

Caractéristiques cliniques, histologiques, moléculaires et thérapeutiques des adénocarcinomes séreux de bas grade de l'ovaire : une étude observationnelle rétrospective

T. HERRMANN¹, M-C FERREIRA², A. CAYRE², C. TONEGHIN², L. TIXIER-DEVES², G. FOUILHOUX², B. BAYOL², F. MISHELLANY², N. RADOSEVIC-ROBIN^{2,3}, Frédérique PENAULT-LLORCA^{2,3}, Myriam KOSSAI^{2,3}

1 Département d'oncologie médicale, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

2 Département de pathologie moléculaire, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

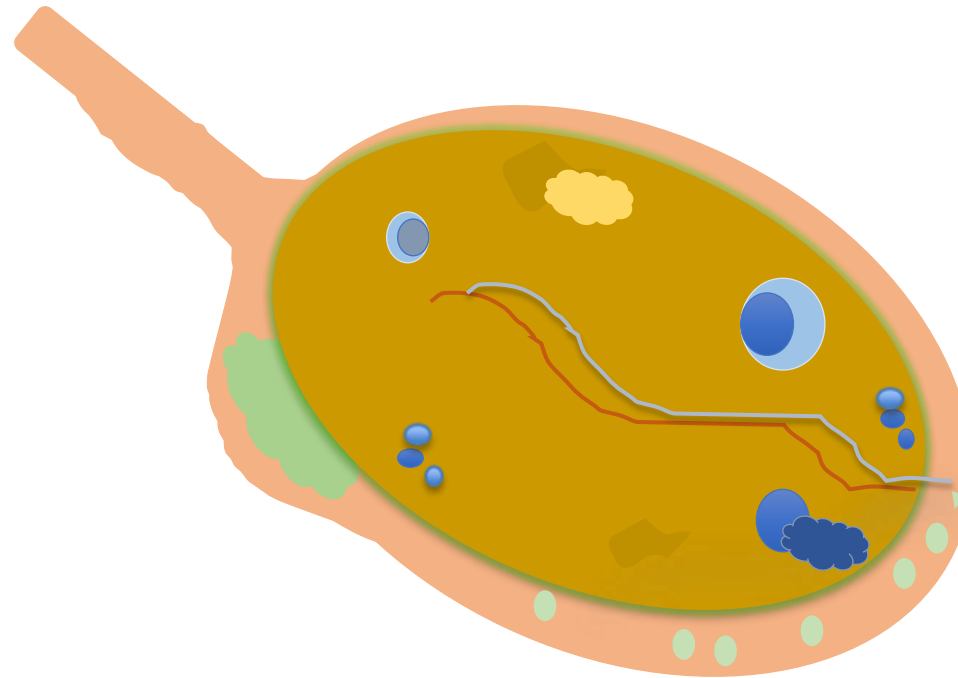
3 UMR INSERM 1240, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France



Introduction :

- Pathologie rare
 - 3 à 8% des tumeurs épithéliales
- Femmes jeunes
- Meilleur pronostic
- Rechute fréquente et faible chimiosensibilité

- Peu d'études menées

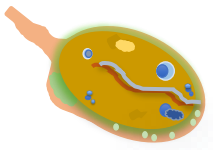


Tumeurs épithéliales
(90%)

Bénignes, à la limite de la
malignité et **malignes**

Séreux, mucineux,
endométriode, à
cellules claires, ...

CSOHG, **CSOBG**, TSBO



Matériel et Méthodes

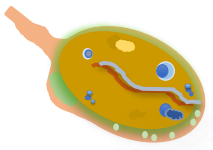
- Etude rétrospective
- Monocentrique
- 2003 à 2021
- Récupération dossiers patients
- TMA pour complément d'IHC
- NGS sur panels de 45 gènes

Tests IHC

Anticorps	Prepkit	Clone	Fournisseur
RE	VMS	SP1	VENTANA
Her2	VMS	4B5	VENTANA
KI67 = index mitotique	21	SP6	Thermo Scientific
PD-L1	Ventana	SP263	VENTANA
RP	VMS	1E2	VENTANA
WT1 = séreux	13	6F-H2	Cell Marque
BRAF	Ventana	VE1	VENTANA

Régions ciblées par le kit CSTS_B_v1 :

transcripts	NM	exon	transcripts	NM	exon	transcripts	NM	exon
AKT1	NM_005163.2	3	FGFR3	NM_000142.4	7 et 9 et 14 et 16	MYOD1	NM_002478.4	2
ALK	NM_004304.3	21 à 25	FOXL2	NM_023067.3	1	NRAS	NM_002524.3	2 à 4
BRAF	NM_004333.4	11 et 15	GNA11	NM_002067.4	4 et 5	PDGFRA	NM_006206.4	12, 14, 18
CDK4	NM_000075.3	1 à 3	GNAQ	NM_002072.4	4 et 5	PIK3CA	NM_006218.2	2, 3, 6, 8, 10, 21
CDKN2A	NM000077.4	1 à 3	GNAS	NM_000516.5	8	POLE	NM_006231.3	9, 13, 14
CTNNB1	NM_001904.3	3	H3F3A	NM_002107.4	2	PTPN11	NM_002834.3	3
DDR2	NM_001014796.1	18	H3F3B	NM_005324	2	RAC1	NM_018890.3	3
DICER	NM_177438.2	24 et 25	HIST1H3B	NM_003537.3	1	RAF1	NM_002880.3	7, 10, 12, 13, 14, 15
EGFR	NM_005228.3	18 à 21	HRAS	NM_005343.3	2 à 4	RET	NM_020975.4	11, 13, 15, 16
ERBB2	NM_004448.3	8 et 17 et 20	IDH1	NM_005896.3	4	ROS1	NM_02944.2	38, 41
ERBB4	NM_005235.2	10 et 12	IDH2	NM_002168.3	4	SF3B1	NM_012433.3	15 à 17
ESR1	NM_000125.3	4 à 8	KIT	NM_000222.2	8 à 11, 13, 17, 18	SMAD4	NM_005359.5	8 à 12
FBXW7	NM_033632.3	8 à 12	KRAS	NM_033360.3	2 à 4	STK11	NM_000455.4	1, 4, 5, 8
FGFR1	NM_001174063	13 et 15	MAP2K1	NM_002755.3	2, 3	TERT	NM_198253.2	promoteur, 1, 8, 9, 13
FGFR2	NM_000141.4	7 et 12 et 14	MET	NM_001127500.1	2, 14 à 20	TP53	NM_000546.5	entier

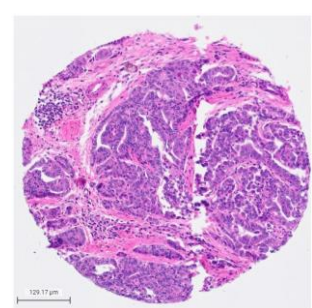


Résultats :

Données cliniques

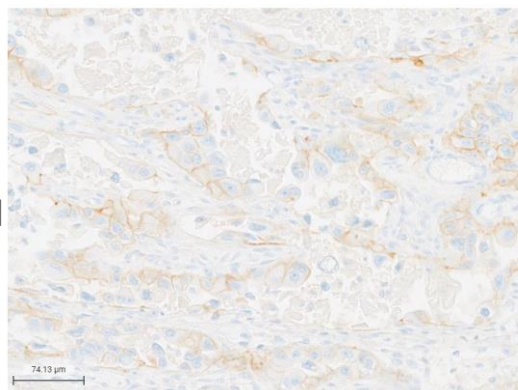
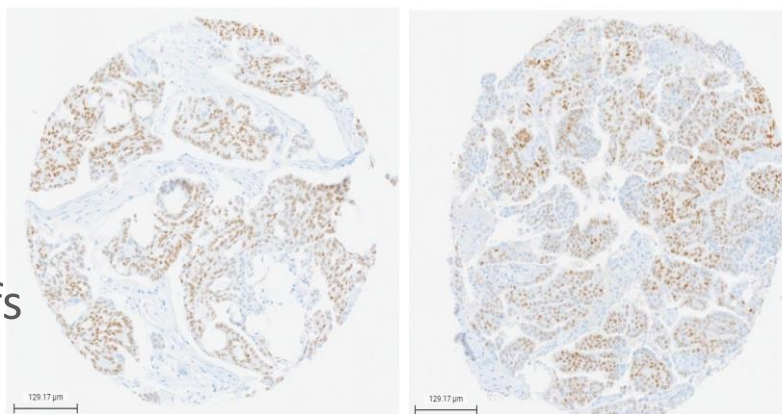
- 28 patientes
- Femmes jeunes : 57 ans
- ATCD personnels
 - Endométriose, nulliparité, tabagisme, surpoids
- Stade IIIC
- CA 125 moyen : 522
- Médiane de survie : 41,4 mois

	Nombre	%
Age moyen	57 (26-80)	
Antécédents personnels	Endométriose	9 32,1
	Nullipare	7 25
	Tabagisme	5 17,8
	Surpoids / Obésité	12 42,8
Antécédents familiaux de cancers	Oui	6 21,4
	Non	19 67,9
	NC	3 10,7
Mode de découverte	Douleurs abdominales	14 50
	Ascite	5 17,8
	Kystes ovariens	5 17,8
	AEG	3 10,7
	Masse abdominale	2 7,1
	Métrorragies	2 7,1
	Dyspareunie	2 7,1
CA125	NC	1 3,6
	< 35	7 25
	≥ 35	21 75
Stade FIGO	IA	2 7,1
	IB	2 7,1
	IIIB	1 3,6
	IIIC	19 68
	IV	2 7,1
	NC	2 7,1

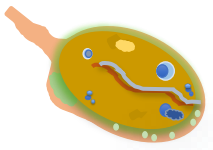


Résultats : Histologie et IHC

- TSBO associées
- RH fortement positifs
- Ki67 faible
- TP53 : profil non muté
- 1 cas HER2 2+ avec confirmation FISH
- PDL1 faiblement exprimé



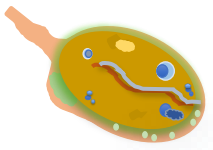
		Nombre	%
CSOBG		28	100
TSBO	Oui	12	42,9
	Non	16	57,1
Autres contingents	Non	26	92,6
	Mucineux	1	3,7
	Endométrioïde	1	3,7
RO	Positifs	24	85,7
	Négatifs	4	14,3
RP	Positifs	17	60,7
	Négatifs	11	39,3
Ki67	< 20%	27	96,3
	≥ 20%	1	3,7
TP53	Profil non muté	25	89,3
	Muté	3	10,7
BRAF	Positif	1	3,7
	Négatif	27	96,3
WT1	Positif	28	100
HER2	0	18	64,3
	1+	9	32
	2+	1	3,7
	3+	0	0
PDL1 cellules tumorales	Négatif	24	85,7
	≥1 et < 10%	4	14,3
	≥ 10%	0	0
PDL1 cellules immunes	Négatif	20	71,4
	≥1 et < 10%	4	14,3
	≥ 10%	4	14,3



Résultats : Données Moléculaires

- NGS non réalisé initialement
- Altération voie MEK/ERK : 32%
- MSS
- mTP53 : 18%
- Autres variants à explorer

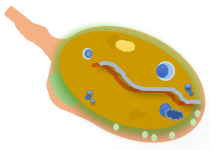
		Nombre	%
BRAF	V600E	1	3,6
	P468S	2	7,1
KRAS	G12D	2	7,1
	Q61R	2	7,1
NRAS	Q61R	2	7,1
	R524K	4	14,3
PIK3CA	C420R	1	3,6
	G118D	1	3,6
MET	D999V	1	3,6
ESR1	A569Y	1	3,6
	G276A	1	3,6
CDKN2A	A148T	2	7,1
SMAD4	Q538*	1	3,6
ERBB2	I654-I655delinsVV	1	3,6
IDH2	R188G	1	3,6
TP53	C176T	1	3,6
	L130Pfs*19	1	3,6
	R248W	1	3,6
	Q331*	1	3,6
	I195T	1	3,6
Absence de variant		9	32,1
MSI		0	0
BRCA1		1	3,6



Résultats : Données Moléculaires

- *PIK3CA* intervient dans la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR
C420R et G118D = Gain de fonction
Alpelisib ? Inhibiteur mTOR ?
- *ESR1* impliqué dans la résistance à l'hormonothérapie
A569Y = domaine de transactivation

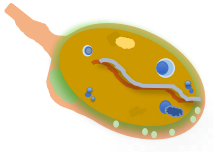
		Nombre	%
BRAF	V600E	1	3,6
	P468S	2	7,1
KRAS	G12D	2	7,1
	Q61R	2	7,1
NRAS	Q61R	2	7,1
	R524K	4	14,3
PIK3CA	C420R	1	3,6
	G118D	1	3,6
MET	D999V	1	3,6
ESR1	A569Y	1	3,6
	G276A	1	3,6
CDKN2A	A148T	2	7,1
SMAD4	Q538*	1	3,6
ERBB2	I654-I655delinsVV	1	3,6
IDH2	R188G	1	3,6
TP53	C176T	1	3,6
	L130Pfs*19	1	3,6
	R248W	1	3,6
	Q331*	1	3,6
	I195T	1	3,6
Absence de variant		9	32,1
MSI		0	0
BRCA1		1	3,6



Résultats : Traitements

- Chimiothérapie néoadjuvante + chirurgie + chimiothérapie adjuvante
- Anti-angiogénique
- Peu d'hormonothérapie
- Pas de thérapie ciblée
- 11 rechutes :
Traitement par chimiothérapie ou hormonothérapie

		Nombre	%	
Chirurgie	Carcinologique	26	92,8	
	Hémostatique	1	3,6	
	Non	1	3,6	
Marges de résection	R0	16	61,6	
	R1	3	11,5	
	R2	4	15,4	
	NC	3	11,5	
Chimiothérapie néoadjuvante	Oui	9	33,3	
	Non	16	59,3	
	NC	2	7,4	
Traitement adjuvant	Oui	Taxol - Carboplatine (TC)	11	40,8
		TC - Bevacizumab	8	29,6
		TC - Letrozole	2	7,4
	Non	4	14,8	
	NC	2	7,4	
Rechute	Oui	10	35,7	
	Non	18	64,3	
Traitement de la 1ère rechute	Caelyx	1	10	
	Caelyx - Carboplatine	2	20	
	Caelyx - Carboplatine - Bevacizumab	1	10	
	Gemzar - Carboplatine	2	20	
	TC	3	30	
	Topotecan	1	10	
	Letrozole	1	10	



Conclusions

- Etude rétrospective, unicentrique, faible cohorte
- Femmes jeunes, découverte tardive de la maladie
- TSBO associées
- Intérêt des traitements ciblés et personnalisés
 - RH + : hormonothérapie
 - Altérations moléculaires : tramétinib ou autres molécules ?

Gershenson DM et al. J Clin Oncol. 2017 ; Gershenson DM et al. Annals of Oncology. 2019

- Peu d'expression de PDL1
 - Pas de bonnes candidates à l'immunothérapie ?
 - Autres marqueurs à examiner : TILs / CAF ?
- Poursuite de l'analyse moléculaire « panel GREAT »
 - Exploration HRD



Merci de votre attention

