

Prise en charge des cancers de l'ovaire et de l'endomètre en 2025 : pourquoi ne pouvons-nous plus nous passer de biologie moléculaire?

Dr Marie BEGUINOT,
service d'oncologie médicale,
Hospices Civils de Lyon,
Groupement Hospitalier Est



Liens d'intérêt

Recherches cliniques : Novartis, Menarini

Advisory Boards : Novartis, GSK, AstraZeneca, Daïchi-Sanko, MSD, Menarini

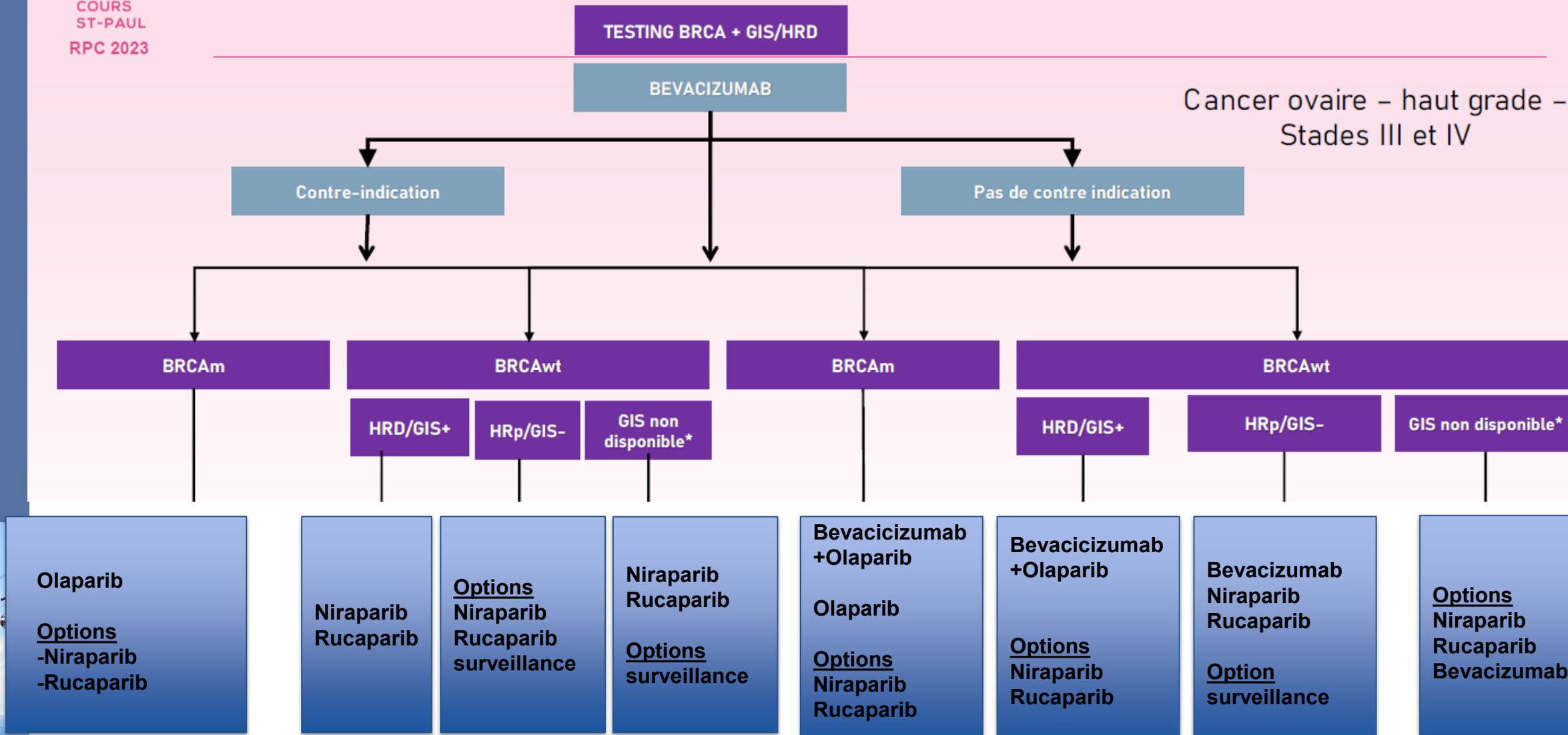
Cours, formations : AstraZeneca, Pfizer, Gilead, Novartis, MSD

Partie I : prise en charge des cancers de l'ovaire de haut grade stade III/IV en 2025





Algorithme de choix thérapeutique en **2025**



Monk BJ et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). J Clin Oncol. 2022 Dec

Ray-Coquard I et al. PAOLA-1/ENGOT-ov25 investigators. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ann Oncol. 2023 Aug

Monk BJ et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Ann Oncol. 2024 Nov.

DiSilvestro P et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan

Tewari KS et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2019 Sep

Perren TJ et al. ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011 Dec

Testing BRCA/HRD (GIS) sur les prélèvements tumoraux → que nous disent les recommandations?

- prescription **dès le diagnostic** → demande en urgence qui conditionne la stratégie de prise en charge
- tous types de prélèvements : trompe, ovaire, péritoine.... → **PAS d'hétérogénéité** pour BRCA
- nécessite d'informer le patient sur la réalisation de l'analyse moléculaire BRCA **car ¾ des variants délétères BRCA correspondent à une mutation constitutionnelle** → enjeu **ONCOGENETIQUE FAMILIAL** → TRACER cette information
- **rendu des résultats au patient par le clinicien**
- (collaboration chirurgien/oncologue médical)
- -plusieurs **technique validée** pour obtenir le statut HR, délai un peu plus long que BRCA som

HRD : Homologous recombination deficiency
GIS : genomic instability score

Pennington KP 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 Feb

VALIDATION TECHNIQUE ET CLINIQUE – ECHANTILLON ESSAI ENGOT PAOLA1

| Approche | Approche | Disponibilité | Commercial Académique | Comparaison clinique | Utilisation |
|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| sWG S V2 | sWG S Algorithme | France Via Curie | Académique | cohorte ENG OT- PAOLA1 | Favorable Communication Article |
| GiScar | Panel de gènes Algorithme | France Via Centre Baclesse | Académique | cohorte ENG OT- PAOLA1 | Favorable Communication Article |
| SOPHIA DDM HRD solution | sWG S Panel de gènes Algorithme | France | Commercial | cohorte ENG OT- PAOLA1 | Favorable Communication Article |
| Thermofisher OncoScan | SNP-array Algorithme | France | Commercial | cohorte ENG OT- PAOLA1 | Favorable Communication Article |
| Myriad Mychoice | Panel de gènes Algorithme | Etats-Unis France – Hub à Dijon | Commercial | cohorte ENG OT- PAOLA1 | Favorable Communication Article |
| SeqOne | sWG S Panel de gènes Algorithme | France | Commercial | cohorte ENG OT- PAOLA1 | Favorable Communication Article |

Recommandations pour la Pratique Clinique 2023 – St Paul RPC 2023

Quand faut-il proposer une consultation oncogénétique en parallèle?

Orientation vers une consultation d'oncogénétique :

1. Pour tous les carcinomes tubo ovariens et péritonéaux <70 ans ou cancer de l'ovaire quelque soit l'âge si antécédents personnels et/ou familiaux cancers du spectre HBOC et quelque soit le résultat de l'analyse tumorale
2. Si résultat tumoral positif déjà disponible:
Si variant pathogénique ou probablement pathogénique (classe 4 et 5 ACMG) détecté
A discuter si variant 3 ACMG « d'intérêt » (par exemple variant inclut dans le protocole COVAR (réseau GGC))

Panel HBOC: BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, PTEN, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, TP53

| Classe | Description |
|--------|-----------------------------------|
| 5 | Pathogène |
| 4 | Probablement pathogène |
| 3 | Variant de signification inconnue |
| 2 | Probablement non pathogène |
| 1 | Non pathogène |

Version validée 30/11/2023
PRA-GYN-231130VAIRE

Impact en pratique clinique : le cas de Mme T (1)

ATCD médicaux : diabète insulino-réquant, HTA, dyslipidémie

Antécédents chirurgicaux : ligature des trompes.

Antécédents gynéco-obstétricaux : G3 P3, ménopause

Pas de consommation de tabac pas de consommation d'alcool.

HDLM :

-découverte fortuite de masse annexielle gauche

-Ca 125 172

-Prise en charge chirurgicale première CCO le 27/03/2024 (après coelio le 06/03) : PCI à 3, ***adénocarcinome séreux de haut grade d'origine tubo-ovarienne droite stade III***

validation du compte-rendu le 09/04 → prescription analyse moléculaire d'emblée

Résultat le 25/04/2024 :

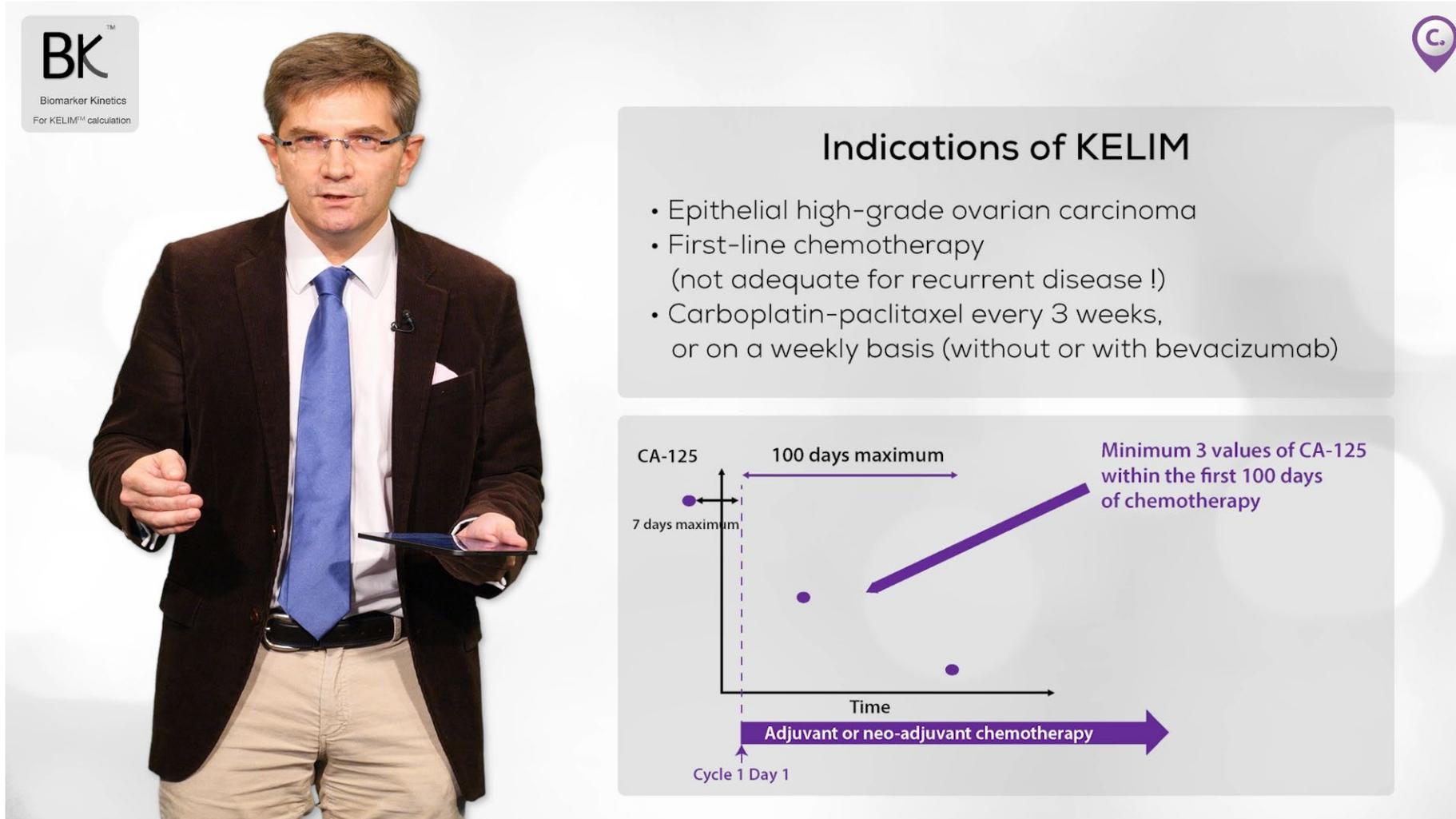
Présence d'un variant délétère de **BRCA2** pouvant être utilisé pour prescrire un inhibiteur de **PARP**, dans le cadre d'une **AMM** dans cette indication. Au regard de la richesse tumorale et de la **VAF** de ce variant, une consultation en oncogénétique peut être discutée.

Impact en pratique clinique : le cas de Mme T (2)

- Chimiothérapie adjuvante **6 cycles de PACLITAXEL/CARBOPLATINE J1=J21**
- Score de KELIM à 1
- Embolie pulmonaire post-op décoagulée
- **Neuropathie** (contexte de diabète insulinoréquerant+++)
- Consultation d'oncogénétique confirmant **une mutation délétère du gène BRCA2 (résultats filière urgente < 2 mois)**
- **Coronaropathie** mise en évidence pendant la chimiothérapie
- Choix d'une **maintenance par OLAPARIB monothérapie (SOLO-1)**

Au-delà de la biologie moléculaire → place de la chimiosensibilité?

<https://www.biomarker-kinetics.org/CA-125>



BK™
Biomarker Kinetics
For KELIM™ calculation

Indications of KELIM

- Epithelial high-grade ovarian carcinoma
- First-line chemotherapy
(not adequate for recurrent disease !)
- Carboplatin-paclitaxel every 3 weeks,
or on a weekly basis (without or with bevacizumab)

CA-125

100 days maximum

7 days maximum

Minimum 3 values of CA-125 within the first 100 days of chemotherapy

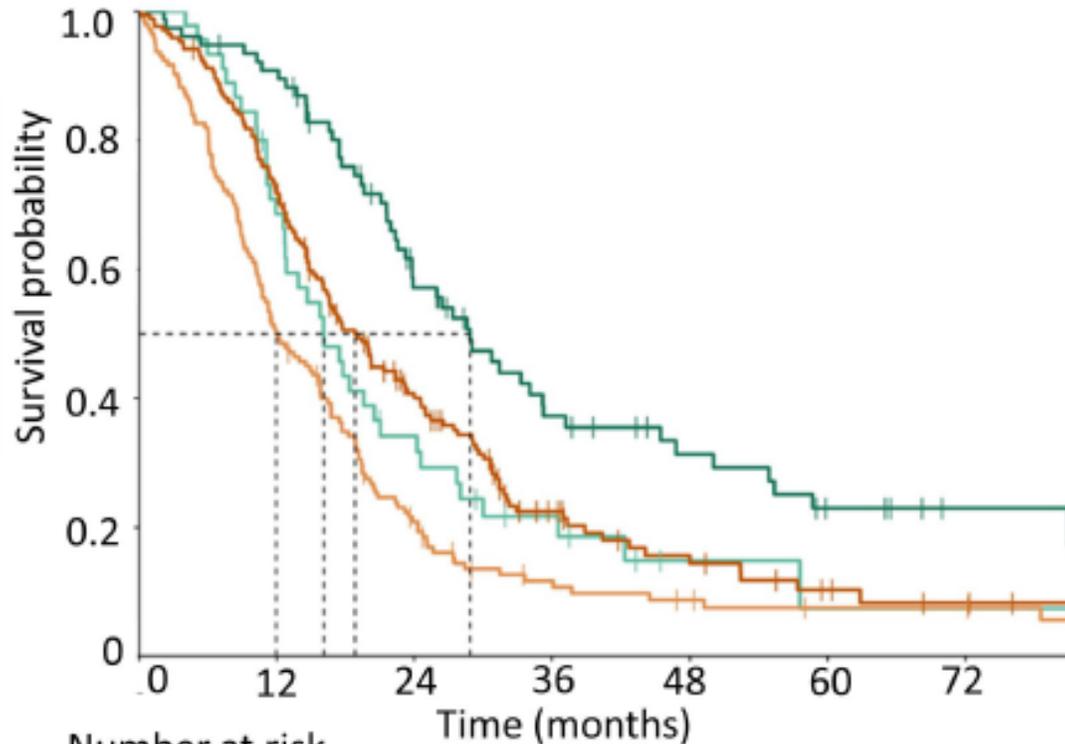
Time

Adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy

Cycle 1 Day 1

Au-delà de la biologie moléculaire → place de la chimiosensibilité?

PFS ACCORDING TO KELIM AND BRCA STATUS



| | | <u>Median PFS</u> | |
|----------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| <u>BRCA WT</u> | | | |
| + | Favorable KELIM | 18.8 mo | HR = 1.6 ; p<0.001 |
| + | Unfavorable KELIM | 12.0 mo | |
| <u>BRCAm</u> | | | |
| + | Favorable KELIM | 28.8 mo | HR = 2 ; p=0.001 |
| + | Unfavorable KELIM | 16.1 mo | |

Number at risk

| | | | | | | |
|-----|-----|----|----|----|---|---|
| 45 | 30 | 14 | 7 | 2 | 1 | 1 |
| 77 | 69 | 38 | 22 | 15 | 9 | 4 |
| 144 | 71 | 27 | 12 | 8 | 5 | 5 |
| 171 | 122 | 57 | 23 | 13 | 6 | 3 |

596P CA125 longitudinal decline kinetic is complementary to BRCA testing in first-line high grade serous ovarian carcinoma (HGSOC) patients (pts)

Becker, O. et al.

Annals of Oncology, Volume 33, S819

Partie II : Prise en charge des cancers de l'endomètre en 2025



Classification FIGO 2023 :

➤ Critères pathologiques

➤ Critères anatomiques

| |
|---|
| I : utérus +/- ovaire |
| IA : <50% myomètre, de bon pronostic (endométriïde de bas grade, sans embole ou focal (LVSI < 5), ou de bon pronostic) |
| IA1 : intra-muqueux d'histologie non agressive IA2 : <50% myomètre, LVSI < 5 IA3 : atteinte ovarienne unilatérale sans rupture capsulaire |
| IB : >50% myomètre (LVSI < 5) |
| IC : histologie agressive (non endométriïde ou haut grade), intra-muqueux |
| II : stroma cervical /ou histologie agressive avec atteinte du myomètre /ou emboles |
| IIA : stroma cervical (non agressif) IIB : emboles (non agressif) IIC : agressif infiltrant le myomètre |
| III : envahissement locorégional |
| IIIA : séreuse utérine et/ou annexes |
| IIIA1 : annexe (autre que IA3) IIIA2 : séreuse utérine |
| IIIB : vagin, paramètre ou péritoine pelvien |
| IIIB1 : vagin ou paramètre IIIB2 : péritoine pelvien |
| IIIC : N+ |
| IIIC1 : N+ pelvien (IIIC1i microméta ; IIIC1ii : macrométa) IIIC2 : N+ lomboaortique (IIIC2i : microméta ; IIIC2ii : macrométa) |
| IV : muqueuse intestinale ou vésicale / ou métastase à distance |
| IVA : muqueuse intestinale ou vésicale IVB : péritoine extra-pelvien IVC : métastase à distance |

Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynecol Obstet. 2023

Classification FIGO 2023 : ajout de la biologie moléculaire

TABLE 2 FIGO endometrial cancer stage with molecular classification.^a

| Stage designation | Molecular findings in patients with early endometrial cancer (Stages I and II after surgical staging) |
|-----------------------------|--|
| Stage IA _{pOLEmut} | POLEmut endometrial carcinoma, confined to the uterine corpus or with cervical extension, regardless of the degree of LVSI or histological type |
| Stage IIC _{p53abn} | p53abn endometrial carcinoma confined to the uterine corpus with any myometrial invasion, with or without cervical invasion, and regardless of the degree of LVSI or histological type |

Possible en immunohistochimie : **p53, statut MMR**

LES RÉFÉRENTIELS

Version validée 30/06/2022
PRA-GYN-2206ENDOM

Annexe 3 - Etudes immuno-histochimiques pour qui et quand?

- Dès le diagnostic primaire sur matériel de curetage (pré analytique optimale)
 - Récepteurs aux oestrogènes (à visée thérapeutique et diagnostique)
 - Les 4 protéines MMR (classification moléculaire, Lynch, ImmunoTTT)
 - P53 (classification moléculaire et à visée diagnostique)

Protéines MMR Immunohistochimie:

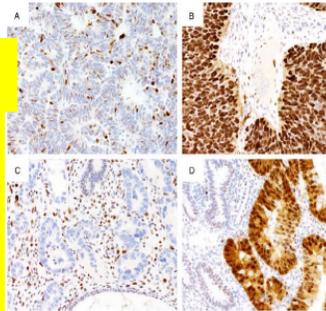
- Perte d'expression d'une ou plusieurs protéines = MMR-déficient (cs oncogénétique pour ESGO, confirmation par Bio mol MSI pour INCa)
- Expression conservée des 4 protéines = MMR-proficient
- Perte MLH1/PMS2 = recherche hyperméthylation du promoteur MLH1
 - si hyperméthylé : sporadique
 - si non hyperméthylé : cs oncogénétique
- Expression immunohistochimique hétérogène ou ambiguë : biologie moléculaire à la recherche de MSI

Kobel et al
Int J GP 2018, 38

**P53 profil
d'expression :**

A : sauvage ou normal

B, C, D : Muté ou anormal



Biologie moléculaire indispensable :

- recherche mutation POLE
- **Expression ambiguë/hétérogène** des protéines MMR en immunohistochimie

**Consultation
oncogénétique/syndrome de
LYNCH**

Intérêt pronostic

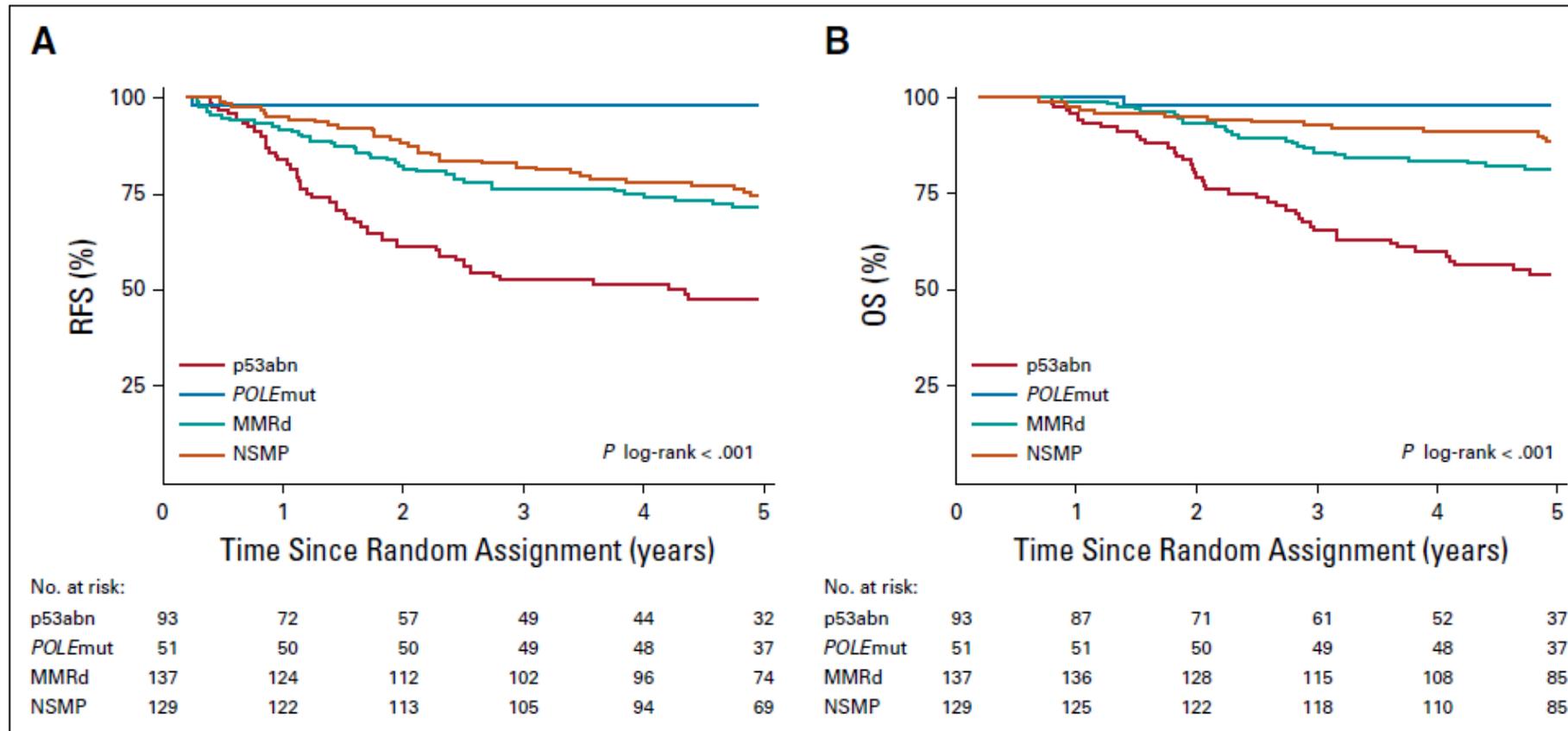


FIG 2. Kaplan-Meier survival curves for 5-year (A) recurrence-free survival (RFS) for patients with p53abn endometrial cancer (EC; 48.0%), POLEmut EC (98.0%), MMRd (71.7%), or NSMP EC (74.4%), and (B) overall survival (OS) in patients with p53abn EC (54.0%), POLEmut EC (98.0%), MMRd (81.3%), or NSMP EC (88.5%). MMRd, MMR-deficient; NSMP, no specific molecular profile; p53abn, p53-abnormal; POLEmut, POLE-ultramutated.

Intérêt thérapeutique au stade I-II

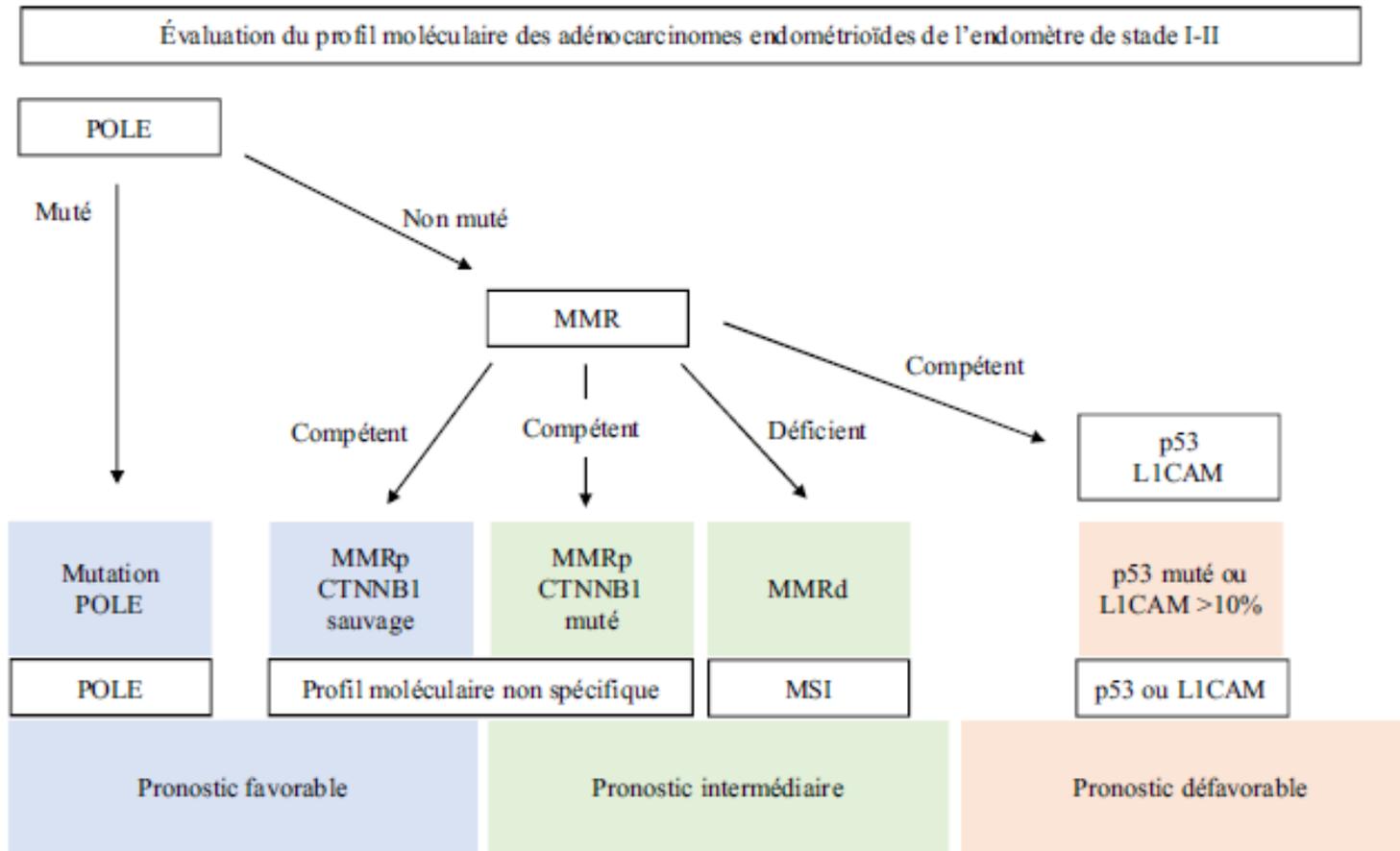


Figure 1. Interprétation des données issues de la classification moléculaire. POLE : *polymerase epsilon*; MMR : *mismatch repair*; MMRp : *mismatch repair proficient*; MMRd : *mismatch repair déficient*; CTNNB1 : *catenin beta 1*; LICAM : *L1 cell adhesion molecule*.
 Interpretation of molecular classification data.

Espenel Set al. [Molecular-integrated risk profile: An opportunity for therapeutic de-escalation in intermediate and high-intermediate risk endometrial cancer]. *Cancer Radiother.* 2022 Oct

Désescalade si POLE muté

Tableau 1

Proposition de prise en charge en fonction des groupes pronostiques établis par les recommandations ESGO ESMO ESP 2021.
Proposed care according to the prognostic groups established by the ESGO ESMO ESP 2021 recommendations.

| Risque postopératoire | Classification moléculaire non disponible | Classification moléculaire disponible | Prise en charge (hors essais) Surveillance |
|------------------------|--|--|--|
| Bas | Stade IA : adénocarcinome endométrioïde de bas grade avec ELV absents ou focaux | Stade I-II : adénocarcinome endométrioïde avec mutation POLE, sans maladie résiduelle Stade IA: MMRd/NSMP adénocarcinome endométrioïde de bas grade avec ELV absents ou focaux | Surveillance |
| Intermédiaire | Stade IB : adénocarcinome endométrioïde de bas grade avec ELV absents ou focaux Stade IA : adénocarcinome endométrioïde de haut grade avec ELV absents ou focaux Stade IA : non-endométrioïde sans infiltration myométriale | Stade IB : MMRd/NSMP adénocarcinome endométrioïde de bas grade avec ELV absents ou focaux Stade IA : MMRd/NSMP adénocarcinome endométrioïde de haut grade avec ELV absents ou focaux Stade IA : p53abn et/ou non-endométrioïde (séreux, cellules claires, indifférencié, carcinosarcome, mixte), sans infiltration myométriale | Curiethérapie Option : surveillance (< 60 ans ou tumeurs intra muqueuses strictes) |
| Intermédiaire-élevé | Stade I : adénocarcinome endométrioïde avec ELV substantiels (indépendamment du grade et de la profondeur d'invasion) Stade IB : adénocarcinome endométrioïde de haut grade (indépendamment des ELV) Stade II : adénocarcinome endométrioïde | Stade I : MMRd/NSMP, adénocarcinome endométrioïde avec ELV substantiels (indépendamment du grade et de la profondeur d'invasion) Stade IB : MMRd/NSMP, adénocarcinome endométrioïde de haut grade (indépendamment des ELV) Stade II : MMRd/NSMP, adénocarcinome endométrioïde | pN0 : Curiethérapie Options : Radiothérapie si ELV substantiels et/ou stade II Chimiothérapie si ELV substantiels et/ou haut grade cN0/pNx : Radiothérapie externe Options : Curiethérapie exclusive si stade II et bas grade, ou haut grade sans embole Chimiothérapie si ELV substantiels et/ou haut grade Radiochimiothérapie séquentielle et/ou concomitante (PORTEC III) + curiethérapie si atteinte du col utérin, du vagin, des paramètres, des marges de résection |
| Haut | Stade III-IVA : adénocarcinome endométrioïde sans maladie résiduelle Stade I-IVA : non-endométrioïde avec invasion du myomètre sans maladie résiduelle | Stade III-IVA : MMRd/NSMP, adénocarcinome endométrioïde sans maladie résiduelle Stades I-IVA : p53abn avec invasion du myomètre sans maladie résiduelle Stade I-IVA : MMRd/NSMP non-endométrioïde avec invasion du myomètre sans maladie résiduelle | Radiochimiothérapie séquentielle et/ou concomitante (PORTEC III) + curiethérapie si atteinte du col utérin, du vagin, des paramètres, des marges de résection |
| Avancé ou métastatique | Stade III-IVA avec maladie résiduelle Stade IVB | Stade III-IVA : avec maladie résiduelle, indépendamment du profil moléculaire Stade IVB : indépendamment du profil moléculaire | Discussion au cas par cas |

Adapté des recommandations de l'European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) et l'European Society of Pathology (ESP) de 2021. ELV : embolies lymphovasculaires ; POLE : polymérase epsilon ; MMRd : *mismatch repair deficient* ; NSMP : profil moléculaire non spécifique ; PORTEC : Post opérative radiothérapie pour le cancer de l'endomètre.

Espenel Set al. [Molecular-integrated risk profile: An opportunity for therapeutic de-escalation in intermediate and high-intermediate risk endometrial cancer]. Cancer Radiother. 2022 Oct

Et demain au stade localisé

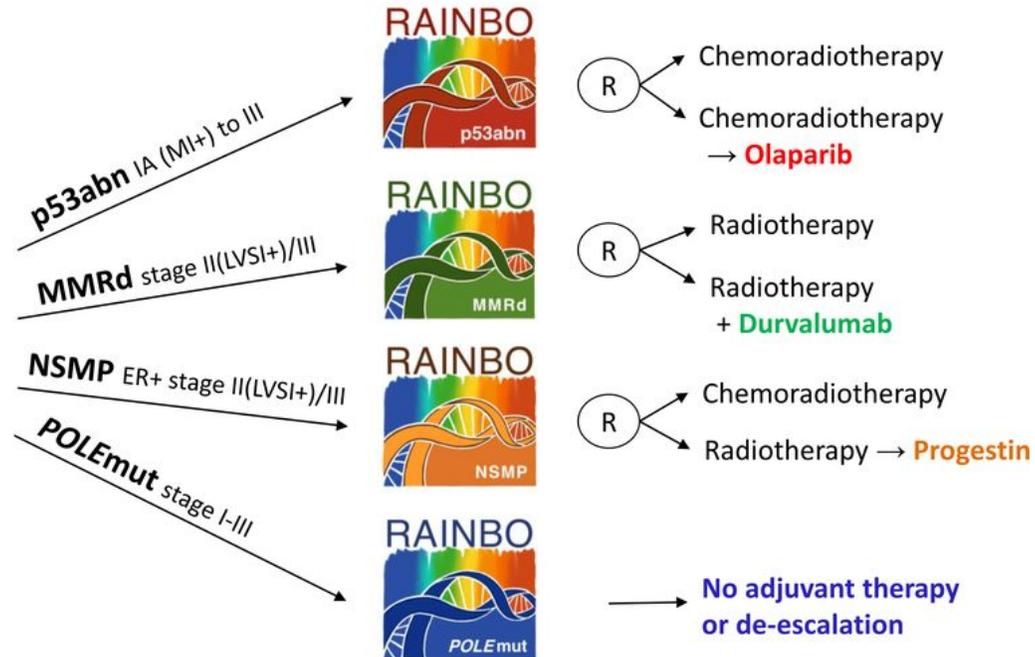


Completely resected
endometrial cancer

Eligible histotypes:
endometrioid,
serous,
clear cell,
un/dedifferentiated,
mixed and
carcinosarcoma



Molecular
Classification



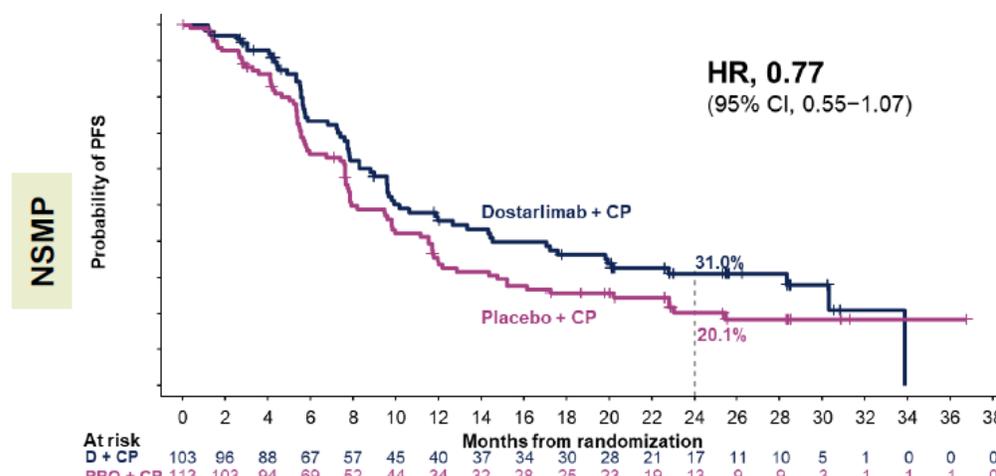
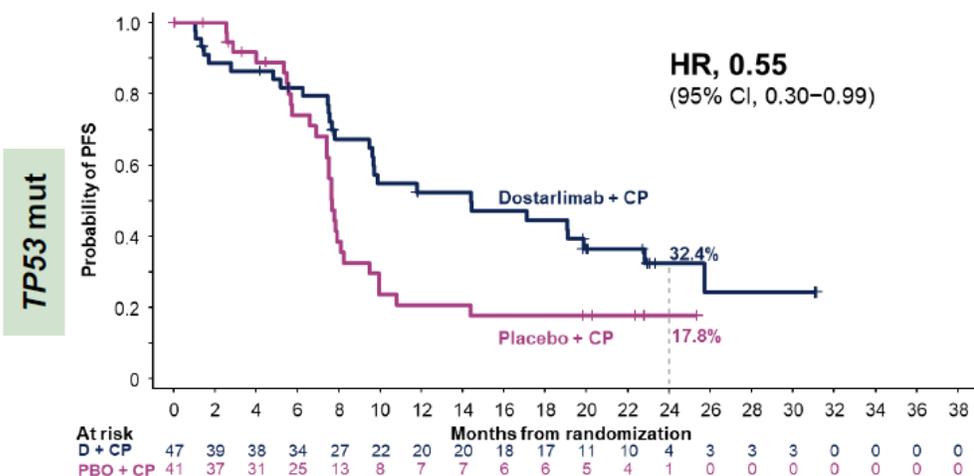
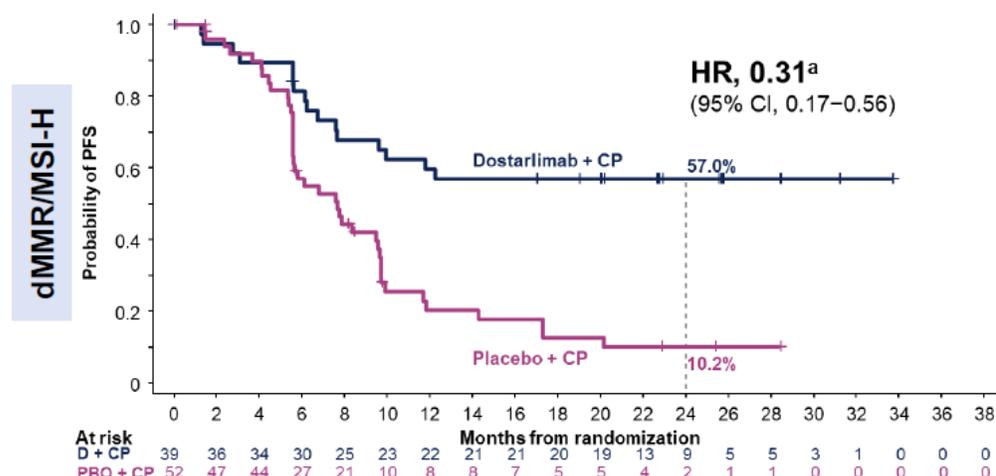
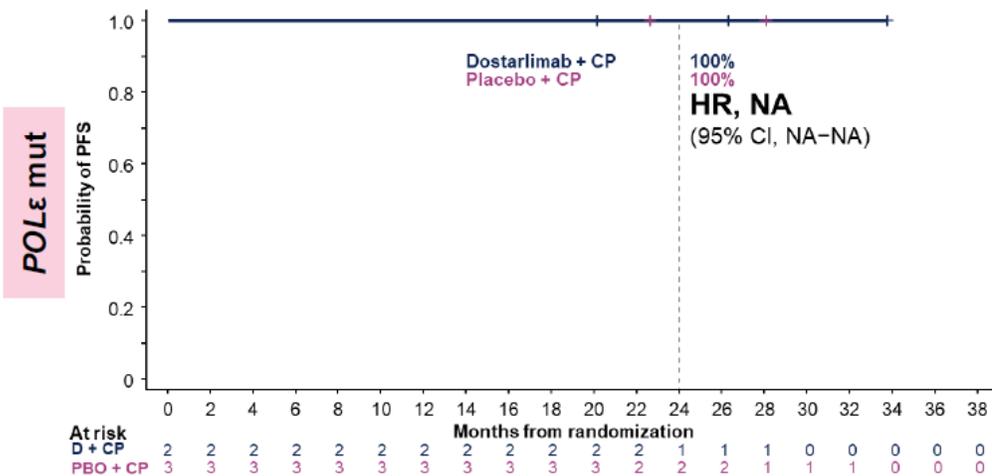
Abréviations : ER, récepteurs aux œstrogènes ; LVSI, présence d'embolies lymphovasculaires ; MMRd, déficit en protéines de réparation des mésappariements de l'ADN ; NSMP, sous-type moléculaire non spécifique ; p53abn, altération de p53 ; POLEmut, Mutation de *POLE*; R, randomisation

Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer*. janv 2023

Intérêt thérapeutique au stade métastatique en routine?

PFS according to molecular subgroup

Based on 400/494 patients with known molecular classification per whole exome sequencing



Mirza MR, et al. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, October 20-24, 2023; Madrid, Spain; Presentation #740MO.

SPECIAL ARTICLE

ESMO Recommendations on clinical reporting of genomic test results for solid cancers

J. van de Haar^{1,†}, P. Roepman^{2,†}, F. Andre^{3,4,5}, J. Balmaña⁶, E. Castro⁷, D. Chakravarty⁸, G. Curigliano^{9,10}, A. M. Czarnecka^{11,12}, R. Dienstmann^{6,13,14}, P. Horak^{15,16}, A. Italiano^{17,18,19}, C. Marchiò^{20,21}, K. Monkhorst²², C. C. Pritchard²³, B. Reardon^{24,25}, H. E. G. Russnes^{26,27}, B. Sirohi²⁸, A. Sosinsky²⁹, T. Spanic³⁰, C. Turnbull^{31,32}, E. Van Allen^{24,25,33}, C. B. Westphalen^{34,35}, D. Tamborero^{36,†} & J. Mateo^{6,†}

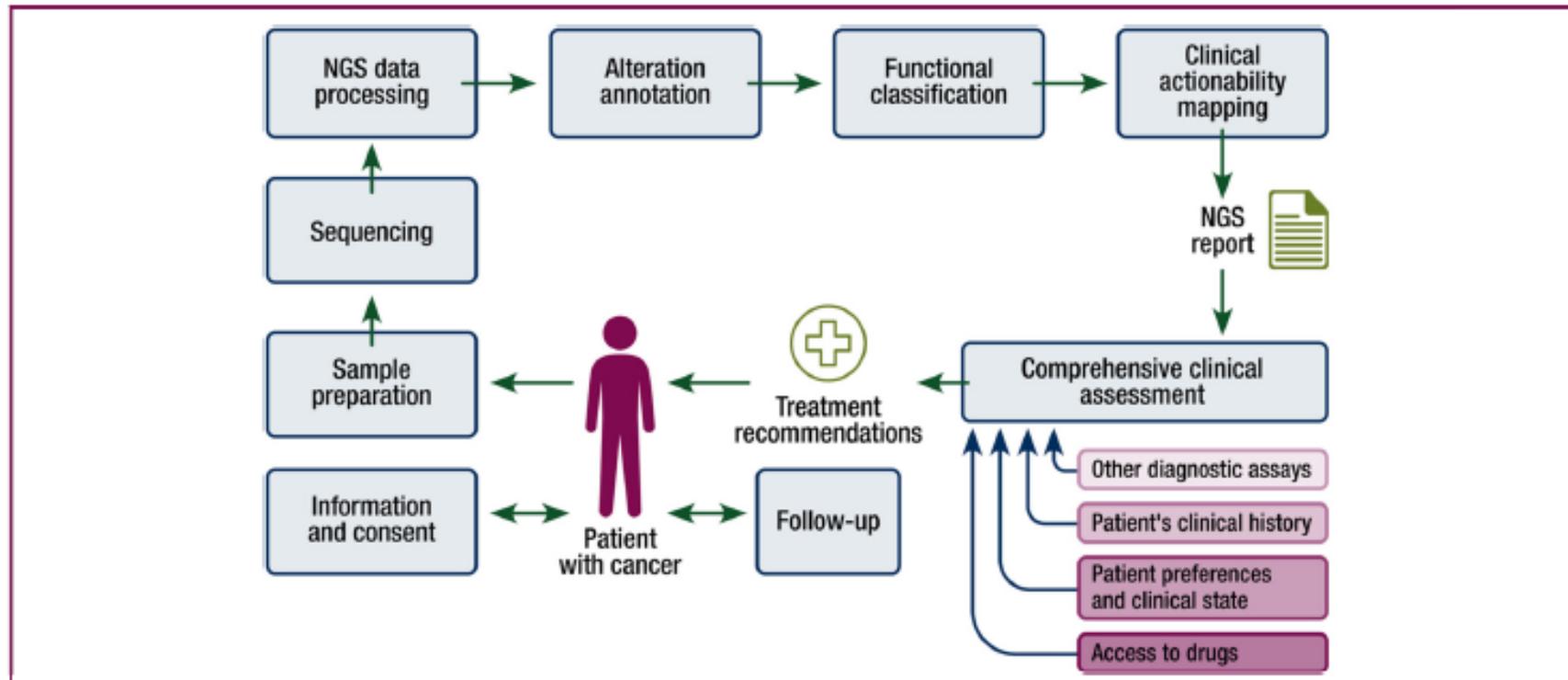


Figure 1. Steps enabling clinical decision making based on NGS data. NGS, next-generation sequencing.

Biomarkers clinical evidence

Patient ID: 529893
Tissue ID: T25-17898
Report date: 1-Feb-2024

Clinical actionability annotation

| Gene/Biomarker | Alteration | Match level | Treatment type/ drug | ESCAT | Source |
|----------------|---------------------------|--------------|--|-------|---------|
| <i>ALK</i> | <i>ALK-EML4 fusion</i> | fusion | Alectinib, Lorlatinib, Crizotinib, Ceritinib, Brigatinib | I | CKB-JAX |
| <i>ALK</i> | <i>ALK-EML4 fusion</i> | fusion | Alectinib, Lorlatinib, Crizotinib, Ceritinib, Brigatinib | I | OncKB |
| <i>BRCA1</i> | p.Ala1708Glu, p.Gln1756fs | inactivation | Olaparib, Talazoparib, Niraparib | III | CKB-JAX |
| <i>BRCA1</i> | p.Ala1708Glu, p.Gln1756fs | inactivation | Rucaparib | III | CKB-JAX |
| <i>BRCA1</i> | p.Ala1708Glu, p.Gln1756fs | oncogenic | Olaparib, Niraparib, Rucaparib | III | OncKB |
| HRD | Positive | signature | PARP inhibitors | III | CKB-JAX |

Clinical trial biomarker matching

| Gene/Biomarker | Alteration | Match level | Trial name/number | Phase | Source |
|----------------|-------------|--------------|-------------------|-------|---------|
| <i>BRCA1</i> | p.Gln1756fs | inactivation | NCT04826341 | I/II | CKB-JAX |
| | | | NCT03845296 | II | |
| | | | NCT05700721 | II | |
| HRD | Positive | signature | NCT04826341 | I/II | CKB-JAX |
| | | | NCT05700721 | II | |

*van de Haar Jet al.
Recommendations on clinical reporting of genomic test results for solid cancers. Ann Oncol. 2024 Nov*

Conclusion/perspectives

Place de la biologie moléculaire en 2025 en pratique clinique :

- indispensable en urgence pour définir le **traitement de maintenance des cancer épithéliaux de l'ovaire de haut grade stade III/IV**
- indispensable pour **définir la prise en charge adjuvante des cancers de l'endomètre** → désescalade thérapeutique POLE muté
- Permettre de mettre en évidence des **mutations actionnables/proposer des essais cliniques** en particulier pour les maladie métastatiques

Merci pour votre attention

marie.beguinet-cornillon@chu-lyon.fr

