



## **Evolutions récentes**

### **Cancer de l'endomètre**

**Vers une médecine personnalisée?**

Pr Florence JOLY, CHU-CFB, Caen



17 Mai 2013

**Traitons-nous les patientes de façon ciblée?**

- Cibler des cancers différents**
- Cibler des profils patientes**
- Cibler des situations cliniques différentes**



## Classification histogénétique des cancers de l'endomètre

	Type I	Type II
Hyperœstrogénie	Présente	Absente
Ménopause	Pré- et péri-ménopause	Post-ménopause
Précurseur	Hyperplasie atypique	Carcinome intraépithélial
Grade histologique	Bas	Élevé
Infiltration myométriale	Souvent superficielle	Souvent profonde
Type histologique	Endométrioïde	Séreux ou cellules claires
Évolution	Indolente	Agressive
Génétique	Mutation de PTEN Instabilité microsatellitaire Mutations K-ras, B-catenin	Mutation de P53 Inactivation P16 Surexpression HER-2 Mutation de l'E-cadhérine



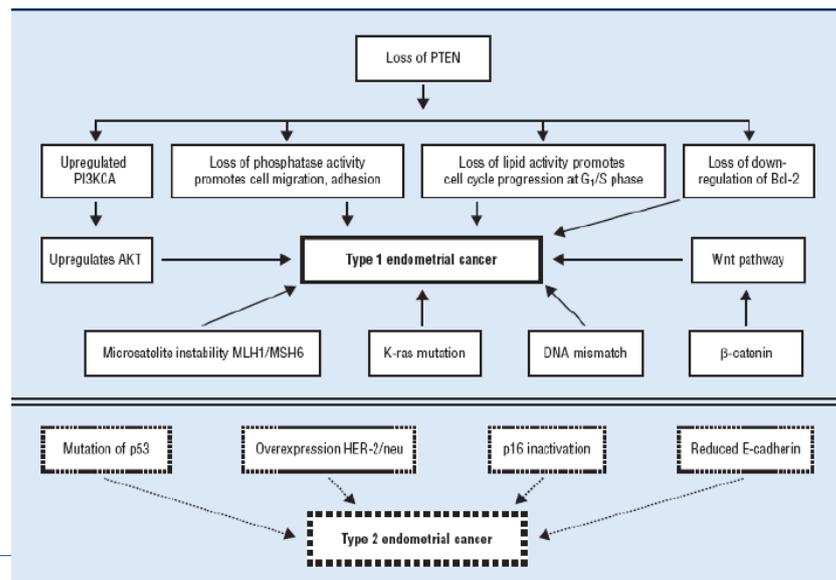
Tazi Bull Cancer 2012

## Sous segmentation des cancers de l'endomètre

Mutation 70%

Type 1

Type 2



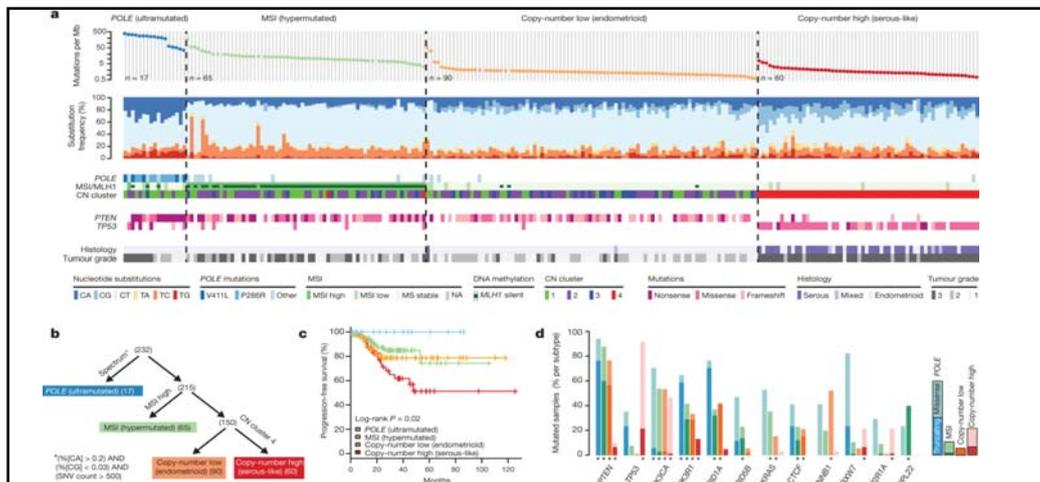
## GENOME ATLAS – CANCER ENDOMETRE

- 373 tumeurs
- Genomic transcriptomic, proteomic
- Classifications en 4 catégories
  - POLE ultramutée (sous-unité catalytique de l'ADN polymerase epsilon, impliquée dans la réplication et la réparation de l'ADN) (*analyse sequence des exons*)
  - MSI (*microsatellites*) hypermutées
  - Nb de copies faibles
  - Nb de copies élevées



nature

G Getz et al. Nature 497, 67-73 (2013) doi:10.1038/nature12113



•T Séreuses et 25% haut grade : nb élevée d'altération de copies , peu de modif de méthylation de l'ADN, RH faible, mutations P53 élevée

•T Endometrioides: peu d'altérations de copies, mutation freq de PTEN, CTNNB1, PIK3CA, KRAS, ARID1A, mutation hotspot de POLE

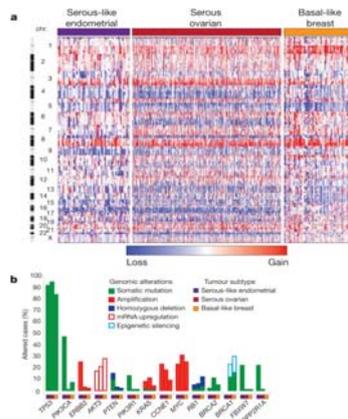


nature

Mutation spectra across endometrial carcinomas.

G Getz et al. Nature 2013

Genomic relationships between endometrial serous-like, ovarian serous, and basal-like breast carcinomas.



G Getz et al. *Nature* 497, 67-73 (2013) doi:10.1038/nature12113



nature

## Ciblage « médicale » des cancers de l'endomètre

- Quelles sont les indications de la Chimiothérapie en 2012?



- **Enfinement peu d'indications**
  - Evolution globalement favorable des formes localisées
  - Réalisation parfois difficile
    - Age, Co-morbidités



## Chimiothérapie dans les formes avancées

### ➤ Objectifs :

- Améliorer la survie des malades
- Améliorer la qualité de vie des malades

### ➤ “Ciblage”

- En fonction du type histo
- En fonction de la patiente (symptômes, comorbidités)



## Hormonothérapie : une excellente thérapie ciblée

- Tumeurs bien différenciées,
- Récepteurs hormonaux positifs (à rechercher +++)
- Malgré une Méta-analyse négative en 2010
  - Mais Etudes avec méthodologies faibles, pop hétérogène, faible effectifs
- Progestatifs : Réponses entre 15 et 50% (selon études)
  - Tamoxifène, Anastrozole, Analogues LHRH
  - Résultats décevants avec les stéroïdes sulfatases



*Tsoref et al, Curr opin Oncol 2011; Meta-analyse Cochrane data base 2010; Pautier ESMO2012*

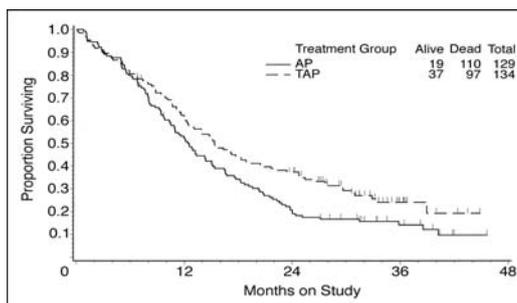
## La chimiothérapie en situation avancée

- Une certaine efficacité, mais une activité variable (selon les études)
- Pas de comparaison directe avec l'hormonothérapie ou les soins de confort
- En Bithérapie
  - Protocole classique : **cisplatine-adriamycine**, taux de réponse attendu =30-40%
  - > SG que doxorubicine seule



Apro, Ann Oncol 2003, Wright Lancet 2012

## 3 drogues > 2 plus efficace mais plus toxique



Cisplatine-Adria-Paclitaxel

Cisplatine-adriamycine

SG= médiane 15,3 mois versus 12,3 mois

P<0,05

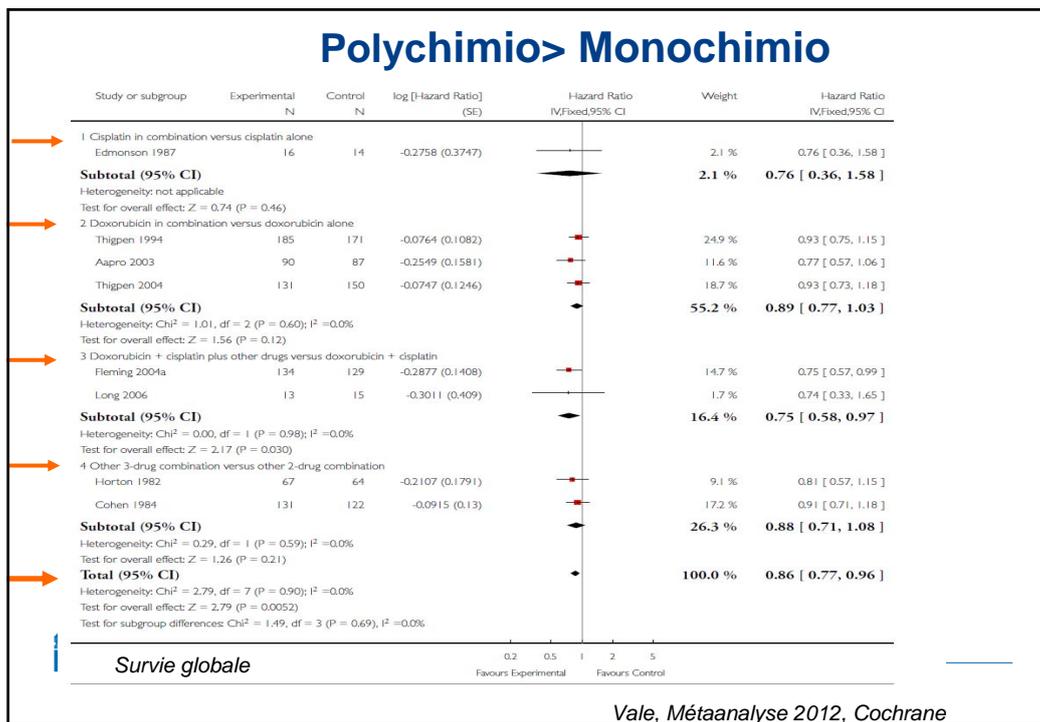
Survie Globale

Mais **Toxique** .....>40% de Toxicité héματο G3/4

Etude GOG 177



Fleming et al. J Clin Oncol 2004



## Chimio

### Autres protocoles que Cisplatine adryamycine

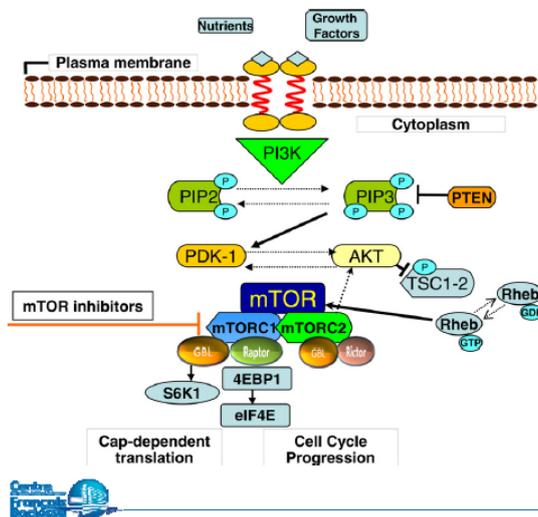
- Carboplatine-Paclitaxel
  - Plusieurs études de phase II
  - Réponses objectives : 35-40%, PFS = 8 mois, SG=17 mois
- Est devenu progressivement une alternative en routine
- Faut-il enterrer définitivement les triplets?
  - Essai phase III GOG 209 en cours :

```

graph TD
  GOG209[GOG 209] --> Triplets[Cisplatine-adriamycine-paclitaxel]
  GOG209 --> Carbo[Carbo-paclitaxel]
  
```

Sovak Gyneco Oncol, 2006, Weber 2006

## Les thérapies ciblées: Voie PI3K/Pten /AKT



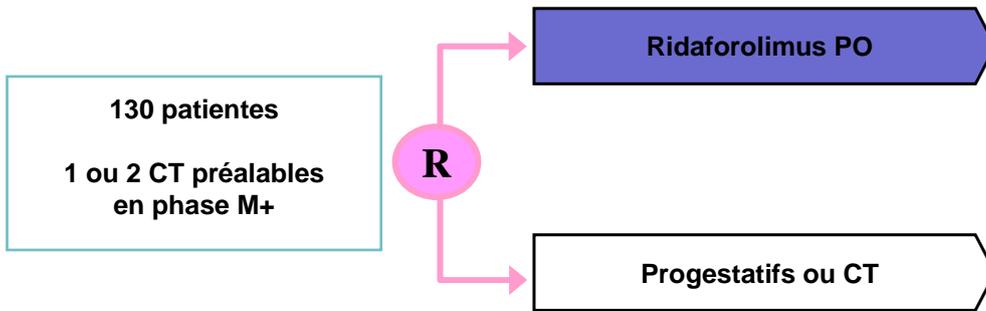
- Des activations retrouvées
  - 30% (type 1) et 20%(type 2)
  - Mutation de Pten +++ type 1
- Des premiers essais
  - Une "activité"
  - Mais pas de corrélation entre activité et mutation Pten

Diaz-Padilla Cancer treat Rev 2012, Salvesen, Lancet Oncol 2012

## Inhibiteurs de m-TOR

	Ridaforolimus IV	Everolimus PO	Temsirolimus IV
Référence	Oza AM ASCO 2006	Slomovitz B Cancer 2010	Oza AM JCO 2011
Patients	45	35	54
Traitement	2 <sup>ème</sup> -3 <sup>ème</sup> ligne	2 <sup>ème</sup> -3 <sup>ème</sup> ligne	29 1 <sup>ère</sup> ligne 25 2 <sup>ème</sup> ligne
			PTEN status
Taux de réponse	7%	7%	24% 1 <sup>ère</sup> ligne 4% 2 <sup>ème</sup> ligne
Stabilité	33%	43%	69% 1 <sup>ère</sup> ligne 46% 2 <sup>ème</sup> ligne
Durée de réponse	< 4 mois	4,5 mois	9,7 m 1 <sup>ère</sup> ligne 3,8 m 2 <sup>ème</sup> ligne

## Phase II randomisée Ridaforolimus vs référence



• Objectif principal = SSP

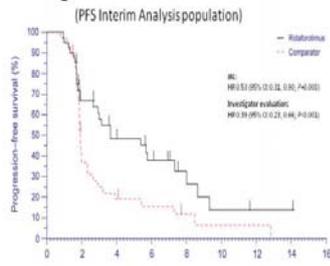


Objectifs secondaires = TR, SG, tolérance

Oza AM et al. ASCO 2011, abs 5009

## Phase II randomisée Ridaforolimus vs référence

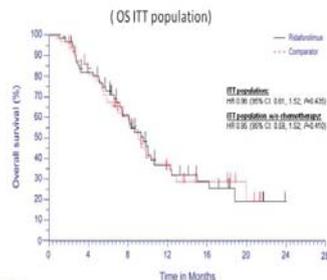
### Progression-free survival



n at risk	Ridaforolimus	Comparator
48	48	47
23	23	12
14	14	6
10	10	4
5	5	2
2	2	1
1	1	1
0	0	0

	Ridaforolimus (N=48)		Comparator (N=47)	
	IRC	Investigator evaluation	IRC	Investigator evaluation
Median PFS, months	3.6	5.6	1.9	1.9
95% CI for median PFS	(2.7, 7.3)	(4.4, 6.8)	(1.3, 2.3)	(1.3, 2.7)
PFS events at 4 months, n (%)	19 (39.6)	11 (22.9)	28 (59.6)	32 (68.1)

### Overall survival



n at risk	Ridaforolimus	Comparator
64	64	66
47	47	50
30	30	30
15	15	13
9	9	8
3	3	2
0	0	0
0	0	0

	Ridaforolimus (N=64)	Comparator (N=66)	Comparator w/o chemotherapy (N=53)
Median OS, months	9.6	9.0	8.9
95% CI for median OS	(7.4, 12.3)	(7.0, 12.2)	(6.7, 10.6)
Deaths, n (%)	38 (59.4)	38 (57.6)	32 (60.4)
Deaths at 4 months, n (%)	11 (17.2)	11 (16.7)	9 (17.0)

IRC=Independent radiology review committee; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; PFS=progression-free survival

ITT=Intention to treat; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; OS=overall survival

## Thérapies ciblées = Angiogénèse

- La voie de l'angiogénèse
  - Rôle important dans le cancer de l'endomètre
  - VEGF-A élevé dans les stades avancés, tumeurs agressives, types II
  - Facteur pronostique
  
- Etude phase II
  - Malades lourdement prétraitées
  - Réponse = 13%, PFS=4,2 mois
  
- D'autres études qui débutent.....



Morotti, expert Opinion, 2012, Aghajanian JCO 2011

## Thérapies ciblées: la suite?

Agents	Phase	Sponsor
Temsirolimus + bevacizumab	Phase II	GOG
Temsirolimus +/- megestrol/tamoxifen	Phase II	GOG
Temsirolimus + paclitaxel/carboplatinum (three arm)	Phase II	GOG
Temsirolimus + paclitaxel/carboplatinum (one arm)	Randomized phase II	GOG
Temsirolimus + doxyl	Phase I	Other
Everolimus + oral topotecan	Phase I	Other
Everolimus + letrozole	Phase II	NCI
Temsirolimus + bevacizumab	Randomized phase II	NCI N01, consortia
Ridaforolimus	Phase II	NCIC CTG
Ridaforolimus vs. megace/provera	Randomized phase II	Ariad/Merck

### Autres:

- (Mango) Carbo-Paclitaxel +/- **Bevaczumab** phase II
- **Metformine** (association chimio ou hormono)



D'après Tsoref et al, Curr opin Oncol 2011

## Chimiothérapie des formes localisées

- Qui cibler?
- Sur quels critères ciblés?
- Peu de certitudes, beaucoup de questions.....



## Les questions en suspend

- Radio-CT conco (plus CT adjuvante) versus Radiothérapie **Portec3**

### ➤ High risk EC

R

Pelvic EBRT (48.6 Gy)  
*brachy boost if cervical invasion*

Pelvic EBRT plus 2x cisplatin  
-> 4x carboplatin/paclitaxel



## Conclusions : Endomètre

- **Avancées de la biologie : le train est parti pour le ciblage moléculaire**
- **Chimiothérapie en situation avancée : peu de changement**
  - Travail au sein du groupe Symptom benefit GCIG pour intégrer de façon systématique une évaluation de la qualité de la vie et du contrôle des symptômes
- **Chimiothérapie adjuvante**
  - Oui
  - Mais pour qui? : Les stades III, et les autres?
  - Et quelles séquences? : CT puis RTE ou CT plus RTE ou CT plus RTE puis CT?



## Traitement médical cancer de l'endomètre : Synthèse-recommandations INCA 2009

Stades	Caractéristiques	Indication CT
<b>I à faible, intermédiaire ou haut risque</b>	<b>Type I histologique</b>	<b>CT non recommandée</b>
<b>I</b>	<b>Type II histologique</b>	<b>CT adjuvante peut être considérée</b>
<b>II</b>	<b>Type I histologique</b>	<b>CT non recommandée</b>
<b>II</b>	<b>Type II histologique</b>	<b>CT adjuvante peut être considérée</b>
<b>IIIA</b>	<b>Atteinte annexes</b>	<b>CT adjuvante recommandée</b>
<b>IIIB</b>	<b>Vagin -paramètres</b>	<b>CT concomitante peut être considérée</b>
<b>IIIC</b>	<b>Ganglions</b>	<b>CT adjuvante doit être discutée</b>
<b>IVA</b>		<b>CT concomitante peut être considérée</b>
<b>IVB</b>		<b>CT recommandée</b>

Querleu et al, Recommandations InCa, Bull cancer 2008, Int J Gynecol cancer 2011

**Merci de votre attention**

