

PLÉNIÈRE

CANCER DE L'OVAIRE : QUELS BIOMARQUEURS IMPLÉMENTER DANS LES PANELS ?

Dr Romain Boidot, Dijon et Thibault de la Motte Rouge, Rennes

Avec le soutien du

GFCO

Groupe Francophone de
Cytogénomique Oncologique

AstraZeneca 

LIENS D'INTERET : Thibault de la Motte Rouge

- **Les invitations à des congrès par des entreprises en lien avec des produits de santé**
 - Roche, Novartis, Pfizer
- **Les parts personnelles ou familiales dans le capital des entreprises en lien avec des produits de santé**
 - Aucune
- **Les rémunérations personnelles par des entreprises de produits de santé :**
 - Consultant : Roche/Genentech, Pfizer, Eisai, Sanofi
 - Intervention dans des conférences organisées par des entreprises de produits de santé: Roche, Astra Zeneca, Pfizer, Sanofi, Tesaro
- **Soutien à la recherche**
 - Novartis; Pfizer

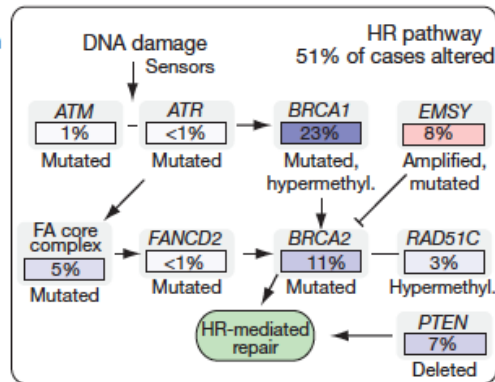
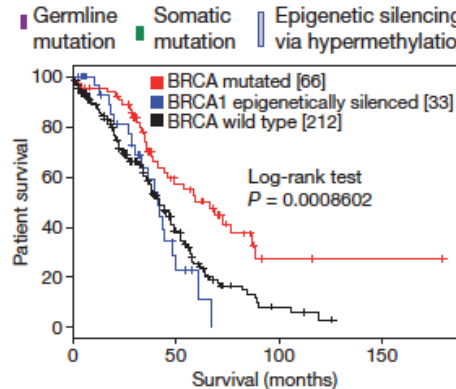
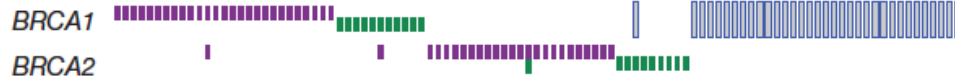
LIENS D'INTERET : Romain Boidot

- **Les invitations à des congrès par des entreprises en lien avec des produits de santé**
 - Aucune
- **Les parts personnelles ou familiales dans le capital des entreprises en lien avec des produits de santé**
 - Aucune
- **Les rémunérations personnelles par des entreprises de produits de santé :**
 - Consultant : Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly
 - Intervention dans des conférences organisées par des entreprises de produits de santé: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly
- **Soutien à la recherche**
 - Boehringer Ingelheim

Altération constitutionnelle et somatique de BRCA dans les cancers de l'ovaire

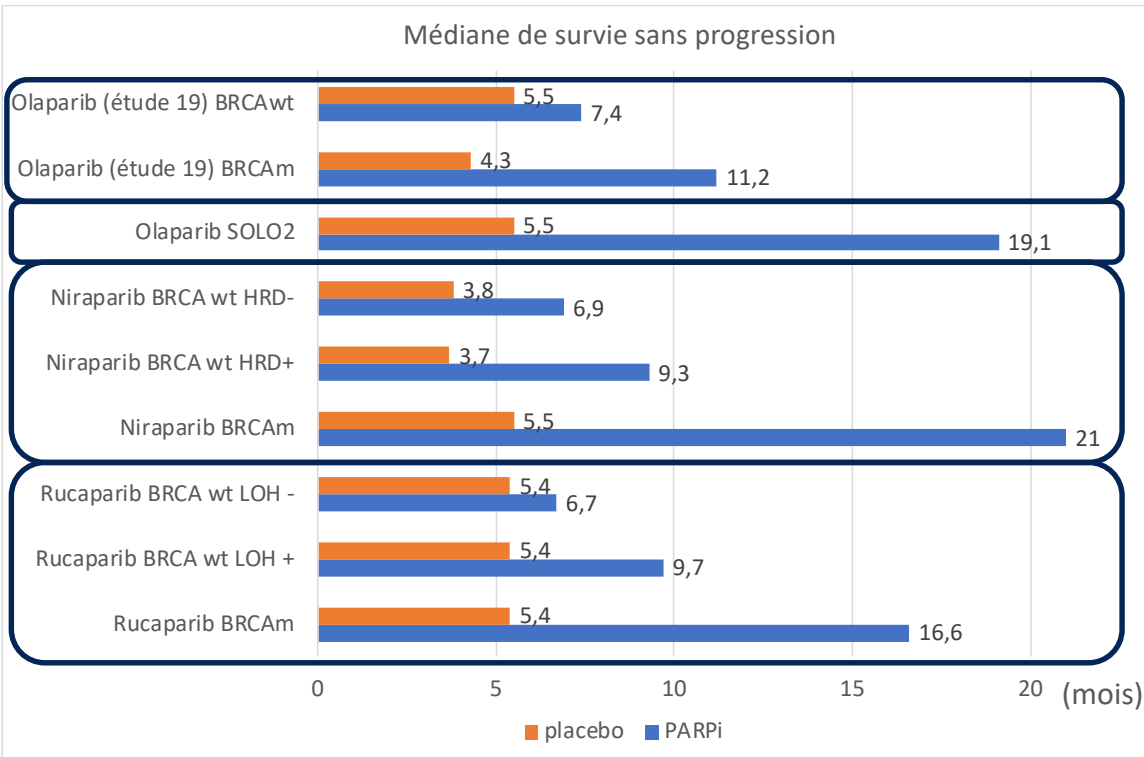
c HR alterations

BRCA altered cases, $N = 103$ (33%)



- **50% cancers séreux de haut grade : déficit réparation par recombinaison homologue (HR)**
 - Mutations BRCA constitutionnelles ou acquises somatiques
 - Inactivation épigénétique BRCA1
 - Altération réparation par RH indépendante de BRCA

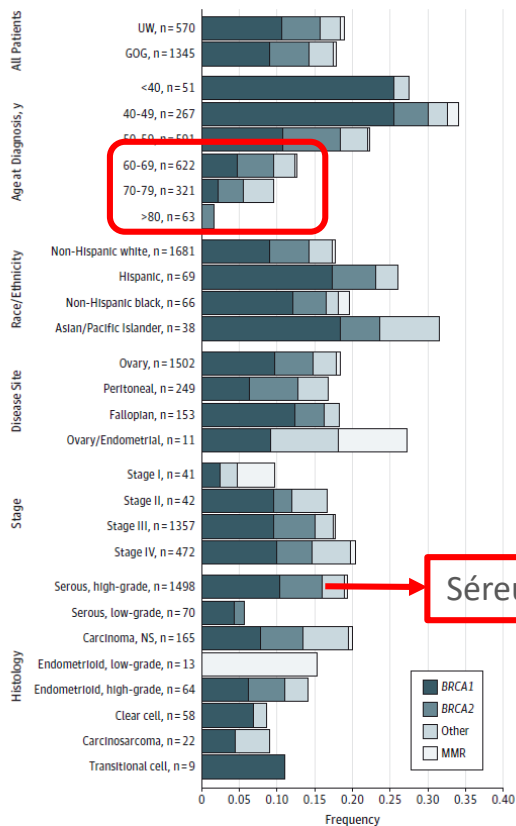
Mutations BRCA: biomarqueur efficacité PARPi Résultats études cliniques



- **Mutation BRCA : efficacité beaucoup plus marquée des PARPi**
- **mBRCA_t et mBRCA_g : efficacité identiques des PARPi**
 - Etude 19, NOVA
- **Tests fonctionnels peu discriminants**

Ledermann, Lancet Oncol 2013
Pujade-Lauraine, Lancet Oncol 2017
Mirza, NEJM 2016
Coleman, Lancet 2017

Cancer de l'ovaire : données récentes de prédisposition génétique chez des patientes non sélectionnées



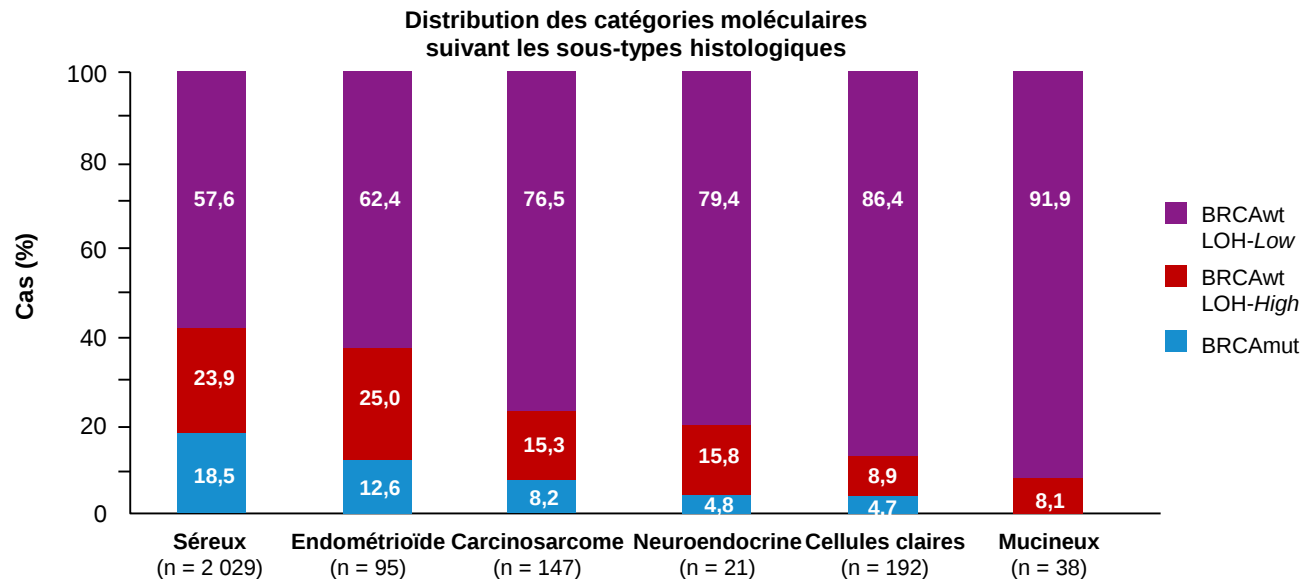
■ **N=1915. Comparaison avec données en population globale (bases ESP, ExAC)**

■ **Fréquente même à un âge > 70 ans**

■ Mais plus rare si > 80 ans

Séieux de haut grade :BRCA : 16,1%

Profil génomique + recherche de perte d'hétérozygotie (LOH) par le test FoundationOne® (n= 4 114) cancer de l'ovaire

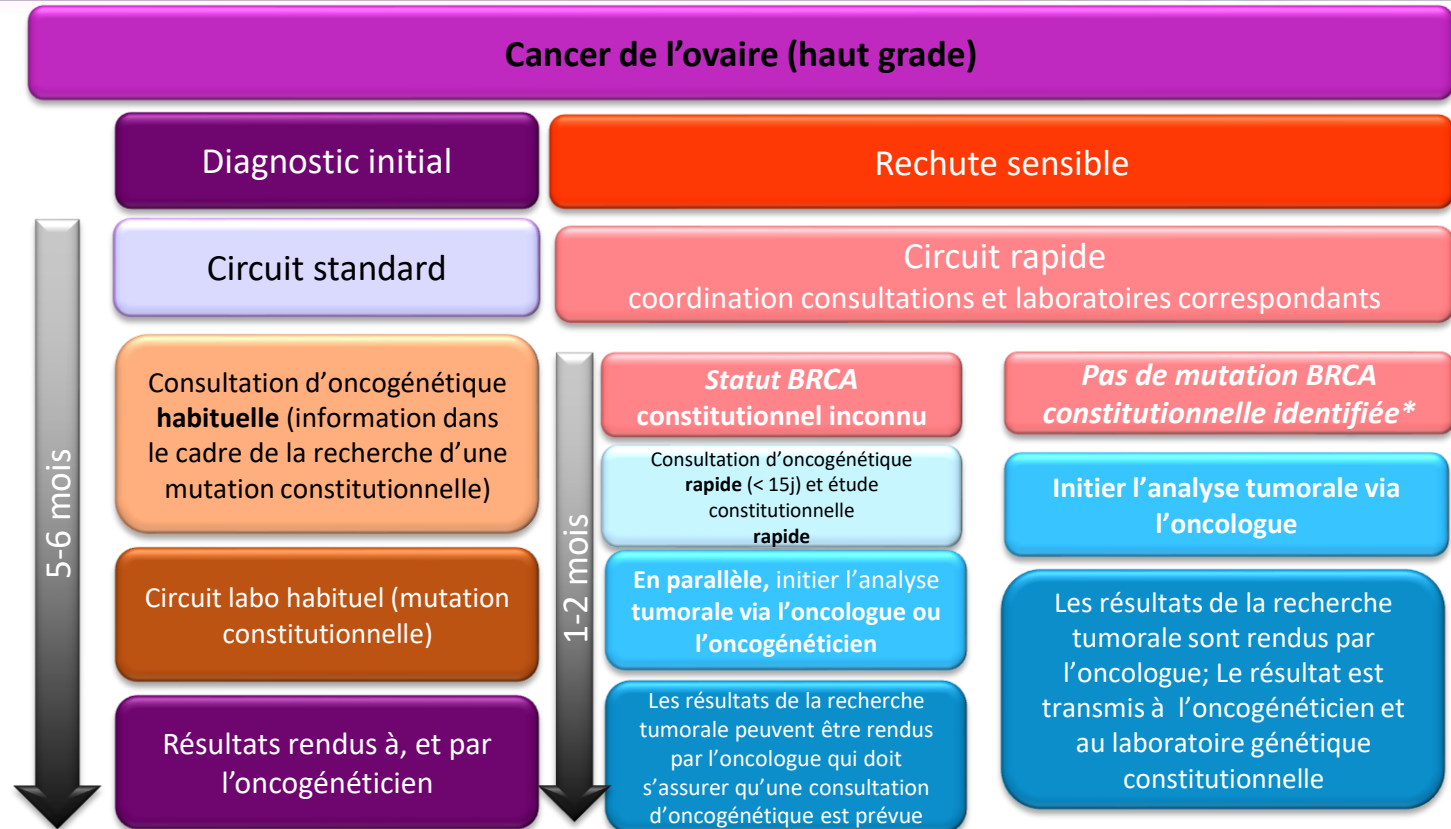


■ Anomalies BRCA retrouvées dans tous les types histologiques (sauf mucineux)

- Mutation BRCA et/ou perte d'hétérozygotie (LOH-High)
 - Plus fréquentes dans les adénocarcinomes séreux
 - Mais identifiées dans tous les sous-types histologiques

ASCO 2017 - Elvin J et al., abstr. 5512

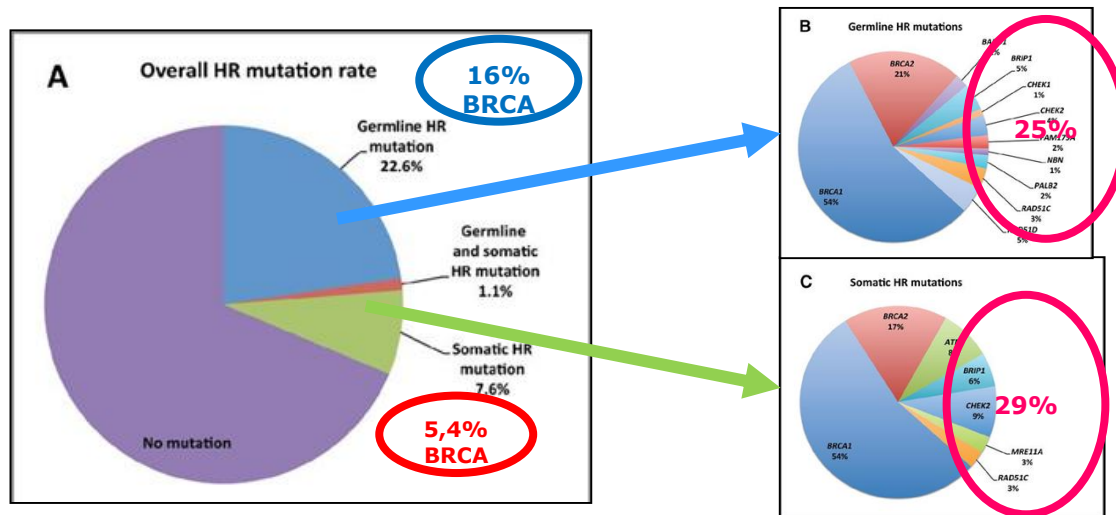
POSITIONNEMENT ACTUEL DES TESTS MOLECULAIRES DANS LES CANCERS DE L'OVAIRE



*pas d'indication à réaliser une recherche tumorale en cas de mutation constitutionnelle connue de BRCA 1/2. Si analyse ancienne, reconsidérer en parallèle une nouvelle analyse constitutionnelle

Cancers de l'ovaire

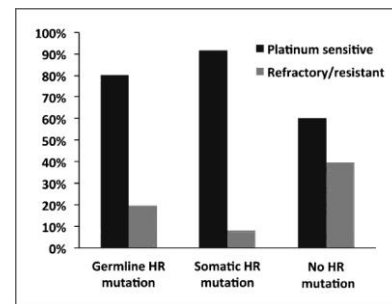
Mutations : BRCA + autres partenaires HRD : constitutionnelles + tumorales (somatiques)



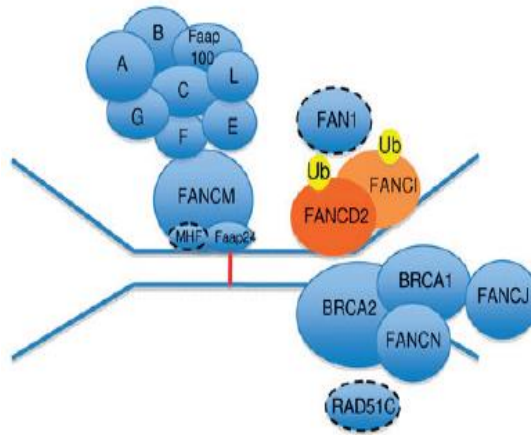
■ Mutations constitutionnelles (22%) > mutations somatique (8%)

■ Pas de différence en terme de sensibilité

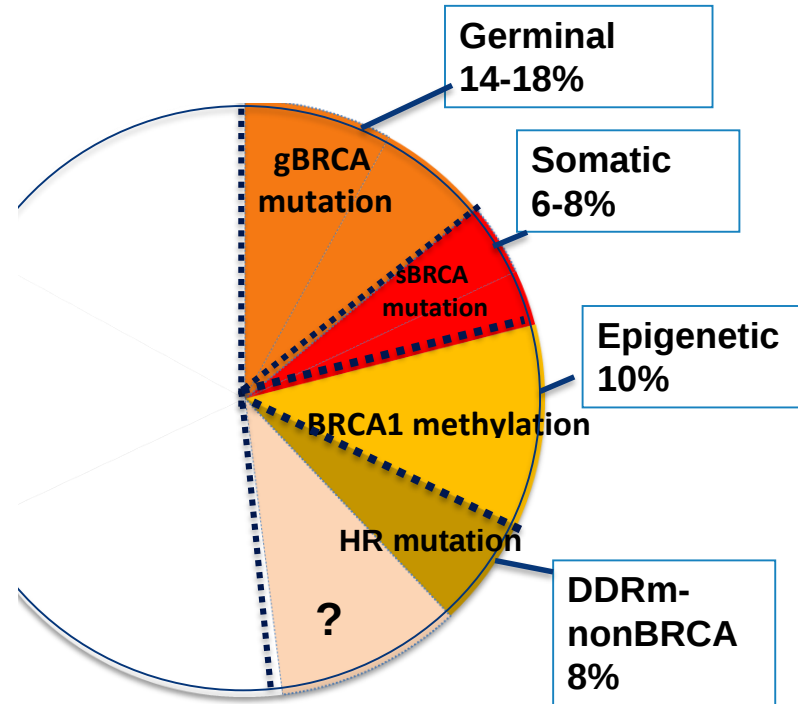
- aux sels de platine,
- aux inhibiteurs de PARP (à priori)



HRD et cancers de l'ovaire : Une entité particulière

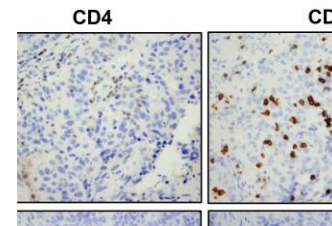
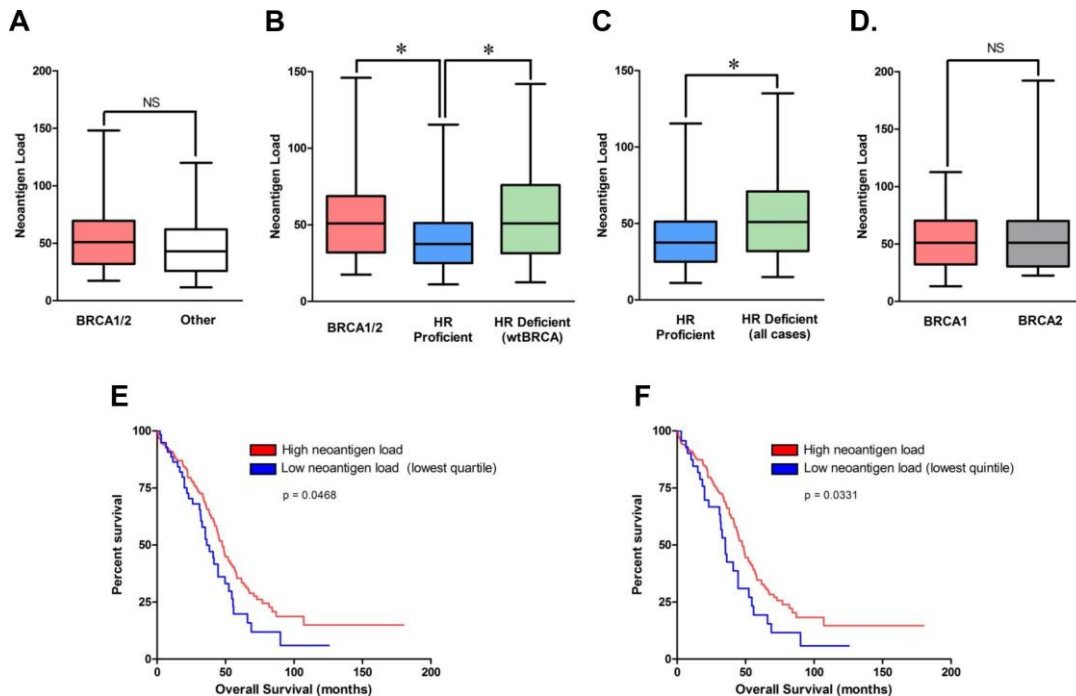


Homologous recombination pathway

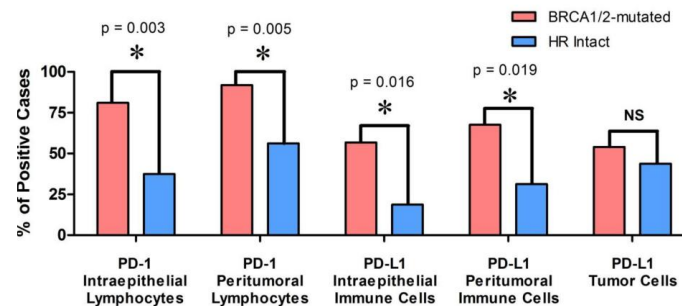


HGSC: high-grade serous ovarian cancer;

Association mutations BRCA/HR et charge mutationnelle

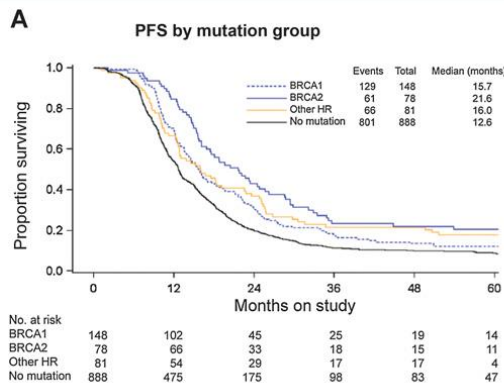


Expression of PD-1 and PD-L1 by IHC



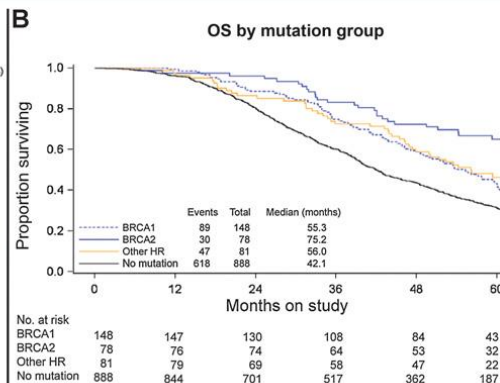
- Charge mutationnelle >> BRCA et HR mutés, meilleur pronostic
- Prédicatif de la réponse à l'immunothérapie ???

Mutations gènes voie HR : pc similaire à BRCA1



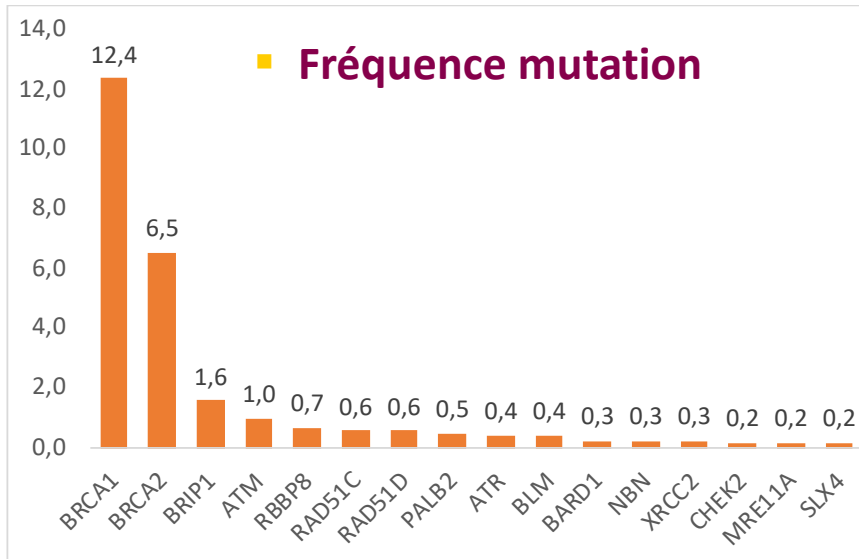
Adjusted hazards for progression by mutation category

Gene category	Total N	Events (%)	aHR (95% CI)	P value
BRCA1	148	129 (87.2)	0.80 (0.66 – 0.97)	0.02
BRCA2	78	61 (78.2)	0.52 (0.40 – 0.67)	<0.0001
Other HRR	81	66 (81.5)	0.73 (0.57 – 0.94)	0.01
No mutation	888	801 (90.2)	1.0 (referent)	Referent



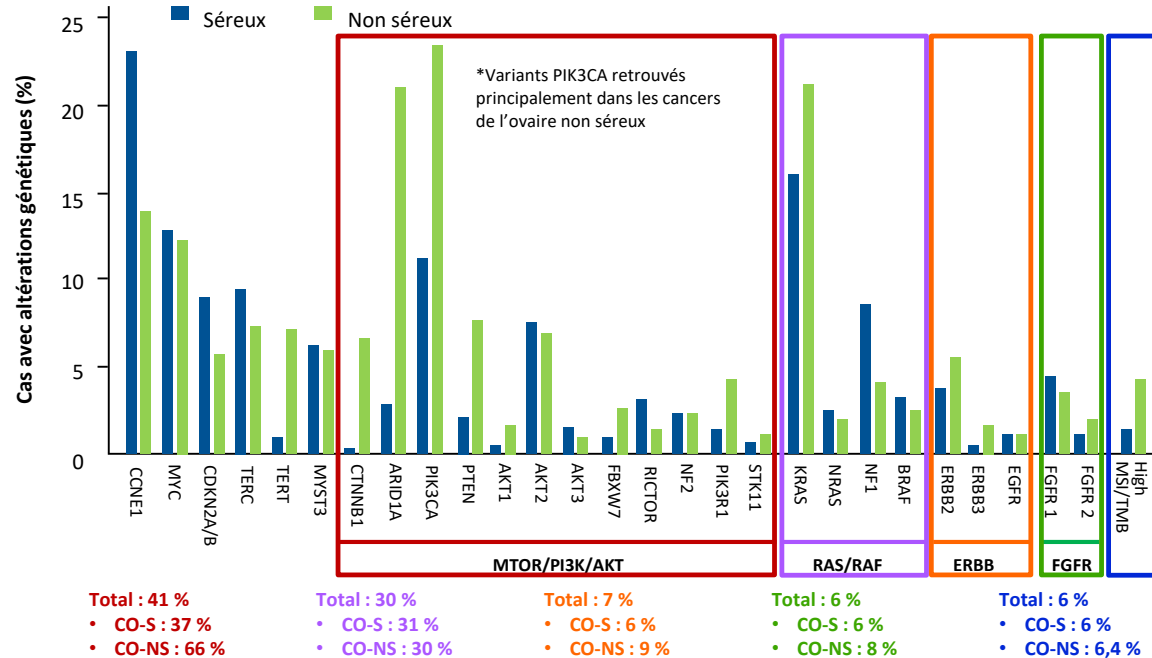
Adjusted hazards for death by mutation category

Gene category	Total N	Events (%)	aHR (95% CI)	P value
BRCA1	148	89 (60.1)	0.74 (0.59 – 0.94)	0.01
BRCA2	78	30 (38.5)	0.36 (0.25 – 0.53)	<0.0001
Other HRR	81	47 (58.0)	0.67 (0.49 – 0.90)	0.007
No mutation	888	618 (69.6)	1.0 (referent)	Referent



- GOG218 : ph III 1^{ère} ligne cancer ovaire
- 1195 tumeurs séquencées (NGS), panel : BRCA1/2, + 14 gènes HR

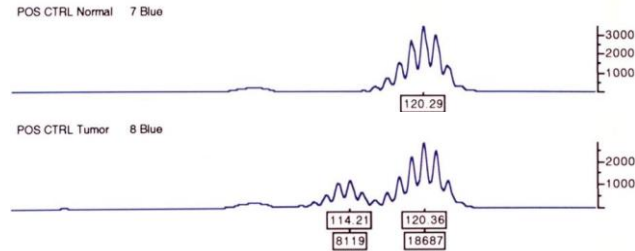
Altérations génétiques potentiellement actionnables dans les cancers de l'ovaire BRCA non muté et LOH-Low



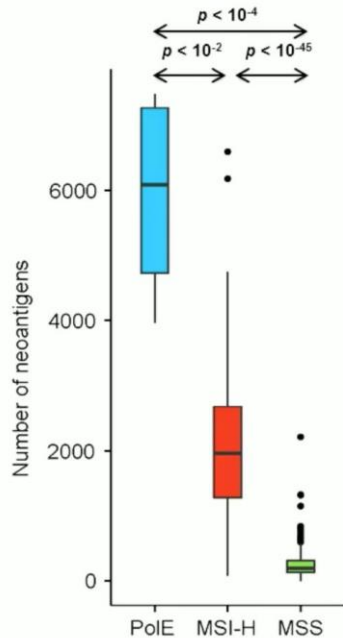
Recherche instabilité des microsatellites

Microsatellite Instability (MSI): A Feature of Lynch Syndrome (Mismatch Repair syndrome)

- MSI: inappropriate base substitutions and in-del mismatches
- When present, it indicates an increased likelihood of Lynch, but most cases are sporadic
 - 10% of clear cell OC
 - 10-20% of endometrioid OC



Microsatellite Instability and immunotherapy



Phase II (N=41)
Pembrolizumab 10 mg/kg q 14 days

	MMR-deficient CRC	MMR-proficient CRC	MMR-deficient non-CRC
N	13	25	10
Objective Response	40%	0%	60%
Disease Control Rate	90%	16%	70%

Le et al, NEJM 2015

Recherche BRCAm:

Indispensable pour l'enjeu familial utile pour la patiente ?

Intérêt familial (+++)

Intérêt thérapeutique ?

- **Recherche BRCA dans un but théranostique complique la prise en charge pour l'oncologue**
 - Délais et accessibilité
 - consultation oncogénétique
 - tests BRCA

- **PARPi efficace en rechute platine-sensible :**
 - quelque soit statut mutation BRCA 1/2
 - Efficacité nettement supérieure chez patientes mutées BRCA
 - En pratique :
 - Mutation BRCA1/2 : olaparib : AMM et remboursé; niraparib : AMM, pas (encore) remboursé
 - Pas de mutation : niraparib : AMM, dispositif post ATU, remboursement ???

- **Recherche BRCA : pas utile pour le choix du traitement ?**

Recherche BRCaM: indispensable à une bonne prise en charge

- **Intérêt familial (+++)**
- **Perspectives:**
 - **1^{ère} ligne : attention** : pas de filtre sensibilité au platine
 - SOLO-1: uniquement patientes mutées : ESMO 2018, positif ?
 - PAOLA-1, PRIMA : toutes les patientes ? Mais bénéfice si non mutées ?
 - **Rechutes** : traitement sans chimio conventionnelle (sans platine/paclitaxel ?) pour patientes platine-S avec mutations BRCA1/2 ???
 - Combo PARPi / immunothérapie/ anti-angiogénique / autres DDR inhibiteurs

Problématiques actuelles test BRCA 1/2 dans les cancers de l'ovaire

- **Comment tester : quel est le circuit optimal d'un point de vue médico-économique ?**

- Test constitutionnel vs test tumoral en 1^{ère} intention ?

- **Quels laboratoires en charge des analyses somatiques ?**

- Quid de l'expertise technique ?
- Quid de l'expertise d'interprétation ?

- **Rationalisation du système de santé**

- Test tumoral initial
 - BRCA 1/2
 - Panel d'autres gènes impliqués dans la voie HRR ?
 - Signature HRD (Myriad, Foundation Medicine) ?
 - **Autres anomalies génomiques : médecine de précision dans les cancers de l'ovaire**

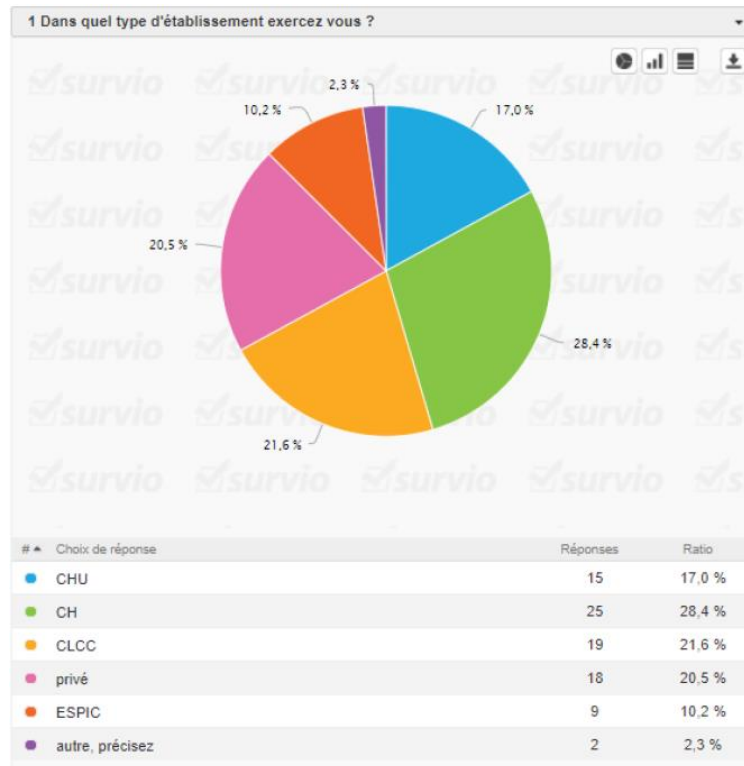
Enquête pratique recherche BRCAm au sein du GINECO

L'enquête a été réalisée à partir d'un questionnaire rédigé par le Dr Thibault de la Motte Rouge et le Pr Eric Pujade-Lauraine et mis en forme grâce au site internet <https://my.surveio.com/>

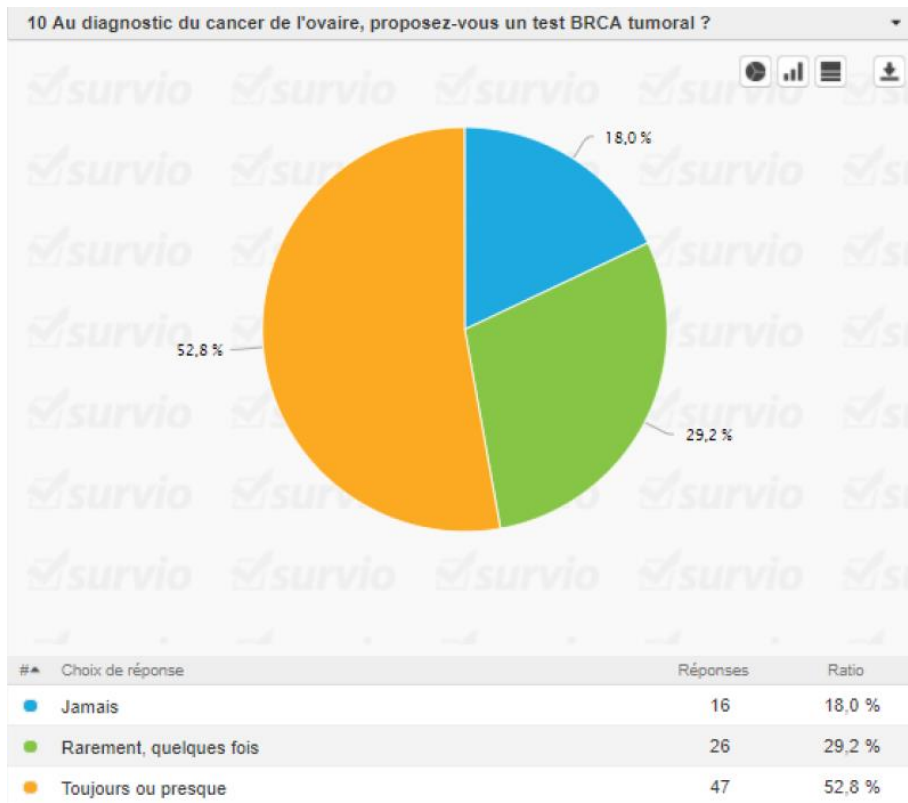
L'enquête a été adressée à un seul référent en oncologie Gynécologie par centre. La liste des centres a été extraite de la base de données des centres du groupe GINECO.

L'enquête a été adressée à 164 centres le 9 février 2018. Comme celle-ci est anonyme, une relance a été adressée à tous les centres le 19 février.

Au 5 mars 2018, 89 centres ont répondu à ce questionnaire soit 54,3% de réponse.

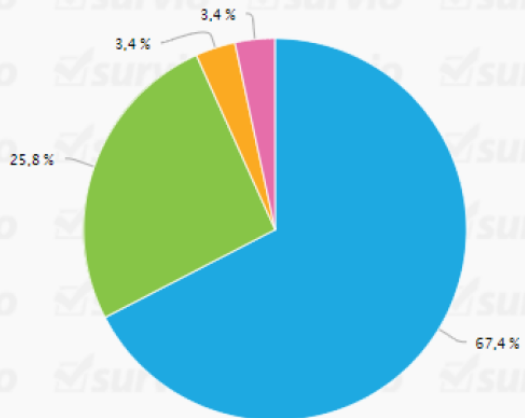


>50% des centres recherchent tBRCAm au dg



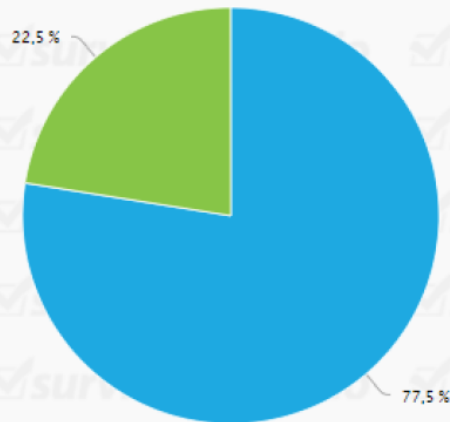
Rendu tBRCAm plus rapide que gBRCAm < 6 mois : 93,2% (vs > 6mois 50%)

22 Si le rendu d'un test BRCA tumoral est plus rapide qu'un test BRCA germlinal de combien l'est il?



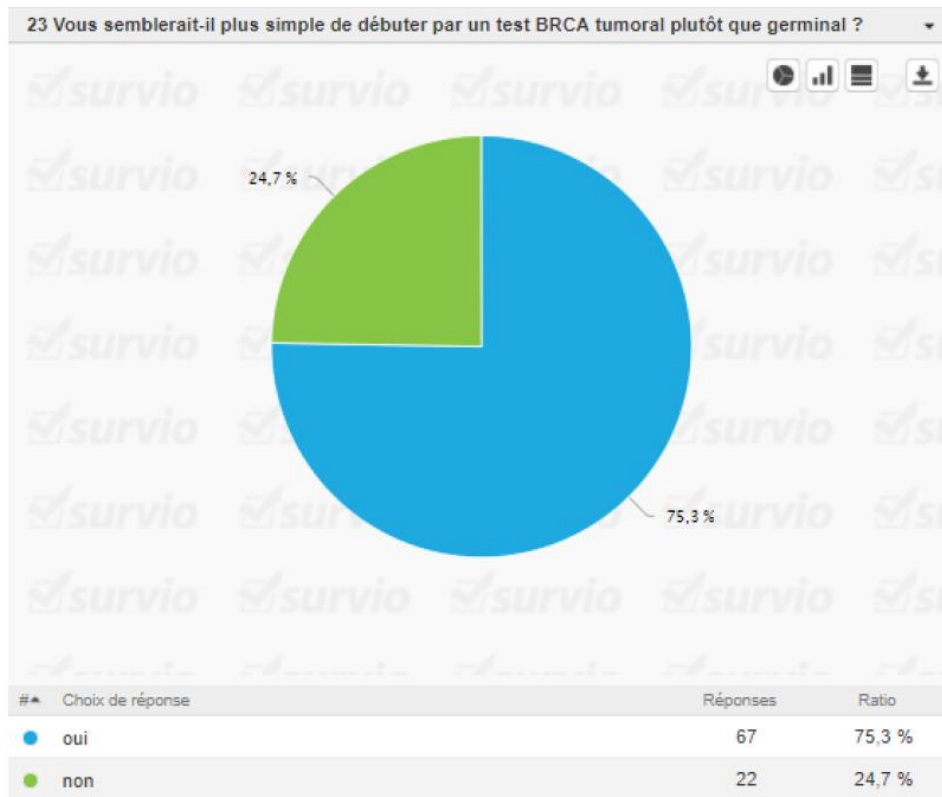
#▲	Choix de réponse	Réponses	Ratio
●	<3 mois	60	67,4 %
●	3-6 mois	23	25,8 %
●	6-12 mois	3	3,4 %
●	> 12 mois	3	3,4 %

21 Le rendu d'un test BRCA tumoral est-il plus rapide qu'un test BRCA germlinal?



#▲	Choix de réponse	Réponses	Ratio
●	oui	69	77,5 %
●	non	20	22,5 %

Choix des pratiques par l'oncologue : débuter par test tBRCA plutôt que gBRCA



Résultats du testing tumoral - ESMO 2017

- 5 plateformes en France, méthode- NGS pour le testing tumoral
- Pour certaines patientes, le testing constitutionnel de BRCA 1/2 a été réalisé en parallèle

- 962 échantillons, rendu des résultats en 40 jours en moyenne (8-260)
- Seulement 44 (4.6%) d'échantillons non-informatifs (masse cellulaire tumorale non suffisante)

tBRCA+ 24%

Pts Françaises, n=384	gBRCA + (%)	gBRCA-(%)	Total (%)
tBRCA +	67 (17)	23 (6)	90 (24)
tBRCA -	1 (0.3)	270 (70)	271 (71)
Tests non conclusifs	1 (0.3)	22 (5,7)	23 (6)
Total	69 (18)	315 (82)	384 (100)

-Test tBRCA est faisable dans les essais cliniques avec des délais qui seraient raisonnables pour la pratique courante

-Taux d'échec du testing tumoral BRCA faible

Testing tumoral BRCA 1/2 dans PAOLA-1

- **Faisable à large échelle dans un délai raisonnable**
 - Rendu en 40 jours en moyenne
- **Fiable : <6% de tests non conclusifs**
- **Toutes les patientes avec les mutations BRCA 1/2 détectées en tumoral : adressées en oncogénétique ?**
- **Seulement 5 plateformes impliquées**
 - Cancer de l'ovaire: 4500 nvx cas/ an
 - Transfert sans risque sur plateformes moins spécialisées ?

- GREAT
- (Gene HRR Extensive ovArian cancer Testing)

Oncologues:

Thibault de la Motte Rouge

Eric Pujade-Lauraine

Oncogénéticien : *Catherine Nogues,*

Christine Lasset

GREAT : objectifs globaux

- **Rechercher mutations (BRCA et autres) au niveau tumoral chez toutes les patientes en France ayant un cancer épithélial de l'ovaire avancé (stade FIGO IIb -IV) pour:**
 - faire rentrer l'onco-gynécologie française dans l'ère de la génomique
 - Augmenter la détection de gBRCA par un circuit simplifié en collaboration avec les onco-généticiens
- **Ouvrir la porte à des « umbrella trials » en fonction d'anomalies génomiques**

GREAT projet (N=4400pts)

Diagnostic *cancer épithélial ovaire avancé* (stade FIGO IIB-IV)

Partie 1A

Conseiller en
génétique



✓ Information
✓ Consentement



Partie 1B



Pathologiste

TEST
TUMORAL
GENOMIQUE

Principaux critères éligibilité

- **But : inclure toutes les patientes suivies en France quel que soit le centre de traitement (préfiguration et mise en place des circuits de routines cliniques et biologiques des prochaines années)**
- **Critères d'inclusions**
 - Cancers de l'ovaire avancés en 1ère ligne, ≥ 18 ans
 - Bloc Tumoral fixé en paraffine disponible
- **Critères d'exclusion**
 - Autre cancer dans les 3 ans précédant l'inclusion

Evaluation médico-économique circuit tBRCA

Activité / % de pt	ACTUELLEMENT	DANS GREAT
test BRCA sanguin	100%	20%
test BRCA tumoral	85%	100%
VISITE ONCOGENETICIEN	100%	20%
contact* avec un conseiller en génétique *tel/ skype/ visite	—	100%

Avec test BRCA tumoral initial (GREAT):

- ↘ de 80% le nb de consultation chez l'oncogénéticien
- ↘ d'1/3 le nb de test BRCA
- Mettre en place des contacts : patientes vs Conseiller en génétique

OBJET DU QUESTIONNEMENT

QUESTION N°1

■ Affirmation

- La recherche des mutations BRCA1/2 devrait être réalisée systématiquement au diagnostic des cancers de l'ovaire, quelle que soit leur histologie
- Un panel tumoral est réalisable au diagnostic des cancers de l'ovaire pour la majorité des patientes
- Un test tumoral devrait être réalisé avant de proposer un test germlinal

■ Accords de l'atelier

- cxc

OBJET DU QUESTIONNEMENT

QUESTION N°2

■ Affirmation

- L'essai GREAT permet d'évaluer la mise en place d'un panel dans les cancers de l'ovaire
- Une participation à GREAT est souhaitable pour toutes les plateformes ayant un projet de panel dans les cancers de l'ovaire

■ Accords de l'atelier

- CXC

OBJET DU QUESTIONNEMENT

QUESTION N°3

■ Affirmation

- Pour la recherche de mutation BRCA tumorale, la technique NGS est la référence
- Pour les équipes qui en disposent, le WES peut être utilisé

■ Accords de l'atelier

- cxc

OBJET DU QUESTIONNEMENT

QUESTION N°4

■ Affirmation

- Le développement d'un panel dans les cancers de l'ovaire devrait faire l'objet d'un groupe d'experts au niveau national pour homogénéiser les pratiques et transférer aux plateformes qui le souhaitent
- L'interprétation des mutations et le classement d'une mutation délétère ou variant doit être réalisé avec un outil commun en France

■ Accords de l'atelier

- cxc

OBJET DU QUESTIONNEMENT

QUESTION N°5

■ Affirmation

- Tous les laboratoires analysant BRCA au niveau somatique ont un accès à la base du groupe GGC laboratoire pour l'interprétation
- L'utilisation de ClinVar est suffisant pour l'interprétation des variants
- Tous les variants BRCA avec un codon stop sont délétères (ex : BRCA2 Lys3326*)

■ Accords de l'atelier

- cxc

OBJET DU QUESTIONNEMENT

QUESTION N°6

■ Affirmation

- Seuls les variations nucléotidiques (SNV, indel) sont impliqués dans la perte de BRCA1/2
- Toutes les causes d'altérations de l'activité des protéines BRCA1 et BRCA2 sont systématiquement recherchées au niveau tumoral

■ Accords de l'atelier

- cxc

OBJET DU QUESTIONNEMENT

QUESTION N°7

■ Affirmation

- Au delà de BRCA, il est utile d'ajouter un panel de gène de la réparation par recombinaison homologue au vu de l'impact pronostic
- (...) au vu de l'impact prédictif efficacité PARPi
- La fréquence minimale de mutation pour introduire un gène HR dans le panel doit être 0,1%
- Tous les gènes HR ont le même impact théranostique

■ Accords de l'atelier

- cxc

OBJET DU QUESTIONNEMENT

QUESTION N°8

■ Affirmation

- La charge mutationnelle devrait être faite systématiquement car pourrait permettre l'orientation vers l'immunothérapie (panel ?)
- Le statut MSI devrait être systématiquement recherché car prédictif efficacité immunothérapie
- Les microsatellites du colon sont parfaitement adaptés pour l'ovaire

■ Accords de l'atelier

- cxc

OBJET DU QUESTIONNEMENT

QUESTION N°9

■ Affirmation

- Des mutations dans d'autres gènes devraient être recherchées si : impact diagnostic
- Des mutations dans d'autres gènes devraient être recherchées si : impact théranostique

■ Accords de l'atelier

- cxc



DISCUSSION

Avec le soutien du

GFCO

Groupe Francophone de
Cytogénomique Oncologique

AstraZeneca 