



RETOUR SUR LES 11^{ES} RENCONTRES SCIENTIFIQUES DU GINECO

Coordonné par **Bénédicte Votan** (directrice d'ARCAGY-GINECO)

Groupes d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens et du sein

11^{es}

Rencontres
Scientifiques
du GINECO



Judi 23 & vendredi 24 mars 2017

- > 1/ « Avoir le GINEGEPS à ses côtés est une des forces du GINECO » P. xx
Entretien avec le Dr Patricia Pautier (Villejuif), présidente du groupe GINECO
- > 2/ Le néoadjuvant : un modèle pour l'immunothérapie ? P. x
D'après la présentation du Dr Alexandra Leary (Villejuif)
- > 3/ Recherche de mutations BRCA dans la tumeur : expérience de PAOLA-1 P. x
D'après la présentation du Dr Isabelle Soubeyran (Bordeaux)
- > 4/ Préservation de la fertilité, THS et contraception en cas de tumeurs malignes rares
de l'ovaire : les recommandations P. x
D'après la présentation du Dr Christine Rousset-Jablonski (Lyon)
- > 5/ Gagner le combat contre le cancer : le programme américain Moonshot P. x
D'après la présentation du Pr Robert L. Coleman (Houston, États-Unis)



Dr Patricia Pautier



« Avoir le GINEGEPS à ses côtés est une des forces du GINECO »

ENTRETIEN AVEC LE DR PATRICIA PAUTIER*, PRÉSIDENTE DU GROUPE GINECO

Les 11^{es} Rencontres scientifiques du GINECO se sont déroulées les 23 et 24 mars dernier. Une fois de plus, ces journées ont été l'occasion d'échanges entre les différents acteurs des essais cliniques : les attachés de recherche clinique

(ARC), les patientes de l'association IMAGYN, les investigateurs... Nous sommes revenus sur les temps forts de l'année écoulée et les enjeux de l'année à venir avec Patricia Pautier, présidente du groupe GINECO.

ONKO+ : Que faut-il retenir dans la prise en charge des cancers de l'ovaire en 2016 ?

Patricia Pautier : Deux grands essais de phase III, auxquels le GINECO a participé, ont marqué 2016 : **SOLO2** et **NOVA**, qui attestent l'importance de la place des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire. **SOLO2** confirme les données d'indication de l'olaparib : des patientes en rechute platine sensible avec une mutation de BRCA (germinale ou somatique). Des résultats très impressionnants en termes de survie sans progression ont été obtenus. **NOVA**, essai conduit avec le niraparib, un autre inhibiteur de PARP, va plus loin : il a été mené chez des patientes en rechute platine sensible également après réponse à une chimiothérapie à base de platine, mais avec ou sans mutation de BRCA. Les patientes ont été classées en plusieurs sous-types : patientes avec mutation BRCA germinale, patientes qui présentaient une

tumeur avec des anomalies de la recombinaison homologue et patientes sans mutation ni anomalie. Un test moléculaire a donc été effectué. Résultats : tous les profils de patientes bénéficient de cet inhibiteur de PARP en maintenance, ce qui signifie que le simple fait d'avoir une maladie qui répond au platine est un indice suffisant pour bénéficier d'un inhibiteur de PARP. Le groupe avec mutation BRCA est néanmoins celui pour lequel le traitement apporte le bénéfice le plus important, suivi du groupe anomalie de la recombinaison homologue. Ces molécules inhibitrices de PARP sont donc manifestement importantes chez les patientes en rechute platine sensible. La question est maintenant de savoir à qui les proposer. L'AMM pour olaparib est confirmée en France : chez les patientes présentant une mutation BRCA (germinale ou somatique) après réponse au platine. Mais faut-il élargir l'indication à toutes les patientes en rechute tardive et qui répondent au platine (c'est déjà le cas aux États-Unis où le niraparib vient d'obtenir l'AMM dans cette

indication) ou l'élargir seulement aux patientes présentant des anomalies de la recombinaison homologue (ce qui représente, avec les anomalies de BRCA, environ 50 % de nos malades) ?

Par ailleurs, l'AMM de l'olaparib est actuellement de 400 mg deux fois par jour, sous forme de gélules à 50 mg (8 gélules deux fois par jour) en tout, ce qui est contraignant pour les patientes. L'étude **SOLO2** a été faite avec une galénique et une dose différentes : il s'agit de comprimés à 150 mg et à la dose de 300 mg deux fois par jour. L'AMM va donc être demandée à cette dose et selon cette galénique.

Compte tenu de ces excellents résultats, l'olaparib fait l'objet d'un essai, **PAOLA**, actuellement en cours de recrutement et pour lequel le GINECO est promoteur international. Dans cet essai, il a cette fois été utilisé en première ligne, toujours en maintenance, mais en association avec un anti-angiogénique. Des résultats antérieurs avaient montré l'intérêt de leur combinaison. Nous sommes donc impatientes d'avoir les résul-

*Oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif

« **L'objectif est de continuer à mettre en place des études pour donner accès à nos patientes aux molécules novatrices.** »

tats. Nous espérons qu'ils auront un impact important sur le pronostic des patientes.

Les inhibiteurs de PARP en première ligne représentent le futur, et le cancer de l'ovaire est une première étape. Dans le cancer du sein aussi, des premiers résultats sont prometteurs et nous en attendons également dans d'autres pathologies. C'est une nouvelle ère thérapeutique qui s'ouvre.

ONKO+ : Quel a été le bilan du GINECO en 2016 ?

Patricia Pautier : L'année 2016 est encore très positive, avec toujours une grande implication de la part des investigateurs, des ARC... Le GINECO a participé très activement aux trois essais de qualité cités précédemment. Nous avons anticipé les résultats de **SOLO2** et **NOVA** en mettant en place l'étude **PAOLA** : il est essentiel que nous ne perdions pas de temps afin que les patientes puissent bénéficier des traitements au plus vite. Des essais vont également commencer dans le cancer de l'endomètre.

La mise en place d'essais d'immunothérapie est un autre point majeur, puisque toutes les patientes ne vont pas bénéficier des anti-PARP. Il est essentiel

d'avoir des alternatives. Des essais ont été mis en place chez les patientes en rechute platine sensible et en rechute platine résistante. Le GINECO a su réagir vite pour trouver d'autres solutions.

Par ailleurs, le bilan est également positif pour les tumeurs rares : nous avons une augmentation des inclusions des dossiers dans le site des tumeurs rares (www.ovaire-rare.org) et des demandes de RCP avec relecture de lames au sein du réseau validé INCa. L'essai international coordonné par le GINECO, **ALIENOR**, mené dans les rechutes de tumeurs de la granulosa, vient de se terminer. Grâce au réseau, nous avons pu mettre en place des essais même dans les pathologies rares.

Autre point positif, le réseau continue d'être financé en partie par l'INCa.

ONKO+ : Quels sont les enjeux de 2017 pour le GINECO ?

Patricia Pautier : L'objectif est de continuer à mettre en place des études pour donner accès à nos patientes aux molécules novatrices. Les deux enjeux majeurs de cette année sont le développement de l'immunothérapie et celui des anti-PARP. De nouveaux essais sont prévus dans le cancer de l'ovaire et dans le cancer de l'endomètre.

Par ailleurs, des études doivent être mises en place dans le cancer du col de l'utérus, pour lequel le besoin de nouvelles molécules est grand. Et ce, d'autant plus qu'on fait malheureusement face au déremboursement de l'Avastin® en première ligne. Il faut également insister sur la prévention en poursuivant la politique de vaccination des jeunes, car nous sommes dans une situation d'échec dans ce do-

main. Les lobbys anti-vaccination font actuellement beaucoup de mal. En outre, nous sommes également attentifs à tout ce qui est en cours de développement. Nous essayons ainsi de déterminer des facteurs prédictifs de réponse aux molécules et de mieux définir les facteurs pronostiques. Grâce au GINEGEPS (*GINECO Group for Early Phase Studies*), qui propose des études biologiques transversales en association aux études cliniques, nous pouvons nous appuyer sur un réseau de biologistes et de pathologistes associé au GINECO. Avoir le GINEGEPS à ses côtés est une des forces du GINECO. ■

**Propos recueillis par
Charlène Catalifaud**

✘ *Patricia Pautier déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche et Pharma Mar.*

MOTS-CLÉS

Cancer de l'ovaire, Inhibiteur de PARP, Immunothérapie, Tumeurs rares



Pour aller plus loin

- Pujade-Lauraine É. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the Phase III SOLO2 study. Presentation on annual meeting on women's cancer March 2017.
- Mirza MR. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 2154-64.



Dr Alexandra Leary*



Le néoadjuvant : un modèle pour l'immunothérapie ?

D'APRÈS LA PRÉSENTATION DU DR ALEXANDRA LEARY*

Le Dr Alexandra Leary nous livre son point de vue sur l'intérêt du modèle néoadjuvant dans l'immunothérapie.

Introduction

Le néoadjuvant est une opportunité unique pour la recherche clinique et translationnelle. C'est un forum intéressant pour tester de nouvelles molécules, pour évaluer des biomarqueurs candidats prédictifs de réponse, pour décrire l'impact *in vivo* du traitement et pour identifier des mécanismes de résistance précoces. Il ne s'agit pas seulement

d'observer la réponse pathologique, mais également d'évaluer l'impact sur les voies de signalisation ou encore sur le recrutement des cellules immunitaires. D'après Alexandra Leary, le "modèle néoadjuvant" est donc un modèle très intéressant, qui doit continuer à être exploité dans le cancer du sein, mais également dans celui de l'ovaire.

L'IMMUNOTHÉRAPIE : DÉCEVANTE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

Il reste encore énormément de zones d'ombre quant à la place de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire. Les nombreuses études et méta-analyses portant sur ce sujet ont clairement établi que plus il y avait d'infiltrats immunitaires (ou TILs pour *tumor-infiltrating lymphocytes*) dans la tumeur, meilleur était le pronostic. Sur ce point, aucun doute. Mais alors, comment se fait-il que les thérapies ciblant l'immunité antitumorale obtiennent des taux de réponse si modestes ? En effet, dans le *Journal of Clinical Oncology*, Hamanishi et al. rapportent un taux de réponse de 15 % [1]. Deux autres études présentées à l'*American Society of Clinical Onco-*

logy (ASCO) révélaient des taux de réponse quasi similaires. Une once de déception traverse donc le champ de l'oncologie : pourquoi les réponses à l'immunothérapie sont-elles si faibles dans le cancer de l'ovaire ? D'après Alexandra Leary, plusieurs hypothèses peuvent être avancées, en écartant celle qui mettrait en cause l'immunothérapie en elle-même :

- Les patientes incluses dans les études étaient lourdement prétraitées, avec des profils certainement très inflammatoires et des tumeurs possiblement devenues "immuno-anergiques".
- La charge tumorale était peut-être trop importante et l'immunothérapie seule non suffisante pour combattre les multiples masses tumorales.
- Les patientes n'étaient pas sélectionnées (mais pour l'instant, on ne dispose d'aucun biomarqueur permettant de sélectionner des

patientes avec un cancer de l'ovaire répondeuses à l'immunothérapie).

- Enfin, l'immunothérapie ne serait-elle pas plus efficace en début de maladie, quand la charge tumorale est moins importante et que la réaction immunitaire antitumorale est peut-être plus active ?

On sait que les cancers de l'ovaire sont extrêmement sensibles à la chimiothérapie (80 % y répondent). Pourtant, les patientes rechutent... Peut-être faudrait-il introduire l'immunothérapie plus précocement dans la prise en charge ? Par exemple, juste après la chimiothérapie néoadjuvante, qui participe au relargage d'antigènes tumoraux, et la chirurgie, qui permet de "*debulker*" la tumeur. Une question essentielle se pose alors : **comment la chimiothérapie néoadjuvante affecte-t-elle l'infiltrat immunitaire dans les tumeurs de l'ovaire ?**

*Oncologue, oncologue médicale spécialisée en gynécologie, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif

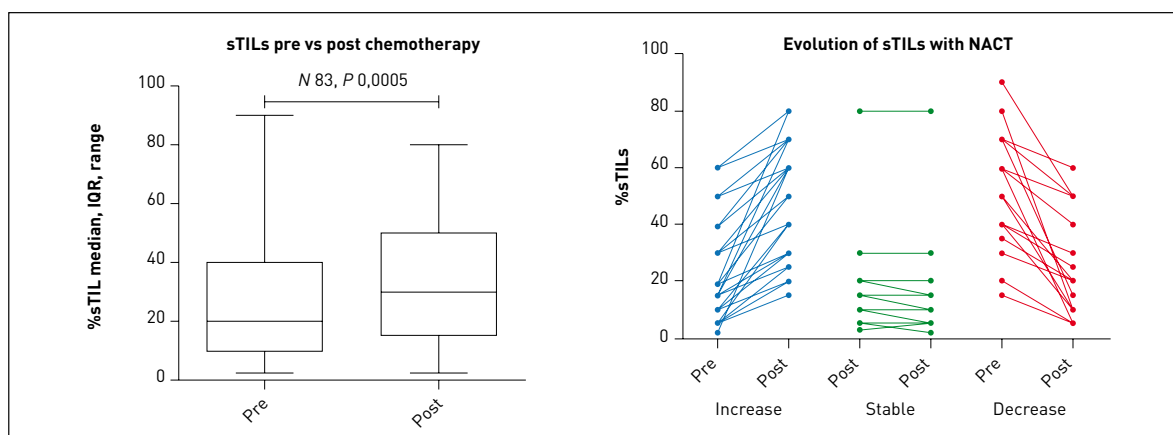


FIGURE 1 - L'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les TILs (2).

CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ET SYSTÈME IMMUNITAIRE

Si de nombreuses études se sont déjà penchées sur l'analyse de l'infiltrat immunitaire au moment du diagnostic et son intérêt dans le pronostic du cancer de l'ovaire, peu se sont intéressées à l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur cet infiltrat. Participe-t-elle à abaisser la réaction immunitaire antitumorale ou, au contraire, permet-elle d'attirer les cellules immunitaires au sein de la tumeur ? Pour répondre à cette vaste question, Alexandra Leary a mis en place une étude rétrospective dont l'objectif était d'observer l'évolution de l'infiltrat immunitaire entre le diagnostic et le "debulking" effectué après trois ou quatre cures de chimiothérapie néoadjuvante. Des échantillons ont ainsi été recueillis au moment du diagnostic et après la chimiothérapie néoadjuvante chez 130 patientes, et des analyses histologiques ont été effectuées sur lame entière et sur TMA (*tissue microarrays*).

Cette étude a montré que, globalement, le taux de TILs (*tumor-infiltrating lymphocytes*) était plus important après la chimiothérapie qu'avant (Fig. 1A). Cependant, l'ana-

lyse des résultats individuels, patiente par patiente, révèle une certaine variabilité quant à l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les TILs (Fig. 1B). Ceci s'explique par l'hétérogénéité des tumeurs.

Alexandra Leary a également cherché à comprendre l'impact de la chimiothérapie sur les protéines pouvant être ciblées par des *checkpoint inhibitors*. Elle s'est pour cela intéressée à l'expression de la protéine PD-L1 avant et après la chimiothérapie néoadjuvante. Tout comme pour les TILs, le pourcentage de tumeurs "PD-L1 positives" était significativement augmenté après la chimiothérapie (Fig. 2A), passant d'environ 30 % de tumeurs PD-L1 positives avant le traitement néoadjuvant à un peu plus de 50 % après. Comme attendu, l'analyse des résultats individuels a également démontré une certaine variabilité entre les patientes (Fig. 2B).

Un des points importants à retenir de cette étude, souligné par Alexandra Leary lors de sa présentation, est que parmi les patientes qui étaient PD-L1 négatives avant la chimiothérapie, deux tiers sont devenues positives après.

D'après l'ensemble de ces résultats, on peut donc conclure que la chimiothérapie néoadjuvante a un impact non négligeable sur l'infiltrat immunitaire dans le cancer de l'ovaire.

LE NÉOADJUVANT AU SERVICE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'évaluation post-chimiothérapie néoadjuvante de la tumeur permettrait-elle de sélectionner les patientes pouvant bénéficier d'une immunothérapie ? C'est une des hypothèses formulées par Alexandra Leary lors de son intervention. L'étape suivante, selon elle, est donc de procéder à une caractérisation exhaustive des sous-populations immunes recrutées au lit tumoral par la chimiothérapie. S'agit-il plutôt de cellules immunotolérantes ? De cellules immunoréactives ? Est-ce que parmi les cellules recrutées il y a des macrophages, et si oui sont-ils plutôt pro- ou antitumoraux ? Il convient également d'observer l'équilibre entre les molécules co-inhibitrices et costimulatrices exprimées à la surface des cellules T, et dont la plupart sont aujourd'hui ciblables.

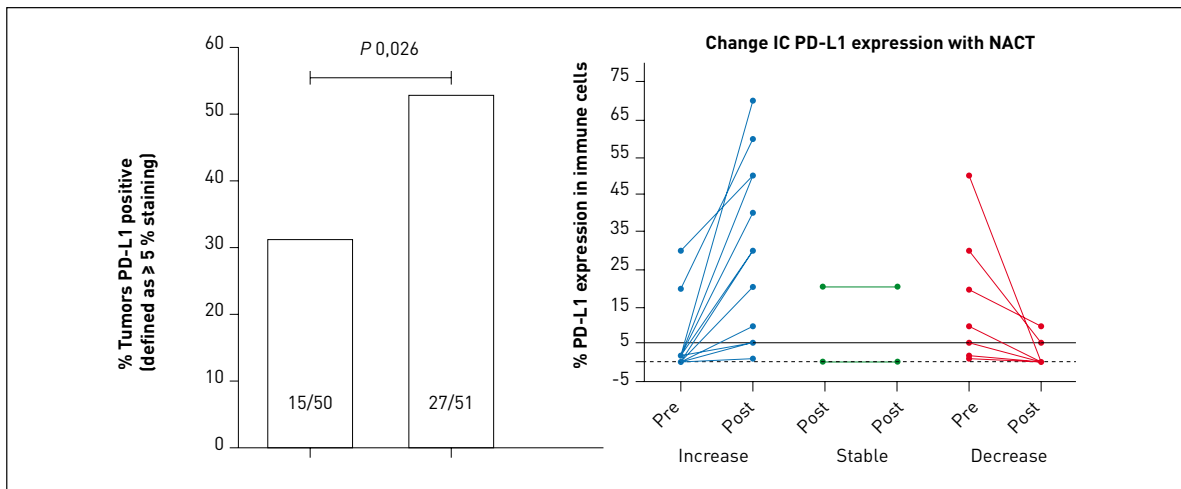


FIGURE 2 - L'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur l'expression de PD-L1 (Mesnage et al. Ann Onc 2016).

Pour Alexandra Leary, la compréhension des sous-populations immunes recrutées par la chimiothérapie néoadjuvante va au-delà de la seule sélection des patientes candidates à l'immunothérapie : elle permettrait également de personnaliser l'immunothérapie en choisissant la plus adaptée à chaque patiente.

AVEC OU SANS ANTI-ANGIOGÉNIQUE ?

L'un des objectifs du projet **CHIVA** est d'observer l'évolution de l'infiltrat immunitaire sous chimiothérapie néoadjuvante seule ou associée à un anti-angiogénique. Là aussi, l'idée est de dresser un portrait des cellules immunes recrutées post-chimiothérapie pour voir s'il s'agit plutôt de cellules impliquées dans l'immunosurveillance, donc antitumorales, ou de cellules impliquées dans l'immunosuppression, donc promotumorales. La caractérisation est faite par multimarquage, qui présente plusieurs avantages, notamment celui d'économiser du tissu. Aujourd'hui, il n'existe pas de données quant à l'impact d'un anti-angiogénique sur le micro-environ-

nement immunitaire de la tumeur. Plusieurs hypothèses émises par les laboratoires circulent : « les anti-angiogéniques augmentent l'expression des molécules costimulatrices des cellules T », « ils permettent de rendre le système vasculaire plus perméable et donc de favoriser l'entrée des cellules immunitaires dans la tumeur »... **CHIVA** va permettre de trancher, en regardant des tumeurs appariées, dans un essai randomisé.

LE NÉOADJUVANT : FORUM POUR TESTER DE NOUVELLES MOLÉCULES ?

Pour Alexandra Leary, le modèle néoadjuvant est un bon modèle pour randomiser un traitement standard seul ou associé à une nouvelle thérapie. Il permet d'avoir des résultats assez rapidement et d'effectuer des recherches translationnelles sur les tumeurs, notamment à la baseline pour identifier les biomarqueurs prédictifs de réponse ou lors de l'*interval debulking surgery* (IDS) pour identifier les mécanismes de résistances précoces. Enfin, Alexandra Leary est convaincue que

le modèle néoadjuvant permettrait de tester de nouvelles molécules dans les tumeurs naïves de tout traitement.

CONCLUSION

Certes, les taux de réponse aux immunothérapies sont pour l'instant relativement modestes en phase I. Cependant, Alexandra Leary a grand espoir que les essais en néoadjuvant permettent d'améliorer cette réponse pour ainsi redorer l'image de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire. ■

Présentation rapportée par Clémentine Vignon

✘ Alexandra Leary déclare avoir des liens d'intérêts avec AstraZeneca et MSD.

MOTS-CLÉS

Néoadjuvant, Immunothérapie, Chimiothérapie, Anti-angiogénique



Bibliographie

1. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T et al. Safety and Antitumor of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 4015-22.
2. Mesnage SJL, Auguste A, Genestie C et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 651-7.



Dr Isabelle Soubeyran



Recherche de mutations BRCA dans la tumeur

Expérience de PAOLA-1

D'APRÈS LA PRÉSENTATION DU DR ISABELLE SOUBEYRAN*

Il est recommandé de faire une recherche des mutations de BRCA dans les tumeurs à toutes les patientes ayant un cancer de l'ovaire de façon stan-

dard, dès le diagnostic. Le Dr Isabelle Soubeyran revient sur les résultats et l'intérêt du screening des mutations BRCA dans l'étude PAOLA-1.

Introduction

L'étude PAOLA-1 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant l'olaparib *versus* placebo chez des patientes présentant un cancer avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine de stade FIGO IIIB-IV, séreux ou endométrioïde de haut grade, traitées en première ligne par chimiothérapie associant un sel de platine et un taxane avec le bévacizumab pendant la chimiothérapie puis en entretien. Pendant la phase de chimiothérapie, un screening de BRCA a été réalisé, en particulier au niveau tumoral. La randomisation se faisait sur la réponse et le statut BRCA tumoral.

IDENTIFICATION DES MUTATIONS

■ ORGANISATION DU SCREENING

Les mutations étaient systématiquement recherchées dans la tumeur, dans le but d'identifier, en plus des mutations germinales,

*Unité de pathologie moléculaire, institut Bergonié, Bordeaux

des mutations purement somatiques. En effet, les données du TCGA (pour *The Cancer Genome Atlas*) ont montré que le taux de mutations attendu dans cette population de personnes cancéreuses de haut grade est de 15 % en constitutionnel et de 6 % de mutations somatiques.

Suite à un appel d'offres de l'INCa, cinq plateformes de screening ont été retenues pour l'essai **PAOLA-1** :

- l'APHP (Paris) ;
- l'Institut Bergonié (Bordeaux) ;
- le CHU de Caen,
- l'Institut Curie (Paris)
- Gustave Roussy (Villejuif).

Des centres investigateurs étrangers ont été inclus : l'Espagne, l'Italie, l'Autriche, l'Allemagne, la Belgique, mais également le Danemark, la Finlande, la Suède et le Japon.

■ RECHERCHE DE MUTATIONS SOMATIQUES

La recherche de mutations somatiques est faite à partir d'un bloc diagnostic, fixé au formol et inclus en paraffine. Ce bloc est transmis aux plateformes où il y avait une évaluation du pourcentage de cellules tumorales par l'anapathologiste référent de la plateforme.

Toutes ces plateformes ont fait appel à des techniques de séquençage nouvelle génération (NGS pour *Next Generation Sequencing*). Quel que soit le panel utilisé, les recommandations étaient qu'il devait couvrir l'ensemble des exons des deux gènes : BRCA1 et BRCA2. Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs qui sont de grandes tailles, avec des mutations réparties tout le long du gène, donc nécessitant une technique qui permet d'analyser l'ensemble des exons de ces gènes afin de repérer les mutations ponctuelles.

Ce sont les mutations avec un effet inactivateur qui sont recherchées, car elles sont prédictives d'une réponse aux inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase-1), les PARPi.

Sont donc retenues comme inactives :

- les délétions et les insertions de petite taille décalant le cadre de lecture (impliquant la synthèse d'une protéine non fonctionnelle) ;
- les mutations non sens ou stop (entraînant la synthèse de protéines tronquées qui ne pourront pas être fonctionnelles) ;
- les mutations d'épissage (perte d'un exon entraînant une protéine anormale non fonctionnelle) ;

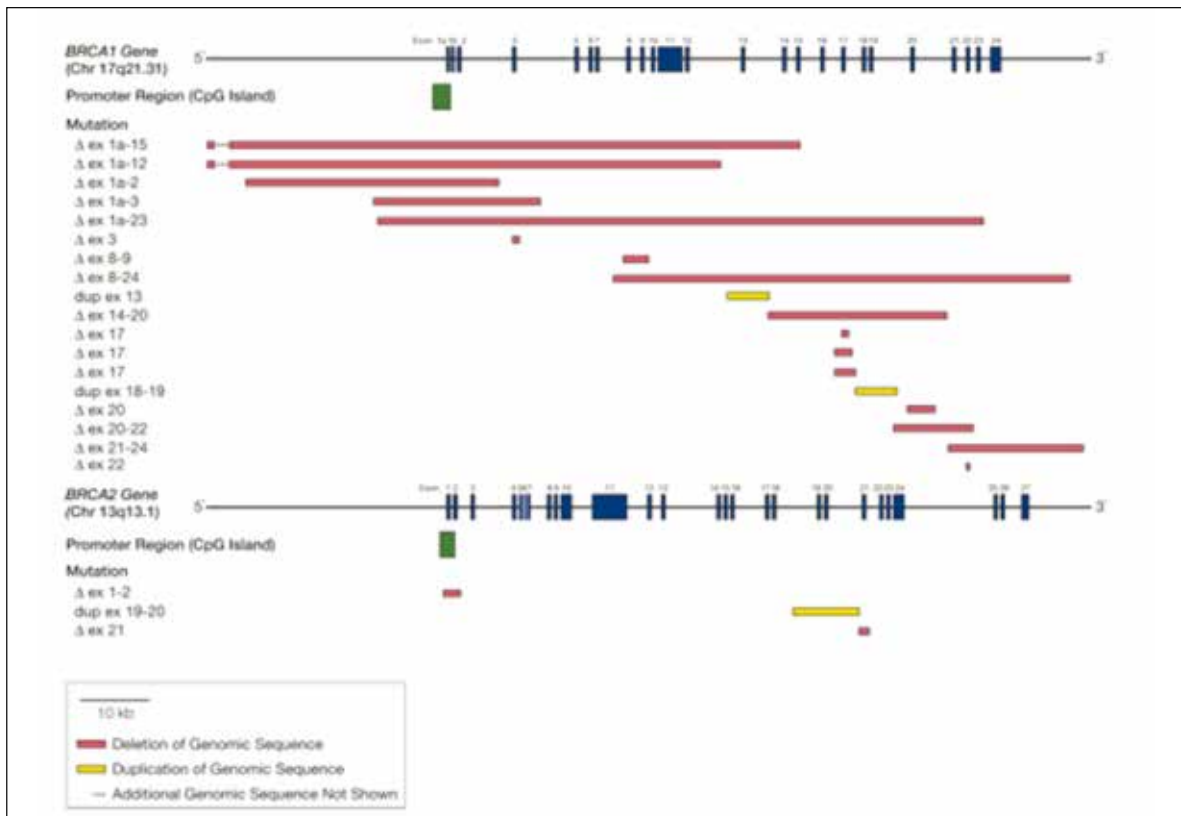


FIGURE 1 – Délétions et duplications non héritées dans BRCA1 et BRCA2 (1).

• les mutations faux-sens, qui sont un peu plus difficiles d'interprétation, donc ne sont retenues comme délétères que les classes 5 et les classes 4.

Sont éliminés :

- les polymorphismes ;
- les variants bénins ;
- les variants de significations inconnues.

■ OUTILS D'AIDE À L'INTERPRÉTATION

La classification de ces mutations faux-sens et des polymorphismes est effectuée à l'aide de bases de données pangénomiques constitutionnelles (disponibles sur Internet), comme 1000Genomes, ExAC ou des bases de données spécifiques comme BRCA-Share ou ARUP. Ces bases regroupent

toutes les données sur ces mutations de façon mutualisée, à disposition de la communauté scientifique, permettant d'établir un lien entre variation et phénotype.

On s'aide pour les mutations d'épissage de prédictions bio-informatiques, et éventuellement de PubMed ou ClinVar pour l'évaluation de l'impact clinique et biologique d'une variation pour des mutations nouvelles, inconnues.

Lorsque les mutations ne sont pas présentes dans les bases de données spécifiques, elles sont classées comme mutations de significations inconnues.

■ DIFFICULTÉS MATÉRIELLES : LES MUTATIONS DE GRANDE TAILLE

Des difficultés inhérentes au matériel ont été constatées lors de la

mise en évidence des réarrangements de grandes tailles, c'est-à-dire lorsqu'une délétion ou une duplication est d'une longueur supérieure à un exon. Les délétions ou duplications de grandes tailles sont connues et décrites dans BRCA1 et BRCA2 (Fig. 1)

Le système de détection étant souvent focalisé sur les exons, avec parfois plusieurs amplicons par exemple pour couvrir tout le gène, cela entraîne des difficultés pour mettre en évidence ces grands réarrangements. Cependant, il s'agit en général de mutations rares : < 10 % des mutations BRCA1, < 6 % des mutations BRCA2, représentant moins de 1 % des patientes.

C'est une limite importante du NGS, en particulier sur le matériel en paraffine où le matériel est dé-

TABLEAU 1 – RÉPARTITION DES TESTS PAR PLATEFORME ET DÉLAIS.

Screening center	Tumor BRCA						
	Nb of expected test	Nb of realized tests	Average time for result	Median time	Nb of samples with detected mutation	Min (days)	Max (days)
Institut Curie	443	410	49	41	125	13	104
Caen	177	166	16	14	52	11	26
APHP	113	105	51	48	20	25	98
Bordeaux	156	142	52	50	38	18	83
Gustave Roussy	171	150	44	39	28	18	103
TOTAL/AVERAGE	1060	973 (dont 298 SF)	42	41	263 (27%)	11	103

TABLEAU 2 – RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DES PATIENTES INCLUSES DANS L'ÉTUDE PAOLA-1.

Country	Nb of realized test per country	tMut per country	tNeg per country	tNONE per country
FRANCE	420	104 (24,76%)	294 (70%)	25 (5,95%)
GERMANY	322	94 (29,19%)	227 (70,5%)	1 (0,31%)
AUSTRIA	32	13 (40,63%)	17 (53,13%)	0
ITALY	77	15 (19,48%)	54 (70,12%)	8 (10,38%)
SPAIN	62	18 (29,03%)	41 (66,13%)	3 (4,84%)
BELGIUM	23	13 (56,52%)	10 (43,48%)	0
DENMARK	4	0	4 (100%)	0
FINLAND	6	1 (16,67%)	5 (83,33%)	0
SWEDEN	1	0	1 (100%)	0
JAPAN	26	5 (19,23%)	20 (76,92%)	1 (3,85%)
TOTAL	973	263 (27,02%)	673 (69,16%)	38 (3,9%)

gradé, fragmenté. Il existe des tentatives d'optimisation bio-informatique pour tenter de reconstruire une imagerie du gène et essayer de détecter ces grands réarrangements (exemple : CNV-seq!).

■ DIFFICULTÉ TECHNIQUE : LES RÉGIONS D'HOMOPOLYMÈRES (RÉPÉTITION NUCLÉOTIDIQUE)

Autre difficulté technique : les régions d'homopolymères, ces petites répétitions de nucléotides sur la séquence nucléotidique (exemple : séries de 5, 10, 15 nucléotides A ou T ou C ou G). Ces sé-

ries posent des problèmes à la fois au moment du séquençage pour la lecture du séquençage, mais également en bio-informatique. Pour pallier le problème, il faut intégrer un ADN témoin qui permettra de détecter les mutations homopolymères.

Et, pour éviter les faux positifs, de petits logiciels bio-informatiques de comparaison d'échantillons sur des régions d'homopolymères difficiles sont mis en place, de façon à pouvoir comparer les échantillons et distinguer les vrais positifs des faux positifs. Dans ces cas, les régions sont réalignées manuel-

lement sur Alamut ou IGC, avec éventuellement une vérification par la technique Sanger.

En pratique, le NGS a montré que la sensibilité de cette technique était excellente pour mettre en évidence plus de 99 % des mutations, délétions et insertions.

RÉSULTATS DE PAOLA-1

À mi-mars, 1 083 patientes avaient été screenées. L'étude tumorale a permis la réalisation de 973 tests, avec un taux de mutation à 27 % et un délai de réception des résultats de 42 jours.

Le taux de détection de mutations dans BRCA a varié selon les plateformes allant de 18,67 % à 31,33 % (Tab. 1). Cette variation est liée à la provenance des échantillons : la plateforme qui a eu un taux de mutation à 31 % recevait des échantillons d'Autriche et de Belgique, pays pour lesquels le taux de mutation des échantillons communiqués était respectivement de 40 et 56 % (Tab. 2).

La comparaison avec le statut germlinal lorsqu'il était disponible a montré un taux de concordance à 99,8 % sur les mutés en germlinal et 7 % de mutés purement somatiques.

Seules 4 % de patientes ont eu un résultat non conclusif, car le matériel était soit insuffisant, soit dégradé.

Ces résultats correspondent aux observations de routine dans d'autres pathologies : le taux de résultats non conclusifs à partir de blocs de paraffine pour

diverses raisons est en général inférieur à 5 %.

CONCLUSION

Le Dr Isabelle Soubeyran a indiqué que la recherche de mutations BRCA est donc réalisable sur matériel fixé avec un taux non contributif de 4 % et un taux de concordance sur les BRCA mutés germlinal supérieur à 99 %. Le testing somatique permet quant à lui de détecter 7 % de mutations supplémentaires uniquement dans la tumeur (concordant avec les données du TCGA) et la possibilité de proposer à ces patientes un traitement par olaparib.

Enfin, une amélioration est souhaitée pour la détection des grands réarrangements et en termes de délai pour l'obtention des résultats afin d'améliorer la prise en charge des patientes. ■

Présentation rapportée
par Gaëlle Monfort

Remerciements

- Comité scientifique ARCAGY-GINECO
- Bénédicte Votan
- Isabelle Ray-Coquard
- Collègues des plateformes de l'APHP, Bordeaux, Caen, Curie et GR
- Collègues des centres investigateurs

✳ Isabelle Soubeyran déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, ThermoFisher, MSD, AstraZeneca et Pfizer.

MOTS-CLÉS

BRCA, Screening, Mutation somatique, Mutation germinale



Bibliographie

1. Walsh T, Casadei S, Coats KH et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA 2006 ; 295 : 1379-88.

— RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE —

FXXXX

Uxxx

U_{nxxxxs.}
A_{xxxxxs.}

hxx

✳ C.xxxxx

FXXXX

Uxxx

U_{nxxxxs.}
A_{xxxxxs.}

hxx

✳ C.xxxxx

FXXXX

Uxxx

U_{nxxxxs.}
A_{xxxxxs.}

hxx

✳ C.xxxxx

FXXXX

Uxxx

U_{nxxxxs.}
A_{xxxxxs.}

hxx

✳ C.xxxxx

FXXXX

Uxxx



Dr Christine Rousset-Jablonski*



Préservation de la fertilité, THS et contraception en cas de tumeurs malignes rares de l'ovaire

Les recommandations

D'APRÈS LA PRÉSENTATION DU DR CHRISTINE ROUSSET-JABLONSKI*

Le Dr Christine Rousset-Jablonski présente les recommandations du groupe d'experts Tumeurs Malignes Rares de l'Ovaire (TMRO) sur la préservation de la fertilité, la prise en charge de l'infer-

tilité, les traitements hormonaux de la ménopause et la contraception après tumeurs rares de l'ovaire. Ces recommandations sont issues du travail de 39 experts, initié à l'automne 2015.

CONTEXTE

■ IMPACT DES TRAITEMENTS DES TUMEURS DE L'OVAIRE

Les ovaires contiennent dans le cortex la réserve ovarienne, c'est-à-dire la réserve en follicules primordiaux dont le nombre va diminuer avec l'âge. Cette diminution s'accompagne d'un déclin de la fertilité avec, à l'extrême, la survenue de la ménopause quand le capital folliculaire est totalement épuisé. Les traitements des tumeurs de l'ovaire (chirurgie ovarienne itérative, chimiothérapie) ont un impact cette réserve ovarienne.

■ PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

La technique gold standard en préservation de la fertilité est la stimulation ovarienne, avec ponction d'ovocytes matures et vitrification ovocytaire ou congélation embryonnaire, que

l'on essaie de privilégier dès que cela est possible. Or, cette technique pose plusieurs problèmes : ponction sur un ovaire potentiellement malade, utilisation de gonadotrophines, notamment la FSH, hyperœstrogénie. Ces stimulations font donc l'objet de contre-indications, au profit d'autres techniques, comme la ponction d'ovocytes immatures suivie d'une maturation in vitro ou la congélation de cortex ovarien.

■ MÉNopause ET CONTRACEPTION

Les traitements des tumeurs rares de l'ovaire nécessitent souvent une annexectomie bilatérale, engendrant par conséquent la survenue d'une ménopause précoce. Or, une ménopause survenant avant l'âge de 45 ans augmente les risques de mortalité cardiovasculaire et globale en l'absence de traitement hormonal substitutif (THS).

Chez les patientes ayant eu un traitement conservateur, une contraception ultérieure sera nécessaire.

ÉTABLISSEMENT DES RECOMMANDATIONS

Il n'existe pratiquement aucune littérature de fort niveau de preuve sur la préservation de la fertilité, le THS et la contraception en cas de tumeurs malignes rares de l'ovaire. Afin d'aboutir à des pratiques jugées appropriées pour répondre aux questions des cliniciens, 39 experts (oncologues, chirurgiens, pédiatres, gynécologues, anatomopathologistes) se sont associés et répartis en groupes de travail. Chaque groupe a établi des recommandations pour un certain type de tumeurs : borderline, des cordons sexuels, germinales et épithéliales rares. Ces recommandations ont ensuite été cotées, par la méthode Delphi, pour pouvoir évaluer le degré d'accord entre experts (Fig. 1). Ce travail a abouti à 35 recommandations.

TUMEURS BORDERLINE

■ TUMEURS BORDERLINE ET FERTILITÉ

Les tumeurs borderline (TBO) ont 30 % de risque de récurrence homo-

*Gynécologue médicale au centre Léon Bérard, Lyon

controlatérale. Dans les cas de TBO, le problème de la fertilité est clairement lié aux chirurgies itératives. D'un autre côté, les traitements d'infertilité peuvent avoir une influence sur le risque de développer une tumeur borderline. Il est important d'être prudent face à des TBO avec critères "péjoratifs", car elles sont à risque de récidiver sous forme infiltrante, notamment en cas de contingent micropapillaire, de microinvasion ou d'implants.

■ PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ-INFERTILITÉ

Une recommandation a été établie pour les patientes ayant été traitées pour des tumeurs borderline bilatérales : une préservation de la fertilité après traitement doit être discutée et la patiente doit être adressée en consultation pour faire un bilan de réserve.

Dans le cas de patientes déjà traitées pour une TBO et qui récidivent, il faut se poser la question d'une préservation avant la chirurgie de cette deuxième TBO dont les modalités dépendront des caractéristiques histologiques de la première.

Pour une patiente déjà traitée pour une tumeur borderline et qui est infertile, les éventuels critères péjoratifs de la première tumeur vont être recherchés pour décider des possibilités de stimulation.

■ CONTRACEPTION HORMONALE

Puisqu'il n'existe pas de données d'études sur la contraception hormonale après TBO, le groupe d'experts TMRO a travaillé à partir des grandes méta-analyses sur le risque de développer des tumeurs ovariennes chez les femmes ayant pris des contraceptions hormo-

FIGURE 1 - MÉTHODOLOGIE.

Contexte : absence ou insuffisance de littérature de fort niveau de preuve
• Pratique jugée appropriée

Groupe d'experts (39) : oncologues médicaux, chirurgiens, gynécologues médicaux/spécialistes de la fertilité, anatomopathologistes, pédiatres

Identification des questions pertinentes sur le sujet

Groupe de travail :

• Établir les recommandations

Méthode Delphi : formaliser le degré d'accord entre experts

1. 1^{er} tour de cotation
2. Retour d'information : convergence, divergence, indécision
 - Adaptation des recommandations
3. 2^e tour de cotation (1 à 9)
 - Recommandation appropriée : accord fort/relatif
 - Recommandation inappropriée/incertaine exclue

Résultat : 35 recommandations

nales. Les différents types de contraception hormonale ne sont pas contre-indiqués après TBO.

■ TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) ET DE LA MÉNOPAUSE (THM)

Pour ce qui est du THS, les seules données pouvant être utilisées portent sur le risque de développement d'une TBO chez les femmes ayant suivi un THS.

Aucune contre-indication après une TBO séreuse sans implant n'a été retenue pour la prescription d'un THS ou après une TBO mucineuse. En revanche, dans le cas d'une TBO séreuse avec critères péjoratifs, l'utilisation d'un THS doit être discutée au cas par cas.

TUMEURS GERMINALES

Pour les tumeurs germinales, l'impact du traitement sur la fertilité est lié à celui de la chirurgie et celui de la chimiothérapie. Il n'existe pas de données sur une éventuelle hormonodépendance de ces tumeurs ou un éventuel impact de la PMA et des stimulations.

Par ailleurs, la chimiothérapie

par BEP est peu gonadotoxique. Les recommandations établies pour les tumeurs germinales sont les suivantes :

- Chez une patiente ayant été traitée pour un tératome immature et qui est en rémission, une évaluation de sa réserve ovarienne et une préservation de la fertilité doit être discutée.

- Chez une patiente qui a été traitée pour un tératome immature et qui a une récurrence controlatérale, sous forme d'un tératome mature bénin probable, si aucun critère inquiétant n'apparaît à l'imagerie, la question d'une stimulation avec ponction avant la chirurgie pourra se poser.

Aucune contre-indication pour les contraceptions hormonales comme pour les THS n'a été retenue, car ces tumeurs ne sont pas hormonodépendantes.

TUMEURS DES CORDONS SEXUELS

Parmi les tumeurs des cordons sexuels, la conservation utérine ou annexielle n'est appliquée qu'en cas de tumeurs de faible

« **Les décisions de stimulation, de traitement hormonal et de contraception dépendent de la possible hormonodépendance des tumeurs rares de l'ovaire et de leur risque de récurrence.** »

stable pour lesquelles il n'y a pas d'indication de chimiothérapie. La gonadotoxicité est alors uniquement liée aux chirurgies.

■ TUMEURS DE LA GRANULOSA

Ces tumeurs ont une certaine hormonosensibilité à l'estradiol, et à la FSH.

Les techniques de stimulation pour traitement d'une infertilité sont donc contre-indiquées pour toutes tumeurs de la granulosa de stade supérieur à 1A. Pour celles de stade 1A, l'utilisation de ces techniques doit être discutée au cas par cas, avec prudence.

Le THS pourra également être discuté au cas par cas pour les tumeurs de la granulosa de stade 1A ou 1B, mais pour les tumeurs de granulosa plus étendues, ce type de traitement sera plutôt contre-indiqué. Enfin, concernant la prise de contraceptions hormonales (traitement conservateur), celles contenant des œstrogènes sont contre-indiquées. Les autres contraceptions hormonales sont en revanche autorisées.

■ AUTRES TYPES DE TUMEURS DES CORDONS SEXUELS

Pour les autres types de tumeurs des cordons sexuels, une certaine hormonodépendance est également probable. Globalement, par prudence, les stimulations et les traitements hormonaux ont été contre-indiqués pour ces tumeurs.

■ TUMEURS ÉPITHÉLIALES RARES

■ PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITÉ

L'hormonodépendance variant d'un sous-type de tumeurs épithéliales rares à l'autre, les recommandations également. Les adénocarcinomes séreux de bas grade, endométrioïdes de bas grade ont une hormonodépendance, entraînant une contre-indication à l'utilisation de stimulation dans le cadre d'une prise en charge d'infertilité.

■ CONTRACEPTION HORMONALE

Pour la contraception, les seules données existantes concernent le risque de développer ce type de tumeurs chez les femmes ayant pris une contraception hormonale. Aucune contre-indication n'a été établie concernant l'utilisation de contraception hormonale après tumeur mucineuse ou séreuse de haut grade. En revanche, pour les types séreux de bas grade et les endométrioïdes de bas grade, la prise de contraception hormonale est déconseillée.

■ THS/THM

En s'appuyant sur les données de risque de développer des tumeurs

ovariennes en cas de prise de THS, le groupe TMRO n'a pas formulé de contre-indication à utiliser un traitement hormonal pour les adénocarcinomes mucineux ou à cellules claires. Pour les tumeurs séreuses de bas grade, les experts ont préféré rester prudents et ont recommandé une contre-indication pour les tumeurs avancées ainsi qu'une discussion au cas par cas pour les tumeurs de stade 1A et 1B.

CONCLUSION

Les décisions de stimulation, de traitement hormonal et de contraception dépendent de la possible hormonodépendance des tumeurs rares de l'ovaire et de leur risque de récurrence. Pour les tumeurs germinales ainsi que les TBO de types mucineux et séreux sans critères péjoratifs, il n'y a pas de contre-indication. Pour les TBO séreuses avec critères péjoratifs, la prudence est de rigueur. De même pour les tumeurs des cordons sexuels, qui peuvent avoir une hormonodépendance. Il faut également rester très prudent concernant les tumeurs épithéliales rares de types séreux de bas grade et endométrioïdes (notamment de bas de grade) et assez prudent pour celles de type mucineux. ■

* Christine Rousset-Jablonski déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

MOTS-CLÉS

Fertilité, Infertilité, Traitements hormonaux, Ménopause, Contraception, Tumeurs rares de l'ovaire, Recommandations

Pr Robert
L. Coleman

Gagner le combat contre le cancer

Le programme américain Moonshot

D'APRÈS LA PRÉSENTATION DU PR ROBERT L. COLEMAN*

Le Pr Robert Coleman, lors de cette conférence de prestige, livre son point de vue sur le National Cancer Moonshot, de ses origines à sa mise en place. Un an après son lancement, où en est-on aujourd'hui ?

INTRODUCTION

Faut-il aller décrocher la Lune pour guérir le cancer ? C'est avec ce type de questions qu'a été pensé le programme américain National Cancer Moonshot par le vice-président Joe Biden sous l'égide du président Barack Obama. Le programme, lancé en février 2016, vise notamment à recueillir un milliard de dollars pour la recherche en 8 ans, grâce en grande partie à des dons privés. Son nom fait en effet référence aux énormes investissements, financiers et intellectuels, réalisés dans le cadre du programme de conquête de la Lune dans les années 1960 initié par John Kennedy. Faut-il en faire autant, sinon plus, pour guérir le cancer ?

UNE LONGUE HISTOIRE

L'histoire du programme Moonshot ne date pas d'hier, ses prémices remontent à 1962, au moment où le président John

Kennedy a demandé à la NASA d'envoyer quelqu'un sur la Lune ! On pourrait même dire qu'il date des années 1940 lors des tests qui ont amené à créer le gaz moutarde... Les premiers résultats peuvent être considérés comme la première réponse à un agent de chimiothérapie. Plusieurs étapes ont alors suivi avant d'aboutir au programme tel qu'il existe aujourd'hui, avec toujours le même objectif : guérir le cancer.

Et toutes ces étapes portent leurs fruits : lors de la dernière décennie, on constate, grâce à des stratégies multifactorielles, une diminution d'environ 20 % de nouveaux cas et une baisse de 16 % du taux de mortalité due au cancer. Le cancer n'est plus considéré comme une maladie orpheline, la recherche avance chaque jour et permet à des patients qui vivent avec le cancer de profiter de nouvelles thérapeutiques. Nous savons aujourd'hui qu'il ne s'agit pas d'une mais de nombreuses maladies très différentes. Elles sont notamment classées dans sept sous-groupes, basées sur les anomalies du génome. Les facteurs de risque sont également différents. Mieux connaître les processus et les mécanismes

permet d'essayer d'obtenir les meilleurs modèles et ainsi initier le traitement le plus tôt possible. Il reste encore plusieurs défis à relever. Le plus grand pourrait être celui de la logistique : comment mettre en relation les cliniciens, comment les positionner dans le même environnement et faire que tout le monde travaille ensemble.

SE DONNER LES MOYENS D'ATTEINDRE LES OBJECTIFS

Il s'agit d'éliminer le cancer tel que nous le connaissons. Pour ce faire, accélérer la recherche semble indispensable. Le programme vise donc à faire en 5 ans ce qui aurait dû être fait en 10 ans en mettant l'accent sur les moyens financiers et humains, en mutualisant les énergies et les ressources. Il a été choisi de développer le travail collaboratif, la stimulation de nouvelles idées par la communauté scientifique. Un effort ambitieux qui, d'après le Pr Robert Coleman, ouvrira les portes d'une nouvelle façon de travailler.

En juin 2016, 400 scientifiques, cliniciens et groupes de défense

*Professeur, département d'onco-gynécologie et de médecine de la reproduction, université du Texas, MD. Anderson Cancer Center, Houston, États-Unis

« **La mutualisation des compétences doit permettre de faire comme les brillants ingénieurs de la NASA qui ont réussi à braver l'impossible, envoyer l'Homme sur la Lune.** »

de patients se sont réunis pour des sessions de travail afin d'identifier ensemble les secteurs clés, qui, s'ils sont développés, pourraient améliorer significativement les traitements. Depuis, des sessions de travail sont organisées pour avancer sur des sujets spécifiques et développer des essais cliniques de pointe.

LES HUIT PRIORITÉS

Ce travail a permis de dégager huit grandes priorités dans le cadre du programme Moonshot :

- Prévention et développement de vaccins
- Détection précoce
- Immunothérapie et thérapies combinées
- Analyse génétique des tumeurs et des cellules voisines
- Amélioration du partage des données
- Centres d'oncologie d'excellence
- Cancers pédiatriques
- Des fonds pour la recherche.

1,8 milliard de dollars sera investi dans les 7 prochaines années afin que le programme atteigne ses objectifs. L'engagement de Joe Biden dans ce projet a été très important, étant particulièrement sensible à ce sujet suite au décès de son fils d'un cancer du cerveau. Une taxe au bénéfice du Moonshot portera son nom, Bo Biden.

UNE BASE DE DONNÉES COMMUNE

Une autre clé pourrait être trouvée dans la création de bases de données communes sur les informations collectées sur des biopsies de tumeurs et d'autres tests qui sont stockés séparément dans les différents hôpitaux et universités. Ce *National Cancer Data Ecosystem* servirait à collecter et à standardiser les données permettant aux recherches d'examiner des séries de données complètes au-delà de ce qui est publié dans la littérature scientifique. Une régulation pourra être effectuée pour protéger les données cliniques et les documents médicaux anonymisés.

Il s'agit de créer une plateforme thérapeutique complète, globale et personnalisée, afin de trouver des traitements adaptés à chacun des patients.

CONCLUSION

Pour le Pr Coleman, réussir n'est pas insurmontable, si tout le monde travaille ensemble et

s'appuie sur la technologie que nous avons à notre disposition. Il est même possible d'aller encore plus loin. Aujourd'hui, les données arrivent jusque dans nos montres, certaines technologies permettent de diriger des mini-robots vers un site spécifique... La mutualisation de toutes ces compétences doit permettre de faire comme les brillants ingénieurs de la NASA qui ont réussi à braver l'impossible, envoyer l'Homme sur la Lune. Le tout en créant le cadre de découverte, la communication, en inventant une technologie dont ils ne savaient même pas avoir besoin au début de leur aventure. Mais il reste encore beaucoup de travail et ce programme global, intégrant logistique, réseaux de recherche, essais innovants et bases de données communes, va dans le bon sens. Il s'agit d'innover, de mettre en œuvre et d'agir.

Le programme a commencé il y a 1 an. Il existe d'ores et déjà des mécanismes de financement disponibles. Reste à savoir si le nouveau président, Donald Trump, maintiendra le programme... ■

Présentation rapportée
par Marianne Carrière

MOTS-CLÉS

Guérison, Travail collaboratif, Innovation, Données



En savoir plus

• www.cancer.gov/research/key-initiatives/moonshot-cancer-initiative