

## Revue bibliographique Réunion du GERM du 29 Janvier 2014

La caractérisation des anomalies moléculaires des tumeurs solides a fait d'énormes progrès au cours des dix dernières années.

Plusieurs consortiums ont ainsi pu dresser les « portraits génomiques » de nombreuses tumeurs solides, constituants des bases de données publiques, accessibles, recensant les mutations, délétions, amplifications de gènes pour de nombreux types tumoraux dont le cancer du sein.

Plus récemment, la réalisation des biopsies de lésions métastatiques s'est progressivement implantée dans la pratique clinique du fait de la constatation de différences moléculaires entre les tumeurs primitives et les métastases. Des modifications dans le « pattern » d'expression de gènes en plus ou en moins et surtout l'apparition de mutations ayant pu être constatées et ayant des applications thérapeutiques.

Le dernier cas en date concerne le cancer du sein hormonodépendant avec la description de mutation dans le gène codant pour le récepteur alpha aux œstrogènes (*ESR1*).

Ainsi deux articles récemment parus dans Nature génétique [1,2] décrivent l'apparition de mutations dans *ESR1* acquises chez des patientes prétraitées par hormonothérapie.

Il s'agit de mutations acquises car absentes sur les tumeurs primitives et apparaissant lors de l'évolution métastatique (environ 10% lors du premier évènement métastatique dans de petites séries, dont quelques patientes issues de l'étude BOLERO2, jusqu'à plus de 20% chez des patientes plus lourdement prétraitées avec plusieurs lignes d'hormonothérapie).

Les études fonctionnelles montrent qu'il s'agit de mutations activatrices, touchant le site de liaison au ligand, et permettant aux récepteurs mutés de remplir leur fonction en l'absence de ligand. Deux autres articles viennent corroborer ces données [3,4].

De plus ces mutations confèrent une résistance partielle au Tamoxifène et au Fulvestrant, les doses employées pour réussir à bloquer l'action de ces récepteurs étant anormalement élevées.

Ainsi les lignées cellulaires d'adénocarcinome mammaire transfectées avec des copies d'*ESR1* mutées, sont capables de transcrire en l'absence d'estrogènes, les gènes cibles traditionnellement sous la régulation de ceux-ci, mais également d'autres gènes habituellement non cible.

Les cellules ainsi transfectées sont capables de proliférer et de migrer en l'absence d'œstrogènes.

Enfin dans un modèle murin de xéno greffe en situation de déprivation oestrogénique, les cellules porteuses d'*ESR1* mutées ont la capacité de croître et d'évoluer.

Les conséquences cliniques de l'apparition de ces mutations sous la pression de sélection des traitements d'hormonothérapie sont actuellement inconnues.

Plusieurs questions sont actuellement posées :

L'apparition de ces mutations est-elle d'un facteur prédictif d'échec à l'hormonothérapie ?

Si oui, quelle est l'efficacité du Tamoxifène et du Fulvestrant dans ces situations ?

Serait-ce une indication à proposer des combinaisons d'emblée (hormonothérapie +inhibiteurs de CDK4/6 de PI3Kinases, de FGFR1, autres ?).

Luis Teixeira  
Centre des Maladies du Sein  
Hôpital Saint Louis

#### Références

- [1] . Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr RA, Will M, Li Z, Gala K, Fanning S, King TA, Hudis C, Chen D, Taran T, Hortobagyi G, Greene G, Berger M, Baselga J, Chandarlapaty S. **Nat Genet. 2013 Dec;45(12):1439-45**
- [2]. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, Kalyana-Sundaram S, Wang R, Ning Y, Hodges L, Gursky A, Siddiqui J, Tomlins SA, Roychowdhury S, Pienta KJ, Kim SY, Roberts JS, Rae JM, Van Poznak CH, Hayes DF, Chugh R, Kunju LP, Talpaz M, Schott AF, Chinnaiyan AM. **Nat Genet. 2013 Dec;45(12):1446-51**
- [3]. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, Frampton GM, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM, Ferrer-Lozano J, Perez-Fidalgo A, Cristofanilli M, Gomez H, Arteaga CL, Giltnane J, Balko JM, Cronin MT, Jarosz M, Sun J, Hawryluk M, Lipson D, Otto G, Ross J, Dvir A, Soussan-Gutman L, Wolf I, Rubinek T, Gilmore L, Schnitt SJ, Come SE, Pusztai L, Stephens PJ, Brown M, Miller VA. **Clin Cancer Res. 2014 Jan 7. [Epub ahead of print]**
- [4]. Merenbakh-Lamin K, Ben-Baruch N, Yehekel A, Dvir A, Soussan-Gutman L, Jeselsohn R, Yelensky R, Brown M, Miller VA, Sarid D, Rizel S, Klein B, Rubinek T, Wolf I. **Cancer Res. 2013 Dec 1;73(23):6856-64.**