

## I Sénologie

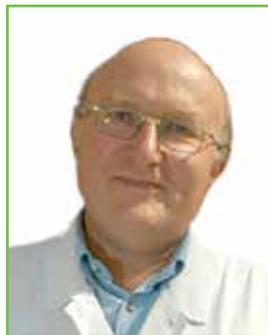
# Nouveautés dans les hormonothérapies des cancers du sein

**RÉSUMÉ :** L'hormonothérapie, plus vieux traitement médical des cancers du sein RH+, est en pleine évolution. Des études récentes ont relancé l'intérêt de l'hormonothérapie de longue durée (10 ans) pour certaines patientes à plus haut risque de rechute.

De même, la place de la suppression ovarienne chez les patientes non ménopausées est à discuter, notamment chez les femmes jeunes avec une tumeur à haut risque de rechute et qui restent réglées après une chimiothérapie.

En situation métastatique, l'hormonothérapie associée aux anti-CDK4/6 a permis une nette amélioration du temps sans progression en retardant le moment de la chimiothérapie. L'efficacité de ces associations a permis que des essais débutent en situation adjuvante et néo-adjuvante.

Des études sont en cours sur les mécanismes de résistance à l'hormonothérapie, notamment sur les mutations du gène du récepteur des estrogènes *ESR1*.



**M. ESPIÉ, O. NGUYEN,  
G. DOUCHET**  
Sénopôle Saint-Louis, PARIS.

Les principales nouveautés en hormonothérapie des cancers du sein concernent la durée de l'hormonothérapie, la place de la suppression ovarienne et, en situation métastatique, l'utilisation conjointe des inhibiteurs de CDK4/6

### ■ Durée de l'hormonothérapie

Une donnée importante concernant les tumeurs hormonosensibles est leur capacité à rechuter au fil du temps, parfois plus de 20 ans après le diagnostic initial. Plus de la moitié des rechutes ainsi que les 2/3 des décès surviennent au-delà de 5 ans [1].

Une méta-analyse de 88 essais regroupant 62 923 patientes avec une tumeur RH+, sans rechute à l'issue de 5 ans d'hormonothérapie, a mis en évidence que les rechutes se poursuivent linéairement dans les 20 ans qui suivent, corrélées au stade TNM. Pour une

tumeur classée T1 N0, on note 13 % de rechute à 20 ans et 26 % pour une tumeur T2 N1 à 3 [2]. Il est donc nécessaire de tenter d'améliorer ces résultats.

### 1. Tamoxifène : 10 ans ?

Une des premières pistes a été d'augmenter la durée de prise du tamoxifène. La durée de 5 ans de traitement est la durée habituelle de prescription. Dès la fin des années 1990, des essais ont été menés pour augmenter cette durée de traitement mais les résultats des études étaient discordants, avec même parfois un effet délétère à la prolongation du tamoxifène [3]. Il a fallu attendre 2013, avec la publication notamment de l'essai ATLAS qui comparait 5 à 10 ans de tamoxifène chez 6 846 patientes avec une tumeur RH+, pour mettre en évidence un bénéfice en survie sans rechute de 3,7 % en valeur absolue et de 2,8 % en survie globale ( $p = 0,01$ ) qui ne s'observe qu'au-delà des 10 ans de traitement [4].

## I Sénologie

Une méta-analyse des 5 études portant sur le même sujet n'a cependant pas mis en évidence de bénéfice significatif (OR = 0,89; IC 95 % : 0,76-1,05) sauf chez les patientes dont la tumeur s'accompagnait d'un envahissement ganglionnaire (OR = 0,76; 0,63-0,92). Au vu de cette méta-analyse, il semble donc logique de proposer aux patientes N+ 10 ans de tamoxifène. On note cependant un excès de cancer de l'endomètre (RR = 2,06; 1,65-2,58) [5].

### 2. Inhibiteurs de l'aromatase

Chez les patientes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase se sont imposés à la place du tamoxifène. Une méta-analyse publiée en 2015 a confirmé qu'il existait un gain à 10 ans en termes de réduction des rechutes de 3,6 % en valeur absolue et du risque de décès par cancer du sein de 2,1 % [6]. Ce bénéfice est réel mais modeste et il faut noter que l'actualisation de l'essai BIG 1-98, qui comparait le létrozole au tamoxifène, ne retrouve plus de bénéfice statistiquement significatif à 12,6 ans de recul. Cela illustre bien qu'il n'est pas criminel de revenir au tamoxifène si les patientes ne supportent pas les inhibiteurs de l'aromatase [7].

Fait-on mieux lorsqu'on propose des traitements par inhibiteurs de l'aromatase pendant plus de 5 ans ou par tamoxifène 5 ans suivi d'inhibiteurs de l'aromatase ? Plusieurs essais ont tenté de répondre à la question.

>>> L'essai MA 17 comparait 4 à 6 ans de tamoxifène suivi ou non par 5 ans de létrozole. Il a été mis en évidence dans cet essai un gain de survie en faveur du traitement prolongé pour les malades N+ (p = 0,04) uniquement.

>>> Une méta-analyse des essais similaires effectués sur le sujet avait conclu à un gain en valeur absolue de 2,9 % en réduction de survenue d'événements mais sans bénéfice significatif en survie (p = 0,11) [8]. En fait, le bénéfice observé

Études	Survie sans rechute (SSR)	Survie globale (SG)
DATA : après 2 ou 3 ans de tamoxifène, anastrozole 6 ans <i>versus</i> 3 ans	HR = 0,79 (0,62-1,02)	<b>HR = 0,91 (0,65-1,29)</b>
IDEAL : après 5 ans d'hormonothérapie, létrozole 2,5 ans <i>versus</i> 5 ans	HR = 0,92 (0,74-1,16)	<b>HR = 1,04 (0,78-1,38)</b>
NSABP B42 : après 5 ans d'hormonothérapie, létrozole 5 ans <i>versus</i> placebo	HR = 0,85 (0,73-0,999) NS	<b>HR = 1,15 (0,92-1,44)</b>

Tableau I.

est surtout une réduction de la survenue d'une rechute locale ou d'un cancer du sein controlatéral sans bénéfice en amélioration de la survie [9]. Il faut noter parallèlement une majoration des douleurs osseuses, des fractures et de l'ostéoporose.

>>> Récemment, plusieurs essais ont été rapportés sur ces hormonothérapies prolongées qui vont tous dans le même sens : pas de gain de survie mais diminution du risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral (**tableau I**).

>>> Fin 2018, au congrès de San Antonio, une méta-analyse des effets de la prolongation du traitement adjuvant par inhibiteurs de l'aromatase au-delà de 5 ans sur la récurrence et la mortalité par cancer du sein a été présentée à partir de données individuelles issues de 12 essais randomisés incluant 29 912 femmes. Il n'a pas été mis en évidence de réduction significative de la mortalité spécifique par cancer du sein avec à 5 ans un bénéfice de 0,3 % [10]. Il existe en revanche un bénéfice en réduction du risque de rechute qui est plus marqué lorsque les patientes ont été traitées initialement par du tamoxifène. On note une majoration de 25 % du risque de fracture osseuse en cas de prolongation de l'hormonothérapie.

Il n'y a donc pas de consensus pour proposer de poursuivre les inhibiteurs de l'aromatase au-delà de 5 à 7 ans.

### 3. Qui nécessite un traitement prolongé ?

Comme nous l'avons dit, il semble logique d'en discuter pour les patientes dont la tumeur s'accompagne d'un envahissement ganglionnaire. Certains le proposent pour les tumeurs volumineuses, en cas de tumeurs lumineuses B avec un Ki67 élevé. C'est dans cette situation que les signatures génomiques pourraient également apporter des informations utiles. Le test EndoPredict a pu mettre en évidence que, dans les études ABCSG 6 et 8, chez des patientes traitées par 5 ans d'hormonothérapie, celles dont la tumeur était EPclin "low" avaient un taux de survie sans métastases de 98,3 % *versus* 87,69 % pour les autres. Ce groupe EPclin "low" ne semblant donc pas nécessiter d'hormonothérapie prolongée [11], les données à 10 ans de recul confirment ces résultats [12]. Il en est de même pour le test PAM50 dans une étude danoise [13].

### Place de la suppression ovarienne (castration)

La castration chirurgicale ou par radiothérapie était le plus vieux traitement adjuvant du cancer du sein mais il a été abandonné en l'absence de bénéfice démontré. C'est la découverte des récepteurs hormonaux et des analogues LHRH qui a relancé cette proposition thérapeutique.

Les publications initiales n'étaient pas convaincantes. La méta-analyse publiée en 2007 ne montrait pas de bénéfice à l'emploi des analogues LHRH utilisés seuls, leur ajout au tamoxifène n'apportait pas de bénéfice, il en allait de même lorsqu'on les ajoutait à la chimiothérapie [14]. Les essais ultérieurs ne montraient toujours pas de bénéfice à l'ajout des analogues au tamoxifène chez des patientes préménopausées [15, 16]. Ce sont les essais SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*) et TEXT (*Tamoxifen and EXemastane Trial*) qui ont relancé le débat.

L'essai TEXT comparait un traitement combinant de l'exémestane et des analogues LHRH à une association de tamoxifène et d'analogues LHRH. La chimiothérapie était optionnelle. L'essai SOFT comparait une association d'exémestane et d'analogues LHRH à du tamoxifène seul et à l'association tamoxifène + analogues LHRH. L'hormonothérapie a été administrée pour une durée de 5 ans et débutée de façon variable par rapport à la chimiothérapie sans que l'on sache qui était ménopausée ou pas. Des modifications des critères d'analyse ont été proposées en cours d'étude et, pour augmenter la puissance statistique, certains bras thérapeutiques des 2 études ont été regroupés.

Dans les publications de 2014 et de 2015 [17, 18], il n'y avait pas de bénéfice dans l'essai SOFT à l'ajout d'une suppression ovarienne au tamoxifène, que ce soit en réduction du risque de rechute ou en amélioration de la survie globale, sauf pour un sous-groupe de femmes jeunes (< 35 ans) à haut risque de rechute et qui avaient été traitées par chimiothérapie. Pour la comparaison exémestane + suppression ovarienne *versus* tamoxifène + suppression ovarienne, il n'y avait pas de bénéfice en survie globale (HR = 1,14; IC 95 % : 0,86-1,51). On notait par contre un gain en survie sans rechute en faveur de l'exémestane avec une rechute à 68 mois de 91,1 % *versus* 87,3 %. Une méta-analyse de ces 4 essais randomisés avait donc été effectuée qui

ne retrouvait pas de bénéfice à l'ajout des analogues ni en survie sans progression, ni en survie globale [19].

Ces essais ont été actualisés en 2018. En comparant l'ajout de la suppression ovarienne au tamoxifène par rapport au tamoxifène seul, il existe un bénéfice en survie sans événement : 83,2 % *versus* 78,9 % en faveur de la suppression ovarienne mais pas en survie sans rechute à distance (HR = 0,88; 0,66-1,13). On note cependant un gain en survie toutes causes confondues (93,3 % *versus* 91,5 %) [20].

Lorsqu'on compare cette fois le bras exémestane + suppression ovarienne au tamoxifène seul, il existe un gain en faveur de l'exémestane associé à la suppression ovarienne en termes de survie sans événement, de survie sans rechute à distance mais pas en survie globale : 92,1 % *versus* 91,5 % (HR = 0,85; IC : 0,62-1,15). Curieusement, si on s'intéresse à la survie globale à 8 ans, on note un gain à l'association tamoxifène + suppression ovarienne par rapport au tamoxifène seul (93,3 % *versus* 91,5 % ; p = 0,01) mais pas entre le bras exémestane + suppression ovarienne par rapport au tamoxifène seul (92,1 % *versus* 91,5 %).

Il faut noter que les bras avec suppression ovarienne s'accompagnent d'effets indésirables plus marqués : 50 % de dépression (dont 4 % importantes), bouffées de chaleur, insomnie, hypertension artérielle (HTA), ostéoporose (13,4 % sous exémestane *versus* 6,4 % sous tamoxifène), arthralgies, fractures, sécheresse vaginale, dyspareunie et diminution de la libido. On a noté 15 % d'arrêt de la suppression ovarienne à 2 ans et 22 % à 4 ans. Il convient donc de bien peser les indications de l'ajout de ces suppressions ovariennes et de les proposer pour l'essentiel aux femmes jeunes les plus à risque de rechuter.

Il semble donc possible de continuer à proposer le tamoxifène seul pendant 5 ans avant la ménopause aux patientes

dont la tumeur est de type luminal A (RE +++, RP +++, HER2 négatif, Ki67 < 15 %), sans envahissement ganglionnaire et de moins de 5 cm (< T3). Après la ménopause, il est licite de le proposer en cas de mauvaise tolérance aux inhibiteurs de l'aromatase (mieux vaut 5 ans de tamoxifène que pas d'hormonothérapie du tout) et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic.

## Nouveautés en situation métastatique

La médiane de survie des cancers RH+ en situation métastatique s'améliore et atteint les 5 ans. Le traitement de référence est l'hormonothérapie que l'on va utiliser de manière séquentielle tant qu'elle est efficace et que la maladie n'est pas rapidement évolutive, cas pour lequel on choisira alors la chimiothérapie. Cependant, ces cancers du sein deviennent hormonorésistants et les traitements actuels tentent de contourner ces mécanismes de résistance.

### 1. Mutations du récepteur des estrogènes

La mutation la mieux connue est la mutation *ESR1* [21, 22]. Spontanément, cette mutation est très rare et n'est retrouvée que dans 0 à 2 % des cas. En revanche, chez les patientes traitées notamment par les inhibiteurs de l'aromatase, ces mutations vont être induites et plus fréquentes, de l'ordre de 11 à 39 % [23]. Il est possible de rechercher cette mutation sur la tumeur mais également dans le sang au niveau de l'ADN circulant (biopsie liquide). Il a été mis en évidence que le fulvestrant restait actif, y compris en cas de mutation *ESR1* [24]. Les patientes présentant une mutation *ESR1* auraient cependant un plus mauvais pronostic.

### 2. Évérolimus

Les cancers du sein RH+ deviennent en cours de traitement résistants à l'hormonothérapie. Certaines voies de proliféra-

## I Sénologie

### POINTS FORTS

- Ce sont les patientes avec un cancer du sein N + qui bénéficient le plus des hormonothérapies prolongées.
- Pour les cancers RH +, les métastases apparaissent au fil du temps et se poursuivent dans les 20 ans qui suivent le diagnostic initial.
- Après la ménopause, les inhibiteurs de l'aromatase réduisent le risque de décès de 2,1 % par rapport au tamoxifène.
- Les signatures génomiques nous aideront peut-être pour déterminer qui nécessite ou pas une hormonothérapie prolongée.
- La suppression ovarienne doit être discutée en cas de mauvais pronostic, notamment chez les femmes jeunes qui restent réglées après une chimiothérapie.
- Les inhibiteurs des protéines kinases dépendantes des cyclines CD4/6 associés à l'hormonothérapie augmentent la survie sans progression des patientes par rapport à l'hormonothérapie seule.

tion permettent aux cellules cancéreuses d'échapper aux traitements. C'est le cas de la voie PI3K/AKT/mTOR qui est impliquée dans ces mécanismes de résistance. Il a été développé des inhibiteurs de mTOR et notamment l'évérolimus. Son efficacité a été démontrée dans les études BOLERO. BOLERO 2, en particulier, a randomisé l'exémestane ± l'évérolimus chez 724 patientes ménopausées métastasées qui avaient progressé sous un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et a mis en évidence un bénéfice en faveur de l'évérolimus en termes de survie sans progression (HR = 0,44 ; 0,36-0,53). Le bénéfice en valeur absolue est modeste, de l'ordre de 4 mois, mais cette étude a démontré qu'il était possible de "reverser" l'hormonorésistance [25].

D'autres inhibiteurs de cette voie (inhibiteurs de PI3K, inhibiteurs d'AKT) sont en cours d'étude.

### 3. Anti-CDK4/6

Les inhibiteurs des protéines kinases dépendantes des cyclines (CDK 1 à 9) représentent une nouvelle stratégie importante dans le traitement des can-

cers du sein. Ces CDK s'associent à une ou plusieurs cyclines spécifiques afin de contrôler un point de transition (*check-point*) du cycle cellulaire. Une surexpression de la cycline D1 a été mise en évidence dans le cancer du sein. En inhibant la liaison CDK4/cycline D1 ou CDK6/cycline D1, le passage du cycle cellulaire de G1 à S est bloqué. Ces inhibiteurs de CDK4/6 ont montré une activité surtout dans les cellules exprimant les récepteurs hormonaux.

Trois inhibiteurs sont actuellement commercialisés ou en cours de commercialisation en situation métastatique : le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib. Ils ont été étudiés en association avec une hormonothérapie *versus* un placebo entre autres en première ligne métastatique chez des patientes atteintes

d'un cancer du sein hormonosensible. Il a ainsi été démontré un gain significatif en survie sans progression de 24,8 mois *versus* 14,5 mois en faveur de l'ajout du palbociclib au létrozole [26], de même en associant le ribociclib au létrozole (25,3 mois *versus* 16 mois) [27] ainsi qu'avec l'abémaciclib (28,18 mois *versus* 14,76 mois) [28]. Le recul est probablement trop court pour mettre en évidence un gain en survie globale.

La principale différence entre ces 3 molécules se situe au niveau des modalités d'administration (une gélule 3 semaines sur 4 pour le palbociclib et le ribociclib mais en continu, matin et soir, pour l'abémaciclib) et au niveau des effets indésirables (leuconéutropénie et anémie pour le palbociclib et le ribociclib et en sus diarrhée pour l'abémaciclib) (**tableau II**).

Les essais en situation adjuvante ont débuté. À terme, pour les cancers RH+, les inhibiteurs de CDK4/6 pourraient remplacer la chimiothérapie. Il reste cependant un problème de coût : actuellement, un cycle de traitement est de l'ordre de 2 600 à 2 800 € par mois.

### ■ Conclusion

L'hormonothérapie des cancers du sein est un outil thérapeutique essentiel des cancers du sein RH+. La prise en charge se complexifie et doit s'adapter le plus possible aux facteurs pronostiques de chaque patiente. Aux facteurs pronostiques conventionnels (envahissement ganglionnaire, taille, grade et emboles) qui gardent toute leur valeur se sont ajoutées les classifications moléculaires qui prennent mieux en compte les parti-

Abémaciclib	Ribociclib	Palbociclib
Neutropénie	Neutropénie	Neutropénie
Diarrhée	Leucopénie	Leucopénie
Leucopénie	Bilan hépatique	Infections
Anémie	Vomissement	Anémie

Tableau II : Inhibiteurs de CDK4/6, principales toxicités de grade 3 ou 4.

cularités génomiques en reflétant la voie des récepteurs hormonaux, les voies de la prolifération et l'aptitude à métastaser.

Si la tendance est à la désescalade thérapeutique pour la chirurgie et la chimiothérapie, voire pour la radiothérapie, en essayant de réduire les effets indésirables des traitements sans perdre en efficacité, il convient de ne pas sous-estimer les effets indésirables de l'hormonothérapie qui est, notamment chez les femmes jeunes, mal tolérée et mal vécue, représentant une double atteinte à la féminité et expliquant la relative mauvaise observance avec environ 30 % de non-prise de nos traitements. Il faut donc expliquer, convaincre, en gardant à l'esprit que le mieux est parfois l'ennemi du bien.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*, 2005;365:1687-1717.
2. PAN H, GRAY R, BRAYBROOKE J *et al.* 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*, 2017;377:1836-1846.
3. FISHER B, DIGNAM J, BRYANT J *et al.* Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2001;93:684-690.
4. DAVIES C, PAN H, GODWIN J *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond Engl*, 2013;381:805-816.
5. AL-MUBARAK M, TIBAU A, TEMPLETON AJ *et al.* Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PloS One*, 2014;9:e88238.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*, 2015;386:1341-1352.
7. RUHSTALLER T, GIOBBIE-HURDER A, COLLEONI M *et al.* Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol*, 2019;37:105-114.
8. GOSS PE, QI S, HU H. Comparing the effects of atamestane, toremifene and tamoxifen alone and in combination, on bone, serum lipids and uterus in ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009;113:233-240.
9. GOSS PE, INGLE JN, PRITCHARD KI *et al.* Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*, 2016;375:209-219.
10. Gray R and Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.: Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. Abstract GS3-03. SABCS18.
11. DUBSKY P, BRASE JC, JAKESZ R *et al.* The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer*, 2013;109:2959-2964.
12. FILIPITS M, DUBSKY P, RUDAS M *et al.* Prediction of distant recurrence using EndoPredict among women with ER-positive, HER2-negative breast cancer with a maximum follow-up of 16 years. *Cancer Res*, 2019;79:P4-08-05.
13. LÆNKHOLM AV, JENSEN MB, ERIKSEN JO *et al.* PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2018;36:735-740.
14. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L *et al.* Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet Lond Engl*, 2007;369:1711-1723.
15. TEVAARWERK AJ, WANG M, ZHAO F *et al.* Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2014;32:3948-3958.
16. GNANT M, MLINERITSCH B, STOEGER H *et al.* Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*, 2015;26:313-320.
17. PAGANI O, REGAN MM, WALLEY BA *et al.* Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 2014;371:107-118.
18. FRANCIS PA, REGAN MM, FLEMING GF *et al.* Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 2015;372:436-446.
19. YAN S, LI K, JIAO X *et al.* Tamoxifen with ovarian function suppression versus tamoxifen alone as an adjuvant treatment for premenopausal breast cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *OncoTargets Ther*, 2015;8:1433-1441.
20. FRANCIS PA, PAGANI O, FLEMING GF *et al.* Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2018;379:122-137.
21. JORDAN VC, CURPAN R, MAXIMOV PY. Estrogen receptor mutations found in breast cancer metastases integrated with the molecular pharmacology of selective ER modulators. *J Natl Cancer Inst*, 2015;107:djv075.
22. TOY W, SHEN Y, WON H *et al.* ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*, 2013;45:1439-1445.
23. MA CX, REINERT T, CHMIELEWSKA I *et al.* Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer*, 2015;15:261-275.
24. FRIBBENS C, O'LEARY B, KILBURN L *et al.* Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2016;34:2961-2968.
25. BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M *et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced

## I Sénologie

- breast cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:520-529.
26. FINN RS, MARTIN M, RUGO HS *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016;375:1925-1936.
27. HORTOBAGYI GN, STEMMER SM, BURRIS HA *et al.* Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*, 2018;29:1541-1547.
28. JOHNSTON S, MARTIN M, DI LEO A *et al.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 2019;5:5.

---

Les auteurs ont déclaré avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Novartis, Pfizer, Myriad Genetics.