

# Cancers gynécologiques

## Gynecological cancers: the year 2016 in review and 2017 perspectives

T. de la Motte Rouge\*, F. Derquin\*, C. Perrin\*, V. Lavoué\*\*



T. de la Motte Rouge

L'année 2016 a été marquée par la confirmation formelle des résultats des inhibiteurs de PARP dans les cancers de l'ovaire en rechute, avec l'essai NOVA testant le niraparib (1) et l'essai SOLO-2 testant l'olaparib (2).

de la réparation par recombinaison homologue semblent également prédictives de l'efficacité des inhibiteurs de PARP (4). La possibilité d'identifier les patientes BRCA non muté pouvant bénéficier des inhibiteurs de PARP constitue un enjeu majeur pour les prochaines années.

### Cancers de l'ovaire

#### Inhibiteurs de PARP

À la suite de la démonstration d'une efficacité clinique dans une étude de phase II (Étude 19), l'olaparib a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les patientes dont la tumeur est mutée pour BRCA (3). Notons cependant que, dans cette étude, un bénéfice avec l'olaparib était également observé chez les patientes ne présentant pas de mutation BRCA, posant la question de l'intérêt d'une utilisation des inhibiteurs de PARP de manière plus large. Ainsi, d'un point de vue moléculaire, des anomalies d'autres partenaires (RAD51, BRIP1, etc.)

#### ◆ Niraparib

NOVA est le premier essai de phase III confirmant l'efficacité d'un inhibiteur de PARP, le niraparib, dans les cancers de l'ovaire en rechute et sensibles aux sels de platine (1). En tout, 553 patientes ont été incluses. Elles étaient réparties dans 2 cohortes distinctes, selon la présence ou non d'une mutation germinale BRCA (gBRCAm), puis elles étaient randomisées (2:1) entre traitement d'entretien par niraparib ou placebo après une chimiothérapie reposant sur un sel de platine. En termes de tolérance, les principales toxicités de grade 3-4 sont hématologiques (thrombopénie, anémie et neutropénie), outre la fatigue. La survie sans progression (SSP), objectif principal, est améliorée par le niraparib dans les 2 groupes :

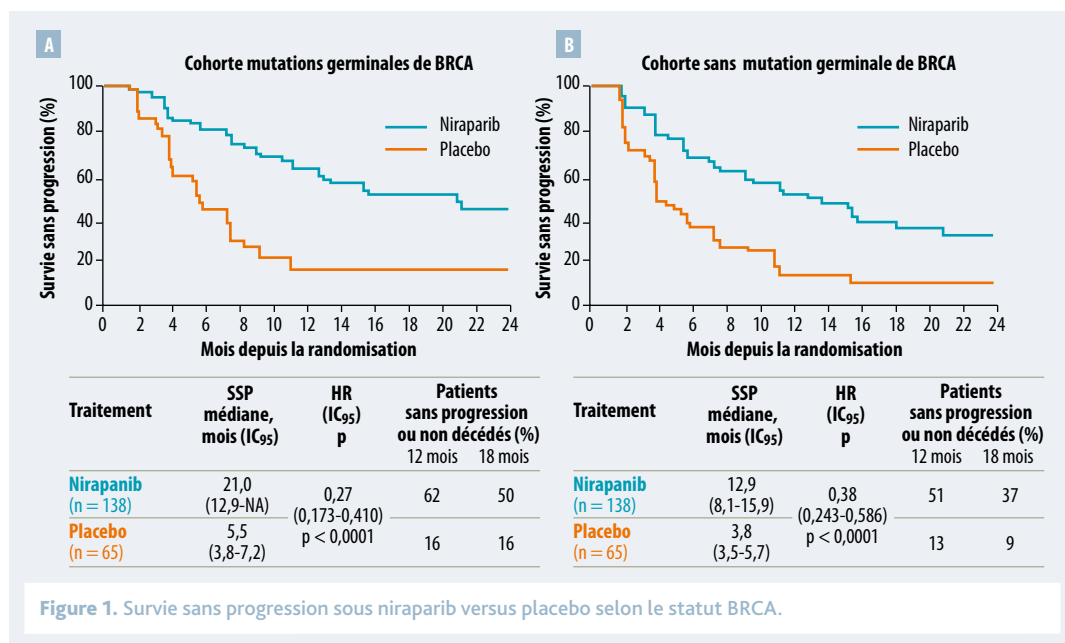


Figure 1. Survie sans progression sous niraparib versus placebo selon le statut BRCA.

\* Département d'oncologie médicale, centre Eugène-Marquis, Rennes.

\*\* Service de gynécologie obstétrique, CHU Sud, Rennes.

# Points forts<sup>++</sup>

- » Confirmation en phase III de l'efficacité du niraparib et de l'olaparib, des inhibiteurs de PARP, en traitement d'entretien après chimiothérapie pour un cancer de l'ovaire en rechute platinosensible avec mutation BRCA.
- » Les inhibiteurs de PARP dans les cancers de l'ovaire sont aussi efficaces chez des patientes dont les tumeurs ne sont pas mutées BRCA, mais il n'existe pas encore de moyen simple de les identifier.
- » Allons-nous vers la fin de la chimiothérapie intrapéritonéale ?
- » Promesse de l'immunothérapie dans les cancers du col et de l'endomètre.
- » Le déremboursement du bévacizumab dans les cancers du col avancés annonce-t-il un déclassement de la cancérologie française ?

## Mots-clés

Inhibiteur de PARP  
BRCA  
Immunothérapie  
Chimiothérapie intrapéritonéale

► cohorte mutations germinales BRCA (gBRCAm) : 21,0 versus 5,5 mois (HR = 0,27 ;  $p < 0,0001$ ) [figure 1A] ;

► cohorte non-gBRCAm : 9,3 versus 3,9 mois (HR = 0,45 ;  $p < 0,0001$ ) [figure 1B].

Ces résultats sont très superposables en termes de bénéfice à ceux de l'olaparib dans l'Étude 19. Pour tenter de sélectionner au sein de la cohorte BRCA non muté des patientes présentant un bénéfice important avec le niraparib, il a été réalisé un test génomique tumoral (myChoice®), qui comporte un séquençage des gènes BRCA au sein de la tumeur, ainsi qu'une analyse fonctionnelle de la recombinaison homologue selon 3 méthodes (LOH, TAI, LST). Ces analyses retrouvent :

► un bénéfice du niraparib en cas de mutation BRCA somatique (20,9 mois ; HR = 0,27 ;  $p = 0,0248$ ), équivalent à celui observé en cas de mutation germinale ;

► un bénéfice moindre, mais significatif (9,3 mois ; HR = 0,38 ;  $p = 0,001$ ), en cas de test montrant une déficience de la recombinaison homologue en l'absence de mutation BRCA ;

► un bénéfice d'amplitude faible (6,9 versus 3,8 mois ; HR = 0,58 ;  $p = 0,0226$ ) en cas de test ne retrouvant ni déficience de la recombinaison homologue ni mutation de BRCA.

Le test myChoice® semble donc peu discriminant pour sélectionner des patientes avec un bénéfice clinique important, sauf en cas de mutation BRCA somatique (mais qui peut être recherchée sans y recourir). La question d'une utilisation large des inhibiteurs de PARP chez les patientes en rechute platinosensible, quel que soit le statut BRCA, est de nouveau posée.

### ◆ Olaparib

Des données actualisées concernant la survie dans l'Étude 19 ont été publiées, bien qu'elles ne soient pas encore matures et que l'étude n'ait pas été conçue pour démontrer un bénéfice en survie globale (SG) [5]. Une tendance favorable est notée pour les patientes sous olaparib, notamment pour celles BRCA muté (34,9 versus 30,2 mois ; HR = 0,62 ;  $p = NS$ ). De manière intéressante, l'olaparib permet un contrôle très prolongé dans le temps chez certaines patientes : après 5,9 ans de suivi, 15 patientes (11%), dont 8 étaient BRCA muté, reçoivent encore de l'olaparib (figure 2). L'absence de mutation de BRCA chez 7 des patientes longues répondeuses interroge sur l'identification d'anomalies moléculaires prédictives, et c'est un enjeu primordial de recherche pour les prochaines années.

## Highlights

» Confirmation in phase III trials of the efficacy of PARP inhibitors niraparib and olaparib in maintenance following chemotherapy for sensitive platinum-relapsed ovarian cancer bearing BRCA mutation.

» PARP inhibitors in ovarian cancers are effective in some patients whose tumors are not BRCA mutated, but as yet there is no predictive factor to identify them.

» Are we heading towards the end of intraperitoneal chemotherapy?

» Promise of immunotherapy in cervical and endometrial cancers.

» Does the no reimbursement policy for bevacizumab in advanced cervical cancers indicate that French oncology is going towards a downgrading?

## Keywords

PARP inhibitors  
BRCA  
Immunotherapy  
Intraperitoneal chemotherapy

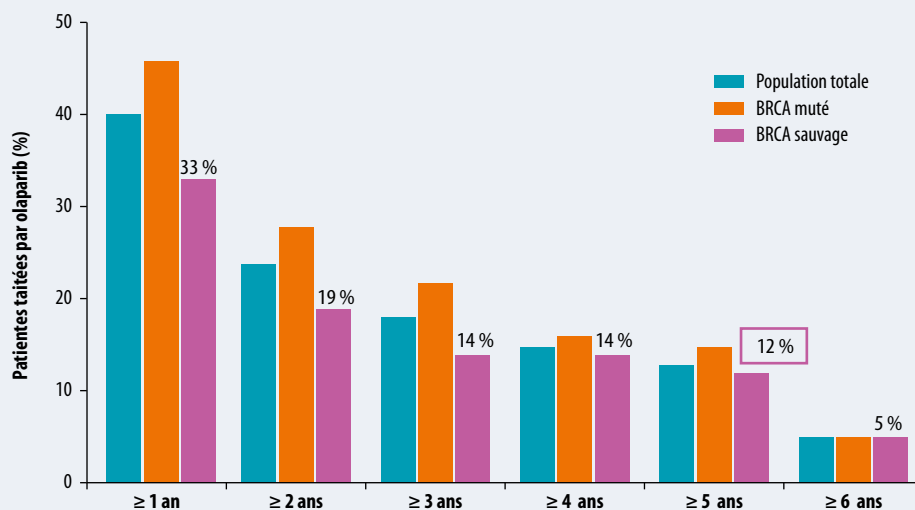


Figure 2. Résultats de l'olaparib dans l'Étude 19 avec un suivi médian de 5,9 ans : 15 patientes (11%) reçoivent encore l'olaparib (8 BRCA muté et 7 BRCA sauvage).

### Références bibliographiques

1. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al.; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.

2. Lynparza Phase III SOLO-2 trial shows significant progression-free survival benefit. [www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/lynparza-phase-iii-solo-2-trial-shows-significant-progression-free-survival-benefit-26102016.html](http://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/lynparza-phase-iii-solo-2-trial-shows-significant-progression-free-survival-benefit-26102016.html)

3. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382-92.

4. McCabe N, Turner NC, Lord CJ et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 2006;66(16):8109-15.

5. Ledermann JA, Harter P, Gourley C et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1579-89.

6. Kristeleit RS, Shapira-Frommer R, Oaknin A et al. Clinical activity of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor rucaparib in patients (pts) with high-grade ovarian carcinoma (HGOc) and a BRCA mutation (BRCAmut): analysis of pooled data from Study 10 (parts 1, 2a, and 3) and ARIEL2 (parts 1 and 2). *ESMO 2016: abstr. 856O*.

7. Sieh W, Köbel M, Longacre TA et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an ovarian tumor tissue analysis consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):853-62.

8. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol* 2017. [Epub ahead of print]



#### ◆ Rucaparib

Une analyse combinant les résultats de 2 études de phase II (Étude 10 et ARIEL2) obtenus avec le rucaparib utilisé seul d'emblée a été présentée en session orale à l'ESMO 2016 (6). Un taux de réponse de 57 % selon les critères RECIST et de 75 % selon les critères RECIST/GCIG (incluant le CA 125) est observé. La médiane de SSP est de 10 mois (IC<sub>95</sub>: 7,3-12,5). Cette analyse montre qu'une utilisation d'emblée des inhibiteurs de PARP, à la place de la chimiothérapie plutôt qu'en entretien après chimiothérapie, pourrait s'avérer intéressante pour certaines patientes et mériterait d'être étudiée, notamment en l'absence de signes cliniques de la maladie.

#### Hormonothérapie dans les cancers séreux de bas grade

Les carcinomes séreux de bas grade font partie des tumeurs rares et sont caractérisés par une expression fréquente des récepteurs hormonaux (RH) et une activation de la voie des MAP kinases (7). Une étude rétrospective (8) portant sur des patientes atteintes d'un cancer séreux de bas grade entre 1981 et 2013, traitées par chirurgie et chimiothérapie, rapporte la comparaison de 70 patientes ayant reçu une hormonothérapie à 134 n'en ayant pas reçu. Dans le groupe des patientes sous hormonothérapie, la médiane de SSP était significativement allongée à 65 mois (IC<sub>95</sub>: 43-86), versus 27 mois (IC<sub>95</sub>: 23-32) pour les patientes surveillées ( $p < 0,001$ ). Il n'y a pas de différence en termes de SG, avec une tendance favorable pour le groupe hormonothérapie (115 versus 102 mois). Pour l'ensemble des patientes sans résidu tumoral après la prise en charge initiale (chirurgie et chimiothérapie), l'entretien par hormonothérapie permet de prolonger la SG (médiane: 191 versus 107 mois) de manière significative ( $p = 0,014$ ). Des résultats d'études prospectives sont indispensables avant de modifier nos pratiques et de proposer ce type d'approche dans les cancers séreux de bas grade. Un essai de phase III est en cours d'organisation aux États-Unis pour tenter de confirmer ces résultats.

#### Stratégies thérapeutiques

##### ◆ Chimiothérapie intrapéritonéale

Beaucoup de grands centres nord-américains proposent à leurs patientes un traitement à base de chimiothérapie intrapéritonéale, depuis les

résultats de l'étude GOG 172 (9) ayant démontré une amélioration nette de la SG pour cette technique. En Europe, cette chimiothérapie n'est jamais devenue un standard pour plusieurs raisons :

- schémas des études de phase III comparant l'intrapéritonéal et l'intraveineux critiquables, avec des bras non comparables en termes de dose-intensité et de type de chimiothérapie ;
- toxicité importante liée aux procédures d'injection intrapéritonéale ;
- organisation complexe à mettre en œuvre pour la chimiothérapie intrapéritonéale.

Au bout du compte, le rapport bénéfice/toxicité/qualité de vie n'a ainsi pas été jugé suffisamment favorable pour la mise en œuvre systématique de la chimiothérapie intrapéritonéale.

Les résultats de l'étude de phase III GOG 252, qui a comparé chimiothérapie intrapéritonéale et intraveineuse selon des modalités "modernes", ont été présentés en mars 2016 au congrès de la Society of Gynecologic Oncology (SGO). Cette étude randomisée à 3 bras avait pour but d'évaluer un traitement associant paclitaxel hebdomadaire 80 mg/m<sup>2</sup> + bévacizumab à carboplatine i.v., carboplatine i.p. ou cisplatine i.p. Les résultats de l'étude GOG 252 sont négatifs en termes de SSP (critère principal de l'étude). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats décevants pour les tenants de l'intrapéritonéal :

- dose de cisplatine en intrapéritonéal insuffisante, à 75 mg/m<sup>2</sup> ;
  - efficacité du paclitaxel dose-dense et/ou du bévacizumab "diluant" l'effet positif de l'intrapéritonéal.
- Cette étude jette un pavé dans la mare des partisans de l'intrapéritonéal, qui estiment cependant que cette technique garde une place en routine clinique, étant donné les résultats de l'étude GOG 172. Notons que l'avènement de nouveaux traitements ciblés, comme les inhibiteurs de PARP, règlera peut-être cette question de manière définitive.

##### ◆ Chimiothérapie néo-adjuvante

Des recommandations communes SGO/ASCO® ont été publiées en 2016 pour préciser la place du traitement néo-adjuvant (10) :

- approche néo-adjuvante recommandée pour les patientes à haut risque opératoire ou si la probabilité d'obtenir un résidu postopératoire inférieur à 1 cm est faible ;
- chirurgie d'emblée préférable chez les patientes potentiellement résécables s'il est possible d'obtenir un résidu inférieur à 1 cm avec une morbidité

acceptable ; mais la chimiothérapie néo-adjuvante peut également être proposée dans cette situation ; ► confirmation histologique nécessaire avant l'administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Il peut être remarqué que la coelioscopie première, utilisée en routine en France pour évaluer la résecabilité, n'est pas proposée dans ces recommandations, alors qu'un essai clinique randomisé multicentrique en confirme l'intérêt pour sélectionner les patientes chez lesquelles un résidu inférieur à 1 cm est probable avec un traitement chirurgical premier (11).

Enfin, l'essai de phase II ANTHALYA randomisant chimiothérapie avec ou sans bévacizumab dans le traitement néo-adjuvant des cancers de l'ovaire est venu préciser la place potentielle du bévacizumab dans ce contexte (12). Il n'a pas été noté d'événements indésirables supplémentaires dans le groupe recevant le bévacizumab. La chirurgie d'intervalle est donc possible sans augmentation importante du risque chez les patientes recevant un traitement antiangiogénique. Ce résultat est intéressant, notamment pour les patientes de stade IV, pour lesquelles il existe une incertitude importante sur la possibilité de proposer une chirurgie d'intervalle. Chez ces patientes, l'ajout du bévacizumab à la chimiothérapie apporte un bénéfice en termes de survie, et l'utilisation d'emblée du bévacizumab peut être proposée sans compromettre les possibilités chirurgicales ultérieures.

## Cancers du col

Les premiers résultats d'une approche anti-PD-1 dans les cancers du col avancés ont été présentés au congrès américain en oncologie clinique (13). L'étude KEYNOTE-028, qui a testé le pembrolizumab, a inclus 24 patientes atteintes d'un cancer du col avancé. Il s'agissait de patientes lourdement prétraitées. Les taux de réponse sont intéressants, avec 17 % de réponses partielles et 38 % des patientes ayant obtenu une diminution de leurs lésions cibles. Trois patientes ont eu des réponses prolongées de plus de 32 semaines. Le pembrolizumab montre donc une activité intéressante dans cette population. Une étude de phase II est planifiée pour confirmer ces données.

Comme l'illustre une étude menée au Botswana, l'intégrité du système immunitaire joue un rôle important dans le cancer du col (14). Dans cet essai, 358 patientes atteintes d'un cancer du col ont été incluses. Environ 2 tiers d'entre elles présentaient une infection VIH, parmi lesquelles 80 % recevaient

un traitement antirétroviral actif. Il est observé un impact délétère en termes de survie à 3 ans de l'infection VIH (35 versus 48 %), significatif après ajustement sur les facteurs pronostiques. Ces mauvais résultats sont principalement attribuables à un moins bon contrôle tumoral et soulignent l'interaction entre le système immunitaire et le contrôle tumoral.

Enfin, le TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) a publié l'analyse de 228 tumeurs du col (15). Quatorze gènes significativement mutés ont été retrouvés. En tout, 3 clusters sont identifiés : 2 pour les carcinomes épidermoïdes et 1 pour les adénocarcinomes. Pour l'instant, ces données sont descriptives et n'entraînent aucun effet en thérapeutique mais permettent l'identification de nombreuses cibles potentielles. Notons l'amplification de PD-L1 et de PD-L2 dans un nombre significatifs de cas.

Pour finir, il est important d'évoquer un sujet qui a un impact direct sur les patientes françaises : la non-inscription du bévacizumab sur la liste en sus dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus, alors que son utilisation s'accompagne d'un bénéfice en SG dans une étude de phase III (16). Comme le souligne un communiqué du groupe GINECO : "En décidant de ne pas inscrire le bévacizumab sur la liste en sus, le ministère ne procède pas officiellement à un non-remboursement ; il se dédouane au détriment des établissements de soins. Il le fait pour des raisons exclusivement financières, il s'agit donc d'un raisonnement non assumé qui aboutit à une perte de chances de survie pour les malades. La non-inscription sur la liste en sus signifie que nous nous voyons imposer de ne pas prescrire, du fait de la tension financière que connaissent nos établissements de santé. Cette politique d'économie sur le dos des malades n'est ni légitime ni le fruit d'une concertation avec les cancérologues et les patients eux-mêmes." Les patientes de l'association IMAGYN proposent la signature d'une pétition (17) pour que le bévacizumab soit de nouveau inscrit sur la liste en sus et nous espérons que ce problème sera rapidement réglé.

## Cancers de l'endomètre

Une étude a caractérisé les cancers de l'endomètre selon le statut MMR (*Mutations in Mismatch Repair*) [18]. C'est un événement relativement fréquent (20-40 % des cancers de l'endomètre) au niveau somatique, et une prédisposition génétique (syndrome de Lynch) est retrouvée dans 3 à 5 %



9. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al.; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34-43.

10. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3460-73.

11. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):613-21.

12. Rouzier R, Gouy S, Selle F et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017;70:133-42.

13. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil BH et al. Pembrolizumab in patients with advanced cervical squamous cell cancer: preliminary results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *ASCO* 2016; abstr. 5515.

14. Dryden-Peterson S, Bvocho-ra-Nsingo M, Suneja G et al. HIV infection and survival among women with cervical cancer. *J Clin Oncol* 2016. [Epub ahead of print]

15. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017. [Epub ahead of print]

16. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734-43.

17. [www.mesopinions.com/petition/sante/imagyn-appelle-retour-remboursement-avastin-patientes/28048](http://www.mesopinions.com/petition/sante/imagyn-appelle-retour-remboursement-avastin-patientes/28048)

18. McMeekin DS, Trichter DL, Cohn DE et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3062-8.



des cas. Dans l'étude rapportée ici, 1024 tumeurs ont été classées en fonction du statut MSI (*Micro-Satellite Instability*), de la méthylation MLH1 et de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie, puis une corrélation anatomo-clinique a été effectuée. En tout, 264 patientes (25,78 %) présentaient une déficience MMR épigénétique, et 99 (9,67 %) une probable mutation génétique. Seules 22 tumeurs (2,15 %) ont été classées MSI bas. Les paramètres corrélés avec le statut MMR déficient sont l'âge inférieur ou égal à 60 ans, l'indice de masse corporelle inférieur ou égal à 25, le grade tumoral élevé, le stade élevé et la présence d'une invasion lymphovasculaire. Du point de vue de la SSP et de la survie spécifique, il n'y a pas de différence entre les groupes classés selon la déficience ou non de MMR. Ce résultat semble un peu étonnant au premier abord, étant donné la fréquence beaucoup plus élevée de facteurs pronostiques péjoratifs en cas de MMR déficient. Des analyses exploratoires suggèrent que le mauvais pronostic a priori en cas de MMR déficient semble être compensé par la réalisation d'un traitement adjuvant. Ces données sont aussi intéressantes à la lumière du développement de l'immunothérapie, puisque pour le cancer colorectal, où une déficience MMR est également retrouvée, il a été démontré que les traitements ciblant PD-1/PD-L1 semblent particulièrement efficaces dans le contexte d'un MMR déficient.

Des analyses exploratoires suggèrent que le mauvais pronostic a priori en cas de MMR déficient semble être compensé par la réalisation d'un traitement adjuvant. Ces données sont aussi intéressantes à la lumière du développement de l'immunothérapie, puisque pour le cancer colorectal, où une déficience MMR est également retrouvée, il a été démontré que les traitements ciblant PD-1/PD-L1 semblent particulièrement efficaces dans le contexte d'un MMR déficient.

T. de la Motte Rouge déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Eisai, Sanofi, MSD.

F. Derquin et V. Lavoué déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

C. Perrin déclare avoir des liens d'intérêts avec AstraZeneca.

### Conclusion

L'année 2016 a confirmé le rôle des inhibiteurs de PARP dans les cancers de l'ovaire. L'immunothérapie est une piste intéressante pour les cancers du col et de l'endomètre. ■

## À PARAÎTRE

dans **Correspondances en Onco-Urologie** :  
Janvier-février-mars 2017 - n°1 vol.VIII



Pour consulter cet article en ligne, connectez-vous sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

**Retrouvez**  
**la rétrospective & perspectives**  
**dans les cancers urologiques**  
**par le Dr Philippe Beuzeboc**  
**dans Correspondances en Onco-Urologie**



Nous faisons de vos spécialités notre spécialité