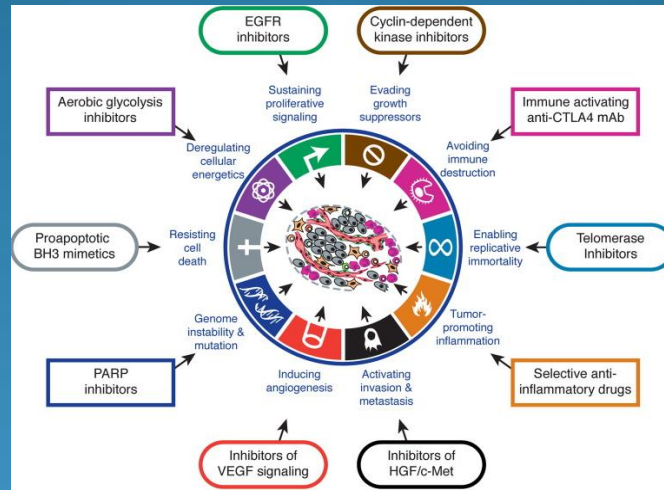
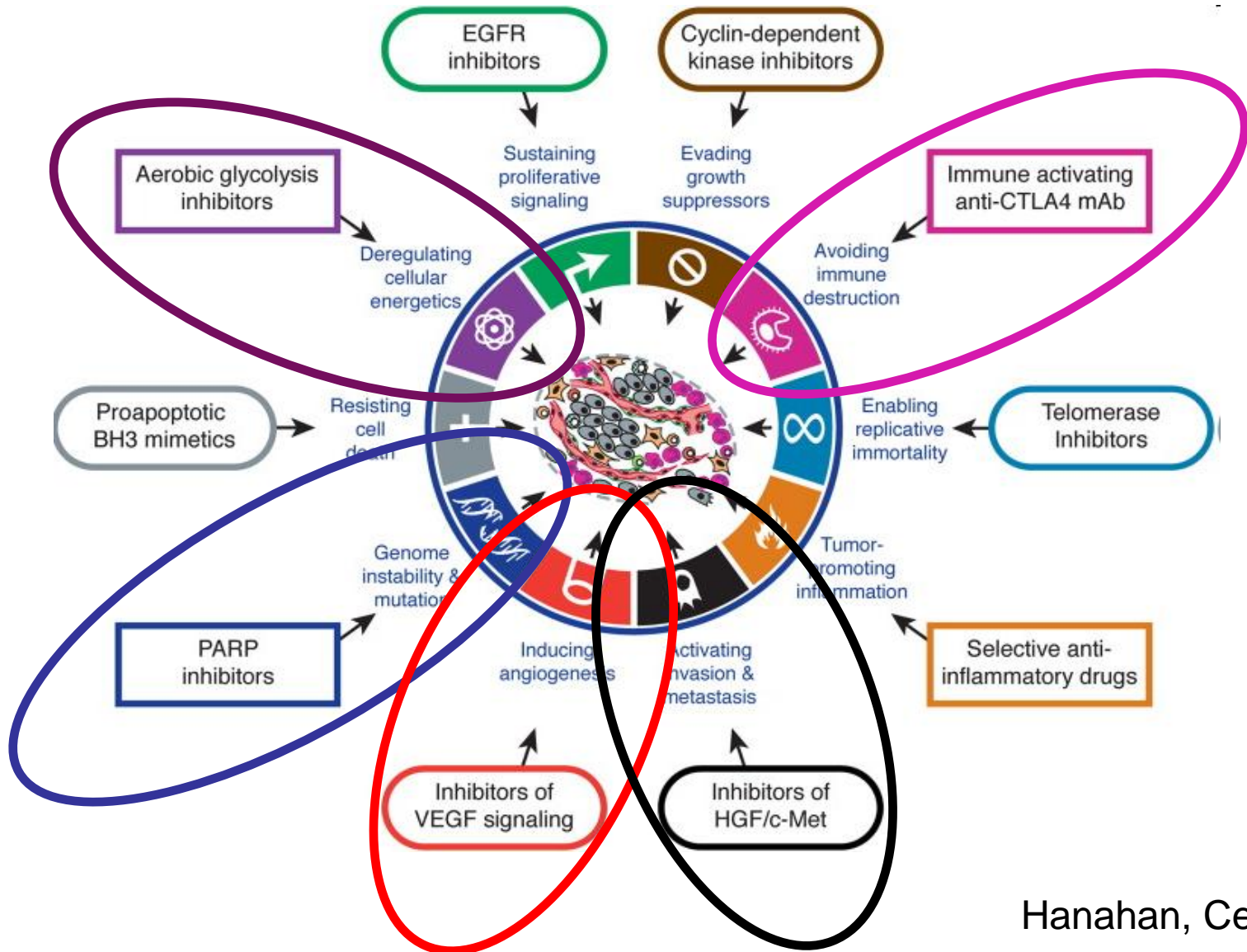


Les Cancers Féminins, aspects globaux et pluridisciplinaires: Thérapies ciblées en Onco-gynécologie en 2014



Dr Pierre COMBE,
CCA Cancérologie médicale HEGP
pierre.combe@egp.aphp.fr

Axe validé et nouvelles perspectives



Ciblage de l'angiogénèse tumorale

8 phases 3 positives dans l'ovaire

Bevacizumab:

⇒ ICON7 & OCEANS, AURELIA, GOG218

⇒ **Néo-adjuvant**: Essai Anthalya en cours

Résistance au bevacizumab:

TKI anti-VEGFR, FGFR, PDGFR

⇒ Pazopanib: AGO-OVAR16,

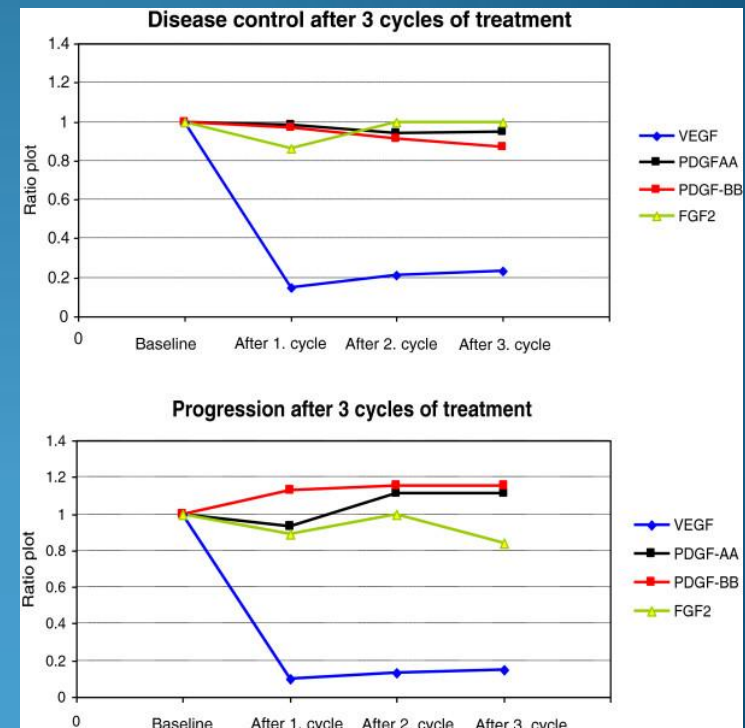
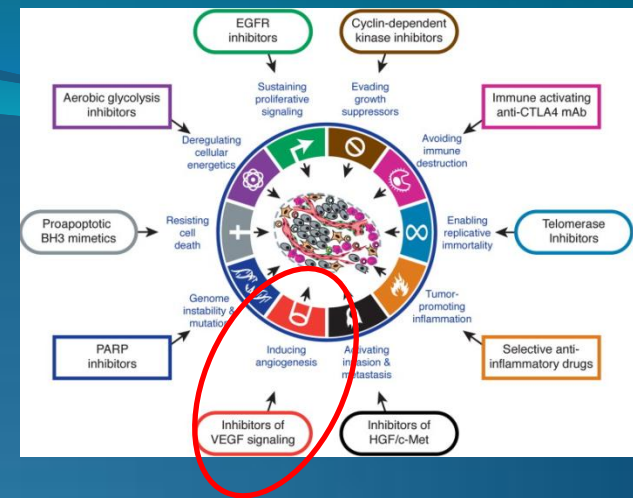
⇒ Cediranib: ICON6

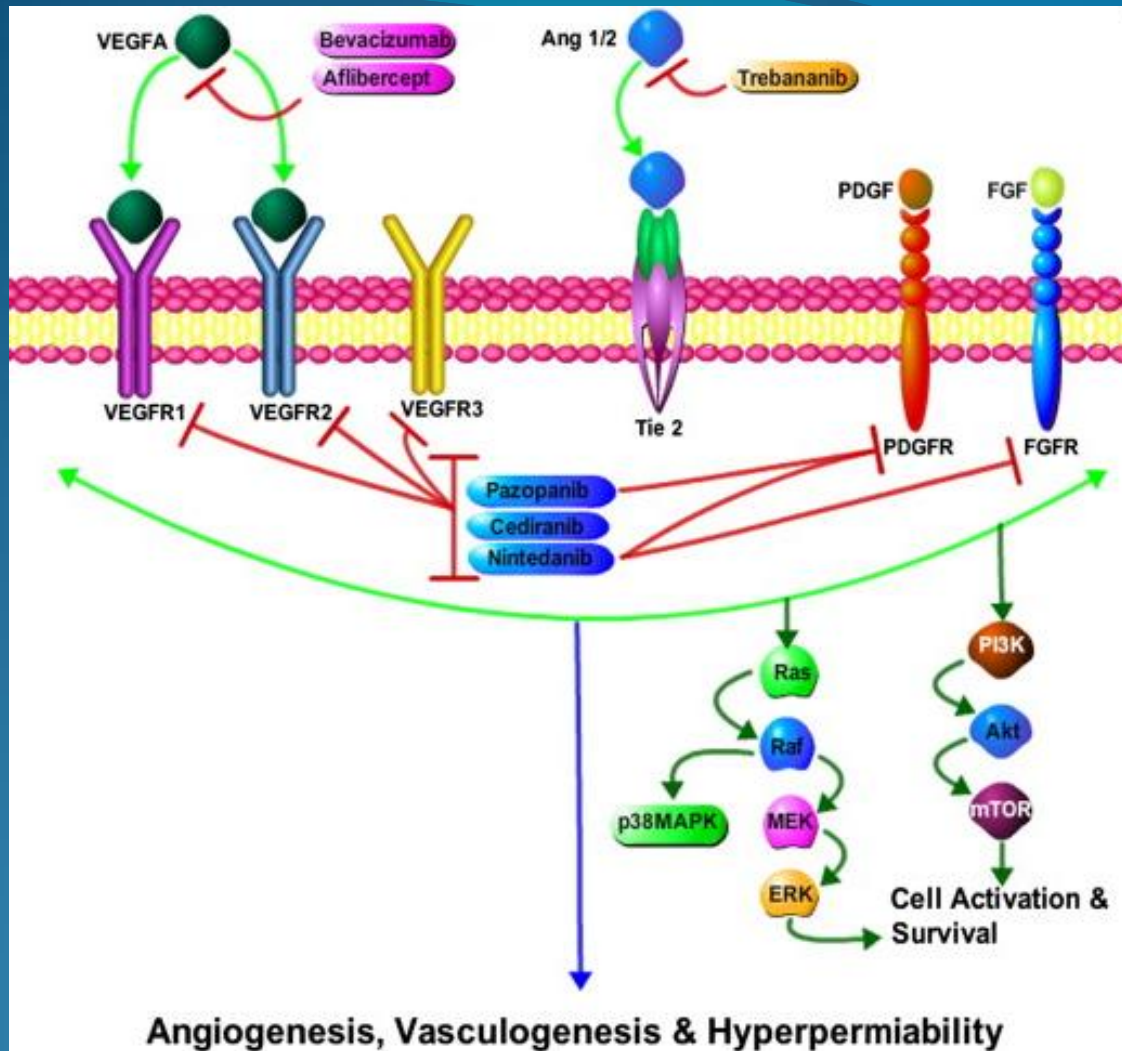
⇒ Nintedanib: AGO-OVAR12

⇒ **Néo-adjuvant** Nintedanib: Essai CHIVA

Col utérin: bevacizumab

Phase 3 en cours: NCT00803062





⇒ Arsenal thérapeutique anti-angiogénique

⇒ Nécessité de biomarqueur prédictif / résistance au bevacizumab

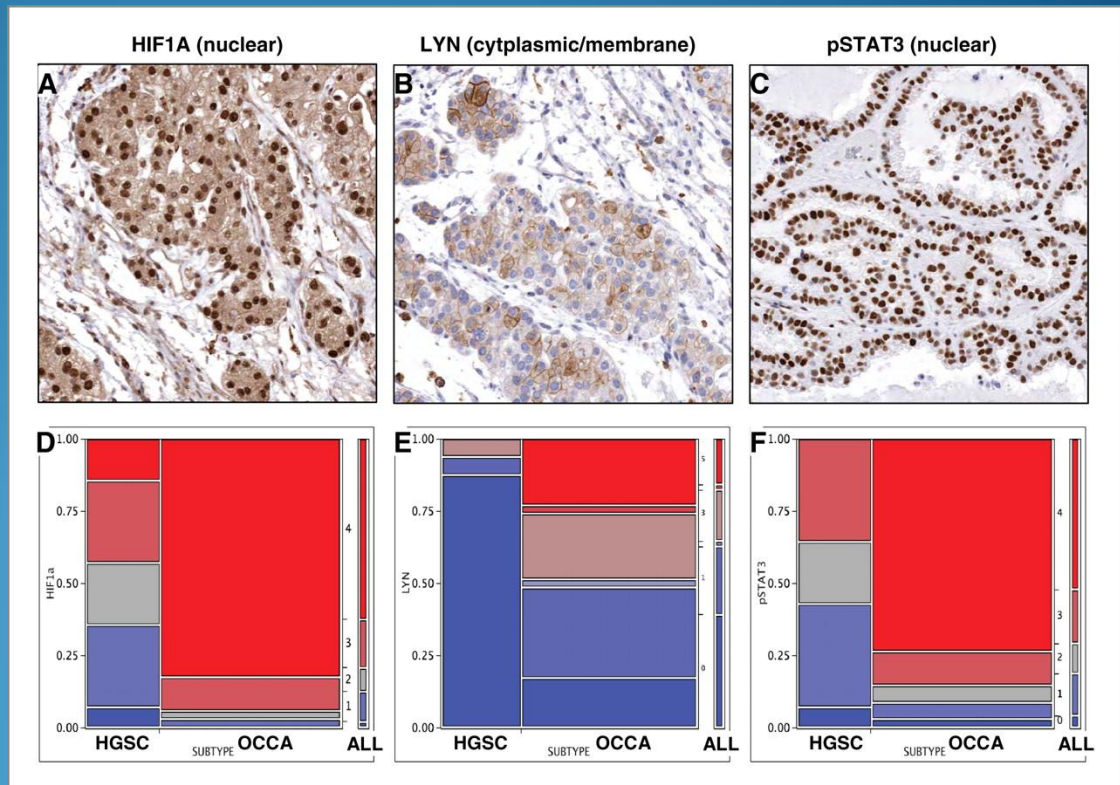
⇒ Stratégie thérapeutique

Ciblage histologique: Adénocarcinome ovarien à cellules claires et Sunitinib

- Sur-expression spécifique de la voie IL6-STAT3-HIF qui constitue une cible thérapeutique et justifie l'essai du sunitinib

- Phase 2 en cours:
NCT01824615

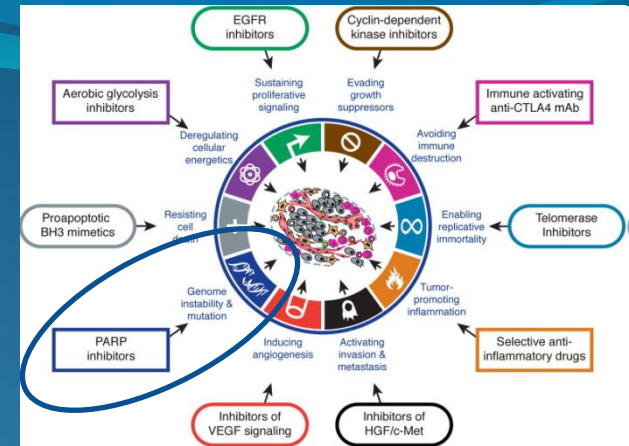
⇒ Intérêt particulier
des anti-angiogéniques
à des stades + précoces ?



Ciblage du déficit de réparation de l'ADN: Inhibiteurs de PARP

Olaparib en maintenance:

Résultats de la phase 2: SSP 8,4 vs 4,8 mois
phase 3 ciblée pour patientes BRCA mutées



Ciblage des mutations BRCA

et des autres

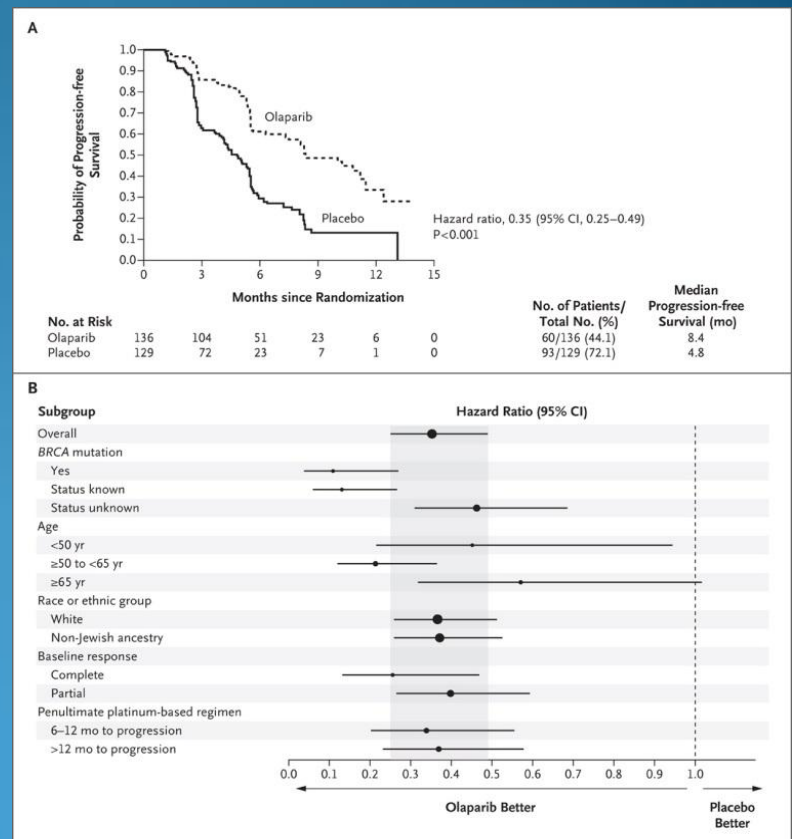
déficit de recombinaison homologue

=> 17 % BRCAm mais 50% de répondeurs
signature moléculaire à établir:

« biomarqueur BRCA-like »

de sensibilité aux inhibiteurs de PARP

=> Essai ARIEL2: NCT 01891344

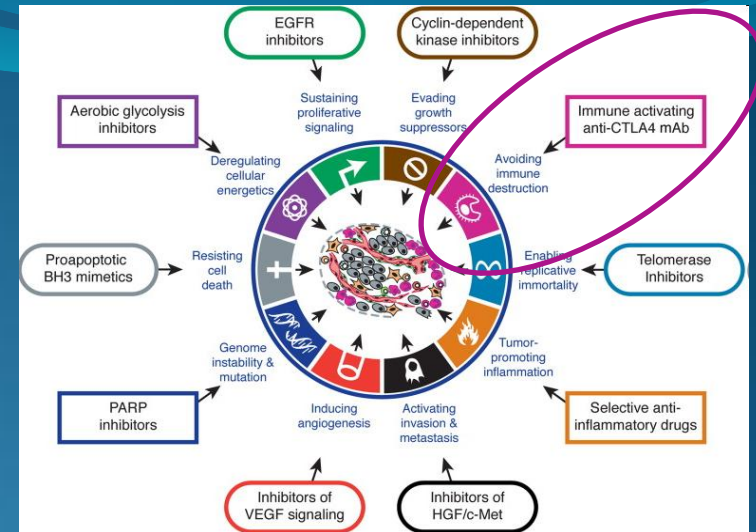


Ledermann, NEJM 2012

Lee JM, Ann Oncol 2014

Ciblage des MCI: Immunomodulation anti-tumorale

⇒ Renaissance de l'immunothérapie
anti-tumorale en 2010: AMM Ipilimumab
dans le mélanome...



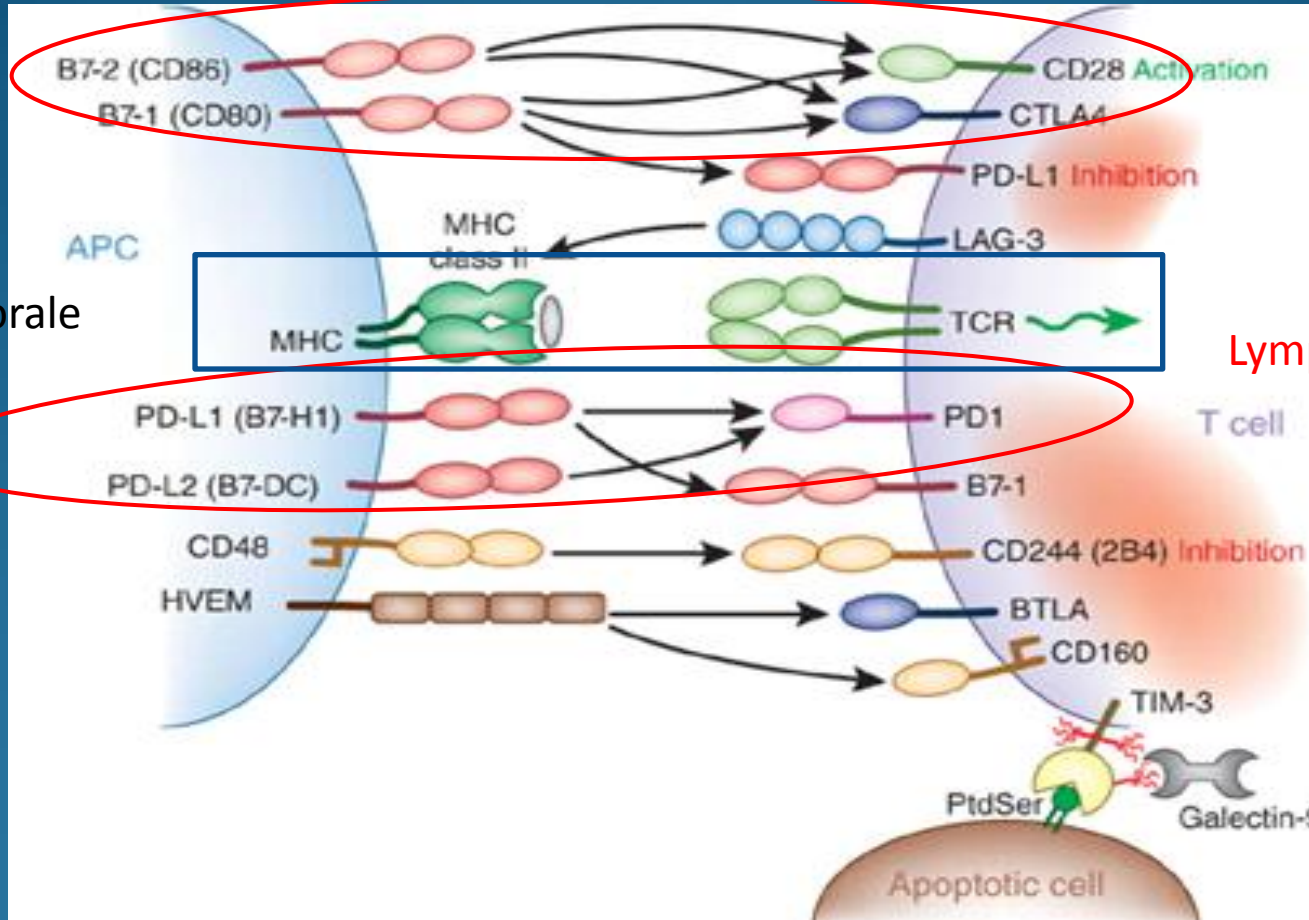
Ciblage des **molécules de costimulation inhibitrices** CTLA-4, PD-1, ... :
données pré-cliniques encourageantes dans le cancer de l'ovaire

-**Blocage de PD-1** restaure une immunité anti-tumorale dans le cancer de l'ovaire => Prolifération et activation de LT CD8+ spécifiques d'antigènes tumoraux

Inhibition des LT régulateurs et des MDSC (Duraiswamy CCR 2013, Wei Plos One déc 2013)

-Une nouvelle MCI cible **Blocage de B7-H4** restaure une immunité anti-tumorale (Dangaj CR 2013, Oncoimmunology 2013)

Blocage des MCI : CTLA-4, PD-1...



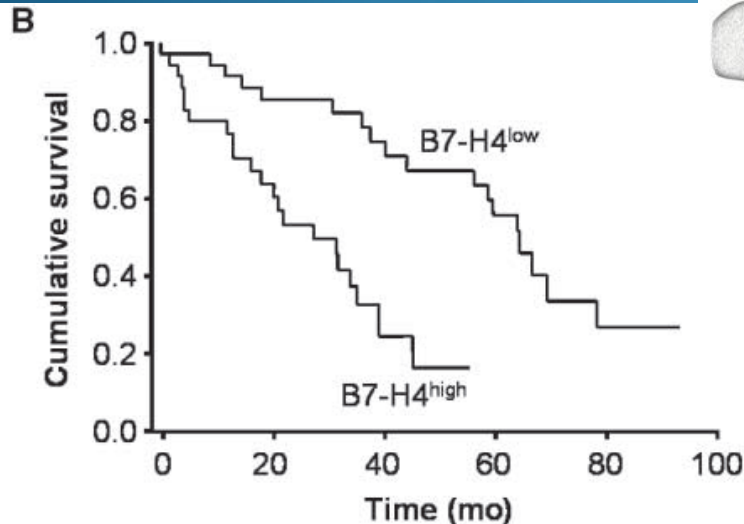
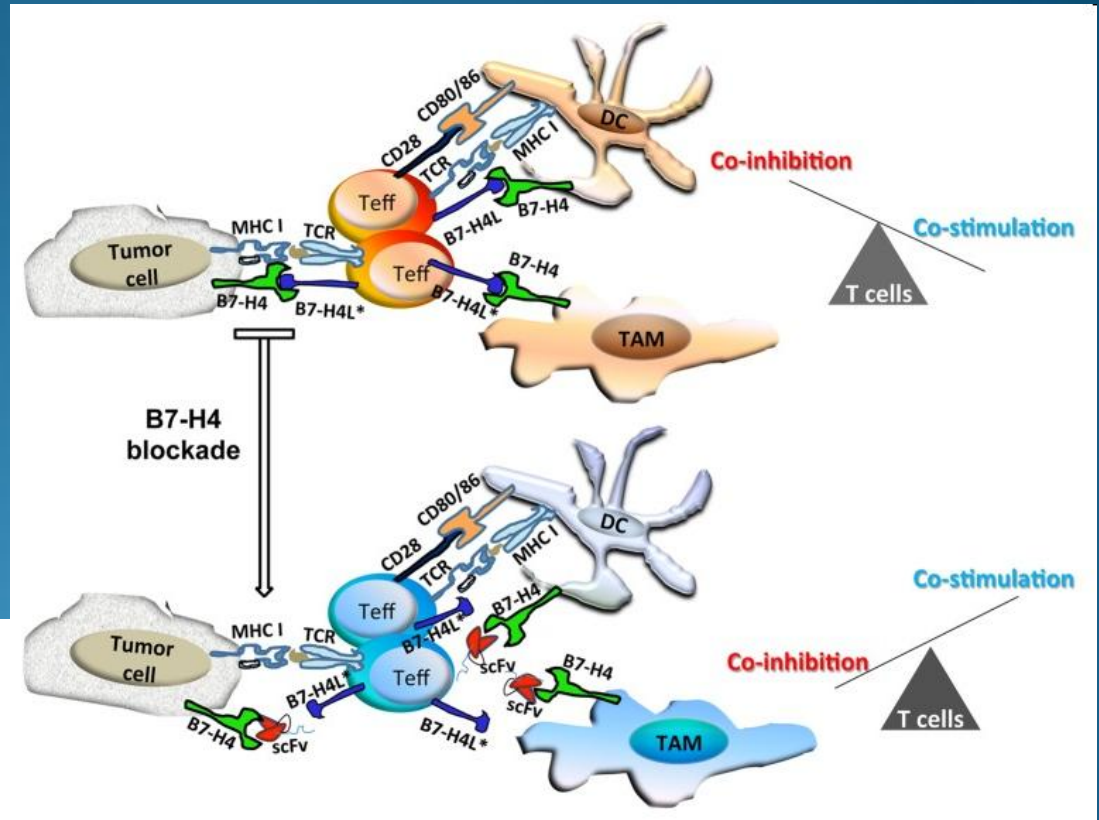
Cellule tumorale

Lymphocyte T (TIL)

La surexpression des molécules de costimulation inhibitrices (MCI) **mécanisme d'échappement des tumeurs au contrôle du système immunitaire**
Le blocage de l'interaction MCI-ligand => restauration immunité anti-tumorale.

Blocage de B7-H4 (VTCN1): immunomodulation anti-tumorale spécifique dans le cancer de l'ovaire ?

B7-H4
marqueur de mauvais pronostic
dans le cancer de l'ovaire



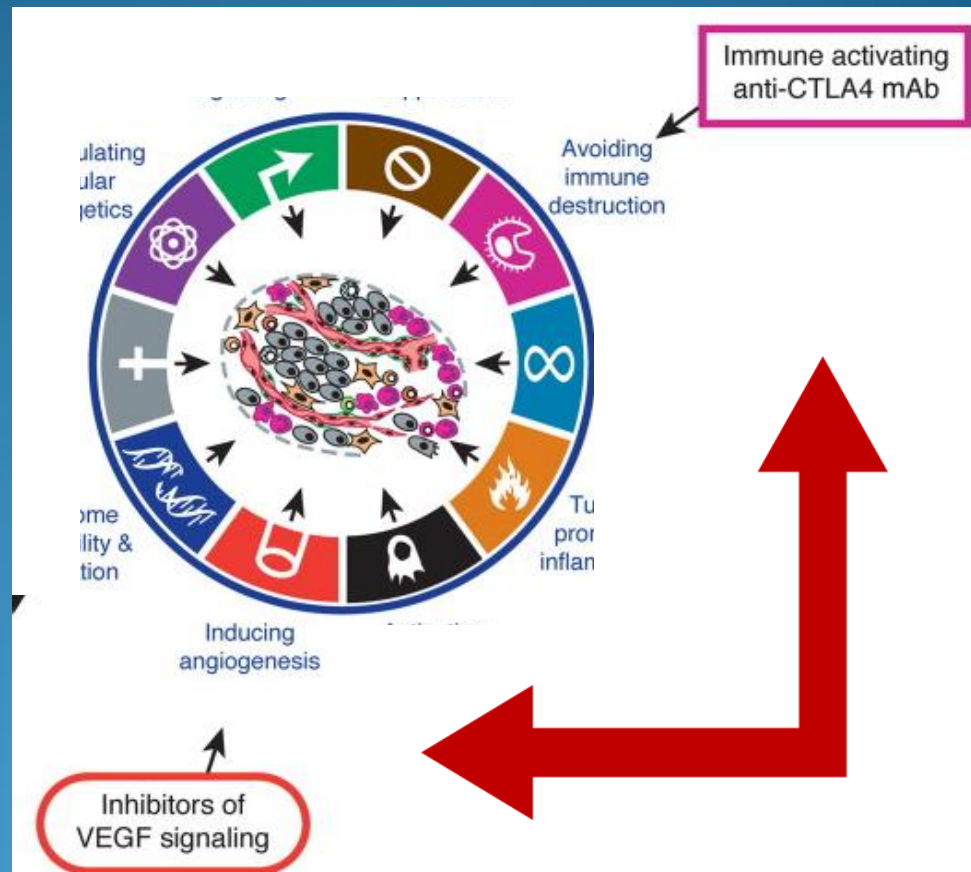
Blocage de B7-H4: piste thérapeutique ?

Kryczek, CR 2007;
Dangaj, Oncoimmunology 2013

Synergie anti-angiogénique et immunomodulation: piste à explorer en onco-gynécologie

Diminution de l'immunosuppression sous anti-angiogénique: Déplétion Treg par sunitinib, axitinib...

-Essai de combinaisons anti-angiogénique + anti-PD-1/PD-L1 dans le CRCCm: NCT01472081 ...
-Tasquinimod dans les cancers gynécologiques...



Tartour, Cancer metastasis Rev 2010
Adotevi, J Immunother 2010

Ciblage du métabolisme des folates voie de l'alpha-folate-récepteur

Voie secondaire de transport intra-cellulaire
du folate: Surexpression spécifique dans 80%
des adénocarcinomes ovariens

- **Vintafolide** (EC145):

Vinca-alcaloïde couplé à l'acide folique

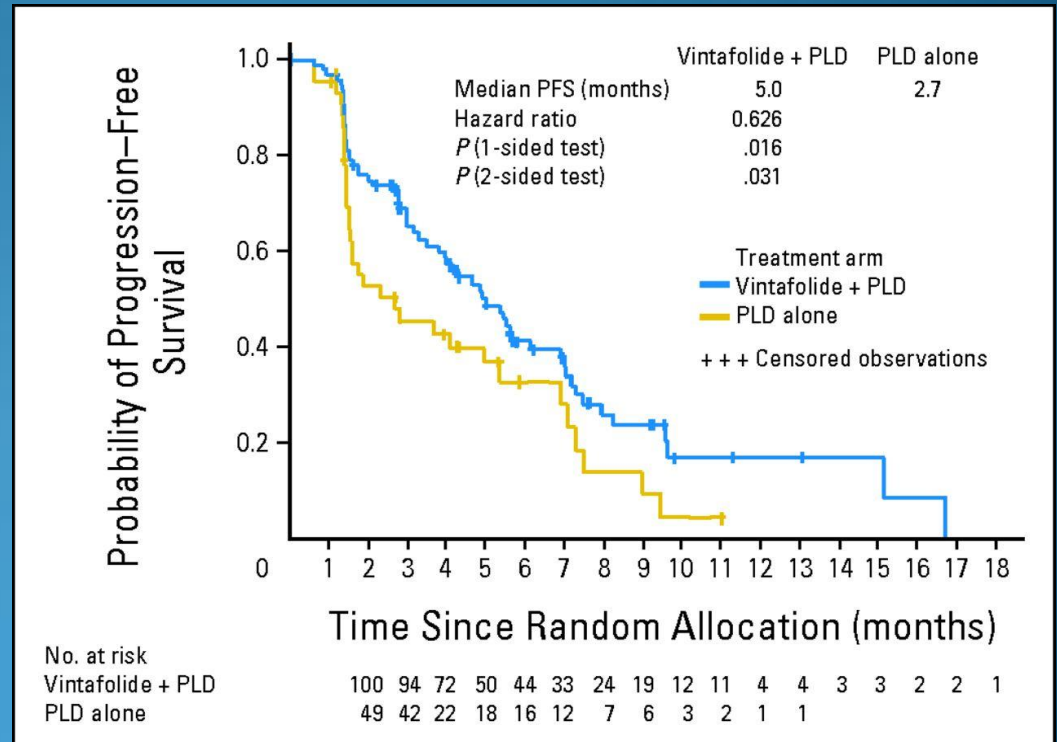
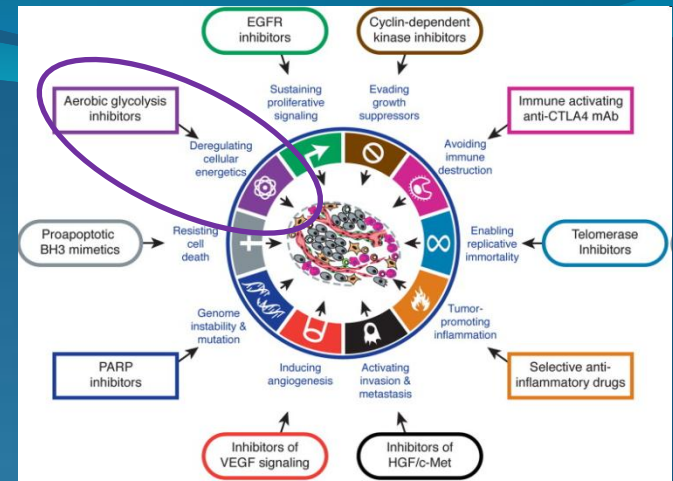
-réponse corrélée à l'expression
de l'alpha-folate-récepteur

Phase 2 PRECEDENT:

SSP 5 mois vs 2,7 mois.

=> Essai PROCEED en cours:

- NCT01170650

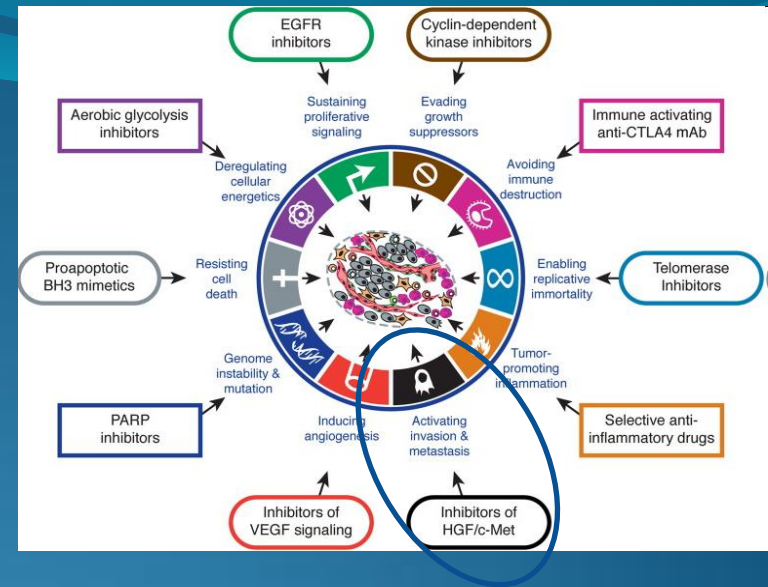


Naumann, JCO 2013;
Reddy, CCR 2014

Ciblage de la voie PI3K/Akt/mTor dans l'adénocarcinome de l'endomètre

- **ENDORAD**: Phase 2 Everolimus dans le cancer de l'endomètre
 - 2 RP, 36% de non-progression à 3 mois, SSPm 2,8 mois, SGm 8,1 mois
- Profil mutationnel et facteurs prédictifs: **pas de bénéfice pour KRAS mutés**
- Perspectives:
 - PI3K/mTor inhibiteur
 - mTORC1/mTORC2 inhibiteurs
- => Essais en cours...

Ciblage crizotinib & Amplification de MET



Amplification de MET 12% des Adénocarcinomes ovariens
-cellules claires > séreux

Essai **AcSé Crizotinib**:

ciblage toutes tumeurs ayant anomalie moléculaire sensible au crizotinib
(Voies MET, ALK, ROS)

Sélection sur profil moléculaire de la tumeur => MET+

Thérapies ciblées en 2014

Pluridisciplinaire: anatomo-pathologie, plateforme de biologie moléculaire et d'immunologie, circuit court d'oncogénétique, coordination onco-chirurgicale optimale.

Nécessité de mettre au point des biomarqueurs prédictifs et d'essais de stratégie thérapeutique

Thérapies ciblées développées principalement dans le cancer de l'ovaire

En pratique: 1 thérapie validée, le **bevacizumab**

- 7,5mg/kg/21j en adjuvant
- Bénéfice/risque dans les formes avancées: risque de perforation, fistules...
- Indication dans le cancer du col utérin
- Résistance & ciblage de PDGF et FGF => *Nintedanib et autres TKI*

1 classe thérapeutique en attente de validation: les **inhibiteurs de PARP**

-BRCAm sûrement & « BRCA-like » en attente d'un biomarqueur

1 voie prometteuse: **ciblage de l' α -FR**

Des pistes de recherche: **immunomodulation**, ciblage de MET...

Références

- Hanahan et al, Cell 2011
- Aghajanian, JCO 2012; Perren, NEJM 2011;
- Madsen, Anticancer Req 2012; Madsen J Ovarian Res 2012
- Zigelboim, Gynecol Oncol 2013;
- Monk, Gyn Oncol 2010
- Lee JM et al, Ann Oncol 2014; Lederman et al, NEJM 2012
- Yamamoto S et al, Mol Pathol 2011; Kurtis et al, CCR 2013
- Anglesio MS, CCR 2011
- Duraiswamy J et al, CR 2013; Wei H et al, Plos one 2013
- Lavoué V et al, J Transl Med 2013; Dangaj D, CR 2013
- Abiko K et al, CCR 2013
- *Walters et al, Gynecol Oncol 2013*
- *Amstrong DK et al, Gynecol Oncol 2013*
- *Reddy JA et al, CCR 2014*
- Naumann RW et al, JCO 2013
- Ray-Coquard et al, BJC 2013
- Tredan O et al, Targ Oncol 2013