1/ Le groupe GINECO fête ses 25 bougies !

ENTRETIEN AVEC LE DR FRÉDÉRIC SELLE*, PRÉSIDENT DU GROUPE GINECO

Pour sa 25e année, le groupe GINECO continue de montrer son dynamisme et son excellence. Les 12es rencontres scientifiques du groupe, organisées les 15 et 16 mars derniers, furent l'occasion de faire le point sur les dernières avancées. Son président, Frédéric Selle revient avec nous sur ces deux journées et sur l'avenir du groupe GINECO.

ONKO+ : Que faut-il retenir de ces 12es rencontres scientifiques du GINECO ?

Frédéric Selle : Cette année encore le GINECO a démontré son dynamisme dans le développement et la participation à des études majeures avec notamment la présentation de données issues d'essais pilotés par le GINECO, publiées en 2017 dans des revues d'*impact factor* important. Le nombre de publications est impressionnant, ce qui témoigne de la pertinence des choix scientifiques du groupe. Le GINECO participe pleinement et activement à la recherche clinique qui impacte directement les traitements du quotidien.

Par ailleurs, récemment, nous n'avons pas seulement travaillé sur les données d'efficacité en termes de survie. Le GINECO est partie prenante d'essais, parfois spécifiques, qui s'intéressent aux critères de qualité de vie avec souvent des objectifs d'études dits "composite" associant des données de survie et de qualité e vie. Ces données de qualité de vie impliquent directement les patientes qui doivent elles-mêmes évaluer les toxicités. C'est très novateur, indispensable et démontre que la recherche clinique ce n'est pas que de nouveaux traitements, c'est aussi, et surtout, l'amélioration de la vie des patientes.

La participation à nos rencontres scientifiques de grands leaders européens à l'instar d'Andreas du Bois (AGO, Allemagne), de Sandro Pignata (MITO, Italie), de Nicoletta Colombo (MaNGO, Italie) ou encore d'Andres Poveda (GEICO, Espagne) montre que le GINECO est bien ancré et reconnu à l'international.

ONKO+ : Quel est le bilan du GINECO en 2017 ?

Frédéric Selle : Le GINECO évolue avec une grande maturation. Je pense notamment à la structuration de plusieurs sous-groupes à l'image du "groupe pathologistes" ou encore du "groupe chirurgie". Je pense également au comité statistique alors qu'on connaît l'importance que revêtent les statistiques sur la qualité et la pertinence des études.

Ces trois dernières années, le GINECO a été impliqué, voire a initié, plusieurs études majeures qui ont un impact direct sur les traitements. Je pense en particulier aux essais dans le cancer de l'ovaire : avec les inhibiteurs de PARP dans **NOVA** (niraparib) et **SOLO2** (olaparib), **ARIEL3** (rucaparib) et bien sûr à **PAOLA** (olaparib en première ligne associé à un antiangiogénique) qui devrait, si les résultats sont positifs, changer les pratiques du traitement dans le cancer de l'ovaire.

Une de nos forces, c'est que dans ces études, telles que **PAOLA**, il existe également un versant translationnel très important, dans lequel le groupe GINEGEPS (*GINEco Group for early phase studies*) est particulièrement impliqué.

ONKO+ : Quels sont les enjeux pour l'avenir ?

Frédéric Selle : Il s'agit de faire en sorte que nos grands projets se mettent en place et aboutissent. Plusieurs projets sont en cours ou à l'étude. Jamais en cancérologie gynéco il n'y a eu une telle frénésie et complexité de la recherche clinique. Parallèlement à **PAOLA**, dont les résultats seront publiés à l'ASCO 2019, nous avons pensé et réalisé l'essai **FIRST**, qui devrait démarrer dans le courant de l'année. Il s'agit d'associer immunothérapie et inhibiteurs de PARP en première ligne des cancers de l'ovaire.

*Oncologie médicale, Groupe hospitalier Diaconesses Croix-Saint-Simon, Paris

Le travail et le dynamisme du GINECO en cancérologie ovarienne, lui permet par ailleurs de stimuler la recherche au niveau d'autres localisations, qui se trouvent souvent délaissées par les recherches : le cancer de l'endomètre et du col de l'utérus, pour lesquelles les thérapies ciblées et l'immunothérapie arrivent. Un de nos enjeux est donc de rester également dynamique sur ces thématiques, mais aussi dans le cancer du sein métastasique avec des projets de développement associant inhibiteurs de PARP et antiangiogéniques avec l'essai **BAOLA** qui devrait aussi débuter cette année.

ONKO+ : Le groupe a 25 ans cette année, avez-vous prévu des évolutions de fonctionnement ?

Frédéric Selle : Effectivement, en cette année charnière et avec le départ du président fondateur le Pr Éric Pujade-Lauraine, qui nous laisse un groupe florissant, il faut penser l'avenir. En 2019, la gouvernance va évoluer. Le président, jusqu'alors choisi pour une année, sera désigné pour 5 ans par et au sein du comité directoire (9 membres issus du *board* actuel constitué de tous les présidents et vice-présidents du groupe et qui seront renouvelés progressivement par étape par le comité scientifique). Il sera assisté par un vice-président, désigné de la même manière que le président. Ce comité directoire est déjà établi et les candidatures sont attendues pour le mois de juin pour une désignation en fin d'année avec une prise de fonction le 1er janvier 2019. Le président aura notamment pour rôle de représenter le GINECO à l'international, d'être en relation avec les autres groupes coopérateurs, les sociétés savantes, l'industrie pharmaceutique, mais sans exclusivité. Le vice-président secondera le président dans ses fonctions et sera en charge plus spécifiquement des questions nationales. Cependant, tous les projets du groupe seront avalisés par le comité directoire et validés systématiquement par le comité scientifique.

Aujourd'hui le GINECO fonctionne très bien. Cette nouvelle gouvernance n'a pas vocation à tout bouleverser, bien au contraire, elle doit assurer une transition maîtrisée et réussie. Il s'agit de pérenniser le dynamisme du groupe, de développer les collaborations, de poursuivre et d'étendre le rayonnement à l'international dans les années à venir : assurer la continuité du GINECO et son excellence. ■

Propos recueillis par Marianne Carrière

✖ *Frédéric Selle déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec cet article.*

2/ Données de qualité de vie
Pourquoi est-ce important de les recueillir ?

D'APRÈS LA PRÉSENTATION DU PR FLORENCE JOLY*

Il y a un vrai enjeu à améliorer le recueil des données de qualité de vie rapportées par le patient lui-même, ou patient reported outcomes (PROs), en particulier dans le cancer de l'ovaire.

CONTEXTE

Malgré les nombreuses améliorations thérapeutiques associées à un allongement de la survie, 80 % des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé.

*Oncologie médicale, Centre François Baclesse, Caen

Le taux de rechute à 18 mois est de 75 % dans ce cas, la rechute impliquant alors une probabilité quasi nulle de guérison. Ainsi, pour une majorité de patientes, il s'agira d'une maladie chronique ponctuée de rechutes et de changements de ligne. Les patientes avec une rechute platine sensible se verront proposer des traitements d'entretien de plus en plus longs, l'objectif étant de décaler le prochain traitement en préservant la qualité de vie. Les patientes avec une rechute platine résistante – souvent plus symptomatiques – se verront proposer une seconde ligne dont l'objectif sera plus orienté vers le maintien de la qualité de vie.

QUALITÉ DE VIE VERSUS SURVIE SANS RECHUTE

Les plans cancer 2 et 3 ont inscrit la prise en compte de la qualité de vie et le recueil des PROs parmi les points importants à évaluer dans les parcours de soins et la recherche clinique. L'amélioration de la qualité de vie est également nécessaire pour l'enregistrement de nouvelles drogues par la FDA et l'EMA (European medecine agency) qui ne se contentent plus désormais d'une amélioration de la PFS seule.

CHOIX DES PATIENTS

Du point de vue de la patiente, la qualité de vie sous traitement balance désormais la survie sans rechute offerte dans le choix de son traitement : dans quelle mesure sont-elles prêtes à accepter une toxicité pour augmenter leur survie sans progression ? D'après Herzog et al. (1), le bénéfice minimal en survie sans rechute attendu par les patientes est d'au moins de 5 mois. 79 % d'entre elles seraient prêtes à accepter une réduction de cette survie dans la mesure où elle s'accompagnerait d'une réduction de la toxicité et d'une facilité du schéma d'administration.

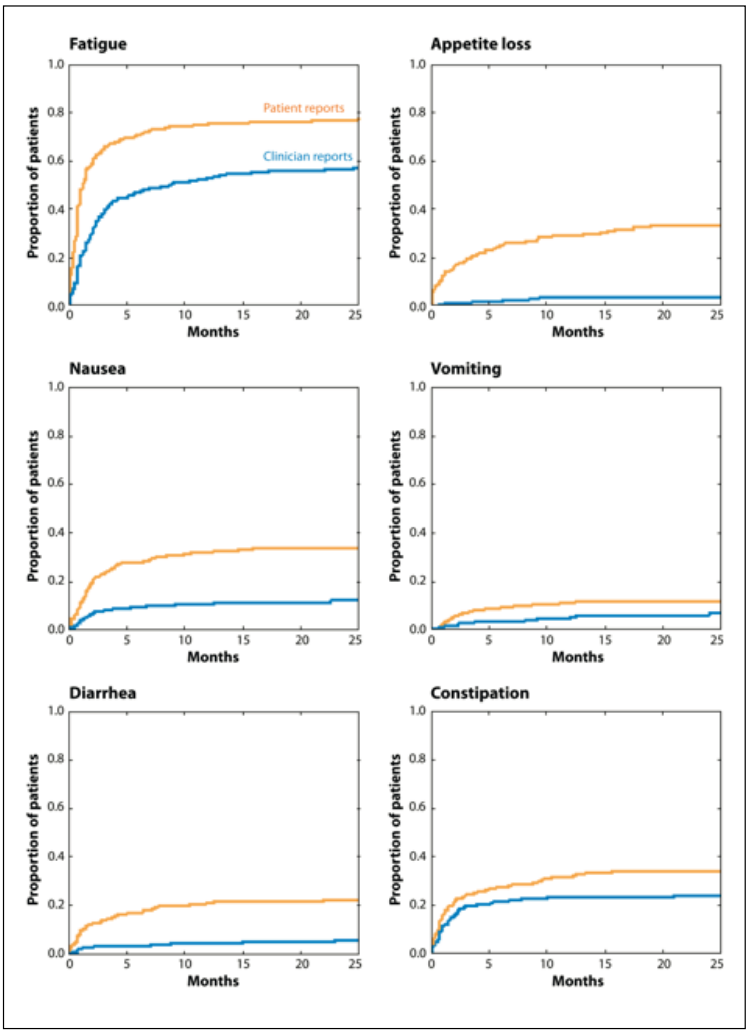

FIGURE 1 - Incidence cumulée des symptômes rapportés par le patient et par le clinicien d'après Basch et al. (2).

SUIVI DE LA QUALITÉ DE VIE

D'après Basch et al. (2) *(Fig. 1)* les symptômes rapportés par le clinicien sont significativement moins nombreux que ceux rapportés par les patients. Ainsi les toxicités sont sous estimées par le clinicien ce qui a motivé la réalisation d'un essai randomisé (3) pour le suivi de patients recevant une chimiothérapie dans le cadre d'un cancer métastatique (sein, urologique, gynécologique ou pulmonaire). 766 patients étaient inclus en deux bras pour le suivi *(Fig. 2 et 3)*.

- **Un suivi par auto-évaluation hebdomadaire de 12 symptômes par internet** avant et entre les consultations, avec un déclenchement d'email de rappel en cas d'oubli de la part du patient ou d'email d'alerte automatique auprès de l'infirmière. Un rapport était fourni avant chaque consultation à l'oncologue.
- **Un suivi plus standard des symptômes en consultation.**

Les objectifs étaient l'évaluation de la qualité de vie, le nombre de passage aux urgences et la survie globale :

- la survie globale était significativement augmentée de 5 mois (tous cancers confondus) ;
- la qualité de vie était significativement améliorée et le taux de passage aux urgences diminués de 7 %.

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE PAR LE PATIENT

ÉCHELLES

Ainsi, l'évaluation de la qualité de vie par le patient est un véritable

enjeu pour la survie et deviendra progressivement un standard. L'ESMO a publié l'échelle ESMO MCBS (magnitude clinical benefit scale) permettant de classer les résultats des essais selon un bénéfice cliniquement relevant, prenant en compte la qualité de vie et l'amélioration de la survie dans les résultats des essais (4). Le score va de 1 (faible bénéfice) à 5 (bénéfice significatif). Il est désormais recommandé pour les futurs essais d'inclure des critères de qualité de vie rapportés par le patient pendant et après le traitement. Le NCI (National cancer institute) a développé des questionnaires validés pour les patients permettant de transcrire et grader selon l'échelle CTCAE les toxicités (échelle PRO CTCAE). Ceux-ci ont été implémentés dans plusieurs essais récents.

• **L'étude OGA OVAR 16** évaluait le pazopanib en maintenance en première ligne dans le cancer de l'ovaire : il y avait un bénéfice de 5 mois en survie sans progression, mais 33 % de toxicité. Le bénéfice ESMO MCBS est faible et le pazopanib n'a pas obtenu d'autorisation sur la base de ces données (5).

• **L'étude MITO 7** étudiait un schéma de taxol carboplatine hebdomadaire contre toutes les 3 semaines en première ligne (6) chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire et ne montrait pas de différence en survie, mais un bénéfice en qualité de vie, ce qui lui octroie un score ESMO MCBS élevé et a changé le standard en première ligne pour les patientes fragiles.

• **L'étude AURELIA** (7) évaluait le bévacizumab en association avec la chimiothérapie en cas de rechute platine résistante. La PFS et la qualité de vie ont été améliorés ce qui a ainsi entraîné le changement de standard pour le traitement de la rechute platine résistante.

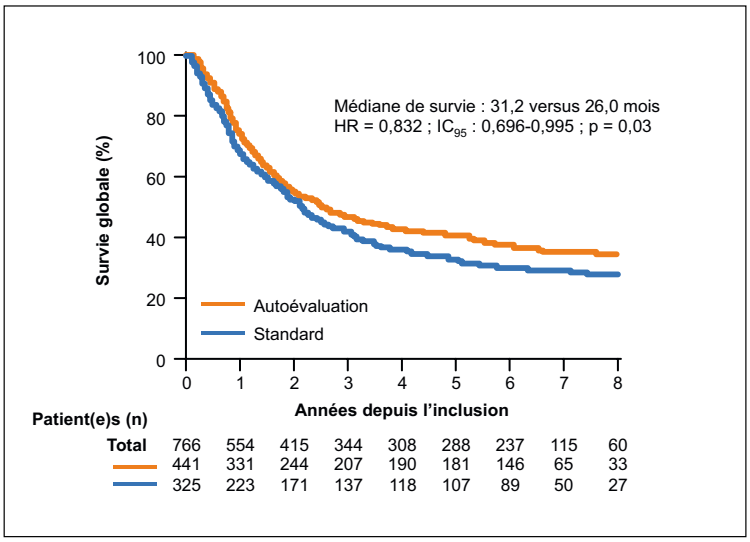

FIGURE 2 - Survie dans le groupe auto-évaluation versus groupe standard d'après Basch et al. (3).

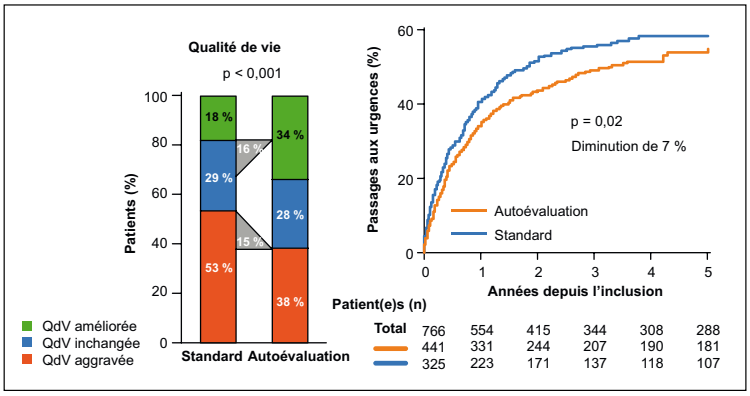

FIGURE 3 - Amélioration de la qualité de vie et passage aux urgences dans les groupes suivis par auto-évaluation et standard d'après Basch et al. (3).

CONTRAINTES

Le suivi de la qualité de vie hebdomadaire n'en demeure pas moins contraignant, notamment lorsqu'il s'agit d'un suivi post thérapeutique, ou en rémission. Ainsi, dans l'**essai PAOLA**, sur les 326 patientes françaises incluses, le nombre de patientes ayant rempli un questionnaire pendant le traitement était de 92 %. 33 % des patientes ont arrêté le traitement prématurément, et parmi elles, seulement 20 % ont rempli au moins un questionnaire par la suite. Les proportions sont similaires dans l'**essai ATALANTE**. Cela révèle probablement une baisse de motivation des investigateurs pour le suivi à long terme de la qualité de vie, notamment pendant les phases sans traitement. L'**essai NiQoLe** (à venir) va utiliser un suivi digital de la qua-

lité de vie des patientes en entretien par niraparib au long cours au moyen de tablettes fournies aux patientes afin d'essayer d'améliorer les données de suivi à long terme de la qualité de vie.

CONCLUSION

Ainsi, la mesure des *Patients reported outcomes* devient un enjeu majeur pour évaluer le bénéfice clinique non seulement en essai thérapeutique, mais aussi en conditions réelles. C'est une opportunité d'améliorer la qualité de vie, la survie, et la communication entre le patient et son oncologue. Une implémentation de système de suivi automatisés permettrait de rendre cette mesure réalisable à un coût raisonnable. L'enjeu sera aussi de réduire le nombre de questions totales, et de redondances entre les questionnaires fournis pour l'évaluation afin d'augmenter la compliance des patients à ce type de suivi. ■

MOTS-CLÉS

Qualité de vie, Suivi, Évaluation, Bénéfice clinique, Échelles, Patients

Bibliographie

1. Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF et al. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. Gynecol Oncol 2014 ; 132 : 8-17.
2. Basch E. New frontiers in patient-reported outcomes: adverse event reporting, comparative effectiveness, and quality assessment. Annu Rev Med 2014 ; 65 : 307-17.
3. Basch E, Deal AM, Dueck AC. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. JAMA 2017 ; 318 : 197-8.
4. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. Ann Oncol 2017 ; 28 : 2340-66.
5. Du Bois A, Floquet A, Kim JW et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. Clin Oncol 2014 ; 32 : 3374-82.
6. Pignata S, Scambia G, Katsaros D et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014 ; 15 : 396-405.
7. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014 ; 32 : 1302-8.

3/ Au-delà des mutations BRCA 1 et 2

Pratiques actuelles et perspectives

D'APRÈS LA PRÉSENTATION DU DR ÉTIENNE ROULEAU*

L'analyse moléculaire évolue vers une place importante de l'analyse du génome tumoral, afin de mieux catégoriser les patientes selon leur réponse thérapeutique.

PRATIQUES DES LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE

Deux études sur les pratiques chez les oncologues de ces analyses (ARCAGY-GINECO) et un questionnaire adressé à 54 laboratoires en septembre 2017 ont permis d'évaluer les pratiques.

**Service de génétique et pathologie tumorale, Institut Gustave Roussy, Villejuif*

Le programme PAOLA 1 mené par ARCAGY-GINECO a permis l'initiation des analyses BRCA 1 et 2 en France. Actuellement l'étude moléculaire est ciblée sur BRCA 1 et 2. Au sein des différentes structures, les circuits sont standardisés avec la consultation oncogénétique première au moment du diagnostic, avec la possibilité de combiner en urgence une analyse en somatique et en germinal afin d'obtenir rapidement le statut BRCA *(Fig. 1)*.

En septembre 2017, 18 laboratoires sur 27 avaient déjà mis en place en routine la recherche de BRCA 1 et 2 avec des techniques

très ciblées sur ces deux gènes. Les analyses génétiques constitutionnelles avec l'utilisation de panels permettant d'évaluer les autres gènes de la recombinaison homologue n'étaient pas fréquemment déployés ni standardisés.

PRATIQUES DES ONCOLOGUES

ARCAGY-GINECO a réalisé une étude sur 89 oncologues. Tous n'avaient pas accès à une plateforme (27 sur 89), la majorité avaient un accès privilégié à un onco-généticien (57 sur 89). Les délais de la consultation d'oncogénétique étaient de moins de 3 mois pour la majorité des oncologues (65 sur 89) et de plus de 12 mois pour 5 d'entre eux. L'obtention du résultat du statut mutationnel germinal était entre 3 et 12 mois pour 59 d'entre eux.

Les tests somatiques sur la tumeur étaient toujours réalisés pour 47 oncologues, rarement réalisés pour 28 oncologues et jamais réalisés pour 16 oncologues. **Le statut mutationnel tumoral** était également recherché pour d'autres indications (bas grade pour 39 oncologues, carcinosarcomes pour 56 oncologues, cellules claires pour 74 oncologues et carcinomes mucineux pour 44 oncologues). Le résultat des tests tumoraux était plus rapide que le statut germinal pour 69 des 89 oncologues, et obtenu en moins de 3 mois pour 60 des 89 oncologues. 67 d'entre eux considéraient qu'il était plus simple de débuter par le test tumoral.

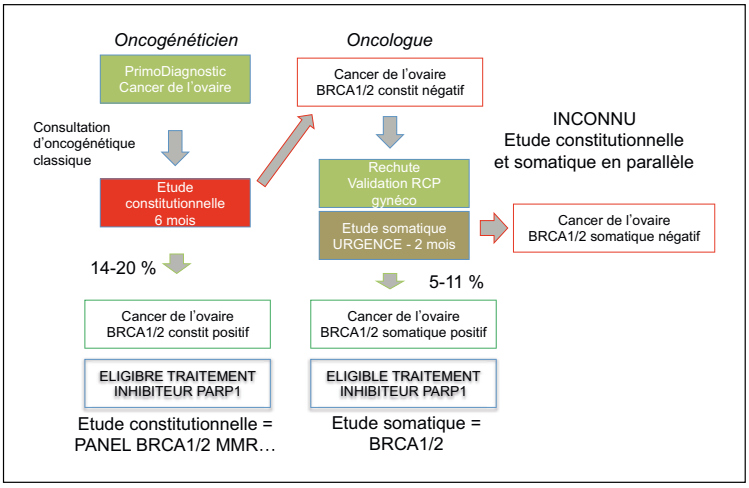

FIGURE 1 - Circuit de prise en charge oncogénétique.

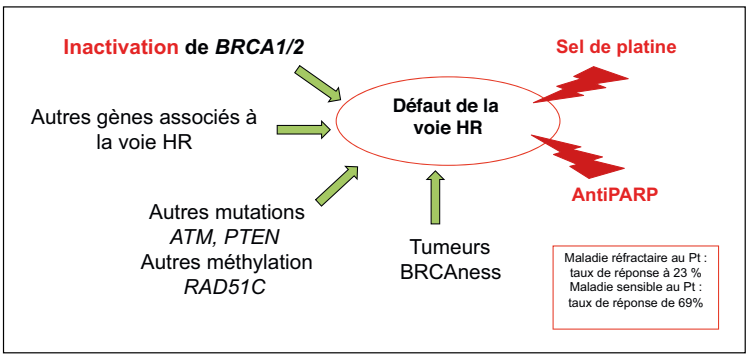

FIGURE 2 - Les différents facteurs d'altération de la voie de recombinaison homologue.

AU-DELÀ DE LA MUTATION BRCA 1 ET 2

La nature des variants, les méthylations ou la perte d'hétérozygotie de BRCA, les autres gènes impliqués dans la recombinaison homologue sont des facteurs influençant la réponse, non étudiés en routine. L'accessibilité à l'ensemble des données est complexe à mettre en place par manque de consensus sur les éléments clés à prendre en compte dans un panel réalisable en routine *(Fig. 2)*.

Les études fonctionnelles par inactivation du gène BRCA 1 ou 2 ont permis de fonder le rationnel des essais cliniques des inhibiteurs de PARP : en effet l'inactivation de BRCA 1 ou 2 augmentait la sensibilité aux inhibiteurs de PARP (1, 2). Ces données précliniques fonctionnelles initiales robustes sur BRCA sont moins présentes pour les autres gènes de la recombinaison homologue. Cette approche moléculaire pour le choix d'un traitement par inhibiteur de PARP a été remise en cause par l'**essai NOVA** qui montrait l'efficacité du niraparib et pourrait remettre en cause la recherche de BRCA à but thérapeutique ce qui diminuerait alors les données moléculaires collectées et pourrait ralentir et peut être occulter ce concept d'approche moléculaire dans la détermination du traitement. Pourtant, l'efficacité du niraparib dans les groupes BRCA non muté met bien en évidence le fait qu'il est nécessaire d'aller plus loin : **au sein**

des patients mutés BRCA 1 la réponse n'est probablement pas la même selon la mutation, et chez les patients non mutés la réponse varie nettement selon l'altération de gènes de la recombinaison homologue.

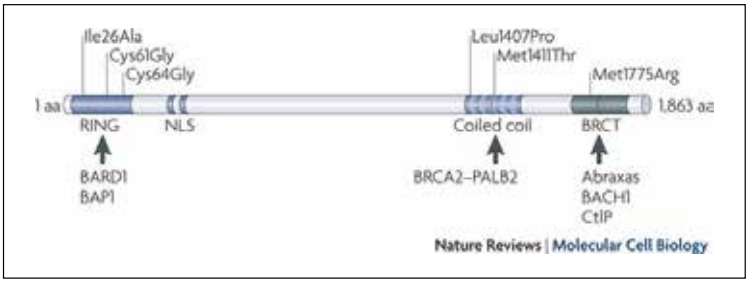

FIGURE 3 - BRCA 1 : ses mutations les plus fréquentes (3).

DIFFÉRENTES MUTATIONS *(Fig. 3)*

La mutation C61G du domaine RING est une mutation fréquente. Celle-ci est associée à une réponse moins importante et plus courte aux inhibiteurs de PARP (sur xénogreffes de tumeurs du sein) (4). Cela est probablement dû à la sélection de clones contenant une mutation STOP dans le domaine RING permettant l'émergence d'une protéine BRCA 1 relativement fonctionnelle permettant une résistance plus précoce aux inhibiteurs de PARP (4, 5) *(Fig. 4)*. Ainsi la mutation C61G dans le domaine RING de BRCA serait prédictive d'une mauvaise réponse aux inhibiteurs de PARP. *A contrario*, une mutation d'un domaine impliqué dans la reconnaissance des dommages de l'ADN est associée à une réponse accrue aux inhibiteurs de PARP, comme le domaine BRCT dans BRCA 1 (6) ou le RAD 51 *binding domain* de BRCA 2 (7) *(Fig. 5)*.

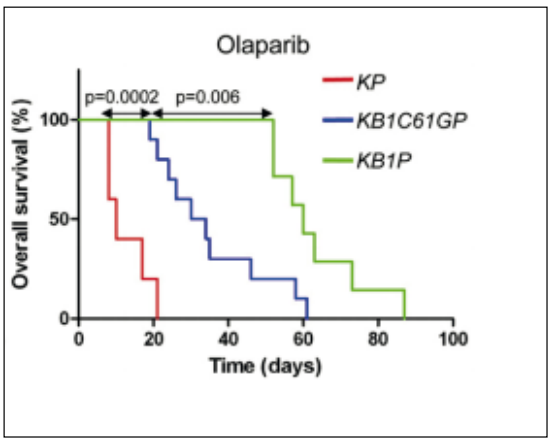

FIGURE 4 - Survie des clones sous olaparib en fonction du type de mutation de BRCA 1 (4, 5).

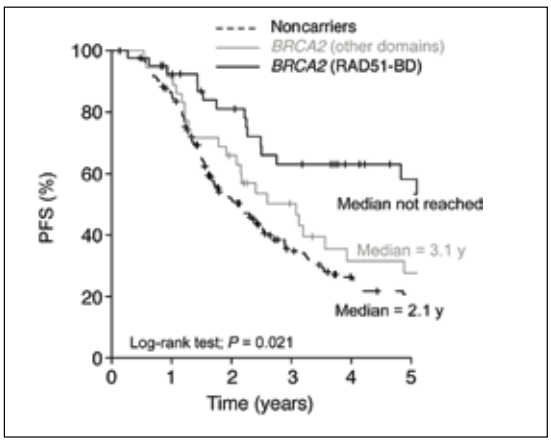

FIGURE 5 - Survie des patients mutés BRCA 2 sur le RAD51 BD versus autres domaines de BRCA 2 (7).

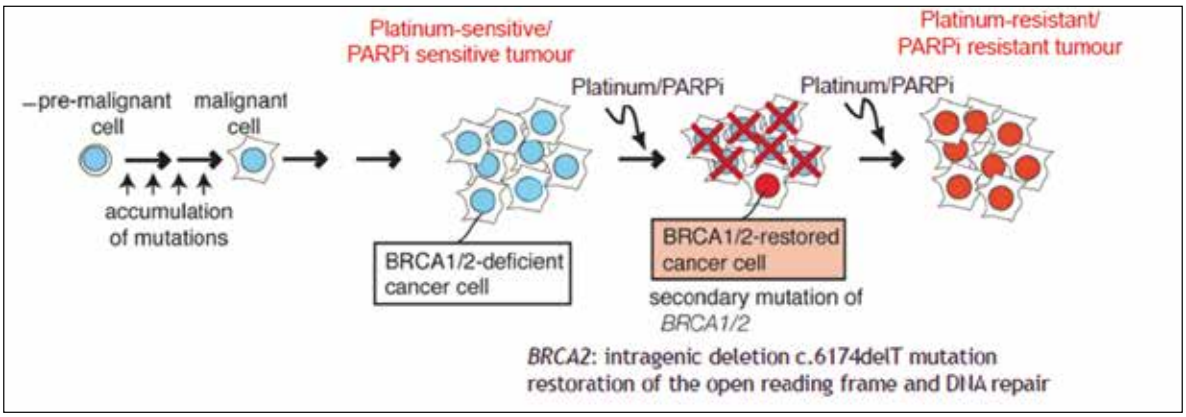

FIGURE 6 - Mécanismes de réversion.

LE PHÉNOMÈNE DE RÉVERSION

Le phénomène de réversion est la restauration d'une activité de la protéine par disparition de la mutation et conservation des domaines fonctionnels. C'est le cas du phénomène d'émergence de la protéine BRCA RING less précédemment décrit. Ce phénomène est également décrit avec la mutation BRCA 2 6174delT qui supprime la mutation initiale de BRCA 2 et redonne à la protéine BRCA 2 une fonction qui entraîne une résistance aux inhibiteurs de PARP (8) *(Fig. 6)*.

LA PERTE D'HÉTÉROZYGOTIE

Elle est présente dans 100 % des mutations BRCA 1 et 76 % des mutations BRCA 2 (9).

La perte d'hétérozygotie a un impact sur la survie *(Fig. 7)* (10). Ainsi, la persistance d'une hétérozygotie semble donner une survie comparable aux patientes BRCA 2 *wild type*, ce qui pourrait évoquer une efficacité moindre des inhibiteurs de PARP.

BRCAness

BRCAness signifie un phénotype cellulaire tumoral de déficience de la recombinaison homologue comparable aux cellules BRCA mutées dans le cancer de l'ovaire. Ces signatures génomiques embrassent de nombreux gènes impliqués dans la recombinaison homologue ce qui implique des techniques inaccessibles en routine (séquençage haut débit, signatures mutationnelles à partir du séquençage de l'ensemble de l'exome, des pertes d'hétérozygoties...). Ces signatures sont cependant prometteuses pour prédire l'efficacité des inhibiteurs de PARP et leur utilisation en routine probablement cliniquement relevante. **L'essai ARIEL 3** était un essai de phase III randomisé contre placebo évaluant l'entretien par rucaparib en rechute platine sensible des cancers ovariens, la PFS chez les patients mutés BRCA était de 16,6 contre 5,3 mois pour le placebo. Chez les patientes présentant un déficit de recombinaison homologue, la PFS était de 13,3 contre 5,4 mois. Parmi les signatures BRCAness étudiées taux de perte d'hétérozygotie élevé dans les gènes de la recombinaison homologue était prédictif de l'efficacité du rucaparib *(Fig. 8)* (11).

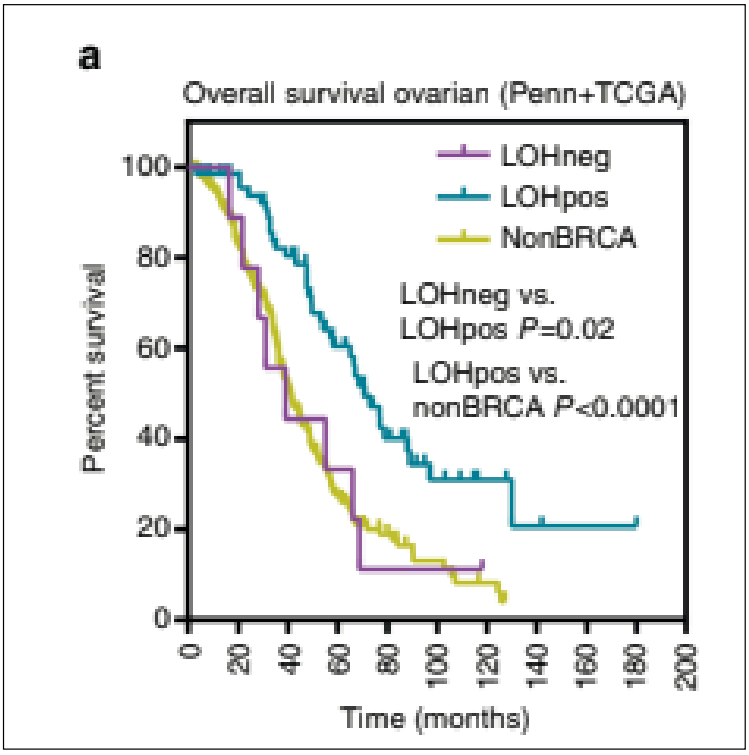

FIGURE 7 - Statut de la perte d'hétérozygotie pour les mutations BRCA et survie (10).

MÉTHYLATION

Il y a très peu de données disponibles permettant une application clinique. Le phénotype fonctionnel de la recombinaison homologue induit par une méthylation semble similaire à celui d'une mutation. Les méthylations sont complètement exclusives des mutations, ce qui pourrait avoir une utilité dans les diagnostics d'exclusion

Dans le cas de BRCA, elle n'est pas présente dans le tissu sain, et souvent associée à une perte d'hétérozygotie. Elle induit une baisse de la transcription du gène BRCA 1, et concerne 10-15 % des cancers de l'ovaire. Elle ne concerne pas BRCA 2.

Ainsi, sur une série de 332 carcinomes (12), 6,6% présentaient une méthylation de BRCA 1, 2,7 %, une mutation de RAD 51C, et 29 % une mutation des gènes de la recombinaison homologue.

QUELS AUTRES GÈNES DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE EXPLORER ?

Le nombre de gènes impliqués entraîne des effectifs faibles de populations mutées pour un gène donné. **Il n'y a que des résultats globaux,**

dont il est difficile d'extrapoler la portée d'une perte d'hétérozygotie ou d'une mutation spécifique ce qui complique la création d'un panel de gènes sélectionnés pour une application clinique.

Il n'existe par ailleurs que très peu de données fonctionnelles de l'action des anti PARP selon telle ou telle mutation. La mise en place de panels en routine permettrait de collecter davantage de données, sur les 28 laboratoires précédemment étudiés par ARCAGY-GINECO, 21 se disaient prêts à mettre en place des panels, la principale limite est le débit de séquençage qui doit être augmenté par l'investissement dans de nouvelles technologies. Ces laboratoires comptent établir des panels de gène parmi lesquels on retrouve le plus souvent ATM, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53 sur lesquels on dispose de plus de données cliniques *(Fig. 9)*.

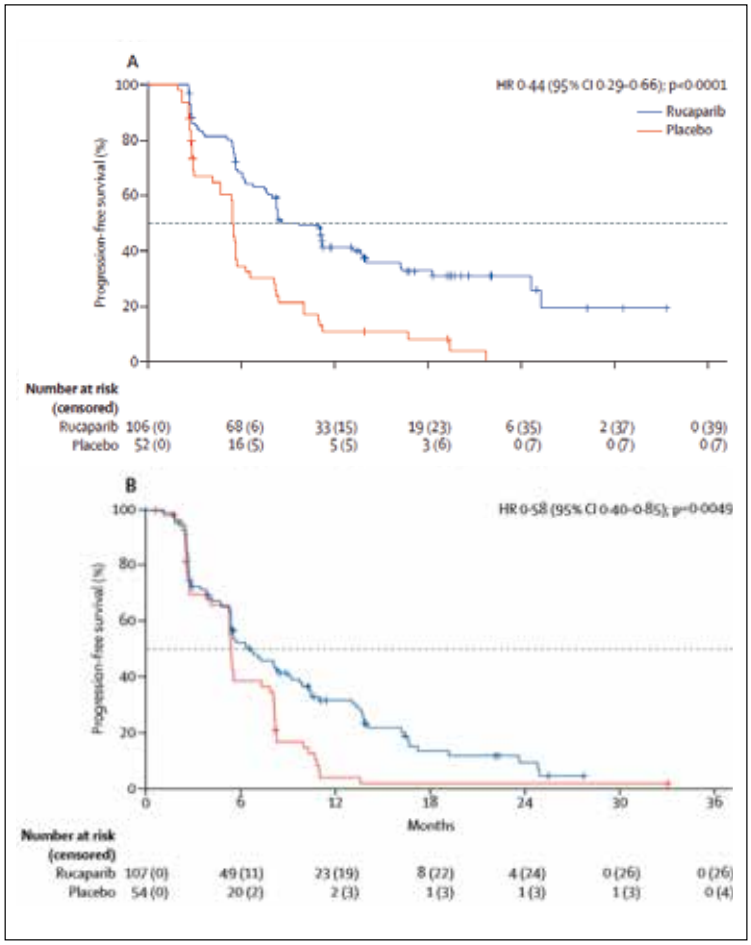

FIGURE 8 - Survie sous rucaparib ou placebo des patients avec un fort taux de perte d'hétérozygotie au sein des gènes des la recombinaison homologue (11).

AUTRES GÈNES NON IMPLIQUÉS DIRECTEMENT DANS LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE

Certains gènes non impliqués dans la recombinaison homologues pourraient être intéressants pour prédire la réponse thérapeutique ou la résistance. Ainsi TP53 est un marqueur important pour positionner la perte d'hétérozygotie.

Certains gènes ont également un intérêt diagnostique (14), pour rechercher un profil mutationnel caractéristique les longs répondeurs (15), ou au contraire de résistance, par exemple par la perte d'expression de 53BP1 qui assure le maintien de la recombinaison homologue ou encore par l'augmentation de l'efflux du médicament

CONCLUSION

L'analyse moléculaire évolue vers une place importante de l'analyse du génome tumoral, afin de mieux catégoriser les patientes selon leur réponse thérapeutique. Au sein de BRCA 1 et 2, la précision de la perte ou non de l'hétérozygotie, du domaine fonctionnel muté permettraient de mieux prédire la réponse thérapeutique. Au-delà de BRCA, il serait possible d'étendre les indications des inhibiteurs de PARP en cas de signature BRCAness qui repose sur l'extension des explorations aux les autres gènes de la recombinaison homologues en documentant leurs mutations, méthylations, et pertes d'hétérozygotie. Il y a un vrai enjeu de recherche pour fournir des bases solides aux données précliniques, notamment pour les méthylations et les pertes d'hétérozygoties concernant la recombinaison homologues et les gènes influant la réponse thérapeutique non impliqués dans la voie de recombinaison homologue. Cela permettra une homogénéisation des panels génomiques actuellement étudiés et un financement des investissements technologiques que requièrent ces nouvelles techniques. ■

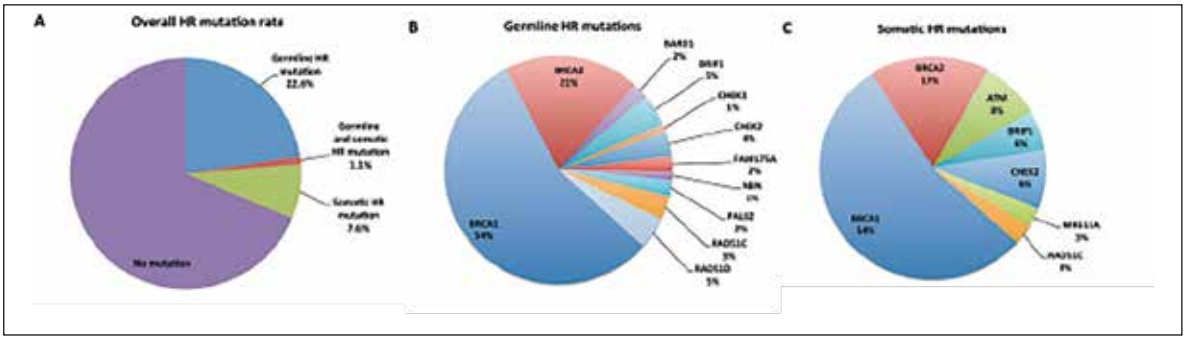

FIGURE 9 - Répartition des mutations des gènes de la recombinaison homologue (13).

MOTS-CLÉS

Analyse moléculaire, BRCA 1, BRCA 2, Inhibiteurs de PARP, Signature BRCAness, Pertes d'hétérozygoties

Bibliographie

1. Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature 2005 ; 434 : 917-21.
2. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature 2005 ; 434 : 913-7.
3. Huen MSY, Sy SMH, Chen J. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity. Nat Rev Mol Cell Biol ; 11 : 138-48.
4. Drost R, Bouwman P, Rottenberg S et al. BRCA1 RING function is essential for tumor suppression but dispensable for therapy resistance. Cancer Cell 2011 ; 20 : 797-809.
5. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA 2012 ; 307 : 382-90.
6. Vaclová T, Woods NT, Megías D et al. Germline missense pathogenic variants in the BRCA1 BRCT domain, p.Gly1706Glu and p.Ala1708Glu, increase cellular sensitivity to PARP inhibitor Olaparib by a dominant negative effect. Hum Mol Genet 2016 ; 25 : 5287-99.
7. Labidi-Galy SI Olivier T, Rodrigues M et al. Location of mutation in BRCA2 gene and survival in patients with ovarian cancer. Clin Cancer Res 2018 ; 24 : 326-33.
8. Edwards SL, Brough R, Lord CJ et al. Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2. Nature 2008 ; 451 : 1111-5.
9. Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. Nat Commun 2014 ; 5 : 3156.
10. Maxwell KN, Wubbenhorst B, Wenz BM et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. Nat Commun 2017 ; 8 : 319.
11. Coleman RL Oza AM, Lorusso D et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017 ; 390 : 1949-61.
12. Bernards SS, Pennington KP, Harrell MI et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with BRCA1 or RAD51C methylated versus mutated ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2018 ; 148 : 281-5.
13. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res 2014 ; 20 : 764-75.
14. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. Eur J Cancer 2016 ; 60 : 49-58.
15. Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA et al. Long-term responders on olaparib maintenance in high-grade serous ovarian cancer: clinical and molecular characterization. Clin Cancer Res 2017 ; 23 : 4086-94.

4/ Actualité d'IMAGYN
(Initiative des malades atteintes de cancers gynécologiques)

D'APRÈS LA PRÉSENTATION DE BRIGITTE MASSICAULT, PRÉSIDENTE DE L'ASSOCIATION IMAGYN

L'association IMAGYN a été créée en 2014 à partir de deux constats : les cancers gynécologiques et notamment de l'ovaire sont des cancers méconnus (dont les incidences respectives sont de 15 000 et 4 500 patients par an), et il n'y avait aucune association représentant les patientes en souffrant.

ACTIONS CLÉS

Les actions clés de cette initiative sont :

- **la marche de sensibilisation annuelle**. La dernière édition a eu lieu le 8 mai 2018 à Paris sur le Champs de Mars.
- **Les cafés IMAGYN** dans de nombreuses villes
- **IMAGYN Écoute** : contact par téléphone avec toutes les patientes ou leurs proches qui en émettent le souhait, dans un but de partager l'expérience de la vie avec le cancer et d'apporter un soutien.

• Implication des patientes au comité de relecture de la Ligue contre le cancer pour les notes d'information et de consentements éclairés.
• La sensibilisation et l'information par le biais de la rédaction d'un cahier partenaire dans science et avenir, du livret cancer de l'ovaire de la ligue contre le cancer, du Bullet Journal Pharma Mar et la participation à de nombreuses journées association de patients et congrès comme l'ESMO en septembre 2017 à Madrid.

ACTUALITÉS

LA MARRAINE

Depuis mars 2017, Gwendoline Hamon est devenue la marraine de l'association, motivée par l'expérience qu'elle a vécu auprès de sa mère, décédée d'un cancer de l'utérus. Elle a participé à la mise en oeuvre de spots de communication pour sensibiliser le grand public aux cancers gynécologiques avec le soutien d'Havas Paris, la Société Big productions et plus de 40 personnalités.

SEPTEMBRE TURQUOISE

Septembre Turquoise a été lancé il y a quelques années par Barack Obama pour sensibiliser son pays aux cancers de l'ovaire. IMAGYN a repris le concept en France pour sensibiliser sur les cancers gynécologiques en 2017 en diffusant des informations pour le grand public sur l'ensemble des réseaux sociaux et participant à des séminaires et des événements.

REMBOURSEMENT DE L'AVASTIN®

IMAGYN a également lancé une campagne "remboursement de l'Avastin dans le cancer du col avancé" après le refus d'inscription de l'Avastin® dans cette indication dans la liste en sus. IMAGYN a lancé de nombreuses actions comme : une pétition ayant recueilli, en octobre 2017, 9 414 signataires, l'envoi de lettres à de nombreuses personnalités politiques et d'institutions de santé. Un communiqué de presse ayant été transmis à 1 500 médias, dont plusieurs acteurs majeurs ont diffusé l'information (Le monde, 20 minutes, France Info...).

NOUVEAU SITE INTERNET

Un nouveau site internet et une newsletter permettent de s'inscrire dans l'association et de se tenir informé. Un forum de discussion mon réseau cancer gyneco® permettra encore plus de partage sur la vie avec un cancer gynécologique.

PARTENARIATS

L'association noue par ailleurs de nouveaux partenariats avec l'institut Gustave Roussy pour la création d'un centre référent pour les cafés-IMAGYN, l'organisation de séminaires ainsi qu'avec l'institut Curie. IMAGYN est également partenaire de www.2emeavis.fr les conseils médicaux aux patientes, un partenariat avec le site deuxieme avis.fr.