



La nouvelle organisation du GINECO

A l'occasion des 4^{èmes} rencontres scientifiques du GINECO, la nouvelle organisation décisionnelle et opérationnelle du groupe a été annoncée.

Ils ont répondu à nos questions :

Le Pr. Eric Pujade-Lauraine (EPL), actuel Président du GINECO

Le Dr. Anne-Claire Hardy-Bessard (ACHB), actuelle Vice-Présidente et future Présidente

Le Dr. Isabelle Ray-Coquard (IRC), future Vice-Présidente

Correspondance – epujade@arcagy.org



A.-C. Hardy-Bessard

E. Pujade-Lauraine

I. Ray-Coquard

⊔ Pourquoi avez-vous souhaité une réorganisation au sein du GINECO et comment avez-vous souhaité le réorganiser ?

Réponse EPL : Le groupe GINECO et son organe opérationnel ARCAGY connaissent depuis un peu plus de 5 ans une phase de croissance liée d'une part à la multiplication des nouvelles molécules et d'autre part à différentes évolutions de son environnement. Parmi celles-ci citons la nouvelle directive européenne qui a nécessité un renforcement de la structure opérationnelle, les nouvelles relations entre l'industrie et les groupes coopérateurs qui a permis une implication du GINECO dans les essais précoces et enfin l'avènement du translationnel qui amène le groupe à tisser des relations privilégiées avec les chirurgiens, les pathologistes, les biologistes de la spécialité.

Cet ensemble de nouvelles actions nous a amené à mobiliser les forces vives du GINECO et tout particulièrement les quadragénaires les plus actifs pour construire l'avenir. Cette organisation comprend du côté décisionnel un triumvirat tournant avec un président, un vice-président et un past-président tandis que du côté opérationnel 6 à 8 groupes de travail sont constitués avec un leader pour chaque groupe.

⊔ Comment voyez-vous l'avenir avec cette nouvelle organisation ?

Réponse ACHB : Je vois l'avenir surtout comme une continuité du GINECO actuel avec une plus grande implication du comité scientifique en amont des essais, dans les choix de stratégie. Je pense que la nouvelle réorganisation avec des thèmes et des référents par thème permettra à un plus grand nombre d'investigateurs de participer à la construction et au choix des essais.

L'objectif est essentiellement de poursuivre le dynamisme remarquable du GINECO en termes d'inclusions et la réussite en termes de publications et de reconnaissance internationale

Réponse IRC : Pour moi, on reste dans la continuité avec cette nouvelle organisation et ce conseil des sages : c'est une bonne façon de transmettre.

Avec la création des groupes de travail, on responsabilise un peu plus chacun avec une prise de position plus en amont, ce qui est tout à fait innovant.

⊔ Pourquoi à votre avis le GINECO est un groupe qui marche bien ?

Réponse EPL : En premier lieu il existe au sein du GINECO plusieurs équilibres essentiels : entre le scientifique (la créativité) et l'opérationnel (la faisabilité), entre les différentes structures (CHU, CAC, CH, privés), entre Paris et la Province. D'autre part, le GINECO a maintenu à travers le temps une triple stratégie : développer sur la durée les principales questions scientifiques du groupe, respect mutuel des partenaires industriels, implication forte internationale. Enfin le dynamisme des jeunes et l'amitié qui les lient sont des facteurs clés du ciment et de la vitalité du GINECO.

Réponse ACHB : Je pense que sa réussite est liée à la souplesse de fonctionnement qui permet à chaque centre qui souhaite s'impliquer dans la recherche de participer à bon nombre d'études, et ce quelque soit sa structure (publique, privée, CRLCC) et sa taille. Cette même souplesse permet à chacun de proposer un essai et s'il est validé par le comité scientifique, de rester « à la tête » de son projet avec le soutien d'une structure opérationnelle de grande qualité. La « politique de publication » qui valorise systématiquement les plus actifs de chaque essai est également un point fort. Enfin l'implication d'Eric Pujade-Lauraine au niveau international, qu'il partage maintenant avec des membres du comité scientifique fait du GINECO un groupe de niveau international dont chacun des membres est fier. La convivialité et le plaisir que nous avons à échanger et partager est le dernier point fort et pas le moindre.

Réponse IRC : Car les acteurs sont dynamiques et qu'ils s'entendent bien ; ce groupe est un mélange de personnalités qui fonctionnent très bien ensemble, il est tourné vers les personnes et c'est cela qui fait qu'il marche bien. ■



Focus sur les 4^{èmes} Rencontres Scientifiques du GINECO 18 et 19 mars 2010 – Paris

Les 4^{èmes} Rencontres Scientifiques du GINECO se sont déroulées les 18 et 19 mars derniers et ont remporté un franc succès.

Venant de toute la France, plus de 100 participants étaient présents : Oncologues mais aussi Attachés de Recherche Clinique de CHU, CHR, CAC ou privé.

Une après-midi scientifique très riche avec, entre autres, l'intervention de l'éminent Pr Gordon Rustin, spécialiste du CA125, mais aussi toute une matinée consacrée aux différents essais du groupe (ovaire, utérus, sein métastatique), qui a pu démontrer tout le dynamisme du groupe



B. Borghese

Un nouveau sous-type de cancer de l'ovaire : de l'endométriose aux adénocarcinomes à cellules claires et endométrioïdes

B. Borghese¹, J. Alexandre²



J. Alexandre

¹ GH Cochin Saint Vincent de Paul, Paris. – Correspondance : bruno.borghese@svp.aphp.fr

² Hôtel-Dieu, Paris – Correspondance : jerome.alexandre@htd.aphp.fr

L'endométriose est une maladie gynécologique caractérisée par la présence de fragments d'endomètre en dehors de l'utérus. C'est une maladie multifocale et hétérogène, responsable de douleurs pelviennes chroniques et d'infertilité. L'endométriose est considérée comme une maladie métastatique bénigne dans la mesure où les nodules d'endométriose peuvent envahir la paroi des organes adjacents à l'utérus (vessie, rectum, uretère) ou les ganglions loco-régionaux, sans toutefois acquérir les caractéristiques de la malignité. La régulation très stricte du cycle cellulaire dans les cellules endométriosiques pourrait expliquer cette observation (1). Cependant, les données épidémiologiques montrent que certaines lésions, en particulier les kystes ovariens endométriosiques (encore appelés endométrioïdes), sont associées à un risque plus élevé de développer un cancer de l'ovaire, en particulier de sous-type endométrioïde et à cellules claires (2). Les modèles actuels de carcinogénèse ovarienne (types I et II) ne s'appliquent que partiellement aux cancers de l'ovaire associés à l'endométriose. En ce qui concerne les carcinomes endométrioïdes associés à l'endométriose, on retrouve des altérations moléculaires communes aux adénocarcinomes endométrioïdes de l'endomètre : activation de la voie AKT/PI3K/mTOR, inactivation de PTEN... En revanche, il semble exister une voie de carcinogénèse spécifique des carcinomes à cellules claires associés à l'endométriose, impliquant le stress oxydatif et le métabolisme du fer. Des travaux récents ont montré que les carcinomes à cellules claires exprimaient une signature moléculaire distincte des autres sous-types de cancer de l'ovaire, impliquant notamment le stress oxydatif (3). Or, il existe dans les endométrioïdes un niveau de stress oxydatif élevé (4), probablement

induit par le fer qu'ils contiennent en grande quantité (5). La possibilité d'induire la signature moléculaire du carcinome à cellules claires par l'ajout de fer ou du contenu d'un kyste endométriosique à des cultures de cellules tumorales (3), est un argument solide en faveur d'une voie de carcinogénèse spécifique de la transformation de l'endométrioïde en carcinome à cellules claires. ■

Références

- 1 - Borghese B, Mondon F, Noël JC, Fayt I, Mignot TM, Vaiman D, Chapron C. Gene expression profile for ectopic versus eutopic endometrium provides new insights into endometriosis oncogenic potential. *Mol Endocrinol* 2008, 22: 2557-62.
- 2 - Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, Morioka E, Arisawa K, Terao T. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007, 17: 37-43.
- 3 - Yamaguchi K, Mandai M, Oura T, Matsumura N, Hamanishi J, Baba T, Matsui S, Murphy SK, Konishi I. Identification of an ovarian clear cell carcinoma gene signature that reflects inherent disease biology and the carcinogenic processes. *Oncogene* 2010, 29: 1741-52.
- 4 - Ngô C, Chéreau C, Nicco C, Weill B, Chapron C, Batteux F. Reactive oxygen species controls endometriosis progression. *Am J Pathol* 2009, 175: 225-34.
- 5 - Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, Fujii S. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res* 2008, 14:32-40.



Place des thérapies ciblées dans le cancer de l'ovaire

J.-E. Kurtz

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Correspondance : j-emmanuel.kurtz@chru-strasbourg.fr

L'évolution actuelle du traitement du cancer épithélial de l'ovaire repose sur l'identification de cibles thérapeutiques comprenant des protéines membranaires (récepteurs de facteurs de croissance) ainsi que leurs voies de signalisation, ou des fonctions essentielles à la survie cellulaire (réparation de l'ADN/système PARP et angiogenèse). Le ciblage de l'angiogenèse via l'inhibition du VEGF par le bevacizumab en association à la chimiothérapie de première ligne (paclitaxel/carboplatine) semble prometteur, et la présentation des résultats des essais ICON7 et GOG218 est attendue avec impatience. Le pazopanib est un inhibiteur de récepteurs à tyrosine kinase qui cible entre autres le VEGFR. La molécule est actuellement en essai de phase III dans un essai coopératif (OVAR-16) de l'intergroupe GCIG. De même, le Vargatef® (BIBF1120), un autre inhibiteur de récepteurs à tyrosine kinase, après avoir montré des résultats prometteurs en phase II est actuellement en cours d'évaluation dans l'essai OVAR-12 du même intergroupe. Les résultats de l'essai EORTC55041, explorant l'intérêt du ciblage de l'EGFR en entretien après chimiothérapie de première ligne sont quant à eux, toujours en attente de présentation. Parmi les perspectives en termes d'innovation, l'inhibition de la PARP semble des plus intéressantes au vu des résultats présentés à l'ASCO 2009 avec l'olaparib (AZD2281), au moins dans le cadre des cancers de l'ovaire dans un contexte de mutation germinale de BRCA, et peut-être pour les tumeurs présentant des altérations épigénétiques de BRCA 1 ou 2. Enfin, parmi les nouvelles

thérapeutiques ciblées actuellement évaluées au sein du groupe GINECO, il faut noter l'apparition des inhibiteurs de la serine/thréonine kinase Plk-1, dont un représentant (le BI6727) est en cours d'essai de phase III. Ainsi, nous assistons à une évolution sans précédent dans le traitement du cancer de l'ovaire, où la majorité des essais en cours d'élaboration explorent de nouvelles stratégies, dont un renouveau pour l'intérêt du traitement de maintenance par des thérapeutiques ciblées. Si les AMM actuelles ne nous permettent pas encore d'administrer ces agents, – même les plus prometteurs – à nos patientes, il ne fait pas de doute que l'implication des oncologues dans les essais thérapeutiques se traduira très bientôt par des avancées significatives pour toutes nos patientes. ■

Références

Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (33):5165-71.

Ledermann JA, Rustin GJ, Hackshaw A et al. A randomized phase II placebo-controlled trial using maintenance therapy to evaluate the vascular targeting agent BIBF 1120 following treatment of relapsed ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl: abstr 5501)

Audeh MW, Penson RT, Friedlander M, et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl: abstr 5500)



Traitement de la récurrence basé sur l'augmentation du CA125 : essais randomisés MRC OV05 et EORTC 55955

G. Rustin

Mount Vernon Hospital, United Kingdom – Correspondance : grustin@nhs.net

La définition par le GCIG de la progression sur le CA125 est la suivante (1) :

- Patientes avec CA 125 normal: CA 125 > 2N documenté à deux reprises;
- Patientes sans CA125 normalisé: CA 125 > 2 nadir à deux reprises;
- Date de progression: première date d'élévation du CA125 ≥ 2N.

Cette définition a une sensibilité > 80 % et une spécificité > 98,5 % mais y a-t-il un intérêt à détecter la réponse et à traiter plus tôt? C'est la question posée dans cette étude.

Schéma de l'étude: les patientes traitées en 1^o ligne pour un cancer de l'ovaire, en rémission complète après une chimiothérapie à base de platine, sont enrégistrées et un CA125 est dosé tous les 3 mois en aveugle. Si le CA125 est > 2N, la patiente est randomisée entre traitement précoce (TP) et traitement retardé (TR). Dans ce dernier cas, le praticien n'est pas informé du résultat du CA125 et la patiente n'est traitée que s'il y a une indication clinique. L'objectif principal est la survie globale et les objectifs secondaires sont le temps jusqu'au deuxième et troisième traitement, la survie globale et la qualité de vie. Pour détecter une augmentation de 10 % dans la survie à 2 ans, il fallait 345 événements et 1 400 patientes enrégistrées.

Population: 1 442 patientes ont été enrégistrées, 529 randomisées.

- 265 dans le bras TP, dont 254 (96 %) ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne.
- 264 dans le bras TR, dont 233 (88 %) ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne.

La survie médiane des 1 442 patientes (18 % FIGO I, 15 % FIGO II, 58 % FIGO III, 9 % FIGO IV) est de 70,8 mois. La chimiothérapie de deuxième ligne est superposable dans les deux bras: platine seul: TP 29 %, TR 25 %; platine et taxane: TP 34 %, TR 38 %. Le temps entre randomisation et traitement est de 0,8 mois dans le bras TP, 5,6 mois dans le bras TR.

Résultats: avec un suivi de 56,9 mois des 529 patientes randomisées, 70 % des patientes sont décédées et les courbes de survie sont strictement superposables dans les deux bras avec une médiane qui est de 25,7 mois dans le bras TP versus 27,1 dans le bras TR, HR 0,98. La survie à 2 ans est de 53,7 % (TP) vs 54,7 % (TR). Dans le bras TP 67 % des patientes versus 54 % dans le bras TR ont reçu une troisième ligne de chimiothérapie (p = 0,0021). Le temps de la randomisation à la troisième ligne est de 12,5 mois versus 17,1 (p = 0,0001). La qualité de vie a été évaluée à l'aide du QLQ-C30 à chaque cycle et tous les 3 mois jusqu'à la troisième ligne. Le temps jusqu'à première détérioration est de 3,2 mois (TP) versus 5,8 dans le bras TR (p = 0,002), la différence portant surtout sur les items fatigue, et social. Le score global de santé pendant les deux premières années après randomisation est identique dans les deux bras.

G. Rustin conclut que le traitement précoce sur ascension confirmée du CA125 entraîne une deuxième ligne mais aussi une troisième ligne plus précoce, sans impact sur la survie globale. De plus le traitement précoce n'améliore pas la qualité de vie. ■

Références : 1 - Vergote et al. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1534-1535.



Les tumeurs rares gynécologiques : nouveau site web des Centres de Référence et projets

I. Ray-Coquard
Centre Léon Bérard – Lyon
Correspondance : ray@lyon.fnclcc.fr

Observatoire francophone des tumeurs rares de l'ovaire. Résultats après 5 ans

Du fait de l'extrême rareté de ces tumeurs, un site Internet dédié à la prise en charge globale de ces tumeurs rares a été élaboré puis mis à la disposition de tous, des avis concernant la prise en charge (chirurgicale, médicale oncologique) en première, deuxième etc. ligne de traitement par l'intermédiaire d'un forum de discussion accessible par Internet. Ce forum est ouvert à tous les médecins concernés par la prise en charge de ces tumeurs, tant pour poser des questions de prise en charge que pour participer à l'élaboration des réponses. Dans un second temps, après 3 ans de fonctionnement, il est proposé de revoir (dans le cadre de l'appel d'offre INCA) le fonctionnement de ce site, d'y inclure l'avis de réunions pluridisciplinaires de recours (RCP) et d'étendre le site (initialement dédié aux tumeurs germinales et des cordons sexuels) aux autres types de tumeurs gynécologiques rares comme les tumeurs à la limite de la malignité de l'ovaire (border line) et tumeurs épithéliales rares.

Depuis mars 2003, plus de 150 cas cliniques difficiles ont été discutés sur le forum Internet. 36 avis concernaient une tumeur de la granulosa, 17 pour des tumeurs de Sertoli Leydig, 13 dysgerminomes purs, 5 pour des tumeurs du sinus endodermique, 10 tératomes immatures, 3 tumeurs à cellules stéroïdiennes, pour les principaux avis. Les questions ont posé sur confirmation de diagnostic (3 %); nécessité d'une reprise chirurgicale (32 %); nécessité d'un traitement adjuvant (32 %); quel type de chimiothérapie adjuvante (24 %); prise en charge des problèmes de fertilité (5 %) et enfin 7 questions pour des patientes en rechute (5 %). Pour chaque question, il y a eu en moyenne deux réponses adressées par deux praticiens différents, le nombre maximal de réponse de médecins différents est 4. Le délai de réponse n'a jamais dépassé 7 jours.

Les centres de référence des tumeurs rares gynécologiques

Trois centres fortement impliqués dans la prise en charge des cancers gynécologiques et tout particulièrement des tumeurs rares se sont réunis pour proposer un programme coordonné de prise en charge des tumeurs rares gynécologiques : le Centre Léon Bérard à Lyon (Dr Isabelle Ray-Coquard, Dr Isabelle Treilleux, Dr Pierre Méeus, Pr Mojgane Devouassoux), l'Hôpital Hôtel-Dieu et Hôpital Tenon à Paris (Pr Eric Pujade-Lauraine, Dr Jérôme Alexandre, Pr Marie Cécile Vacher Lavenue, Dr Frédéric Selle, Pr Roman Rouzier, Dr Annie Cortez) et l'Institut Gustave Roussy (Dr Patricia Pautier, Dr Catherine Lhomme, Dr P Morice, Dr Pierre Duvallard) à Villejuif.

Le mode de fonctionnement proposé comporte :

- Elaboration de recommandations nationales quant à la prise en charge des tumeurs rares gynécologiques et prise en charge ainsi de manière homogène du traitement des tumeurs rares gynécologiques de l'adulte, aux différents stades de la maladie.
- Une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de recours pour les tumeurs rares gynécologiques dans chacun des centres.
- Une revue systématique des lames histologiques des cas présentés en RCP par chacun des spécialistes anatomo-pathologistes de chaque centre.

- Une mise en commun des connaissances et des données sur le site internet « observatoire francophone national des tumeurs rares de l'ovaire ».

- Renforcement de la recherche clinique nationale avec mise en place de protocoles multicentriques prospectifs de prise en charge clinique en cours et à venir concernant ces pathologies.

- La mise en place à partir des 3 centres d'une banque d'échantillons tumoraux au niveau national (en lien avec les données cliniques sur le site Internet) qui va permettre d'organiser un travail prospectif de détermination génomique et des cibles thérapeutiques présentes chez ces tumeurs rares peu décrites, ni analysées.

Les nouveautés thérapeutiques pour ces maladies rares sont surtout issues de données rétrospectives. Elles font supposer aujourd'hui l'absence de bénéfice à un geste chirurgical délabrant pour les tumeurs germinales et les tumeurs à malignité atténuée, l'absence d'intérêt du curage ganglionnaire pour les tumeurs des cordons sexuels, une place potentielle pour la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel pour les tumeurs des cordons sexuels en première ou deuxième ligne et enfin le début de l'ère de la biologie moléculaire avec l'exploration du rôle de FOXL2 pour les Tumeurs de la granulosa forme adulte. Cependant, le manque de données cliniques prospectives, d'essais thérapeutiques dédiés sont évidents. Nous espérons que la création par l'Inca de ces 3 premiers Centres de Référence consacrés aux tumeurs gynécologiques rares va permettre d'organiser un réseau de prise en charge de ces lésions rares et ainsi d'étendre l'expérience du groupe GINECO sur les tumeurs germinales et des cordons sexuels de l'ovaire à partir du site internet « Observatoire Francophone des Tumeurs Rares de l'Ovaire » pour mettre à disposition au niveau national des référentiels, un réseau de prise en charge, un panel de relecture des lames, des RCP spécifiques et des protocoles de recherche clinique et de recherche fondamentale sur les différentes tumeurs rares gynécologiques (figure 1).

Figure 1 : Page d'accueil du site internet





Les protocoles du GINECO : une activité dense !

B. Votan

Directrice d'ARCAGY-GINECO – Paris
Correspondance : bvotan@arcagy.org

Au cours des 4^{èmes} Rencontres du GINECO, et comme chaque année, les présentations scientifiques ont été suivies par une partie consacrée aux essais du GINECO, avec bien sûr un état des lieux des essais en cours de recrutement, mais aussi un point sur les essais terminés et les publications, et surtout des discussions sur les projets en cours de développement.

La période 2009-2010 a été très faste en ce qui concerne les publications puisque 9 études du GINECO (6 dans l'ovaire, 2 dans le col de l'utérus et une dans le sein métastatique) ont été publiées dans des revues internationales.

Beaucoup de résultats d'études sont attendus cette année, notamment ceux de l'étude internationale ICON7 (TC ± Avastin® en 1^{ère} ligne des cancers de l'ovaire) qui seront présentés lors de l'ESMO en octobre, en même temps que les résultats de l'étude Endorad (everolimus en monothérapie dans les cancers de l'endomètre avancé). Les données de l'étude randomisée Tamrad (tamoxifène ± everolimus dans les cancers du sein métastatique résistant aux anti-aromatases) seront présentées lors du congrès de San Antonio en Décembre.

L'activité en termes d'essais ouverts en cours de recrutement ou en phase de lancement est également très dense puisque pas moins de 11 essais sont en cours :

- 4 essais en 1^{ère} ligne des cancers de l'ovaire ;
- 3 essais en rechute des cancers de l'ovaire (2 en réfractaire/résistant et 1 en sensible) ;

- 1 essai en chirurgie des cancers de l'ovaire en rechute ;
- 1 essai dans le col de l'utérus ;
- 2 essais dans le sein métastatique.

Toutes les informations concernant ces essais, ainsi que toutes les publications des essais du groupe, sont disponibles sur notre site web : www.arcagy.org

La grande nouveauté du groupe GINECO est la participation du groupe non seulement à des études internationales d'enregistrement (4 études dans le cancer de l'ovaire) mais aussi à des études en phase très précoce du développement des nouvelles molécules (2 études dans le cancer de l'ovaire).

Dans ce type d'essai, le groupe a pu établir un partenariat innovant avec l'Industrie Pharmaceutique avec un partage des rôles et responsabilités, et surtout un partage de la data-base avec une récupération en fin d'essai des données françaises, ce qui permet au groupe d'enrichir sa base de données cliniques et d'élargir ses connaissances quant à l'épidémiologie des cancers gynécologiques.

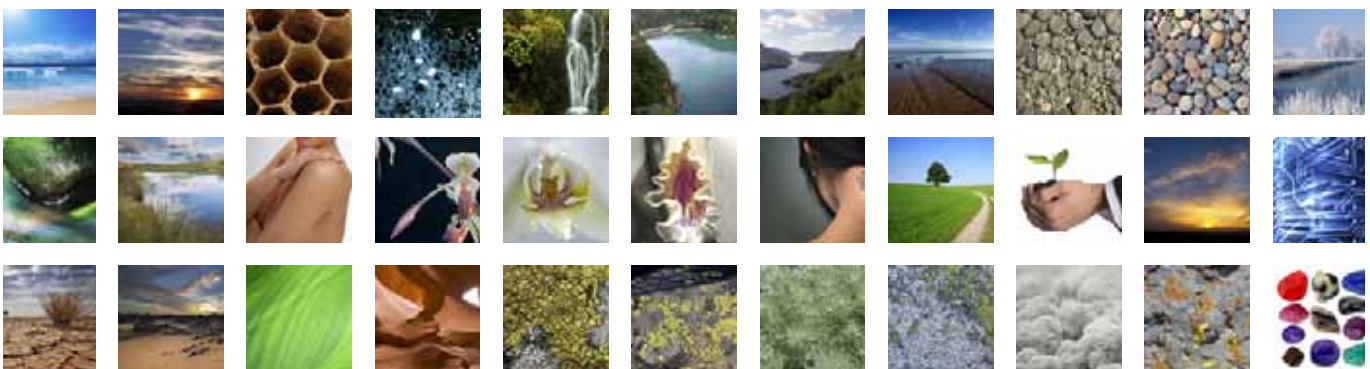
Ce nouveau type de partenariat a récemment fait l'objet d'une publication dans l'*International Journal of Gynecological Cancer* (1). ■

Références

1 - Vergote I, Pujade-Lauraine E, Pignata S et al. European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups' Requirements for Trials Between Academic Groups and Pharmaceutical Companies. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 476-478.

 infoCancer

 www.infocancer.org



Une initiative d'ARCAGY - GINECO