



## Nouvelles entités gynécomoléculaires : le point de vue du clinicien

*New molecular entities in gynecopathology:  
the clinician point of view*

**F. Joly**

Oncologue médicale, centre François-Baclesse, Caen.

**G**âce au développement de la biologie moléculaire et de la génomique, il est maintenant possible de mieux caractériser les tumeurs gynécologiques et de dégager des entités spécifiques afin de permettre de mieux cibler les traitements dans le cadre de la médecine personnalisée. Cela implique, pour le clinicien, d'anticiper, avec les équipes de biopathologie, les analyses immunohistochimiques et moléculaires pertinentes qui peuvent contribuer au choix du traitement: premièrement, en situation de maladie localisée pour guider dans les indications de traitements adjuvants; deuxièmement, en situation de maladie avancée pour intégrer une thérapie ciblant une anomalie moléculaire à la stratégie thérapeutique en routine clinique et dans le cadre des essais cliniques permettant l'accès à l'innovation thérapeutique.

Historiquement, la personnalisation des traitements en fonction d'un profil moléculaire en oncogynécologie a commencé avec l'avènement des inhibiteurs de la recombinaison homologue (inhibiteurs de Parp) dans le cancer de l'ovaire épithélial de haut grade avancé en rechute. Ces traitements ont montré surtout une efficacité en complément de la chimiothérapie par platine en cas d'anomalie de *BRCA*. Ainsi, progressivement, les cliniciens, en coopération avec les oncogénéticiens, se sont mis en lien avec les plateformes de biologie moléculaire pour rechercher les anomalies somatiques (et germinales) des gènes de la famille *BRCA* pour ajuster leur traitement – au-delà de la prise en charge familiale en cas de détection d'un gène de prédisposition familiale (1). Ces traitements vont arriver très rapidement en première ligne chez les patientes mutées *BRCA*, et cette recherche doit devenir systématique dès le diagnostic.

Le cancer de l'endomètre est également un excellent modèle de l'intégration récente de la biologie moléculaire dans la prise en charge médicale de cette pathologie. Jusqu'à présent, le cancer de l'endomètre était classé en 2 types: le type 1, endométrioïde, considéré comme de bon pronostic à un stade localisé; et le type 2, séreux, de plus mauvais pronostic. Les conséquences thérapeutiques se limitaient, en cas de maladie localisée, à l'indication d'extension chirurgicale et à la décision d'une éventuelle chimiothérapie adjuvante (en fonction du stade et des facteurs pronostiques associés). En situation de maladie plus avancée, les traitements comprenaient une hormonothérapie, en cas de récepteurs hormonaux positifs (essentiellement pour le groupe de type 1), ou une chimiothérapie, dans les autres cas. À partir des données du TCGA (The Cancer Genome Atlas), il a pu être défini une classification moléculaire en 4 groupes indépendamment du type histologique:

- ✓ un groupe ultramuté "*Pole, polymerase epsilon exanuclease domain*", de très bon pronostic, pour lequel on pourrait envisager une désescalade thérapeutique, notamment en situation adjuvante (radiothérapie avec ou sans chimiothérapie);
- ✓ un groupe hypermuté "*MSI (instabilité microsatellitaire)*", qui est susceptible de répondre à l'immunothérapie;
- ✓ un groupe avec un faible nombre de copies "*MMS*";
- ✓ un groupe avec un nombre élevé de copies "*P53 muté*", comprenant surtout des adénocarcinomes séreux avec une évolution agressive identique à celle des cancers épithéliaux de haut grade de l'ovaire, et qui sont les bons candidats pour une chimiothérapie et, potentiellement, des inhibiteurs de Parp (2).

Ainsi, progressivement, dans notre pratique clinique, s'intègre une caractérisation de ces tumeurs endométriales, notamment concernant le statut MSI, qui peut se faire dès le diagnostic avec une approche, en recherchant par immunohistochimie, la perte d'expression des protéines MMR (recherche recommandée par l'ESGO et l'ESMO), le statut Pole et l'expression de *P53*. En situation avancée, des essais de première ligne sont en cours, qui évaluent la place de l'immunothérapie en association avec la chimiothérapie ou celle des inhibiteurs de Parp – dans l'essai français Utola – en complément de la chimiothérapie, en ajustant ces traitements en fonction de ces paramètres moléculaires. Dans ce dernier essai, des anomalies de la recombinaison homologue (notamment *BRCA*) sont également recherchées. Aux États-Unis, les patientes ayant un profil MSI ont accès à l'immunothérapie (anti-PD1/L1) en monothérapie.

Le cancer du col a également bénéficié d'une meilleure caractérisation avec l'identification de l'amplification de certaines cibles immunitaires ainsi que la mise en évidence d'une charge mutationnelle importante, notamment en cas de cancer lié à une infection par le HPV. Dans ce sous-groupe, il a également été retrouvé une association entre l'infection par le HPV et des anomalies de la réparation homologue. Il n'y a pas encore d'implication pratique dans la prise en charge des patientes au quotidien, mais des essais d'immunothérapie en phase III débutent en association avec la chimiothérapie (sans tenir compte pour l'instant du profil moléculaire). Des études plus préliminaires associant antiangiogéniques et inhibiteurs de Parp ont été initiées. Un sous-groupe identifié "endometrial-like" HPV- a été également identifié, avec des mutations fréquentes de *KRAS*, *ARID1A* et *PTEN* pouvant être ciblées par les anti-PI3/AKT (3).

Dans le cadre des pathologies gynécologiques plus rares, comme les tumeurs des cordons sexuels, entité tumorale hétérogène, le diagnostic formel est important pour ajuster le traitement dès la prise en charge initiale. Au niveau français, ces tumeurs sont relues dans des centres experts dans le cadre du réseau national des tumeurs rares de l'ovaire (TMRO) labellisé par l'INCa. Ainsi, la recherche systématique de l'expression de la protéine FoxL2 permet de confirmer le diagnostic, notamment en cas de tumeurs de la granulosa adulte. De façon similaire, les centres experts recherchent maintenant systématiquement la mutation somatique de *DICER1* que l'on retrouve dans les tumeurs de Sertoli-Leydig de la femme jeune et qui nécessite de faire une enquête génétique à la recherche d'anomalies germinales dans un contexte de prédisposition familiale (4).

En conclusion, l'implication de la biologie moléculaire dans le diagnostic et le théranostic des cancers gynécologiques devient incontournable pour la majorité des cancers gynécologiques, et permet de mieux distinguer les différentes entités afin de personnaliser de façon optimale le traitement. ■

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T et al. The era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "class action" or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:83-9.
2. Levine DA et al.; The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67-73.
3. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543(7645):378-84.
4. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology* 2018;50(2):178-89.

F. Joly déclare avoir des liens d'intérêts avec AstraZeneca, Tesaro, Roche et Clovis Oncology.