

Atlas des cancers de l'ovaire



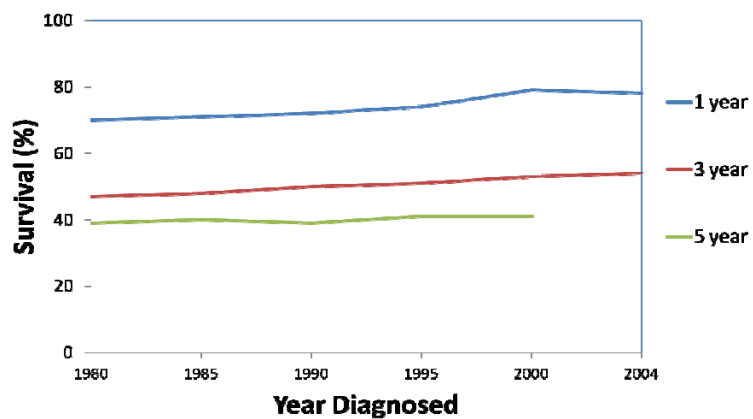
Centre
des
Lésions
du
Cancer
François
Baclesse

Dr LHEUREUX Stéphanie, oncologue, Centre François Baclesse



17 mai 2013

Etat actuel des cancers de l'ovaire



Vaughan S, Nat Rev Clin Oncol 2011

17 mai 2013

Atlas: caractérisation actuelle

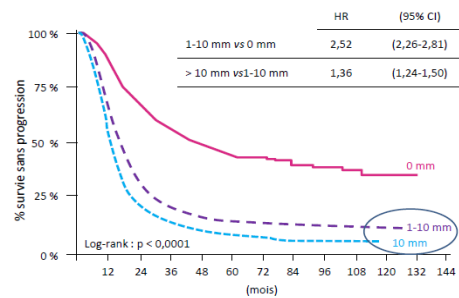
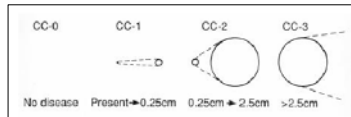
Extension:

- Coelio : score Fagotti
- Laparotomie: index Sugarbaker (PCI)



Chirurgie

- Stade FIGO
- Résidu tumoral (CCR)



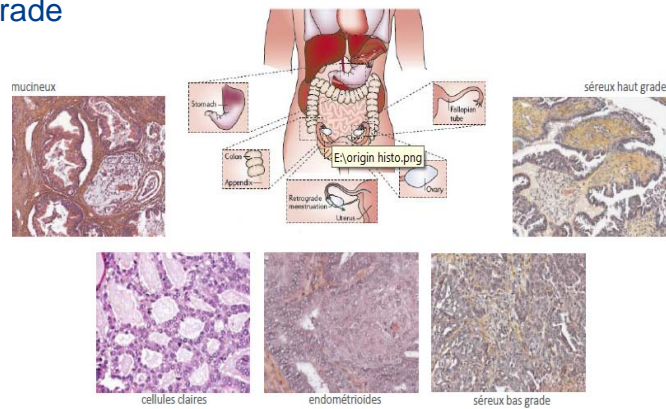
Du Bois, cancer 2009

17 mai 2013

Atlas: caractérisation actuelle

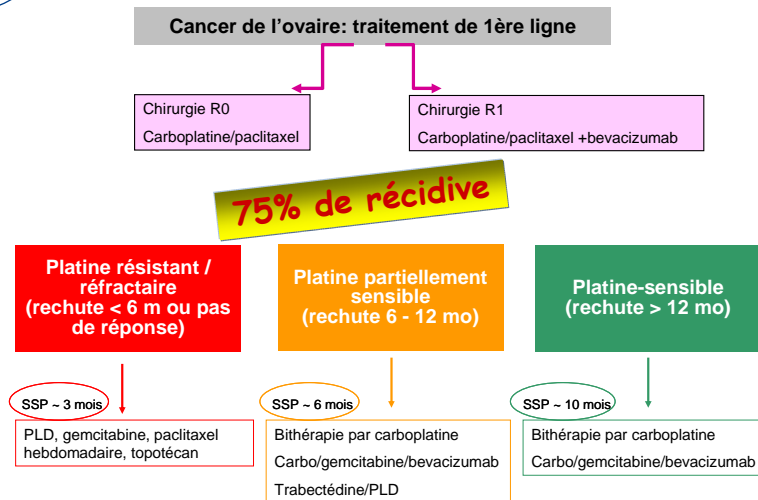
Histologie:

- Sous type
- Grade



17 mai 2013

Etat actuel des cancers de l'ovaire



17 mai 2013

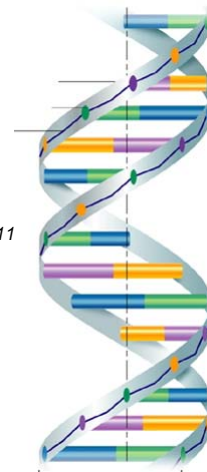
Vers une meilleure caractérisation...

Projet du Cancer Genome Atlas

→ analyses génétiques des cancers de l'ovaire sévères de haut grade

The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2011

- Séquençage de l'exome complet
 - sur 316 échantillons
 - identifier des anomalies génétiques
 - identifier de potentielles cibles thérapeutiques
- Analyse expression mRNA, miRNA, nombre de copies d'ADN, méthylation des promoteurs



17 mai 2013

Analyses des mutations HGS

- 19356 mutations somatiques (environ 61/tumeur)
- Mutations les plus significatives
 - P53 : mutée dans 303 des 316 échantillons tumoraux
 - BRCA1 et BRCA2 :
 - mutations germinales dans 9% et 8% respectivement
 - mutations somatiques additionnelles dans 3% des cas.
 - RB1
 - NF1
 - FAT3
 - CSMD3
 - GABRA6
 - CDK12

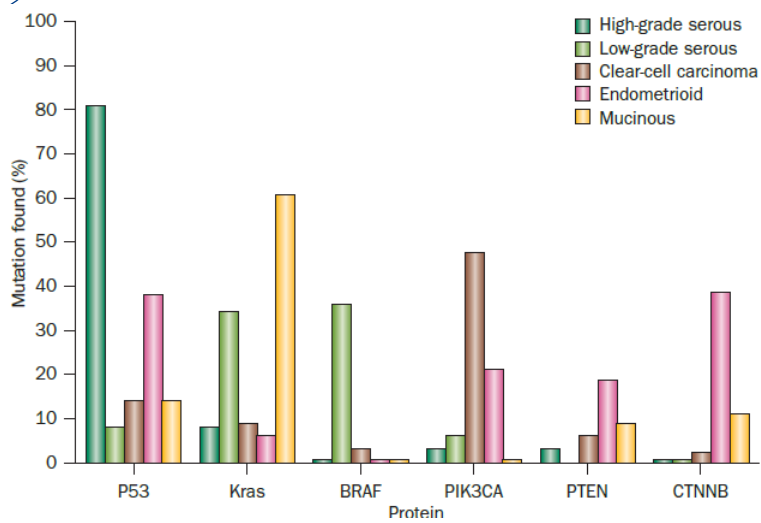
Significantly mutated genes in HGS-OvCa

Gene	Number of Validated Mutations	Unvalidated	
TP53	302	294	8
BRCA1	11	10	1
CSMD3	19	19	0
NF1	13	13	0
CDK12	9	9	0
FAT3	19	18	1
GABRA6	6	6	0
BRCA2	10	10	0
RB1	6	6	0

The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2011

17 mai 2013

Analyses des mutations HGS versus autres sous types histo



Coleman RL, Nat Rev Clin Oncol 2013

17 mai 2013

Analyse du nombre de copies

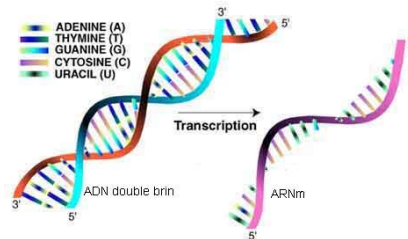


- **Etude des aberrations de régions de chromosomes**
 - 8 gains de régions récurrentes
 - 22 pertes de régions récurrentes
 - 5 gains et 18 pertes sont retrouvés dans 50% des tumeurs
- **Amplifications focales les plus fréquentes: (> 20%)**
 - CCNE1 (cycline E – Onc)
 - MYC (Onc)
 - MECOM (EV11 facteur de transcription – Onc)
- **Autres amplifications focales:**
 - ZMYND8 (facteur transcription)
 - IRF2BP2 (cible p53).....
- **Délétions focales:**
 - PTEN
 - RB1

The Cancer Genome Atlas Research Network , Nature 2011

17 mai 2013

Expression génique: ARNm

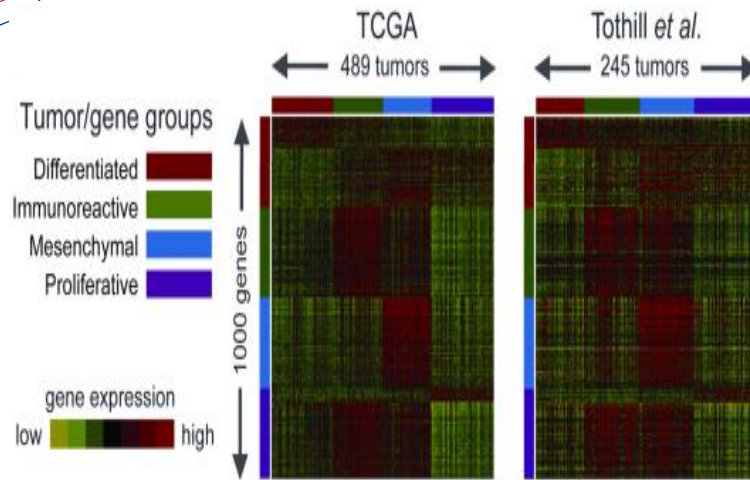


- **4 sous types identifiés:**
 - **Immunoréactif**
 - expression CXCL11 CXCL10 CXCR3
 - **Prolifératif**
 - expression forte HMGA2 SOX11 (FT)
 - marqueurs proliférations MCM2 et PCNA
 - diminution expression marqueurs ovariens (MUC1, MUC16)
 - **Différencié**
 - expression forte MUC1 MUC16
 - **Mésenchymateux**
 - expression forte HOX, FAP et ANGPTL2 et 1 (augmentation composant stroma)

The Cancer Genome Atlas Research Network , Nature 2011

17 mai 2013

Expression génique: ARNm



Tohill R, *Clinical cancer research* 2008

The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2011

17 mai 2013

Méthylation de l'ADN

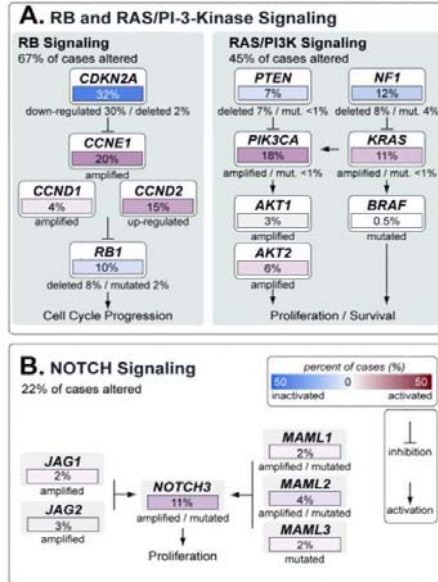
- ➊ Méthylation ADN → « silence » épigénétique
- ➋ 168 gènes « en silence »
 - AMT, CCL21, SPARCL1 (retrouvé dans autres tumeurs ++)
 - BRCA1 hyperméthylé dans $56/489 = 11.5\%$

The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2011

17 mai 2013

Altérations des voies de signalisation

- 67% altération voie RB1
- 45% altération voie PI3K
- 23% altération voie notch

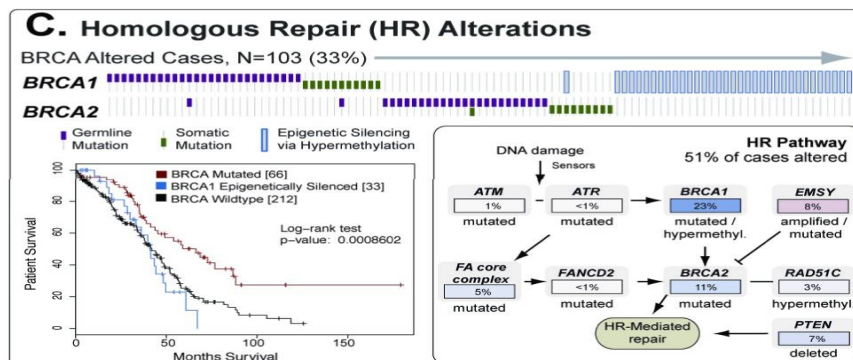


The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2011

17 mai 2013

Altérations des voies de signalisation

- ~ 50% altération voie BRCA

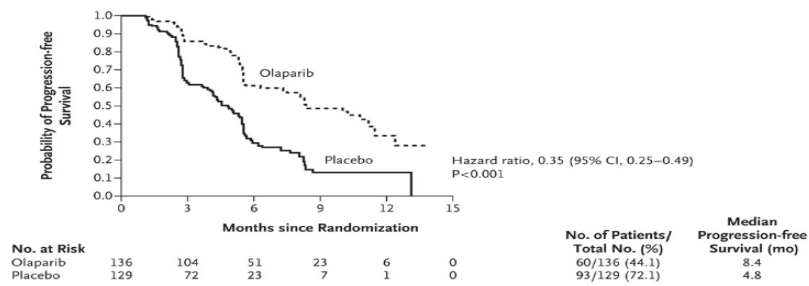


The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2011

17 mai 2013

Altérations voie BRCA et anti-PARP

- HGS
- Récidive platine sensible
- Maintenance
- Bénéfice SSP / pas SG

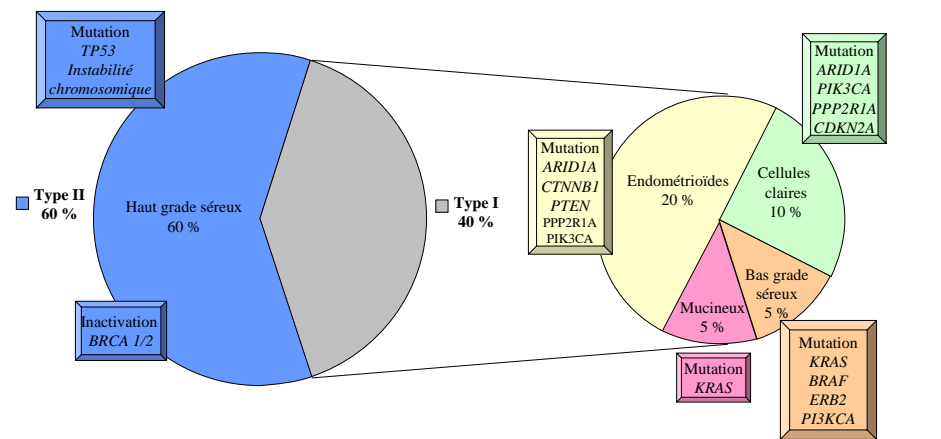


Lederman J, NEJM 2012

17 mai 2013

Bilan: CancerS de l'ovaire

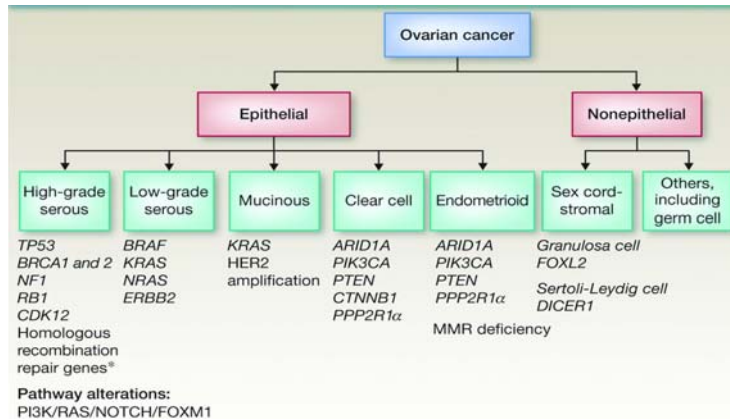
- Démembrement des cancers de l'ovaire
- Meilleure définition de la maladie



17 mai 2013

Implication clinique ???

- Individualisation thérapeutique
- Thérapie ciblée
- Design des essais



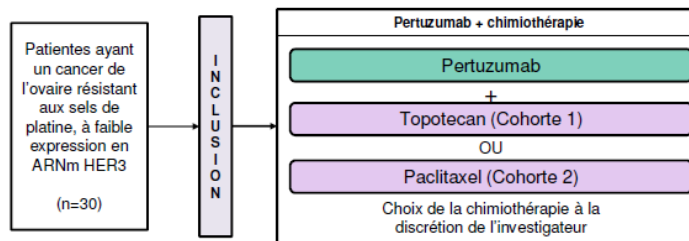
Banerjee S, *Clinical cancer research* 2013

17 mai 2013

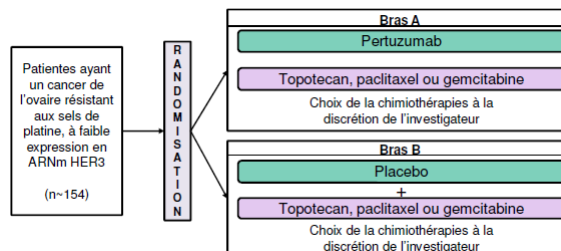
Essais en cours – Récidive résistante

PENELOPE

Partie 1: Evaluation tolérance Pertuzumab



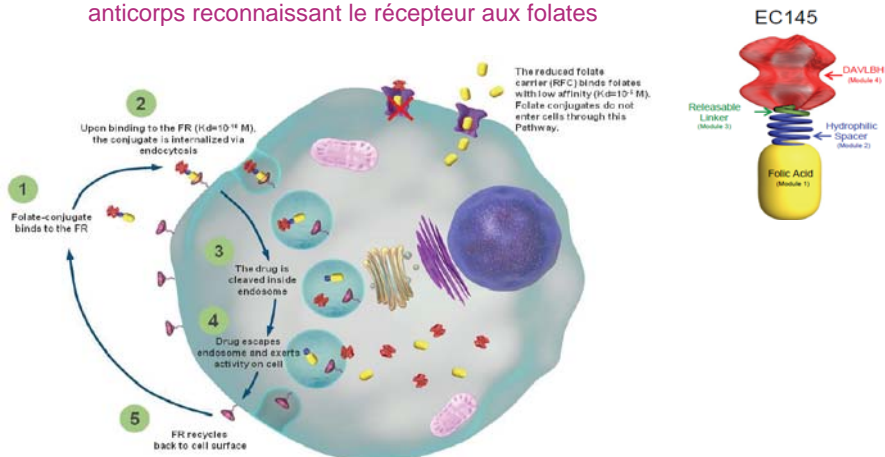
Partie 2: Evaluation efficacité Pertuzumab



17 mai 2013

Autres cibles: les récepteurs aux folates

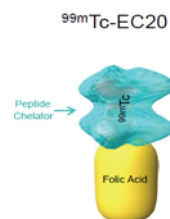
- Sur-expression du Rc par ~ 90% des cellules tumorales ovariennes
- EC145: conjugué couplant un analogue de la vinblastine associé à anticorps reconnaissant le récepteur aux folates



17 mai 2013

Autres cibles: les récepteurs aux folates

- Analyse intermédiaire phase II randomisée comparant EC145 et PLD *versus* PLD seule:
 - augmentation de 2 fois la SSP chez les patientes platine résistantes.
- Bénéfice clinique en faveur du sous groupe de patientes ayant une forte expression du récepteur aux folates
 - évaluée au PET-scanner par un traceur au technécium marqué pour le folate, l'Étarfolatide (^{99m}Tc -EC20)

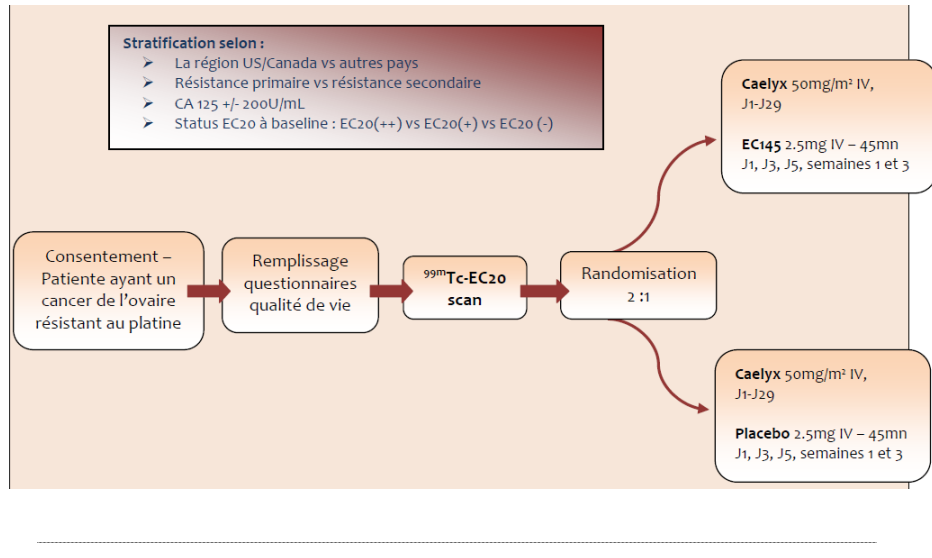


poster 3622 AACR 2012

17 mai 2013

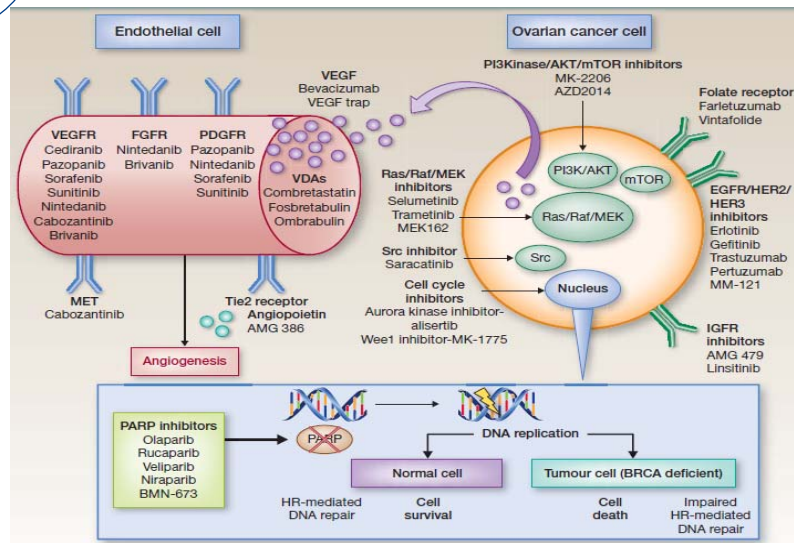
Essais – Récidive résistante

PROCEED



17 mai 2013

Biologie tumorale: guide thérapeutique



Banerjee S, Clinical cancer research 2013