



Réseau de banques de tissus de Cancer de l'ovaire Canada Rapport d'avancement 2017

Le réseau de banques de tissus de Cancer de l'ovaire Canada (COC) est un réseau virtuel de banques de tissus situé à Vancouver, Ottawa et Montréal, Montréal servant de carrefour pour quatre villes du Québec. Grâce à une subvention reçue récemment de la fondation de Calgary de l'Elizabeth Ann Quinton Memorial Fund, le réseau a été élargi pour inclure la banque de tissus d'Edmonton. Le comité de recherche de COC est responsable du développement de mécanismes pour faciliter la communication et la cohésion entre les banques afin d'éviter la duplication des recherches. La générosité de toutes les femmes qui ont fait don de tissus de cancer a permis de réaliser plusieurs découvertes qui continuent à améliorer les soins du cancer de l'ovaire.

Quels types de tissus sont conservés?

Le réseau de banques de tissus de COC recueille des échantillons auprès de 800 à 1 000 femmes atteintes du cancer de l'ovaire chaque année. Il existe beaucoup de recoupements dans les types d'échantillons recueillis par chaque banque, mais chaque site possède des caractéristiques uniques qui permettent une vaste gamme de recherches. Collectivement, les types d'échantillons recueillis comprennent des échantillons sanguins (sérum, plasma, couche leucocyto-plaquettaire), de la salive, des cellules d'ovaires normaux, des tissus de tumeurs ovariennes bénignes, à la limite de la malignité et malignes de tous les sous-types, ainsi que des cellules et du fluide contenus dans l'ascite. La banque de Vancouver a récemment élargi sa collecte pour inclure d'autres cancers gynécologiques.

Échantillons recueillis de juillet 2016 à juin 2017

Au cours de la dernière année, **1 409 femmes atteintes de cancers gynécologiques** ont accepté de faire don d'échantillons, et **plus de 7 000 échantillons ont été prélevés**, traités et mis en banque par le réseau de banques de tissus de COC. Les banques conservent également des bases de données au sujet des patientes et des échantillons, notamment le sous-type histologique, le stade et le degré de la tumeur, ainsi que les dates de l'intervention chirurgicale et des autres traitements. Il faut beaucoup de temps pour garder ces bases de données à jour, mais il s'agit d'un aspect unique et essentiel de ce réseau de banques, puisqu'il permet des études plus approfondies que ce qui serait normalement permis par un simple accès aux échantillons. La majorité des banques utilisent la base de données ATiM (Advanced Tissue Management) créée par le Réseau canadien de banques de tissus.

Distribution d'échantillons

La valeur principale du réseau de banques de tissus de COC est sa capacité à fournir des échantillons pour la recherche sur le cancer de l'ovaire. Les tissus recueillis par le réseau de COC ont été utilisés dans le cadre de plus de 450 projets de recherche et ont joué un rôle important pour promouvoir la recherche sur le cancer de l'ovaire, non seulement au Canada, mais aussi dans le monde entier. En plus d'appuyer la recherche locale, le réseau de banques a contribué à deux importants projets collaboratifs nationaux. Financé par l'IRTF, le projet pancanadien CCEUR a compilé 2 000 échantillons de tissus de cancer de l'ovaire et les données connexes sur les patientes dans le but de valider les biomarqueurs qui peuvent être utilisés pour la stadification des patientes atteintes de cancer de l'ovaire afin d'améliorer le diagnostic et la gestion clinique, notamment l'accès à des essais cliniques appropriés. Ce partenariat a permis de développer un « algorithme immunohistochimique », un nouveau processus qui permet aux pathologistes de s'assurer qu'ils identifient le sous-type correct de cancer de l'ovaire.



En 2016, le partenariat CŒUR a permis de lancer une autre initiative emballante – un projet national de traitement du cancer par immunothérapie. La réponse immunitaire au cancer de l'ovaire s'est révélée l'un des biomarqueurs pronostiques les plus puissants. Dans plusieurs cas, les cellules immunitaires de la tumeur ne reconnaissent pas le cancer, et la tumeur peut alors se développer. Mais on sait aujourd'hui que certaines cellules immunitaires peuvent être « entraînées » pour reconnaître la tumeur. Cette nouvelle initiative explorera diverses formes d'immunothérapie pour déterminer les stratégies qui fonctionnent le mieux pour les patientes atteintes du cancer de l'ovaire.

En plus des initiatives locales et nationales, le réseau de banques de tissus fournit des échantillons à plusieurs consortiums internationaux et initiatives mondiales de recherche sur le cancer de l'ovaire, dont le consortium *Ovarian Tumor Tissue Analysis* (OTTA), le *Multidisciplinary Ovarian Cancer Outcomes Group* (MOCOG) et l'*Ovarian Cancer Association Consortium* (OCAC).

Les tissus fournis par les banques appuient actuellement les recherches en cours et nouvelles suivantes :

- Étude de l'hétérogénéité intratumorale du cancer de l'ovaire séreux de haut degré de malignité
- Détection de l'ADN de la tumeur qui circule dans le sang de femmes atteintes du cancer
- Identification des changements génomiques causant le cancer de l'ovaire associé à l'endométriose
- Identification de nouveaux marqueurs diagnostiques pour différencier les tumeurs « semblables »
- Évaluation du microenvironnement immunitaire du cancer de l'ovaire
- Étude de nouveaux biomarqueurs de réaction aux inhibiteurs PARP
- Détermination de la cellule à l'origine du carcinome à petites cellules de l'ovaire, de type hypercalcémique
- Étude d'une stratégie pour cibler le cancer de l'ovaire présentant un gène BRCA1 dysfonctionnel
- Identification de biomarqueurs pouvant prédire la réaction à la chimiothérapie
- Développement et test d'inhibiteurs de petites molécules comme traitement du cancer de l'ovaire

Impact

La plus grande valeur ajoutée des banques de tissus est de permettre aux chercheurs d'effectuer de la *recherche translationnelle*, c'est-à-dire de prendre les résultats de la recherche fondamentale en laboratoire et d'étendre ces observations à des femmes atteintes du cancer de l'ovaire. Il existe environ 50 projets de recherche sur le cancer de l'ovaire en cours au Canada qui utilisent des échantillons fournis par les banques de tissus de cancer de l'ovaire. Voici deux des **études novatrices lancées au cours de la dernière année** :

Un nouveau modèle du développement du cancer de l'ovaire associé à l'endométriose

Les D^{rs} David Huntsman et Dawn Cochrane de l'équipe OVCARE ont commencé à étudier les origines cellulaires du cancer de l'ovaire à cellules claires et endométrioïde. Jusqu'à maintenant, on ignore comment ces deux tumeurs, différentes du point de vue histologique et clinique, se développent à partir du même tissu : l'épithélium endométrioïde de l'endomètre de l'ovaire. Selon le modèle qu'ils proposent, les tumeurs à cellules claires se développent à partir de cellules



ayant des caractéristiques communes avec les cellules ciliées, alors que les tumeurs endométrioïdes se développent à partir de cellules sécrétrices ou de leurs précurseurs. En utilisant un système de culture organoïde, l'équipe peut étudier l'interaction entre les mutations, les facteurs microenvironnementaux et d'autres facteurs de risque modifiables, par exemple des manipulations hormonales, pour déterminer leur rôle dans le développement du cancer. Une meilleure compréhension des cellules à l'origine de ces cancers sera essentielle pour mettre au point des stratégies de prévention de ces cancers, qui sont les deuxième et troisième types les plus courants de cancer de l'ovaire, basées sur des données biologiques.

Utilisation de tampons pour une étude de dépistage du cancer

En se fondant sur une petite étude de preuve de principe effectuée aux États-Unis, la D^{re} Anna Tinker a lancé une étude pour déterminer si des tampons pouvaient être utilisés comme méthode fiable pour recueillir des cellules cancéreuses qui peuvent migrer du col de l'utérus vers le vagin – l'ADN des cellules cancéreuses peut alors être séquencé ou analysé pour détecter la présence de mutations cancéreuses. D'une durée de deux ans, l'étude de la D^{re} Tinker (*Advanced Methods for Cancer Detection by Vaginal Screening – ADVISE*) fait appel à 120 femmes, certaines en santé et d'autres ayant récemment reçu un diagnostic de cancer de l'ovaire et de l'endomètre. Avant de subir une intervention chirurgicale, de commencer la chimiothérapie ou tout autre traitement, on demande aux participantes de porter un tampon pendant plusieurs heures, puis de recueillir elles-mêmes un échantillon de fluide vaginal à l'aide d'un porte-coton. Elles envoient ensuite cette trousse d'examen maison à la banque de tissus gynécologiques OVCARE, et l'équipe traite les échantillons aux fins d'analyse.

Faits saillants des découvertes récentes

Au cours de la dernière année, 29 publications sont parues dans des journaux scientifiques reconnus à l'échelle internationale pour présenter les résultats d'études utilisant des échantillons fournis par la banque de tissus. Les résultats de ces recherches ont également été présentés et ont fait l'objet de discussions dans le cadre de conférences nationales et internationales. Voici certaines des découvertes récentes :

Prédiction de la réaction d'une patiente aux inhibiteurs PARP

Les patientes atteintes de cancer de l'ovaire, et porteuses avérées d'une mutation des gènes BRCA, peuvent être traitées avec des médicaments appelés inhibiteurs PARP. Malheureusement, toutes les patientes ne réagissent pas à ce traitement. Les chercheurs ont comparé différentes lignées de cellules de cancer de l'ovaire pour étudier les différences entre les cellules qui réagissent et celles qui ne réagissent pas au traitement. On savait déjà que l'expression des gènes BRCA et PARP était associée aux mécanismes cellulaires de réparation de l'ADN endommagé. La réparation de l'ADN d'une cellule est un processus compliqué qui fait intervenir les gènes BRCA, PARP, et plusieurs autres composantes et voies différentes. Les chercheurs ont découvert que les lignées de cellules présentant des défauts dans plus d'une voie de réparation de l'ADN étaient plus susceptibles de réagir aux inhibiteurs PARP. À l'avenir, il sera possible de dépister les déficiences dans les voies de réparation de l'ADN chez les patientes atteintes du cancer pour déterminer leur réaction au traitement à base d'inhibiteurs PARP.

Tissus de tumeur microdisséqués sur une puce

Même si les médicaments oncologiques sont efficaces pour traiter le cancer, des essais cliniques ont démontré que le taux de réussite peut varier grandement d'un patient à l'autre. Pour améliorer le taux de réussite du traitement, des chercheurs ont développé un système de culture capable de maintenir en vie de petites sections des tumeurs. Ils ont réussi à administrer plusieurs



médicaments aux tissus microdisséqués dans le système de culture et à analyser la réaction des tissus au fil du temps. Cette méthode a été utilisée avec succès pour huit types différents de tissus, ce qui démontre qu'elle pourrait vraisemblablement être utilisée pour des tumeurs provenant de divers sites. À l'avenir, cette technologie pourrait permettre d'offrir des soins personnalisés aux patients en identifiant le traitement le plus efficace pour améliorer leur taux de survie et leur qualité de vie.

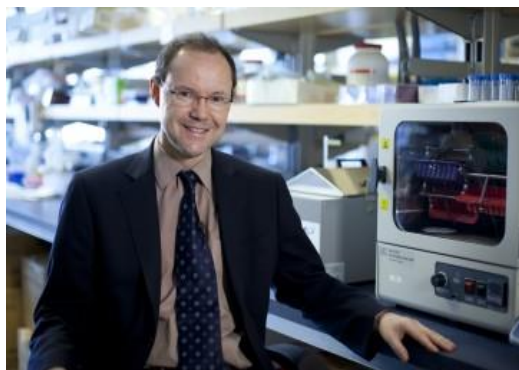
Mieux diagnostiquer le cancer de l'ovaire séreux de haut degré de malignité grâce à l'imagerie et au séquençage des gènes

Le gène TP53 est reconnu comme un marqueur prédictif qui différencie entre les types de cancers de l'ovaire; le cancer de l'ovaire séreux de haut degré de malignité présente presque toujours une mutation du gène TP53, contrairement aux tumeurs séreuses de faible degré de malignité. On utilise actuellement une technique de microscopie (coloration immunohistochimique) pour repérer la protéine produite par le gène TP53 (p53) et ces résultats sont utilisés pour déduire le statut génétique; cette technique ne donne toutefois pas toujours des résultats exacts. Pour améliorer son exactitude, les chercheurs ont mis au point un nouveau système de coloration qu'ils ont testé en même temps que le séquençage de nouvelle génération, qui révèle la séquence génétique exacte du gène TP53. Le système de coloration amélioré, associé à la capacité d'examiner la séquence du gène, a permis aux chercheurs d'identifier 99 % des cas de cancer séreux de haut degré de malignité dans le cadre de leur étude, mais également de différencier entre les types de mutations du gène TP53, indiquant ainsi le statut fonctionnel de la protéine p53. Dans le cadre de la pratique clinique, le séquençage de nouvelle génération n'est pas toujours possible, mais la coloration de la protéine p53 a toujours une importante valeur prédictive négative, et permet d'exclure pratiquement tous les cas de tumeur séreuse de faible degré de malignité. La capacité de différencier ces cancers est essentielle pour sélectionner un traitement approprié et pour interpréter le statut fonctionnel de la protéine p53 dans le cadre d'essais cliniques.

Imagerie des trompes de Fallope pour diagnostiquer le cancer de l'ovaire

On croit que de nombreux cas de cancer de l'ovaire séreux de haut degré de malignité débutent dans les trompes de Fallope. Ces lésions dans les trompes de Fallope sont toutefois difficiles à diagnostiquer et le sont fréquemment par des pathologistes qui examinent laborieusement les sections de la trompe de Fallope à la suite de son ablation chirurgicale. Cette technique prend non seulement beaucoup de temps, mais le pathologiste risque également de manquer une lésion en raison de sa taille extrêmement petite. Pour améliorer les capacités de dépistage, des chercheurs ont développé un système basé sur la tomographie par cohérence optique (TCO). La sonde de TCO est montée sur un endoscope et utilisée pour enregistrer des images des trompes de Fallope intactes après leur ablation chirurgicale. Les images sont comparables à des images histologiques, même si elles ne peuvent pas remplacer complètement l'évaluation effectuée au microscope par un pathologiste. Elles sont toutefois assez claires pour guider le pathologiste vers une lésion qu'il aurait pu manquer sans cette technique. Ce système de TCO en est encore à ses débuts, mais il pourrait constituer une façon non invasive et pratique de rechercher des lésions et d'améliorer le dépistage précoce du cancer de l'ovaire séreux de haut degré de malignité.

Développement de la technologie « SP3-CTP » pour le profilage du protéome



David Huntsman, directeur scientifique et cofondateur d'OVCARE

Un bon diagnostic est essentiel à une gestion efficace des patients et il est peu probable que de nouvelles percées scientifiques supplantent un jour la nécessité d'un diagnostic correct. Toutefois, différents types de tumeurs peuvent être semblables du point de vue histologique, ce qui rend un diagnostic exact difficile ou même impossible. C'est pourquoi le diagnostic de tumeurs semblables est souvent incorrect, ce qui entraîne un traitement inapproprié des patients. La solution à ce défi pourrait améliorer considérablement la gestion personnalisée des patients. La technologie révolutionnaire appelée « SP3-Clinical Tissue Proteomic », développée par le laboratoire du D^r Gregg

Morin au BC Cancer Research Centre, permet d'analyse des sections de tissus d'une même tumeur avec une profondeur et une sensibilité sans précédent. La première validation de cette technologie a été effectuée sur des échantillons de cancer de l'ovaire. Les D^{rs} Huntsman et Morin ont récemment reçu une subvention pour les projets stratégiques prioritaires de la BCCF pour identifier les marqueurs pouvant être utilisés pour relever plusieurs défis en matière de diagnostic.

Preuve que les cancers de l'ovaire et de l'utérus simultanés sont des métastases et développement du concept de pseudo métastase

Cette recherche révolutionnaire, publiée dans le *Journal of the National Cancer Institute*, permet de comprendre l'origine et la progression des cancers qui se développent en même temps dans l'utérus et les ovaires, appuyant ainsi une approche de gestion de la maladie pratiquée par les médecins de Colombie-Britannique. Si les métastases désignent généralement un cancer qui se propage par la circulation sanguine et qui se transforme en cours de route, les cancers de l'ovaire et de l'utérus simultanés se propagent par les trompes de Fallope de l'utérus à l'ovaire et vice versa, sans subir aucun changement. Cela démontre que certaines métastases pourraient être guéries par une intervention chirurgicale parce que les tumeurs ne se sont pas transformées de façon à leur permettre de se développer dans d'autres parties du corps. Ce concept a été appelé « pseudo métastase ». Cette étude aura un impact immédiat sur la gestion des cancers de l'ovaire et de l'endomètre et devrait influencer le traitement de la maladie dans le monde entier et éviter aux femmes traitements agressifs inutiles.

Découverte de sept nouveaux sous-types de cancer de l'ovaire

Une étude publiée dans *Nature Genetics* a déchiffré le code complet de l'ADN de plus de 100 patientes atteintes du cancer de l'ovaire pour découvrir des anomalies génétiques dans l'ADN des cellules de cancer. L'équipe dirigée par le D^r Sohrab Shah a découvert sept nouveaux sous-types de cancer de l'ovaire. On prévoit que ces changements structuraux du cancer pourraient contribuer à identifier les patientes qui réagiront à la chimiothérapie actuelle et celles qui n'y réagiront pas.



Sohrab Shah, Chaire canadienne de recherche sur la génomique informatique