

Tumeurs rares gynécologiques

Thibault de la MOTTE ROUGE, Rennes

Frédéric SELLE, Paris



ARCAGY - GINECO

Carcinosarcomes:

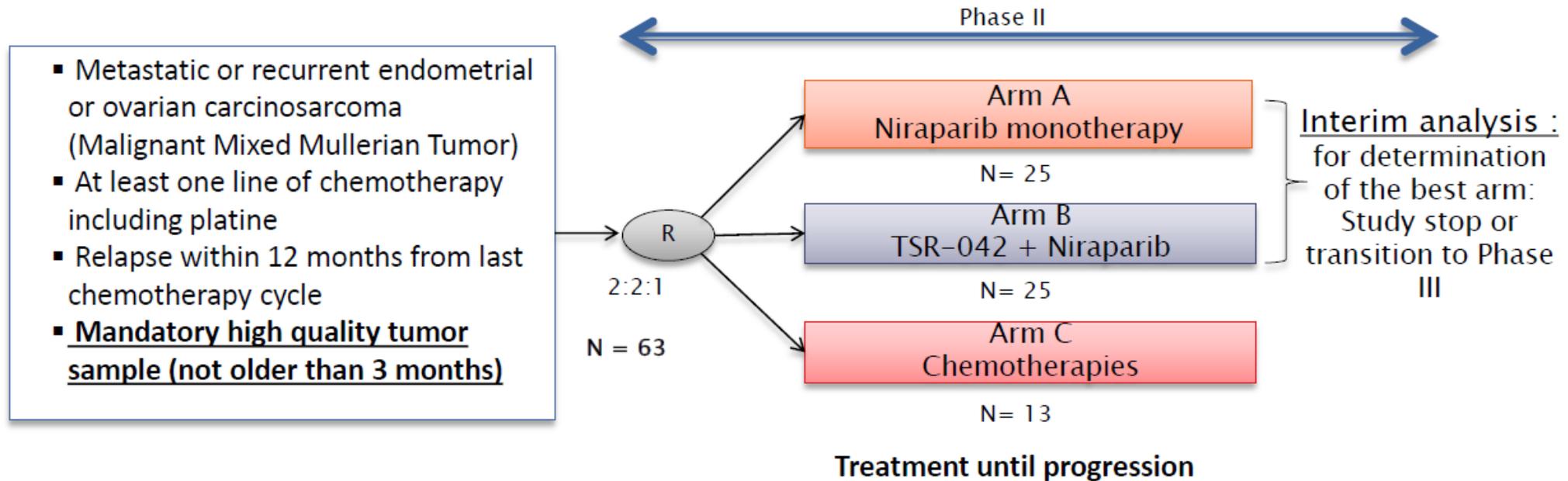
- Tumeurs agressives ; taux de survie à 5 ans < 10%
- Après prise en charge initiale chirurgie +/- chimio +/- radiothérapie, peu d'efficacité des chimio à la rechute en terme de taux de contrôle de la maladie et de PFS
- Taux de charge mutationnelle élevé = néo-antigènes+++ = intérêt de l'immunothérapie
Dostarlimab phase 2B: TRO = 43% dans cancers endomètre dMMR et MSI
- Forte activité de dommage de l'ADN = Pertinence d'explorer un iPARP: TOPACIO (Phase 1/2: Niraparib + Pembrolizumab dans cancers ovariens en rechute platine résistante
TRO = 18% et TCM 60% indépendamment du statut BRCA ou HRD
- Les dommages de l'ADN entraîne beaucoup de néo-antigènes laissant penser une synergie d'action d'un anti-PD1 + iPARP



Étude ROCSAN



Study design phase II



Patients will be allocated to one of the treatment arms in a 2:2:1 ratio according to:

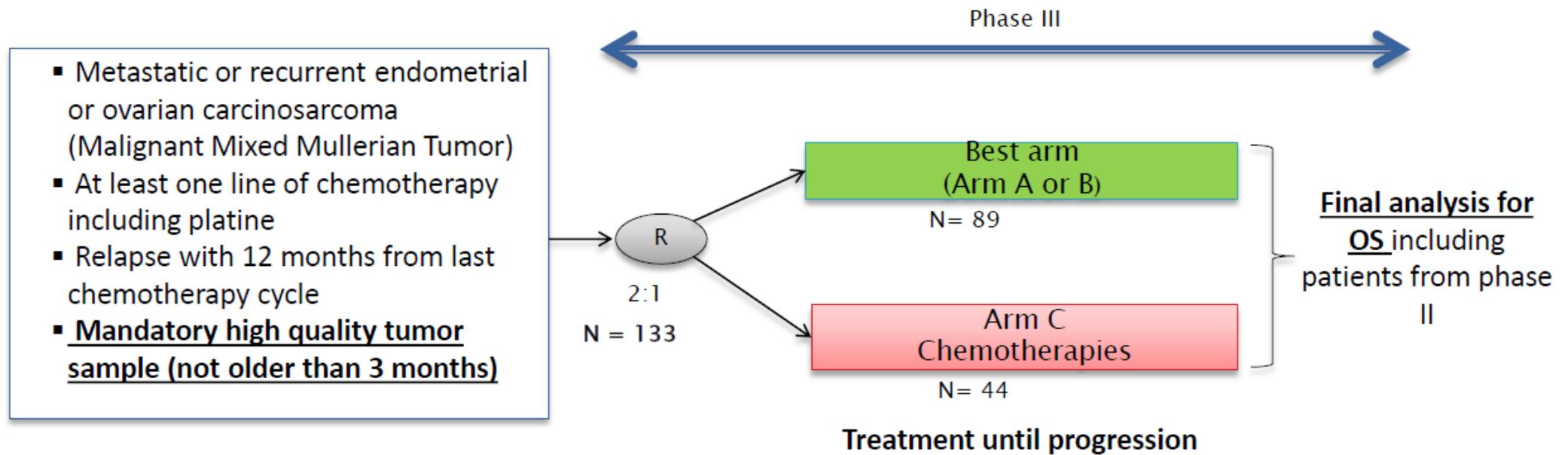
- Number of previous chemotherapy lines (1 vs 2-3)
- FIGO stage at diagnosis (I-II vs III-IV)
- Carcinosarcoma type (ovarian vs endometrial)
- Performance status (0-1 vs 2)

Étude ROCSAN

1st Endpoints RR/PFS for 1st step

TMR

Study design phase III



Patients will be allocated to one of the treatment arms in a 2:1 ratio according to:

- Number of previous chemotherapy lines (1 vs 2-3)
- FIGO stage at diagnosis (I-II vs III-IV)
- Carcinosarcoma type (ovarian vs endometrial)
- Performance status (0-1 vs 2)

Étude ROCSAN

Étude ROCSAN



- Total number of patients : 196
 - Phase II (France only): 63
 - Phase III (International) : 133
- Number of centers in France : 18

N° Centre	Nom, ville	Investigateurs
033-001	Centre Léon Bérard, LYON	I Ray-coquard PI
033-007	CHRU Jean Minjot, BESANCON	E Kalbacher
033-006	Gustave Roussy, VILLEJUIF	A.Leary
033-015	Institut Curie, PARIS	A.Bellesoeur
033-016	ICO Paul Papin, ANGERS	F.Bigot
033-002	Centre CARIO – HPCA, PLERIN-SUR-MER	AC Hardy-Bessard
033-004	ICM Val d'Aurelle, MONTPELLIER	M.Fabbro
033-008	Groupe Hospitalier Diaconesses-Croix Saint Simon, PARIS	F.selle
033-009	Institut Bergonié, BORDEAUX	C.Chakiba-Brugère
033-010	Hôpital Privé du Confluent S.A.S., NANTES	A.Lortholary
033-011	ICO Centre René Gauducheau, SAINT-HERBLAIN	D.berton
033-012	Centre Oscar Lambret, LILLE	V.chevalier-Evain
033-018	Institut Paoli Calmettes, MARSEILLE	M.Provansal
033-019	Institut Claudius Regaud, TOULOUSE	L.Gladieff
033-020	Institut de Cancérologie de Lorraine, VANDOEUVRE LES NANCY	MC Kaminski
033-005	Centre Jean Perrin, CLERMONT FERRAND	MA Moureyt-Reynier
033-017	Centre François Baclesse, CAEN	F.Joly
033-013	Centre Eugène Marquis, RENNES	C.Lefevre-Plesse
033-014	Hôpital de la Milétrie, POITIERS	N.Raban
033-021	ICANS, STRASBOURG	

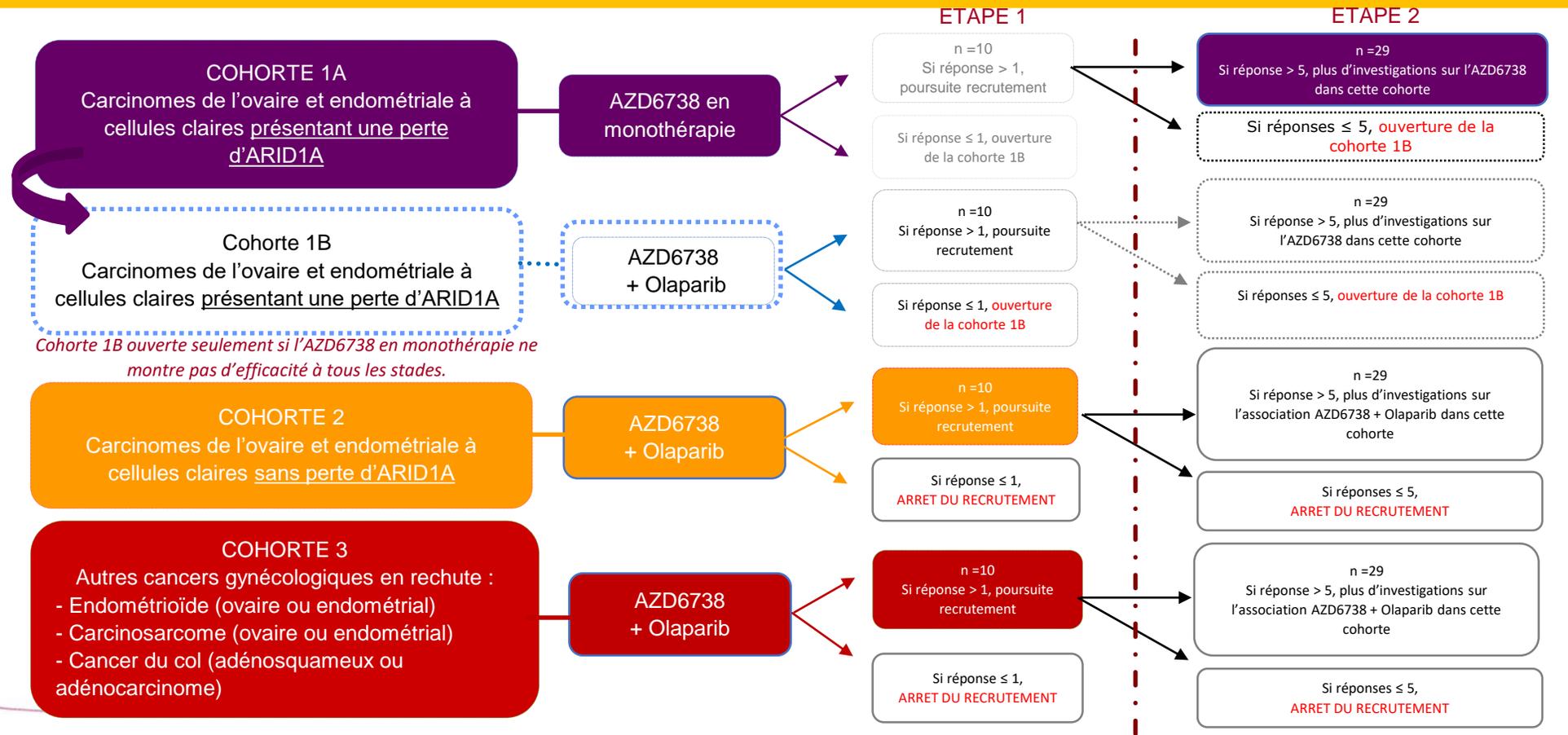
Carcinomes à cellules claires et carcinomes endométrioïdes de bas grade

- Patients with rarer types of advanced/recurrent gynaecological cancers including 'clear cell', 'carcinosarcoma' and 'cervical' cancer often respond poorly to treatment.
 - No specific targeted treatment options available
- Clear cell and endometrioid carcinomas (ovarian and endometrial origin) and cervical carcinomas share genetic alterations, such as loss of function mutations, in the **tumour suppressor gene ARID1A**

	ARID1A Gene Mutations	ARID1A Protein expression
Ovarian clear cell carcinoma	57%	-
Ovarian endometrioid (low grade) carcinoma	30%	-
Endometrial endometrioid (low grade) carcinoma	46.7%	26% loss of expression
Endometrial clear cell carcinoma	26%	26% loss of expression
Cervical cancer	8%	6-31% loss of expression



Design étude ATARI



Étude ATARI

Démarrage mises en place Février 2021
40 ptes enregistrées, 25 ptes incluses au niveau international
6 centres

Gustave Roussy (Villejuif), **A Leary PI**

GH Diaconesses Croix Saint-Simon (Paris) **F Selle**

Centre Léon Bérard (Lyon), **I Ray-Coquard**

ICM Val d'Aurelle (Montpellier), **M Fabbro**

Institut Bergonié (Bordeaux), **A Floquet**

Centre Eugène Marquis (Rennes) **T de la Motte Rouge**



Carcinome à petites cellules de type hypercalcémique

- Tumeurs très agressives et très rares
- Femmes jeunes moins de 40 ans
- Associées dans 60 à 100% des cas à des mutations somatiques et/ou germinales du gène SMARCA4
- Taux de survie à 5 ans des stades III 18% Stade IV 12%
- Amélioration des taux de survie: expérience GR avec un schéma d'intensification avec auto-greffe de cellules souches et radiothérapie pelvienne



Carcinome à petites cellules de type hypercalcémique

- **Study performed on 11 SCCOHT tumors :**
 - ✓ 10/11 mutation in SMARCA4 or loss of SMARCA4 expression by IHC
 - ✓ PDL-1 + and prominent T-cell infiltration detected in most tumors (10/11 cases)
 - ✓ Infiltration by CD68+ macrophages : 10/11
 - ✓ PD-L1 expression detected in both tumor cells and stromal cells,
 - ✓ Strong association between T-cell infiltration and PD-L1 expression
- SCCOHTs are immunogenic tumors and exhibit biologically significant levels of T-cell infiltration and PD-L1 expression, unexpected given the low mutational burden;
- this tumor microenvironment resembles to other immunogenic tumors that respond to IO and is a strong rationale to evaluate anti PD-1 in SCCOHT



Population

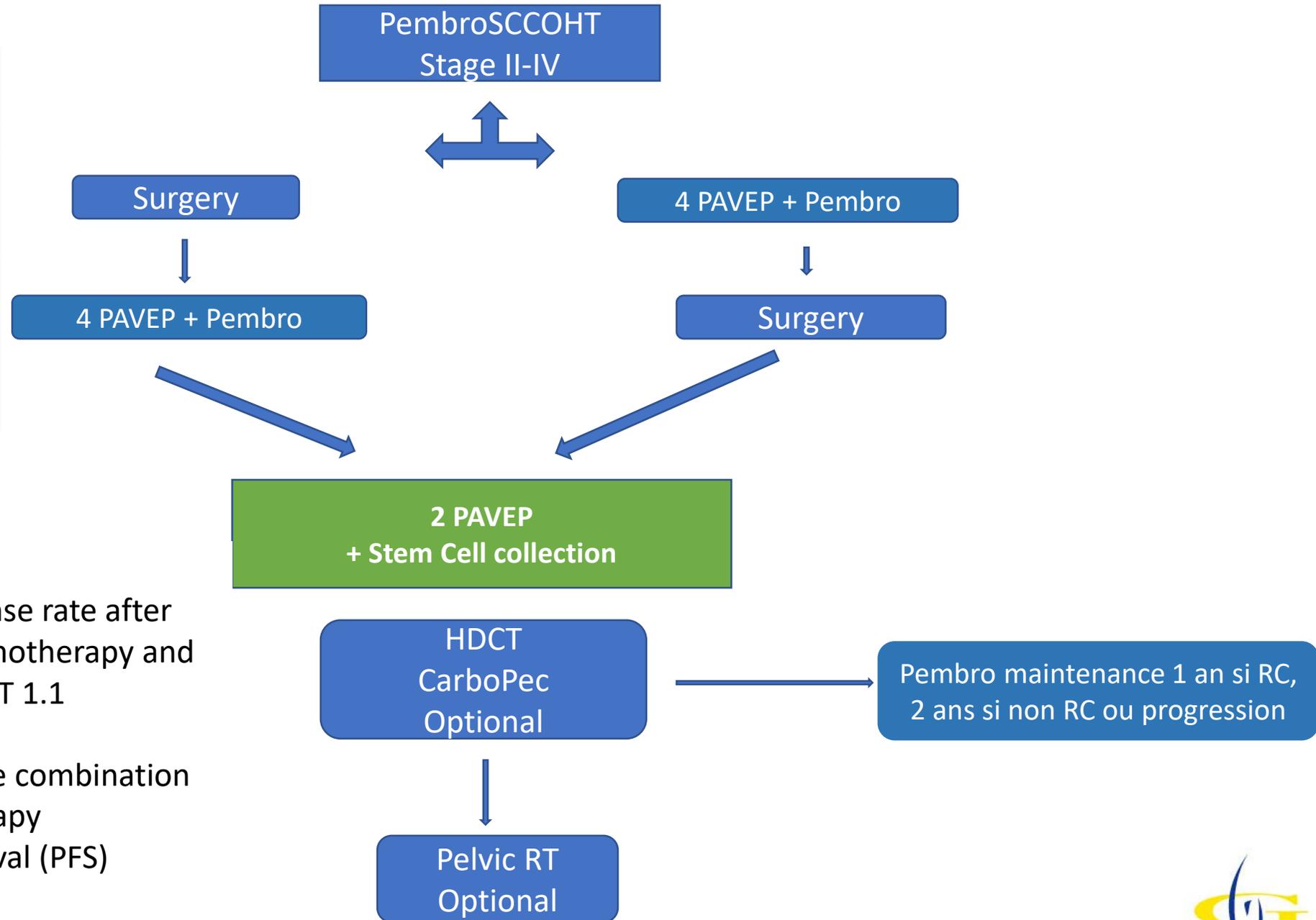
- > Figo stage 1
 - 4 cycles of PAVEP every 3 weeks + Pembro (before ou after surgery)
 - Patients in CR : 2 cycles of CT (+/- stem cell collection)
- HDC : CarboPec
Pelvic RTE

Primary Objective:

To estimate the complete response rate after perioperative treatment by chemotherapy and immunotherapy, using the RECIST 1.1

Major secondary Objectives:

- To assess the safety profile of the combination immunotherapy and chemotherapy
- To assess Progression-Free Survival (PFS)
- To assess Overall Survival (OS)



Étude PEMBROSCCOHT

N° Centre	Etablissement	Nom PI	Ville
043	ICO - Paul Papin	Paule AUGEREAU	ANGERS
050	Centre Léon Bérard	Isabelle RAY-COQUARD	LYON
089	Centre Eugène Marquis	Claudia LEFEUVRE PLESSE	RENNES
095	ICM Val d'Aurelle	Michel FABBRO	MONTPELLIER
096	Institut Claudius Régaud	Laurence GLADIEFF	TOULOUSE
105	Institut Bergonié	Anne FLOQUET	BORDEAUX
130	Centre Oscar Lambret	Charlotte BELLIER	LILLE
144	CHU Besançon - Hôpital Jean Minjot	Elsa KALBACHER	BESANCON
184	CHU Limoges Dupuytren	Laurence VENAT-BOUVET	LIMOGES
196	Institut Gustave Roussy	Patricia PAUTIER	VILLEJUIF
081	Centre Georges François Leclerc	Laure FAVIER	DIJON
158	ICANS	Justine GANTZER	STRASBOURG

Mises en place en mars 2021

Carcinome séreux de bas grade

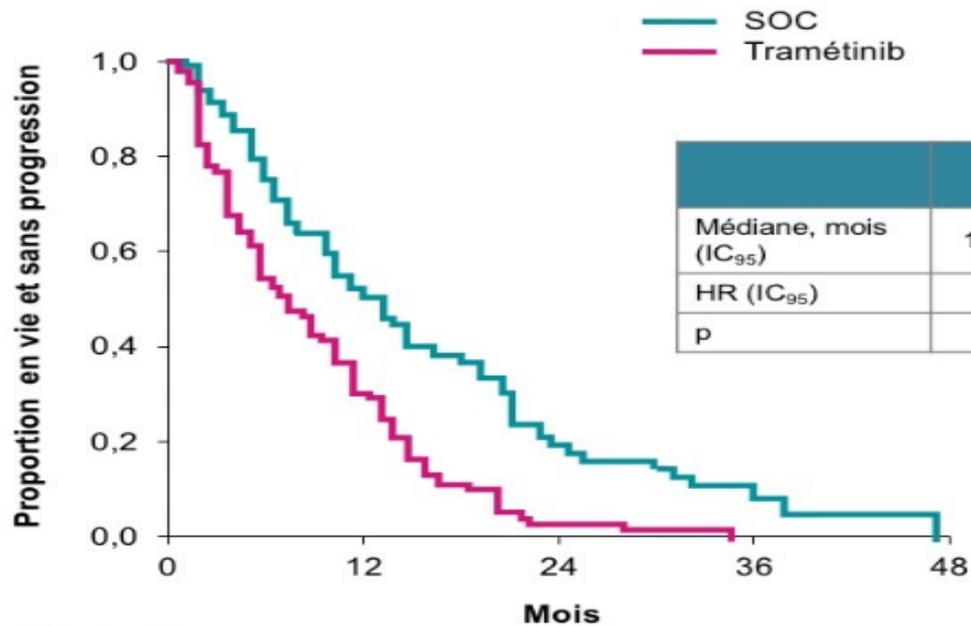
- Un potentiel prolifératif plus faible que les cancers de haut grade,
- Moins bonne réponse aux chimiothérapies classiques.
- Les caractéristiques moléculaires des tumeurs épithéliales de bas grade sont différentes de celles de leurs homologues de haut grade
 - rares mutations de TP53 (8 % contre 96 % chez haut grade),
 - fréquemment RO+ RP+
 - activation fréquente de la voie RAS-**RAF-MEK**-ERK-5(MAP kinase).
Mutations de KRAS chez 20 à 40 % des patientes, de NRAS chez 27 à 26 %, et de BRAF chez 5 à 33 %.



Carcinome séreux de bas grade en rechute

Étude de phase II/III comparant Tramétinib vs SOC

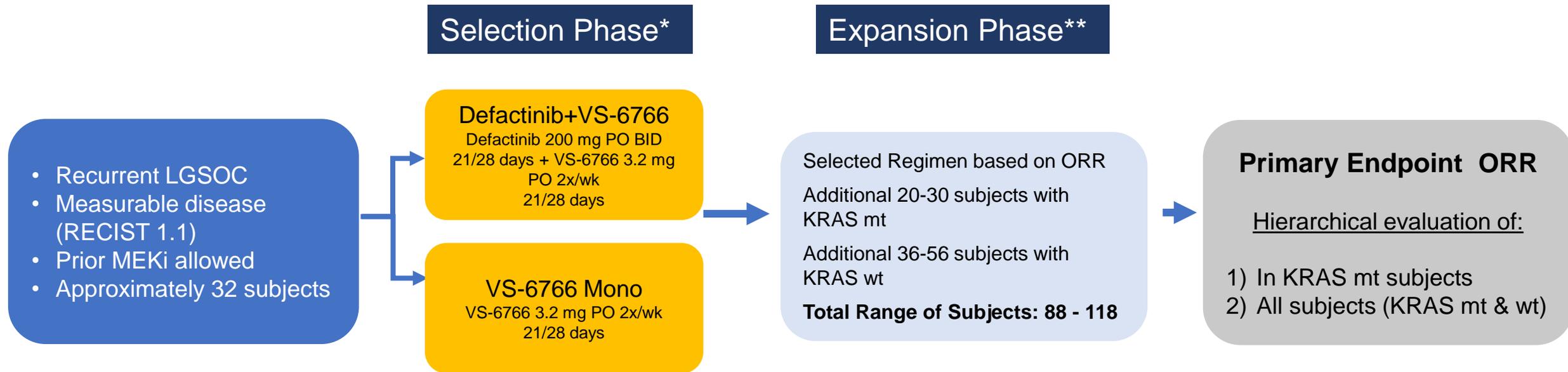
Survie sans progression



ESMO 2019 – D'après Gershenson D et al., abstr. LBA61, actualisé

Carcinome séreux de bas grade

Etude de phase II randomisé ENGOT-ov60



*Selection Phase – KRAS mt only

**Expansion Phase – final sample size to be adjusted based on adaptive design

TMR

Étude ENGOT-ov60

- MEP en Q2/Q3 2021
- 4 centres Français
 - ICM Val d'Aurelle (Montpellier) : **Michel Fabbro – PI France**
 - Centre Léon Bérard (Lyon): **Isabelle Ray-Coquard**
 - Institut Curie (Paris) : **Manuel Rodriguez**
 - CHU Besançon - Hôpital Jean Minjot (Besançon) : **Elsa Kalbacher**



- Dedicated to rare ovarian epithelial tumors (several subgroups)
 - Relevant targets already identified
 - Different histologies sharing common molecular alterations
 - Including some drugs from Roche pipeline (alone or in combination)
- Goals:
 - To develop biology driven, tailored treatment approach
 - To identify and prioritize relevant combinations
 - Potential registration

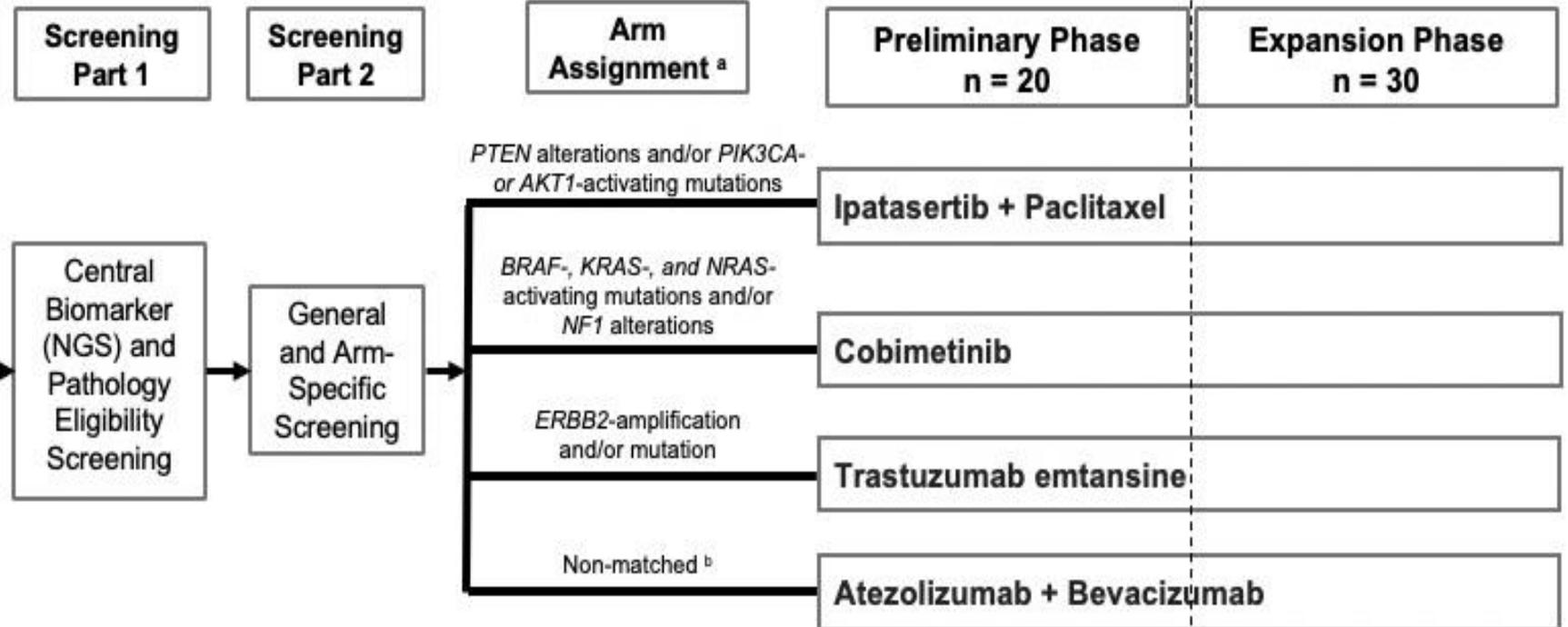
Steering Committee members: Sandro Pignata, Philipp Harter, R Coleman, Jubilee Brown, David Gershenson and I. Ray-Coquard



Study Design

- OCCC
- Carcinosarcoma
- LGSC
- Grade 1 and 2 endometrioid
- Mucinous
- SCOOHT
- Other rare epithelial

- Persistent or recurrent rare ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal tumors
- 1-4 prior lines, at least one of which was platinum-based



Étude BOUQUET

10 centres

ENGOT-GYN2 STUDY – LIST OF GINECO SITES

SITE NAME	CITY	PRINCIPAL INVESTIGATOR
Centre Léon Bérard	LYON	RAY-COQUARD Isabelle
Groupe Hospitalier Diaconesses - Croix Saint Simon	PARIS	SELLE Frédéric
Institut Bergonié	BORDEAUX	FLOQUET Anne
ICM Val d'Aurelle	MONTPELLIER	FABBRO Michel
Institut Claudius Regaud	TOULOUSE	GLADIEFF Laurence
ICO - Centre René Gauducheau	SAINT-HERBLAIN	BERTON Dominique
Centre François Baclesse	CAEN	JOLY Florence
CHRU Jean Minjoz	BESANCON	KALBACHER Elsa
Gustave Roussy	VILLEJUIF	PAUTIER Patricia
Centre Eugène Marquis	RENNES	DE LA MOTTE ROUGE Thibault

Roche/Genentech sponsor

ENGOT/GINECO lead, partner GOG-F

Global trial North America, Europe and Asia

Part 1: enrollment period 2 years

FPI 2021

Feasibility on going – 60 sites in total (30 within ENGOT)

TMR



ARCAGY - GINECO

Soumissions début mars
2021, démarrage
juin/juillet



Algorithme de choix des essais en fonction du sous-type histologique et d'organe

Carcinosarcome
(Ovaire/utérus)

Carcinome à cellules claires
et endométrioïde
(Ovaire/utérus)

Carcinome séreux
de bas grades
(ovaire)

Carcinome à petites
cellules
(ovaire)

Carcinome
mucineux
(ovaire)

Autres :
Carcinome
col

ROCSAN

ATARI

ENGOT-ov60

PembroSCCOHT

BOUQUET

ATARI

ATARI

BOUQUET

BOUQUET

BOUQUET

BOUQUET

BOUQUET

