponse remarquable de 59 versus 8 % dans le groupe sans défaut de recombinaison homologue. Ces résultats contrastent avec ceux de l'étude TNT dans laquelle le test HRD-LOH n'a pas réussi à identifier une population cible. Enfin, dans une méta-analyse regroupant l'ensemble des essais randomisés contrôlés évaluant les sels de platine en néoadjuvant dans les CSTN, Poggio et al. [30] ont montré un bénéfice en RCH de l'utilisation de régimes à base de platine (de 37 à 52,1 % ; OR : 1,96 ; IC 95 % : 1,46–2,62 ; $p < 0,001$). Ce bénéfice était observé au coût d'une augmentation des toxicités hématologiques de grade 3/4. Cependant, l'adjonction de platine n'était pas associée à une augmentation du taux de RCH chez les 96 patientes avec mutations germinales de BRCA incluses.

Ainsi, les sels de platine semblent prometteurs en situation néoadjuvante pour le traitement des CSTN, cela au prix d'une toxicité plus importante. Les données d'efficacité restent controversées en raison du manque de haut niveau de preuve entre RCH et survie sans récurrence (SSR) ou survie globale (SG). Enfin, l'absence de bénéfice additionnel

évident chez les patientes avec mutation(s) germinale(s) de BRCA pourrait souligner la plus grande sensibilité de ces tumeurs aux autres agents endommageant l'ADN administrés dans ce contexte (anthracycline, cyclophosphamide).

Inhibiteurs de PARP

Les voies de réparation de l'ADN, par recombinaison homologue dépendante de BRCA et par la voie PARP sont complémentaires. Une activité clinique significative a été rapportée avec un inhibiteur de PARP en monothérapie : l'olaparib, chez des patients mutés BRCA atteints de cancers du sein métastatiques. Les réponses globales variaient de 22 à 41 % avec une faible toxicité [31]. Une étude de phase II évaluant l'olaparib, toujours en monothérapie, chez des patients atteints de carcinomes ovariens séreux de haut grade ou peu différenciés ainsi que chez des patients avec CSTN [32] n'a montré aucune réponse objective chez les patientes avec CSTN mutés BRCA1 ou BRCA2, mais 70 % de ces dernières présentaient une maladie contrôlée à huit semaines. Deux grandes études de phase III ont montré une efficacité des anti-PARP dans les cancers du sein métastatiques BRCA mutés. Dans la première, OlympiAD, 302 patientes RH+HER2- (50,2 %) ou triple-négatives (49,8 %), ayant reçu au maximum deux lignes de chimiothérapie, ont été randomisées en 2:1 pour recevoir de l'olaparib en monothérapie ou de la chimiothérapie standard (capécitabine, éribuline ou vinorelbine). La monothérapie par olaparib a montré un gain significatif de 2,8 mois de survie sans progression tout en étant mieux tolérée (7 vs 4,2 mois avec un hasard ratio pour la progression ou le décès de 0,58 [0,43–0,80] ; $p < 0,001$). La seconde étude de phase III publiée dans le *NEJM* l'année dernière, EMBRACA, a évalué le talazoparib chez des patientes préexposées aux anthracyclines et aux taxanes. Dans cet essai ouvert, 431 patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir du talazoparib par voie orale à raison de 1 mg une fois par jour ou un traitement en monothérapie au choix de l'oncologue (capécitabine [44 %], éribuline [40 %], gemcitabine [10 %] ou vinorelbine [7 %] en cycle continu de 21 jours). L'objectif principal, la survie sans progression, a été atteint avec 8,6 mois dans le bras anti-PARP contre 5,6 mois dans le bras standard (HR : 0,54 ; IC 95 % : 0,41–0,71 ; $p < 0,001$). Plusieurs autres essais de phase III considérant l'olaparib ainsi que d'autres inhibiteurs de PARP tels que le véliparib (phase III, NCT02163694), le niraparib (phase III, le NCT01905592) et le rucaparib (phase I/II, NCT01074970) sont actuellement en cours en néoadjuvant.

Les données matures de l'essai multicohorte de design adaptatif de phase II avec inclusion fondée sur biomarqueurs I-SPY-2 [33] ont montré que l'ajout de véliparib et de carboplatine aux schémas de chimiothérapie standard pour les patients atteints de CSTN de stade II ou III a amélioré les taux de RCH de 26 à 52 %. Cependant, l'intérêt de l'ajout de

véliparib au carboplatine n'est pas clair, les résultats de RCH obtenus avec un traitement combiné étaient assez semblables à ceux observés avec carboplatine seul dans les GeparSixto et les CALGB40603. Enfin, un essai de phase II a randomisé des patients atteints de CSTN ou mutés BRCA avec masse tumorale résiduelle (mammaire ou axillaire) après chimiothérapie néoadjuvante par anthracycline et taxane, entre cisplatine seul versus cisplatine et rucaparib [34]. Si l'addition de faible dose de rucaparib n'a pas eu d'impact sur la toxicité du cisplatine, elle n'a pas amélioré la SSM à deux ans, sans incidence du statut mutationnel.

Au total, les inhibiteurs de PARP apportent clairement un bénéfice en monothérapie, mais leur utilisation en association avec des sels de platine reste à éclaircir.

Hormonothérapie antiandrogénique

Le sous-type de CSTN LAR a montré une sensibilité aux antagonistes des récepteurs aux RA [11]. Un essai de phase II a évalué le bicalutamide chez les patients atteints de CSTNm RA+ en IHC (≥ 10 %) [35]. Dans cette étude, 19 % des patients seulement ont eu un bénéfice clinique à six mois, mais la survie sans progression médiane était courte (12 semaines). Les résultats d'un second essai de phase II évaluant l'enzalutamide dans les mêmes conditions ont rapporté deux réponses complètes et cinq réponses partielles sur 75 patients évaluables [36]. Une étude française de phase II menée par UNICANCER a évalué la sécurité et l'efficacité de l'acétate d'abiraterone en association avec la prednisone dans les CSTN exprimant le RA métastatiques ou localement avancés [12]. Le bénéfice clinique à six mois était de 20 %, avec une rémission complète et cinq patients stables à plus de six mois. Aucun effet secondaire sévère n'a été rapporté.

Il existe une association très forte entre le sous-type-LAR et la présence de mutations PIK3CA [37]. Ainsi, la pertinence de cibler PI3K et les RA est actuellement explorée par une étude de phase I/II associant l'enzalutamide à un inhibiteur de PI3K (le taselesib) (NCT02457910).

Inhibiteurs de la voie PI3K/AKT

Une étude de phase I testant un inhibiteur pan PI3K, le buparlisib, en association avec l'olaparib chez des patients atteints de tumeurs solides dont des CSTNm est en cours (NCT01623349). Récemment, une étude de phase II a examiné l'association d'un inhibiteur d'AKT, l'ipatasertib, à une chimiothérapie par paclitaxel en première ligne métastatique dans les CSTN [38]. Cent vingt-quatre patientes ont été randomisées en 1:1. L'ipatasertib était associé à un bénéfice de survie sans progression de 6,2 vs 4,9 mois (hasard ratio de 0,6 : [0,4–0,91] ; $p = 0,037$). Ces résultats prometteurs

justifieraient des recherches plus approfondies dans le cadre d'un essai de phase III.

Autres cibles moléculaires potentielles

Plusieurs altérations dans des voies moléculaires d'intérêt sont ou ont été étudiées comme des cibles thérapeutiques dans le CSTNm. L'amplification de l'EGFR est retrouvée dans environ 2 % des cancers du sein [13] et est plus fréquemment surexprimée dans les CSBL que dans les non BL. Compte tenu de cette association et de la disponibilité de longue date d'inhibiteurs d'EGFR en clinique (erlotinib, géfitinib, lapatinib, cétuximab et panitumumab), plusieurs essais ont testé l'efficacité de ces substances dans le CSTN. Deux essais de phase II ont rapporté des améliorations non statistiquement significatives avec une association cétuximab et sels de platine [39,40]. Ces essais n'incluaient pas de critères de sélection et, par conséquent, il reste possible que des avantages puissent être obtenus en sélectionnant les patients selon l'amplification de l'EGFR. En situation néoadjuvante, deux études de phase II ont examiné une association de chimiothérapie avec un anti-EGFR [41,42]. Les résultats sont considérés comme prometteurs avec le panitumumab (RCH sein = 46 %), mais modestes avec le cétuximab (RCH sein = 24 %). L'identification de facteurs prédictifs de l'intérêt du ciblage de cette voie serait certainement d'intérêt.

Les inhibiteurs d'histones désacétylases (HDAC) sont également en cours d'évaluation en association avec le cisplatine pour les patients atteints de CSTNm (NCT02393794) ou en monothérapie (NCT02623751). Les autres pistes en cours d'exploration comprennent les voies des facteurs induits par l'hypoxie (HIF1- α) [43], c-Met [44] et celles des récepteurs d'adhésion cellulaire [17]. Enfin, certaines mutations activatrices rares d'ERBB2 se retrouvent également dans CSTN, et un essai clinique évalue actuellement le neratinib, un inhibiteur irréversible d'EGFR (NCT01953926) dans diverses tumeurs solides porteuses de cette altération.

Immunothérapies

Au cours des dix dernières années, de nombreuses données ont mis en évidence le rôle primordial du système immunitaire dans l'évolution des CSTN. L'instabilité génomique et l'importante charge mutationnelle de certains de ces cancers leur confèreraient une plus grande propension à générer des néoantigènes pouvant être reconnus par le système immunitaire adaptatif. Une des résultantes serait un taux élevé de lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL), avec une surexpression du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1), impliqué dans la régulation de la tolérance immunitaire et dans les CSTN par rapport aux autres cancers du sein [45]. Ces données ainsi que la mise au point de nouveaux agents thérapeutiques dirigés contre les molécules des points de

contrôle immunitaires, comme les anticorps monoclonaux anti-PD-1 et anti-PD-L1, ont justifié l'évaluation d'une approche immunothérapeutique dans le sous-type triple-négatif. Les résultats de quatre essais de phase I évaluant des anti-PD1 dans les CSTN à stade avancé ont été rapportés. Le premier a évalué le pembrolizumab [46], en première ligne métastatique chez des patientes PD-L1-positives (défini comme ≥ 1 % des cellules positives en IHC) et a montré un taux de réponse de 18,5 % (cinq patients sur 27 évaluables). Sept patients supplémentaires avaient une maladie stable. À six mois, la survie sans progression était de 24,4 % et la SG médiane était supérieure à 11 mois. Cette étude avait été la première à apporter la preuve de concept d'une activité de l'immunothérapie dans un groupe de patients atteints d'un cancer du sein avancé. Concernant les toxicités, les occurrences étaient assez proches de celles observées dans d'autres tumeurs. Le second essai de phase I a évalué l'atézolizumab chez des patients présentant un CSTN avec une expression de PD-L1 dans des TIL supérieure ou égale à 5 % en IHC [47]. Le taux de réponse objective chez les 21 patients évaluables était similaire à celui de l'essai précédent : 19 %, avec une survie sans progression à 24 semaines de 33 %. Le nombre de toxicités de grades 3-5 était également comparable aux données déjà publiées (11 %). Un essai de phase Ib, l'étude JAVELIN [48], a évalué l'avélumab, un autre anti-PD-L1, dans le cancer du sein métastatique prétraité par anthracycline et taxane, sans présélection selon le statut PD-L1. Le taux de réponse des 57 patients CSTN était inférieur aux essais précédents (cinq patients, soit 8,8 %). Là encore, les toxicités de grades 3-5 étaient à 13 %. Enfin, l'atézolizumab a été évalué en combinaison au nab-paclitaxel hebdomadaire dans le CSTN métastatique ayant reçu au maximum deux lignes de traitement [49]. Le taux de réponse a été de 41,7 % et atteignait même 90 % pour les patients traités en première ligne. Les réponses ont été observées dans les tumeurs PD-L1-positives comme négatives. La tolérance était marquée par plus de 50 % d'effets secondaires de grade 3, mais aucun de grade 5.

Plus récemment, les résultats de l'essai de phase III IMpassion130 [50] ont permis de faire véritablement entrer le cancer du sein dans l'ère de l'immunothérapie. En effet, cette étude a suggéré, sans toutefois le démontrer formellement pour l'instant, un avantage substantiel sur le plan de la SG chez des patients atteints de CSTN métastatique ou inopérable localement avancé, PD-L1 positif (PD-L1+), de l'ajout de l'atézolizumab, un anti-PD-L1, à une chimiothérapie de première ligne par nab-paclitaxel. Environ 60 % des patientes (451 dans chaque groupe de traitement) présentaient une rechute après un traitement adjuvant/néoadjuvant antérieur, tandis que 37 % ont présenté une maladie de novo de stade IV. De plus, environ 41 % des patients de la population en intention de traiter (ITT) présentaient une maladie PD-L1+. Avec un suivi médian de 12,9 mois, la survie

médiane sans progression (SSP) dans la population ITT s'est significativement améliorée avec l'atézolizumab versus chimiothérapie seule (7,2 contre 5,5 mois) ; en outre, dans la population PD-L1+, le bénéfice en SSP était plus prononcé (7,5 vs 5,0 mois). Une analyse provisoire de la SG a montré que la différence n'était pas statistiquement significative dans la population ITT (SG médiane : 21,3 mois [atézolizumab + chimiothérapie] contre 17,6 mois [chimiothérapie seule]). Toutefois, une augmentation de la médiane de SG de 9,5 mois était observée avec l'ajout de l'atézolizumab dans la population PD-L1+ (25,0 contre 15,5 mois). Cependant, selon le « design » du protocole, il n'était pas possible de tester statistiquement la significativité de cette différence, en l'absence de différence significative dans la population ITT. Le taux de réponse objective était numériquement plus élevé avec l'atézolizumab dans la population ITT (56 contre 46 %) et dans la population PD-L1+ (59 contre 43 %), et des réponses plus complètes ont été observées avec l'atézolizumab que sans (ITT : 7 % contre 2 % ; population PD-L1+ : 10 contre 1 %). Tout en reconnaissant ces résultats encourageants, l'étude IMpassion130 soulève diverses questions. Comment standardiser l'évaluation de l'expression de PD-L1 dans les tumeurs (l'expression de PD-L1 dans les cancers du sein concerne essentiellement les cellules immunes) ? Le nab-paclitaxel est-il le meilleur choix de chimiothérapie cytotoxique conventionnelle à associer aux inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires ?

De nombreux essais impliquant des inhibiteurs du point de contrôle, seuls ou en combinaison, sont actuellement en cours en phase avancée, mais aussi en situations adjuvante et néoadjuvante.

Conclusions

La généralisation des techniques de séquençage haut débit a contribué à définir le paysage moléculaire des CSTN à une résolution sans précédent. Les CSTN sont composés de nombreuses entités différentes, en net contraste avec l'homogénéité apparente de leur nomenclature.

Dans l'ensemble, le terrain est préparé pour des percées majeures dans la compréhension et le traitement de ce groupe de cancers du sein. La piste actuellement la plus prometteuse serait celle des thérapies immunomoléculaires afin de concevoir de nouvelles approches combinatoires fondées sur le ciblage des altérations moléculaires intracellulaires et la modulation de la réponse immunitaire.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent les liens d'intérêts suivant - A. de Nonneville : invitations congrès et formations par Daiichi Sankyo, Amgen. A. Gonçalves : invitations congrès par Roche, Novartis, Astra Zenca, Pfizer, Celgene.

Références

1. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci* 98:10869–74
2. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al (2010) A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 16:5222–32
3. Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al (2012) The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 486:346–52
4. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al (2012) Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 118:5463–72
5. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al (2006) Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res* 66:4636–44
6. Wetterskog D, Lopez-Garcia MA, Lambros MB, et al (2012) Adenoid cystic carcinomas constitute a genomically distinct subgroup of triple-negative and basal-like breast cancers. *J Pathol* 226:84–96
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406:747–52
8. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS (2010) Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 363:1938–48
9. Cheang MCU, Martin M, Nielsen TO, et al (2015) Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist* 20:474–82
10. Prat A, Adamo B, Cheang MCU, et al (2013) Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist* 18:123–33
11. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al (2011) Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 121:2750–67
12. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, et al (2016) A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol* 27:812–8
13. Network TCGA (2012) Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490:61–70
14. Wang Y, Waters J, Leung ML, et al (2014) Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature* 512:155–60
15. Turner NC, Reis-Filho JS (2006) Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 25:5846–53
16. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al (2015) Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 33:304–11
17. M-Rabet M, Cabaud O, Josselin E, et al (2016) Nectin-4: a new prognostic biomarker for efficient therapeutic targeting of primary and metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 8:769–76
18. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 30:1796–804
19. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al (2013) Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 19:5533–40
20. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al (2015) TBCRC009: a multi-center phase II clinical trial of platinum monotherapy with

- biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 33:1902–9
21. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al (2018) A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple-negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 24:628–37
 22. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al (2017) 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 28:16–33
 23. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al (2010) Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 28:375–9
 24. Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al (2014) Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 147:401–5
 25. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al (2010) Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 28:1145–53
 26. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al (2015) Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 33:13–21
 27. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al (2014) Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase II trial. *Lancet Oncol* 15:747–56
 28. Loibl S, O’Shaughnessy J, Untch M, et al (2018) Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase III trial. *Lancet Oncol* 19:497–509
 29. Telli ML, Jensen KC, Vinayak S, et al (2015) Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PreCOG 0105. *J Clin Oncol* 33:1895–901
 30. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al (2018) Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 29:1497–508
 31. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al (2010) Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376:235–44
 32. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al (2011) Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase II, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 12:852–61
 33. Rugo H, Olopade O, DeMichele A, et al (2013) Abstract S5-02: veliparib/carboplatin plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: first efficacy results from the I-SPY 2 Trial. *Cancer Res* 73(24 Supplement):S5-02-S5-02
 34. Miller K, Tong Y, Jones DR, et al (2015) Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: final efficacy results of Hoosier Oncology Group BRE09-146. *J Clin Oncol* 33(suppl; abstr 1082). Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/150088-156> (cited 2017 May 3)
 35. Gucaip A, Tolane S, Isakoff SJ, et al (2013) Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 19:5505–12
 36. Traina TA, Miller K, Yardley DA, et al (2015) Results from a phase II study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 33(suppl; abstr 1003). Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/150040-156> (cited 2017 May 3)
 37. Gonzalez-Angulo AM, Stenke-Hale K, Palla SL, et al (2009) Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res* 15:2472–8
 38. Kim SB, Dent R, Im SA, et al (2017) Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Lancet Oncol* 18:1360–72
 39. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al (2012) TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 30:2615–23
 40. Baselga J, Gómez P, Greil R, et al (2013) Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 31:2586–92
 41. Nabholz JM, Abrial C, Mouret-Reynier MA, et al (2014) Multicentric neoadjuvant phase II study of panitumumab combined with an anthracycline/taxane-based chemotherapy in operable triple-negative breast cancer: identification of biologically defined signatures predicting treatment impact. *Ann Oncol* 25:1570–7
 42. Nabholz JM, Chalabi N, Radosevic-Robin N, et al (2016) Multicentric neoadjuvant pilot phase II study of cetuximab combined with docetaxel in operable triple-negative breast cancer. *Int J Cancer* 138:2274–80
 43. Hu Y, Liu J, Huang H (2013) Recent agents targeting HIF-1 α for cancer therapy. *J Cell Biochem* 114:498–509
 44. Tolane S, Ziehr DR, Guo H, et al (2017) Phase II and biomarker study of cabozantinib in metastatic triple-negative breast cancer patients. *Oncologist* 22:25–32
 45. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, et al (2015) Prognostic and predictive value of PD-L1 expression in breast cancer. *Oncotarget* 6:5449–64
 46. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al (2015) Abstract S1-09: a phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 75(9 Supplement):S1-09-S1-09
 47. Emens LA, Braithe FS, Cassier P, et al (2015) Abstract 2859 : Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res* 75:2859
 48. Dirix LY, Takacs I, Nikolinakos P, et al (2016) Abstract S1-04: Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN solid tumor trial. *Cancer Res* 76(4 Supplement):S1-04-S1-04
 49. Adams S, Diamond JR, Hamilton EP, et al (2016) Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol* 34:1009
 50. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al (2018) Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast Cancer. *N Engl J Med* 379:2108–21