

LA FONDATION CANCER SOUTIEN LE *BREAST INTERNATIONAL GROUP (BIG)*

Projet AURORA : comprendre le processus métastatique du cancer du sein

Prof. Dr Piccart

Le cancer du sein est-il encore vraiment un problème ?

Le cancer du sein touche de très nombreuses personnes, et, en conséquence, les chercheurs se sont intensément intéressés à cette maladie et ont développé un large arsenal de traitements. Quand le cancer du sein est détecté et soigné à un stade précoce, les traitements sont souvent efficaces et les chances de guérison sont très bonnes (plus de 90 %). Le dépistage étendu et les options thérapeutiques nombreuses pourraient laisser penser que le cancer du sein est une affaire réglée, ou presque.

La réalité est bien différente

Le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquent chez les femmes. Il représente 25 % de tous les cancers diagnostiqués. Selon les estimations de l'OMS (*Organisation Mondiale de la Santé*), en 2018, on a diagnostiqué 2 088 849 cancers du sein dans le monde dont 522 513 en Europe.

Malgré un dépistage étendu et des thérapies nombreuses et souvent efficaces, le cancer du sein reste le cancer le plus mortel en nombre absolu. En Europe, en 2018, plus de 137 000 familles ont été endeuillées à cause de cette maladie.

Environ un cancer du sein sur quatre va développer des métastases et c'est cette forme qui rend le cancer du sein mortel

Dans un premier temps, les cellules cancéreuses vont se développer localement mais à un certain moment, elles vont acquérir la capacité de se détacher de leur tissu d'origine et de se disperser ailleurs dans le corps. En se propageant à d'autres organes, elles vont créer des métastases. C'est à ce moment que le cancer du sein peut devenir mortel, notamment parce qu'il va se développer dans des organes vitaux (poumon, foie, ...). En outre, les métastases sont le fruit d'un long processus d'évolution cellulaire, et dans certains cas elles vont finir par acquérir des modifications



BIOGRAPHIE

NOM : Martine J. Gebhart-Piccart

DATE DE NAISSANCE : 18 juin 1953, à Bruxelles

NATIONALITÉ : belge

TITRE : MD, PhD

ETUDES : Docteur en médecine (1978), Oncologue médical (1983)

EMPLOI : co-fondatrice de *BIG* / directrice scientifique de l'*Institut Jules Bordet*

qui les rendent résistantes aux traitements. Ces mécanismes de résistance et l'hétérogénéité génétique des métastases rendent alors l'éradication du cancer extrêmement difficile, voire impossible. L'objectif du traitement est alors de garder la maladie sous contrôle aussi longtemps que possible.

Pour tenter de résoudre un problème, il faut d'abord bien le comprendre

Qu'est-ce qui enclenche ce processus de propagation ? Comment les cellules cancéreuses du sein se dispersent ? A quel moment ? Vers quels organes ? Et quels sont les mécanismes de l'évolution du cancer métastatique et de la résistance aux traitements ?

Les questions sont nombreuses et, aujourd'hui, les réponses sont encore largement insuffisantes.

Le plus grand réseau mondial de groupes de recherche dédié à trouver de meilleurs traitements contre le cancer du sein, le *Breast International Group (BIG)*, s'est mobilisé en 2014. *BIG* a pris l'initiative de lancer un programme de recherche très ambitieux dont le nom scientifique est *AURORA*.



Le GPS du cancer du sein métastaté

L'objectif de ce programme vise à mieux comprendre le processus métastatique du cancer du sein.

A l'instar d'un assistant de navigation qui trace la route, cet ambitieux programme de *BIG* va cartographier le parcours emprunté par les cellules cancéreuses en analysant leurs mutations dans une grande série de gènes. En anticipant les routes

prises, l'espoir est de pouvoir les bloquer (avec des médicaments très ciblés par exemple) et ainsi de ralentir, voire de stopper, le processus métastatique.

Ce programme GPS vise à mieux comprendre comment les cellules cancéreuses métastasent et pourquoi certain(e)s patient(e)s réagissent très bien ou très mal aux traitements conventionnels. Pour y arriver, ce programme novateur prévoit de recruter au moins 1 000 patients et d'analyser les gènes de leurs tumeurs en utilisant les technologies les plus avancées.

Comment fonctionne ce programme ?

Pour chacun des 1 000 patients participants (femmes ou hommes), une analyse des séquences ADN de 411 gènes impliqués dans le cancer est réalisée sur le cancer du sein originel, sur une métastase qui s'est développée dans un organe distant et sur des cellules sanguines normales du patient.

La comparaison des mutations détectées dans chacun de ces tissus permettra de mieux comprendre l'évolution du cancer métastatique.

Le séquençage des cellules sanguines normales permet quant à lui de savoir si les mutations observées proviennent bien du cancer. Il permet aussi, dans certains cas, de détecter des mutations de prédisposition au cancer qui sont transmises héréditairement.

Parallèlement au séquençage de l'ADN de 411 gènes dans les tissus cancéreux et dans les cellules sanguines, les mutations dans un plus petit nombre de gènes (27) sont analysées dans l'ADN tumoral qui circule dans le sang. L'analyse de cet ADN tumoral circulant, ne nécessitant pas de biopsie, est un domaine de recherche très actif sur lequel de nombreux espoirs sont fondés.

A côté de cela, une analyse encore plus poussée sera réalisée pour les « répondeurs exceptionnels ». Il s'agit des patients qui réagissent de façon inattendue à un traitement standard : tantôt ceux qui connaissent une rechute rapide malgré le traitement, tantôt ceux qui ont une excellente réponse. Dans ces cas particuliers, l'analyse va porter sur l'ensemble des 20 000 gènes des cellules cancéreuses originelles ainsi que sur une des métastases.

Fin décembre 2019, 841 patients répondant aux conditions du programme, avaient déjà été inclus



Photo (de g. à d.) : Lucienne Thommes - directrice de la Fondation Cancer ; Prof. Dr Martine Piccart - Breast International Group (BIG) ; Dr Carlo Bock - président de la Fondation Cancer ; M. Serge Schmitz - BIG.

dans le programme et leurs tumeurs analysées. Ceci a été rendu possible grâce à la collaboration active de plus de 60 hôpitaux répartis dans douze pays européens.

Les analyses moléculaires à grande échelle des tumeurs originelles, des métastases et des ADN tumoraux circulants, de même que la richesse des données cliniques récoltées rendent ce programme véritablement unique

En plus de l'analyse des échantillons tumoraux et du sang prélevé lorsque le patient entre dans le programme, des prises de sang régulières (tous les six mois) sont effectuées et feront l'objet d'analyses similaires sur l'ADN tumoral circulant dans le sang.

L'intérêt du programme *AURORA* tient aussi à la collection de données médicales détaillées pendant toute la phase de suivi des patients qui permettront de répondre à des questions d'importance clinique. Par exemple, les données précises sur les traitements reçus, croisées avec les données moléculaires, pourraient permettre d'identifier de nouveaux mécanismes de résistance à ces traitements.

Enfin, les images de pathologie des tissus cancéreux, obtenues avec un microscope scanner à haute résolution seront aussi disponibles pour le développement futur d'algorithmes de pathologie assistée par ordinateur.

Quand peut-on attendre les résultats de ce programme ?

Par son ampleur et son ambition, on attend du programme *AURORA* qu'il produise de nombreux résultats, échelonnés sur plusieurs années. Les premiers résultats scientifiques ont été présentés lors d'une conférence d'oncologie (*ESMO Breast*, Berlin, May 2019). De nouvelles analyses sont en cours qui donneront lieu à d'autres communications scientifiques.

Par ailleurs, en considérant la fin du recrutement des 1 000 patients en 2020 et la longueur de la phase de suivi de ces patients (jusqu'à dix ans à partir de l'inclusion), les résultats sur l'évolution à long terme des tumeurs métastatiques ne sont pas attendus avant plusieurs années.

Quel rôle y joue la Fondation Cancer ?

Conscient de l'enjeu magistral de ce programme et de ce qu'il pourrait représenter en termes d'avancée dans la compréhension de la maladie, la Fondation Cancer a choisi de jouer un rôle de premier plan en soutenant financièrement un volet particulier de ce programme.

Trois sous-groupes de types de cancer du sein seront spécifiquement ciblés :

- des patients avec un cancer du sein de type « triple négatif »
- des patients avec un cancer du sein de type lobulaire
- et des patients avec un cancer caractérisé par des altérations dans les gènes DDR (*Damage Response/Repair Genes*)

Ces trois sous-groupes semblent présenter des mutations spécifiques qui méritent une attention particulière.

La Fondation Cancer soutient ainsi la participation de 171 patients dans ces trois sous-groupes, pour un montant de 1 026 000 € réparti sur trois ans.