

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES ONCOLOGIE MEDICALE

par

Morgan ZENATRI

né le 28 septembre 1994 au Mans (72)

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2023

Déterminants pharmacogénétiques de la neuropathie périphérique résiduelle induite
par la chimiothérapie chez les patientes en rémission à long terme d'un cancer de
l'ovaire

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Sébastien FRENEL

MEMBRES DU JURY

Président : Professeur Jean-Marc CLASSE

Directeur de thèse : Professeur Jean-Sébastien FRENEL

Professeur Florence JOLY

Docteur Olivier CAPITAIN

Docteur Véronique BARBAROT

Docteur Elvire PONS-TOSTIVINT

REMERCIEMENTS

Au Pr Jean-Sébastien FRENEL

Merci pour ton accompagnement tout au long de ce projet, ta disponibilité, tes conseils précieux, ta bienveillance et pour tout ce que j'ai pu apprendre.

Au Pr Jean-Marc CLASSE

Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Au Pr Florence JOLY

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, en espérant que ce travail sera à la hauteur de votre expertise.

Au Dr Olivier CAPITAIN

Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ce que tu m'as apporté lors de mon séjour en terre angevine.

Au Dr Véronique BARBAROT

Un grand merci pour ta disponibilité, ton humanité et tout ce que tu m'as appris au cours des différents stages.

Au Dr Elvire PONS-TOSTIVINT

Merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Au Dr Tanguy PERENNEC

Un grand merci pour ta disponibilité, tes explications toujours claires et la réalisation des analyses statistiques.

Aux équipes médicales et paramédicales de l'ICO

Un grand merci pour votre gentillesse et tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés ! C'est toujours un plaisir de travailler dans un tel cadre fait de compétence et de bienveillance.

A tous mes co-internes des différents stages

Merci pour votre bonne humeur, vos conseils, votre excellence !

A ma maman, Isabelle

Un immense merci pour avoir toujours été là pour moi. Je ne serai pas là aujourd'hui sans ta présence et tout l'amour que tu m'as toujours donné. Je suis fier de toi.

A toute ma famille

Merci pour tous ces moments partagés. Je sais que je peux compter sur vous à chaque instant. Vous m'avez toujours porté vers le haut.

Au 106 (Lucie, Aurélie, Mélissa, Charles) et à tous mes amis

Vous êtes tous une source d'inspiration pour moi, les moments passés à vos côtés m'ont fait grandir et continuent de faire de moi celui que je suis : merci !

Table des matières

MEMBRES DU JURY	2
REMERCIEMENTS	3
PARTIE I : CANCER DE L'OVAIRE ET NEUROPATHIE PERIPHERIQUE CHIMIO-INDUITE. ETAT DES LIEUX ET REVUE DE LA LITTERATURE	5
1. INTRODUCTION	5
1.1. <i>Généralités</i>	5
1.2. <i>Prise en charge des cancers de l'ovaire</i>	6
1.2.1. En situation précoce	6
1.2.2. En situation de rechute	7
2. SURVIE ET QUALITE DE VIE A LONG TERME DES PATIENTES AVEC UN CANCER DE L'OVAIRE ..	9
3. NEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES.....	11
3.1. <i>Données chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire</i>	11
3.2. <i>Facteurs de risques cliniques</i>	13
3.3. <i>Biologiques</i>	13
4. LIMITES DE L'EVALUATION DE LA NEUROPATHIE PERIPHERIQUE	18
4.1. <i>Echelles de mesure</i>	18
4.2. <i>Apport des Patients Reported Outcomes ou PROs</i>	19
5. PRISE EN CHARGE DE LA NEUROPATHIE PERIPHERIQUE CHIMIO-INDUITE	20
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	21
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	22
PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL	28
ABSTRACT	29
INTRODUCTION	31
PATIENTS AND METHODS	32
RESULTS.....	34
DISCUSSION	36
CONCLUSIONS	39
FIGURES AND TABLES	40
REFERENCES	47
POSTER ESMO GYNAECOLOGICAL CANCER CONGRESS 2023	50

PARTIE I : Cancer de l’ovaire et neuropathie périphérique chimio-induite. Etat des lieux et revue de la littérature

1. Introduction

1.1. Généralités

Le cancer de l’ovaire touche principalement la femme après la ménopause avec un âge médian de 68 ans (1). En France, l’incidence est estimée à 5348 nouveaux cas et le nombre de décès à 3500 par an en 2023 (2). Il s’agit d’une maladie avec un pronostic sévère avec un taux de survie à 5 ans est de 43% (3). Néanmoins, on note une tendance à la baisse de l’incidence et de la mortalité(3).

Les tumeurs malignes ovariennes sont surtout représentées par les tumeurs épithéliales. Par ordre décroissant de fréquence, on distingue les adénocarcinomes séreux de haut grade, endométrioïdes, à cellules claires, mucineux et séreux de bas grade (4). Les principaux facteurs de risque reconnus du cancer épithélial de l’ovaire sont la nulliparité, une ménarche précoce ou une ménopause tardive, l’obésité, les antécédents familiaux de cancer de l’ovaire (3,5). Les tumeurs non épithéliales de l’ovaire sont des tumeurs rares touchant volontiers la femme jeune, dont l’épidémiologie et la prise en charge sont différentes.

Le cancer ovarien naît probablement au niveau du cortex ovarien ou de la trompe, ce qui explique une diffusion facilitée au péritoine et son diagnostic à un stade souvent avancé (6). La réponse initiale aux traitements (chirurgie, chimiothérapie) est souvent très bonne mais les rechutes sont fréquentes (7).

L’évolution est marquée par une atteinte péritonéale, qui se traduit par l’apparition d’ascite et de complications digestives à type d’occlusion. L’atteinte séreuse pleurale est également fréquente, responsable d’épanchements pleuraux néoplasiques.

1.2. Prise en charge des cancers de l'ovaire

1.2.1. En situation précoce

La prise en charge du cancer de l'ovaire débute par une coelioscopie de stadification, afin de réaliser des biopsies et pouvoir déterminer si l'atteinte tumorale est résécable d'emblée. La pierre angulaire du traitement reste la chirurgie pelvi-péritonéale (8). Il s'agit d'une chirurgie extensive comprenant annexectomie bilatérale, hystérectomie, omentectomie, curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique, résection des lésions péritonéales.

Cette chirurgie sera systématiquement accompagnée de chimiothérapie en cas de stade avancé. Selon la stratégie utilisée et la résécabilité initiale, la chirurgie pourra être première, d'intervalle ou de clôture. L'objectif de la chirurgie est d'obtenir un résultat dit « CC0 », c'est-à-dire le retrait de tous les résidus tumoraux. Une analyse de 2009 démontre que la survie globale des patientes est liée à la présence ou non de résidu tumoral à l'issue de la chirurgie (9).

La chimiothérapie adjuvante standard reste depuis le début des années 2000 l'association du carboplatine (sel de platine, alkylant) au paclitaxel (poison du fuseau mitotique, inhibe la dépolymérisation des microtubules) (10–12). Elle permet une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale (13). Le schéma standard réalisé toutes les trois semaines comprend du carboplatine AUC 5-6 et du paclitaxel 175 mg/m² (14). Un schéma alternatif propose l'administration hebdomadaire de la chimiothérapie pour les patients fragiles (15). Dans les deux cas, le nombre de cycles recommandés est entre 6 et 9.

Pour le paclitaxel, les principales toxicités sont hématologiques et neurologiques. La toxicité limitante est la neuropathie périphérique sensitive et parfois motrice, surtout en association avec les sels de platine. La toxicité limitante du carboplatine est hématologique, en particulier la thrombocytopenie (16). Le carboplatine ne participe que peu à la toxicité neurologique de l'association paclitaxel-carboplatine (17).

Depuis 2011, le bévacicimab (inhibiteur du VEGF, ciblant la néo-angiogenèse tumorale) peut être associé à la chimiothérapie de référence et permet d'améliorer la survie sans progression, mais pas la survie globale (18,19).

Depuis 2018 et les résultats de l'étude SOLO1, l'olaparib est venu enrichir le paysage thérapeutique de première ligne du cancer de l'ovaire (20). Il s'agit d'un inhibiteur de poly-ADP-ribose-polymérase (iPARP), une enzyme impliquée dans la réparation des cassures simples brin de l'ADN. L'olaparib et les autres iPARP développés agissent par létalité synthétique (inhibition de plusieurs voies parallèles de réparation de l'ADN, entraînant une apoptose cellulaire) sur les cellules qui ont fréquemment un déficit de la recombinaison homologue (21). Ce déficit peut être en lien avec une mutation des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, ou d'autres gènes, conférant un phénotype dit « Homologous Recombination Deficiency » (HRD). Une étude de 2019 a montré un bénéfice, certes plus modeste, d'un iPARP dans une population non mutée *BRCA* et sans le phénotype HRD (22).

Les profils de toxicité des iPARP diffèrent légèrement en fonction des molécules, mais il s'agit surtout de toxicité hématologique. Il existe en particulier un risque rare de syndrome myélodysplasique et de leucémie aiguë myéloïde à long terme (23). Il n'y a pas de toxicité neurologique rapportée.

Ainsi, le standard thérapeutique en situation précoce à ce jour, en l'absence de contre-indication, est l'association de chimiothérapie carboplatine-paclitaxel +/- bévacizumab +/- un inhibiteur de PARP (24).

1.2.2. En situation de rechute

1.2.2.1. En situation platine sensible

En phase avancée, le traitement repose sur la chimiothérapie. La maladie est dite platine sensible si la rechute survient au moins 6 mois après la dernière administration de chimiothérapie par sel de platine (25). Dans ce cas, la meilleure arme thérapeutique est la réintroduction de la chimiothérapie par carboplatine (26). En fonction des toxicités résiduelles, le carboplatine peut être associé de nouveau au paclitaxel, mais aussi à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) ou à la gemcitabine. Le bévacizumab peut être ajouté au schéma de chimiothérapie s'il n'a pas été utilisé en première ligne (26). Un traitement par iPARP en entretien est également indiqué s'il n'a pas été reçu en première ligne, en cas de réponse aux sels de platine. Un traitement par Doxorubicine liposomale (DLP)-trabectedine peut être discuté en cas de rechute tardive (> 12 mois) et de contre-indication au platine.

1.2.2.2. En situation platine résistante

Lorsque la maladie devient résistante au platine, d'autres types de chimiothérapie doivent être utilisés. En fonction des molécules précédemment reçues, peuvent être utilisés en monothérapie le paclitaxel, la DLP, la gemcitabine, le topotécan (27). Le taux de réponse objective est de 10-15% avec une survie globale à 10-12 mois (28). Les soins de supports doivent être introduits au plus tôt et la poursuite de la chimiothérapie se discute avec la patiente en fonction de son état général.

Plus récemment, une étude de phase III présentée au congrès de l'ASCO 2023 a montré l'efficacité du mirvetuximab soravtansine (MIRV) avec une augmentation de la survie globale en comparaison à une chimiothérapie au choix de l'investigateur, chez les patientes atteintes d'un carcinome ovarien de haut grade en phase avancée et dont les cellules expriment le récepteur alpha aux folates (29). Il s'agit d'un anticorps drogue-conjugué qui cible le récepteur alpha aux folates, présent chez environ 35-40% des tumeurs à un stade avancé de la maladie. Il délivre la maytansine, une chimiothérapie qui est un poison du fuseau mitotique. Ce traitement, bien qu'efficace, génère une toxicité non négligeable. Le taux de neuropathie périphérique était de 22% chez les patientes traitées par MIRV, 28% chez les patientes traitées par paclitaxel et respectivement 8% et 0% chez les patientes traitées par DLP et topotécan. La gestion de la neuropathie périphérique avec cet anticorps drogue-conjugué va être donc un enjeu majeur, en raison de son mécanisme d'action (poison du fuseau) mais aussi des séquelles des traitements précédemment reçus chez ces patientes déjà lourdement prétraitées.

2. Survie et qualité de vie à long terme des patientes avec un cancer de l'ovaire

En raison des progrès dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, le pronostic des patientes s'est amélioré. Les analyses à long terme de l'essai PAOLA publié récemment montrent des taux de survie de 65.5% à 5 ans chez la population HRD avec le traitement par olaparib + bévacicumab versus 48.4% en cas de traitement par placebo + bévacicumab (HR=0.62, IC 0.45-0.85). Toujours chez cette population HRD, la survie médiane est de 75.2 vs 57.3 mois (30). Chez les patientes mutées BRCA, les dernières données actualisées de l'étude SOLO1 montre une survie globale à 7 ans de 67% des patientes traitées par olaparib contre 46.5% pour les patientes traitées par placebo (HR=0.55, IC 0.40-0.76) (31). La possibilité de guérison fait désormais partie de l'histoire de cette maladie même à des stades avancés alors que cette probabilité était très faible avant l'avènement des inhibiteurs de PARP (32).

Cela crée un véritable enjeu de qualité de vie pour ces patientes qui vivront longtemps avec de potentielles séquelles du cancer et des traitements reçus.

Les principaux symptômes rapportés après la fin des traitements sont :

- La fatigue
- Les troubles du sommeil
- La douleur
- L'anxiété
- La dépression
- Une image de soi négative
- Des troubles de la sexualité

L'étude de Stravaka et al, publiée en 2012 après interrogation de 100 femmes avec un recul médian de 16 mois après la fin du traitement, retrouvait notamment 25% de patientes douloureuses, 40% de patientes ressentant de la fatigue (33). 90% décrivaient une activité sexuelle réduite, 65% des difficultés socio-économiques en lien avec le traitement ou encore 61% des troubles du sommeil.

L'étude Vivrovaire, publiée par Joly et al en 2019 est une étude cas-témoins qui a comparé 318 patientes longues survivantes d'un cancer de l'ovaire à des femmes témoin en population

générale avec suivi médian de 6 ans (34). La qualité de vie globale était conservée, sans différence significative entre les deux groupes (score FACT-G 76 vs 74, $p=0.83$).

Cependant, il a été notamment démontré que les femmes suivies pour un cancer de l'ovaire présentaient, par rapport aux témoins, plus de fatigue sévère (26% vs 13%, $p=0.0004$), plus de dépression (22 vs 13%, $p=0.01$), plus de troubles du sommeil (63% vs 47%, $p=0.0003$) et plus d'atteinte neurologique (score FACT-NTx 35 vs 39, $p<0.01$). La neuropathie périphérique sévère était également plus fréquente (score FACT-NTx < 33 dans 25% des cas vs 14%, $p<0.0001$).

3. Neuropathies chimio-induites

3.1. Données chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire

La neuropathie périphérique est une toxicité fréquente chez les patientes traitées par un cancer de l'ovaire, en raison de la neurotoxicité de l'association de chimiothérapie paclitaxel-carboplatine. Évaluée selon l'échelle NCI-CTC, sa fréquence a été estimée à 71% de toxicité au moins de grade 1 chez les patientes recevant ce doublet de chimiothérapie (35).

Cette toxicité neurologique peut persister à long terme, avec un impact délétère sur la qualité de vie des patientes. Peu d'études sont disponibles à distance des traitements mais elles ont montré la prévalence importante de la neuropathie, malgré des modes d'évaluation différents. Celles-ci sont résumées dans le **Tableau 1**.

Une étude de Pignata portant sur 120 patientes a montré une prévalence de 23% de neuropathie périphérique séquellaire évaluée par le médecin selon l'échelle NCI-CTCAE avec un recul médian de 48 ans [7-74 mois], dont seulement 1% de grade 3 (36). L'étude menée par Ezendam sur 191 patientes et évaluant la neuropathie par le questionnaire EORTC QLQ-OV28 retrouvait une différence significative de score de neuropathie périphérique au-delà de 6 ans après le diagnostic (24/100 si chimiothérapie, 14/100 sans chimiothérapie, $p=0.01$) (18). Deux autres études ont évalué la neuropathie périphérique à distance du traitement avec l'échelle EORTC QLQ-OV28(37,38). L'étude de Bonhof menée sur 98 patientes retrouve 13% de neuropathie séquellaire avec un recul de 24 mois et l'étude de Jin sur 88 patientes montre 19.3% de neuropathie avec un recul de 12 mois. Une étude menée par Webber sur 1360 patientes et utilisant le questionnaire FACT/GOG-NTX retrouvait à 2.3 ans de la chimiothérapie une neuropathie séquellaire chez 78.1% des patientes, mais incluait des patientes en rechute donc en cours de chimiothérapie (39). Ces études montrent qu'il s'agit d'une toxicité fréquente.

Etude	Nombre de patientes	Traitement reçu	Modalité d'évaluation	Toxicité pendant chimiothérapie	Délai médian avant évaluation à distance de la chimiothérapie	Toxicité à distance de la chimiothérapie
Pignata, 2006	120	Carboplatine AUC5 + Paclitaxel 175 mg/m ² , q3w, 6 cycles	Cotation selon NCI-CTCAE	65 (54%) ont une toxicité ≥ grade 1. Grade 3 chez 1 patient (1%)	48 mois	N=60 (5 perdus de vue) 14 (23%) de toxicité résiduelle. Aucun grade 3
Ezendam, 2014	191 (129 chimiothérapie et 51 sans chimiothérapie)	Carboplatine-paclitaxel (118 – 95%) Autre (6 - 5%)	Auto-questionnaire QLQ-OV28 (score 0-100)	Non évaluée	A 6 ans du diagnostic	Score médian 24/100 si chimiothérapie, 14/100 sans chimiothérapie (p = 0.01)
Webber, 2019	1360	Carboplatine (88%), paclitaxel (83%), cisplatine (18.9%)	Auto-questionnaire FACT/GOG-NTX (score 0-44)	Non évaluée	2.3 ans (chimiothérapie en cours chez 21.7% des patientes)	Présence de neuropathie chez 78.1% des patients Score médian = 33
Bonhof, 2018	98	Non précisé	Auto-questionnaire QLQ-OV28 (score 0-100)	30.8% des patients Neuropathie sensitive : score 41/100. Neuropathie motrice : score 36/100	24 mois	13% de neuropathie sensitive (score médian 36/100), 11% de neuropathie motrice (score médian 20/100)
Jin, 2020	88	Nab-paclitaxel (48.9%), docétaxel (40.9%), paclitaxel (10.2%) Carboplatine (59.7%), autre sel de platine (37.5%)	Auto-questionnaire QLQ-OV28 (score 0-100)	Non évaluée	12 mois	19.3%

Tableau 1. Revue de la littérature concernant la toxicité neurologique à long terme chez les patientes traitées pour un cancer ovarien

3.2. Facteurs de risques cliniques

Il n'y a que peu de données sur les déterminants responsables de la variabilité interindividuelle de la neuropathie périphérique après chimiothérapie.

Les facteurs de risque cliniques connus de sévérité de la neuropathie périphérique sont :

- un âge élevé
- des comorbidités : diabète, neuropathie préexistante, consommation d'alcool, faible activité physique, obésité (40)
- les modalités d'administration de la chimiothérapie (fréquence d'administration, nombre de cycles) (35,41)
- un stade avancé de la maladie
- un Performans Status élevé
- une qualité de vie déjà altérée avant le traitement.

3.3. Biologiques

Certaines études ont montré que la pharmacocinétique de la chimiothérapie pouvait impacter la toxicité (42). En effet, si celle-ci est métabolisée plus lentement, elle s'accumule dans l'organisme en étant présente plus longtemps et majore le risque d'effets indésirables. Le paclitaxel est principalement métabolisé au niveau hépatique, en particulier par les cytochromes CYP2C8 et CYP3A4 (43). Il a été montré que certains polymorphismes génétiques altèrent la fonctionnalité de ces cytochromes ou d'autres gènes, majorant ainsi le risque de toxicité (44).

L'approche pharmacogénétique cherche à identifier des polymorphismes (Single Nucleotide Polymorphism ou SNP) dans des enzymes impliquées dans le métabolisme et la pharmacocinétique de la chimiothérapie (45).

Pour les taxanes, les principaux gènes suspectés d'être impliqués dans la toxicité jouent un rôle dans le transport et le métabolisme (canaux ioniques, transporteurs cellulaires, enzymes hépatiques de métabolisation) mais aussi dans la réparation de l'ADN (46).

Différentes études ont étudié le lien entre SNP et neuropathie périphérique chimio-induite, soit en s'intéressant à un panel de gènes suspectés d'intérêt, soit en analysant tout le génome.

D'après les données actuelles de la littérature résumées dans le **Tableau 2**, des polymorphismes dans les gènes suivants sont susceptibles d'être impliqués dans une neuropathie périphérique chimio-induite liée aux taxanes :

- *ACBC1*, impliqué dans le transport cellulaire (47–49)
- *TUBB2A* (47)
- *GSK3B* (50), impliqué dans le métabolisme et le développement des cellules neuronales
- *RRM1* (51), impliqué dans la synthèse de l'ADN
- *GSTP1* (52), impliqué dans la détoxification cellulaire
- *EPHA5* (53,54), impliqué dans le métabolisme et le développement des cellules neuronales
- *FZD3* (53), impliqué dans le métabolisme et le développement des cellules neuronales
- *FGD4* (53), impliqué dans la régulation du cytosquelette
- *XKR4* (54), impliqué dans la régulation de l'apoptose
- *GPR177* (55), impliqué dans la régulation des protéines Wnt
- *VAC14* (56), impliqué dans la régulation des endosomes
- *GSTP1* (57), impliqué dans la détoxification cellulaire
- *CYP3A4* (58), complexe enzymatique impliqué dans la métabolisation hépatique de substrats
- *CYP3A5* (59), complexe enzymatique impliqué dans la métabolisation hépatique de substrats
- *CYP2C8* (44,59,60), complexe enzymatique impliqué dans la métabolisation hépatique de substrats (green 2009)
- *ERCC1* (61,62), impliqué dans la réparation des lésions de l'ADN
- *XPC* (63), impliqué dans la réparation des lésions de l'ADN

Etude	Type d'étude	Gène	SNP	Chimiothérapie	Cancer	Nombre de patients	Méthode d'évaluation neuropathie
Abraham, 2014	Panel de gènes	<i>ABCB1</i>	rs3213619 (protecteur)	Paclitaxel	Sein	1303	NCI-CTC
Boora, 2016	Panel de gènes	<i>ABCB1</i>	rs3213619 (protecteur)	Paclitaxel	Non défini	Non défini	CIPN20
Sissung, 2008	Panel de gènes	<i>ABCB1</i>	Ser893Ala/Thr	Docétaxel	Prostate	73	NCI-CTC
Green, 2009	Panel de gènes	<i>CYP2C8</i>	CYP2C8*3 (exon 3)	Paclitaxel, carboplatine	Ovaire	38	NCI-CTC
Leskela, 2011	Panel de gènes	<i>CYP2C8</i>	CYP2C8*3	Paclitaxel	Poumon, sein, ovaire	118	NCI-CTC
Hertz, 2013	Panel de gènes	<i>CYP2C8</i>	CYP2C8*3	Paclitaxel	Sein	209	NCI-CTC
De Graan, 2013	Panel de gènes	<i>CYP3A4</i>	CYP3A4*22	Paclitaxel	Œsophage (46%), non précisé	261	NCI-CTC
Leskela, 2011	Panel de gènes	<i>CYP3A5</i>	CYP3A5*3	Paclitaxel	Poumon, sein, ovaire	118	NCI-CTC
Baldwin, 2012	Génome entier	<i>EPHA5</i>	rs7349683	Paclitaxel	Sein	1126	NCI-CTC
Leandro-Garcia, 2013	Génome entier	<i>EPHA5</i>	rs7349683	Paclitaxel, carboplatine	Ovaire, poumon	144	NCI-CTC
Kim, 2009	Panel de gènes	<i>ERCC1</i>	ERCC1 8092C→A	Paclitaxel ou docétaxel, cisplatine ou carboplatine	Ovaire	118	NCI-CTC
Boso, 2014	Panel de gènes	<i>ERCC1</i>	Gln504Lys	Docétaxel, paclitaxel	Sein	113	NCI-CTC
Baldwin, 2012	Génome entier	<i>FGD4</i>	rs10771973	Paclitaxel	Sein	1126	NCI-CTC
Baldwin, 2012	Génome entier	<i>FZD3</i>	rs10771973	Paclitaxel	Sein	1126	NCI-CTC

Schneider, 2015	Génome entier	<i>GPR177</i>	rs3125923	Doxorubicine et cyclophosphamide, puis paclitaxel	Sein	3431	NCI-CTC
Park, 2014	Panel de gènes	<i>GSK3B</i>	rs6438552	Paclitaxel	Non défini	21	NCI-CTC
Eckhoff, 2015	Panel de gènes	<i>GSTP1</i>	Ala114Val	Docétaxel	Sein	150	NCI-CTC
Mir, 2009	Panel de gènes	<i>GSTP1</i>	Ile105Val	Docétaxel	Sein, poumon, prostate	58	NCI-CTC
Lee, 2014	Panel de gènes	<i>RRM1</i>	rs9937	Paclitaxel, gemcitabine	Sein	85	NCI-CTC
Abraham, 2014	Panel de gènes	<i>TUBB2A</i>	rs9501929	Paclitaxel	Sein	1303	NCI-CTC
Hertz, 2016	Génome entier	<i>VAC14</i>	rs875858	Docétaxel	Prostate	623	NCI-CTC
Leandro-Garcia, 2013	Génome entier	<i>XKR4</i>	rs4737264	Paclitaxel, carboplatine	Ovaire, poumon	144	NCI-CTC
Lamba, 2014	Panel de gènes	<i>XPC</i>	rs2228001 (protecteur)	Carboplatine, cisplatine	Poumon	86	NCI-CTC

Tableau 2. Revue de la littérature concernant les liens retrouvés entre SNP et neuropathie chimio-induite liée aux taxanes et leur association au platine

Cependant, des données solides utilisables en routine clinique font encore défaut. En effet, il ne s'agit souvent que de polymorphismes entraînant un faible effet, et de larges cohortes sont nécessaires pour parvenir à montrer un effet significatif. De plus, les données disponibles concernent souvent une évaluation réalisée précocement et non à distance des traitements. Nous remarquons également que pour la totalité de ces études, la toxicité neurologique est évaluée par le médecin selon l'échelle NCI-CTC.

4. Limites de l'évaluation de la neuropathie périphérique

4.1. Echelles de mesure

La méthode d'évaluation de la neuropathie est primordiale. La méthode la plus utilisée dans les essais cliniques est l'évaluation par le médecin selon l'échelle NCI-CTCAE (64). Il s'agit d'une cotation de 0 à 4 en fonction de la sévérité des symptômes.

Certaines études utilisent le questionnaire QLQ-OV28, qui ne comprend que 3 questions, sur les symptômes ressentis la semaine précédente :

- Avez-vous eu des picotements dans les mains ou les pieds ?
- Avez-vous eu des engourdissements dans les doigts ou les orteils ?
- Avez-vous eu des faiblesses dans les bras ou les jambes ?

Le questionnaire FACT/GOG-Ntx est un questionnaire pour l'évaluation de la neuropathie périphérique chez les patientes atteintes d'un cancer et recevant de la chimiothérapie. Il a été validé au cours de l'étude GOG-177 (patientes atteinte d'un cancer endométrial), en corrélation avec le système de classification NCI-CTCAE, avec une courbe d'opérateur récepteur AUC de 0,8 (65).

Il comprend les 11 items suivants évalués de 0 (beaucoup) à 4 (pas du tout) pour obtenir un score total compris entre 0 (neuropathie périphérique très sévère) et 44 (absence de neuropathie périphérique) :

- J'ai des engourdissements ou des picotements dans les mains
- J'ai des engourdissements ou des picotements dans les pieds
- Je ressens une gêne dans les mains
- Je ressens une gêne au niveau des pieds
- Je ressens des douleurs articulaires ou des crampes musculaires
- Je me sens faible de partout
- J'ai des problèmes d'audition
- J'ai des bourdonnements d'oreille.
- J'ai du mal à boutonner les boutons
- J'ai du mal à sentir la forme des petits objets lorsqu'ils sont dans ma main
- J'ai du mal à marcher

4.2. Apport des Patients Reported Outcomes ou PROs.

Le questionnaire FACT/GOG-Ntx fait partie d'une méthodologie d'évaluation par les patients, les Patient Reported Outcome (PRO) (66,67). En effet, des recherches récentes ont démontré que les soignants sous-détectent les symptômes ou sous-évaluent leur gravité, particulièrement lorsqu'il s'agit de symptômes altérant la qualité de vie sans mettre la vie en danger (68,69). Il a été aussi été montré la mauvaise corrélation entre l'évaluation de la neuropathie par le clinicien et l'évaluation par le patient (70). Il apparaît donc désormais primordial d'inclure les PRO dans l'évaluation des effets secondaires des traitements, pour améliorer la prise en charge clinique des patients.

5. Prise en charge de la neuropathie périphérique chimio-induite

A ce jour, il n'y a pas de thérapeutique ayant fait la preuve de son efficacité pour la prise en charge de la neuropathie périphérique séquellaire au traitement.

Les dernières recommandations de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) ne préconisent aucune mesure en prévention de la neuropathie périphérique (71,72). En particulier, il n'y a pas d'indication à l'acetyl-L-carnitine qui est parfois utilisée en pratique clinique. La duloxétine (inhibiteur de recapture de la sérotonine) est la seule drogue qui a montré son efficacité pour les diminuer les douleurs neuropathiques séquellaires (73). Il n'y a cependant pas d'efficacité prouvée sur les autres composantes de l'atteinte neuropathique.

6. Conclusion et perspectives

La neuropathie périphérique est l'une des toxicités principales des traitements du cancer de l'ovaire, avec un impact réel sur la qualité de vie des patientes. Avec l'amélioration de la prise en charge et l'arrivée de nouvelles thérapeutiques, le pronostic de cette maladie s'est amélioré et la prise en charge des effets secondaires à long terme devient primordiale. L'amélioration de la gestion de cet effet secondaire repose sur deux axes. Le premier est une meilleure identification par la prise en compte des données rapportées par les patientes. Le deuxième est la recherche de facteurs prédictifs de toxicité afin de d'adapter les régimes de chimiothérapie. Dans le travail de thèse qui suit, nous avons étudié les déterminants pharmacogénétiques de la neuropathie périphérique résiduelle induite par la chimiothérapie, chez des patientes en rémission à long terme d'un cancer de l'ovaire, dans le cadre de l'étude Vivroaire du groupe GINECO (Groupe d'Investigateurs National des Etudes des Cancers Ovariens et du sein).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Defossez G. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
2. Lapôte-Ledoux B. INCIDENCE DES PRINCIPAUX CANCERS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2023 ET TENDANCES DEPUIS 1990. Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. juill 2023; Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
3. INCA. Panorama des cancers en France - édition 2023 [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
4. Le Frère-Belda MA. EM-Consulte. Classification histopathologique des tumeurs ovariennes. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/824680/classification-histopathologique-des-tumeurs-ovari>
5. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. Eur J Cancer Prev. janv 2017;26(1):55-62.
6. Vargas AN. Natural history of ovarian cancer. Ecancermedicalse. 2014;8:465.
7. Yang L, Xie HJ, Li YY, Wang X, Liu XX, Mai J. Molecular mechanisms of platinum-based chemotherapy resistance in ovarian cancer (Review). Oncol Rep. avr 2022;47(4):82.
8. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. Ann Oncol. 1 mai 2019;30(5):672-705.
9. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 15 mars 2009;115(6):1234-44.
10. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. The Lancet. mars 2019;393(10177):1240-53.
11. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 15 janv 2003;95(2):125-32.

12. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 15 janv 2003;95(2):113-25.
13. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 déc 2015;2015(12):CD004706.
14. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehouli J, Lu K, Gourley C, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol.* 1 avr 2017;28(4):711-7.
15. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):396-405.
16. Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother.* juin 2003;4(6):889-901.
17. Boyd LR, Muggia FM. Carboplatin/Paclitaxel Induction in Ovarian Cancer: The Finer Points. *Oncology (Williston Park).* 15 août 2018;32(8):418-20, 422-4.
18. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 29 déc 2011;365(26):2473-83.
19. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 29 déc 2011;365(26):2484-96.
20. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 27 déc 2018;379(26):2495-505.
21. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science.* 17 mars 2017;355(6330):1152-8.
22. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 19 déc 2019;381(25):2391-402.
23. Zhao Q, Ma P, Fu P, Wang J, Wang K, Chen L, et al. Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia Following the Use of Poly-ADP Ribose Polymerase (PARP) Inhibitors: A Real-World Analysis of Postmarketing Surveillance Data. *Front Pharmacol.* 2022;13:912256.
24. Selle F. Prise en charge médicale des cancers épithéliaux de l'ovaire de stades avancés en 1ère ligne. Recommandation de Saint Paul de Vence 2023 [Internet]. Disponible sur: <https://arcagy.org/gineco/2659>

25. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. « Platinum resistant » ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol.* juin 2014;133(3):624-31.
26. Joly F, Ray-Coquard I. Mise à jour 2021 des recommandations pour la pratique clinique de Nice/Saint-Paul-de-Vence dans le cancer de l'ovaire épithélial de haut grade. *Bulletin du Cancer.* déc 2021;108(9):S1-4.
27. Pautier P, Motte-Rouge TDL, Lécuru F, Classe JM, Ferron G, Floquet A, et al. Prise en charge médicale de la récurrence du cancer épithélial de l'ovaire. *Bulletin du Cancer.* déc 2021;108(9):S22-32.
28. González-Martín A. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†.
29. Phase III MIRASOL (GOG 3045/ENGOT-ov55) study: Initial report of mirvetuximab soravtansine vs. investigator's choice of chemotherapy in platinum-resistant, advanced high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers with high folate receptor-alpha expression. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA5507
30. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol.* août 2023;34(8):681-92.
31. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol.* 20 janv 2023;41(3):609-17.
32. You B, Van Wagenveld L, Tod M, Sonke GS, Horlings HM, Kruitwagen RFFM, et al. Low probability of disease cure in advanced ovarian carcinomas before the PARP inhibitor era. *Br J Cancer.* juill 2022;127(1):79-83.
33. Stavraka C, Ford A, Ghaem-Maghami S, Crook T, Agarwal R, Gabra H, et al. A study of symptoms described by ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol.* avr 2012;125(1):59-64.
34. Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Kalbacher E, Heutte N, Clarisse B, Grellard JM, et al. Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study. *Ann Oncol.* 1 mai 2019;30(5):845-52.
35. Chase DM, Huang H, Foss CD, Wenzel LB, Monk BJ, Burger RA. Neurotoxicity in ovarian cancer patients on Gynecologic Oncology Group (GOG) protocol 218: characteristics associated with toxicity and the effect of substitution with docetaxel: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* févr 2015;136(2):323-7.
36. Pignata S, De Placido S, Biamonte R, Scambia G, Di Vagno G, Colucci G, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer.* 7 janv 2006;6:5.
37. Bonhof CS, Mols F, Vos MC, Pijnenborg JMA, Boll D, Vreugdenhil G, et al. Course of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of

- life among ovarian cancer patients: A longitudinal study. *Gynecol Oncol.* juin 2018;149(3):455-63.
38. Jin L, Zhang Y, Yang W. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among patients with ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* juin 2020;149(3):303-8.
 39. Webber K, Carolus E, Mileskin L, Sommeijer D, McAlpine J, Bladgen S, et al. OVQUEST - Life after the diagnosis and treatment of ovarian cancer - An international survey of symptoms and concerns in ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol.* oct 2019;155(1):126-34.
 40. Timmins HC, Mizrahi D, Li T, Kiernan MC, Goldstein D, Park SB. Metabolic and lifestyle risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in taxane and platinum-treated patients: a systematic review. *J Cancer Surviv.* févr 2023;17(1):222-36.
 41. Hershman DL, Lacchetti C, Loprinzi CL. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract.* nov 2014;10(6):e421-4.
 42. Kearns CM, Gianni L, Egorin MJ. Paclitaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Oncol.* juin 1995;22(3 Suppl 6):16-23.
 43. Spratlin J, Sawyer MB. Pharmacogenetics of paclitaxel metabolism. *Crit Rev Oncol Hematol.* mars 2007;61(3):222-9.
 44. Hertz DL, Roy S, Motsinger-Reif AA, Drobish A, Clark LS, McLeod HL, et al. CYP2C8*3 increases risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel. *Ann Oncol.* juin 2013;24(6):1472-8.
 45. Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *Lancet Oncol.* nov 2011;12(12):1151-61.
 46. Argyriou AA, Bruna J, Genazzani AA, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: management informed by pharmacogenetics. *Nat Rev Neurol.* août 2017;13(8):492-504.
 47. Abraham JE, Guo Q, Dorling L, Tyrer J, Ingle S, Hardy R, et al. Replication of genetic polymorphisms reported to be associated with taxane-related sensory neuropathy in patients with early breast cancer treated with Paclitaxel. *Clin Cancer Res.* 1 mai 2014;20(9):2466-75.
 48. Boora GK, Kanwar R, Kulkarni AA, Abyzov A, Sloan J, Ruddy KJ, et al. Testing of candidate single nucleotide variants associated with paclitaxel neuropathy in the trial NCCTG N08C1 (Alliance). *Cancer Med.* avr 2016;5(4):631-9.
 49. Sissung TM, Baum CE, Deeken J, Price DK, Aragon-Ching J, Steinberg SM, et al. ABCB1 genetic variation influences the toxicity and clinical outcome of patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res.* 15 juill 2008;14(14):4543-9.

50. Park SB, Kwok JB, Loy CT, Friedlander ML, Lin CSY, Krishnan AV, et al. Paclitaxel-induced neuropathy: potential association of MAPT and GSK3B genotypes. *BMC Cancer*. 22 déc 2014;14:993.
51. Lee SY, Im SA, Park YH, Woo SY, Kim S, Choi MK, et al. Genetic polymorphisms of SLC28A3, SLC29A1 and RRM1 predict clinical outcome in patients with metastatic breast cancer receiving gemcitabine plus paclitaxel chemotherapy. *Eur J Cancer*. mars 2014;50(4):698-705.
52. Eckhoff L, Feddersen S, Knoop AS, Ewertz M, Bergmann TK. Docetaxel-induced neuropathy: a pharmacogenetic case-control study of 150 women with early-stage breast cancer. *Acta Oncol*. avr 2015;54(4):530-7.
53. Baldwin RM, Owzar K, Zembutsu H, Chhibber A, Kubo M, Jiang C, et al. A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB 40101. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2012;18(18):5099-109.
54. Leandro-García LJ, Inglada-Pérez L, Pita G, Hjerpe E, Leskelä S, Jara C, et al. Genome-wide association study identifies ephrin type A receptors implicated in paclitaxel induced peripheral sensory neuropathy. *J Med Genet*. sept 2013;50(9):599-605.
55. Schneider BP, Li L, Radovich M, Shen F, Miller KD, Flockhart DA, et al. Genome-Wide Association Studies for Taxane-Induced Peripheral Neuropathy in ECOG-5103 and ECOG-1199. *Clin Cancer Res*. 15 nov 2015;21(22):5082-91.
56. Hertz DL, Owzar K, Lessans S, Wing C, Jiang C, Kelly WK, et al. Pharmacogenetic Discovery in CALGB (Alliance) 90401 and Mechanistic Validation of a VAC14 Polymorphism that Increases Risk of Docetaxel-Induced Neuropathy. *Clin Cancer Res*. 1 oct 2016;22(19):4890-900.
57. Mir O, Alexandre J, Tran A, Durand JP, Pons G, Treluyer JM, et al. Relationship between GSTP1 Ile(105)Val polymorphism and docetaxel-induced peripheral neuropathy: clinical evidence of a role of oxidative stress in taxane toxicity. *Ann Oncol*. avr 2009;20(4):736-40.
58. de Graan AJM, Elens L, Sprowl JA, Sparreboom A, Friberg LE, van der Holt B, et al. CYP3A4*22 genotype and systemic exposure affect paclitaxel-induced neurotoxicity. *Clin Cancer Res*. 15 juin 2013;19(12):3316-24.
59. Leskelä S, Jara C, Leandro-García LJ, Martínez A, García-Donas J, Hernando S, et al. Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity. *Pharmacogenomics J*. avr 2011;11(2):121-9.
60. Gréen H, Söderkvist P, Rosenberg P, Mirghani RA, Rymark P, Lundqvist EA, et al. Pharmacogenetic studies of Paclitaxel in the treatment of ovarian cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. févr 2009;104(2):130-7.
61. Kim HS, Kim MK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Genetic polymorphisms affecting clinical outcomes in epithelial ovarian cancer patients treated with taxanes and platinum compounds: a Korean population-based study. *Gynecol Oncol*. mai 2009;113(2):264-9.

62. Bosó V, Herrero MJ, Santaballa A, Palomar L, Megias JE, de la Cueva H, et al. SNPs and taxane toxicity in breast cancer patients. *Pharmacogenomics*. 2014;15(15):1845-58.
63. Lamba JK, Fridley BL, Ghosh TM, Yu Q, Mehta G, Gupta P. Genetic variation in platinating agent and taxane pathway genes as predictors of outcome and toxicity in advanced non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics*. 2014;15(12):1565-74.
64. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. janv 2021;112(1):90-2.
65. Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(2):387-93.
66. Di Maio M, Basch E, Denis F, Fallowfield LJ, Ganz PA, Howell D, et al. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. sept 2022;33(9):878-92.
67. Silveira A, Sequeira T, Gonçalves J, Lopes Ferreira P. Patient reported outcomes in oncology: changing perspectives-a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 21 mai 2022;20(1):82.
68. Laugsand EA, Sprangers MAG, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes*. 21 sept 2010;8:104.
69. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol*. 10 mars 2015;33(8):910-5.
70. Park SB, Kwok JB, Asher R, Lee CK, Beale P, Selle F, et al. Clinical and genetic predictors of paclitaxel neurotoxicity based on patient- versus clinician-reported incidence and severity of neurotoxicity in the ICON7 trial. *Ann Oncol*. 1 nov 2017;28(11):2733-40.
71. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 1 oct 2020;38(28):3325-48.
72. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. oct 2020;31(10):1306-19.
73. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 3 avr 2013;309(13):1359-67.

PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL

Pharmacogenomic predictor of long-term residual chemotherapy-induced peripheral neuropathy in ovarian cancer survivors free of disease 3 years after treatment completion: A substudy of the GINECO Vivrovaire study

M. Zenatri¹, T. Perennec², C. Michon³, F. Gernier⁴, J-M. Grellard⁴, E. Kalbacher⁵, O. Tredan⁶, P. Augereau⁷, P. Pautier⁸, L. Fey⁹, F. Joly Lobbedez¹⁰, J-S. Frenel¹¹

¹ Department of Medical Oncology, Institut de Cancerologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain, France

² Radiation Oncology Department, Institut de Cancerologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau, Saint-Herblain, France

³ Department of Biopathology, Institut de Cancerologie de l'Ouest, Centre Paul Papin, Angers, France

⁴ Clinical Research Department, Centre Francois Baclesse, Caen, France

⁵ Oncology Department, CHRU Besancon - Hopital Jean Minjoz, Besancon, France

⁶ Medical Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France

⁷ Medical Oncology Department, Institut de Cancerologie de l'Ouest, Centre Paul Papin, Angers, France

⁸ Medicine Department, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

⁹ Department of Biopathology, Institut de Cancerologie de l'Ouest, Centre Paul Papin, Angers, France

¹⁰ Medical Oncology Department, Centre Francois Baclesse, Caen, France

¹¹ Medical Oncology Department, Institut de Cancerologie de l'Ouest, Centre Rene Gauducheau; GINECO Group and GINEGEPS, Saint-Herblain, France

Corresponding author.

Dr Jean-Sebastien Frenel, Institut de Cancerologie de l'Ouest. 11 Boulevard Jacques Monod, 44800 Saint-Herblain, France. jean-sebastien.frenel@ico.unicancer.fr

ABSTRACT

Background: Chemotherapy (CT) remains a backbone treatment of epithelial ovarian cancer (EOC) inducing peripheral neuropathy (CIPN). Using a patient-reported outcome tool, this study investigated persistent CIPN and its pharmacogenetic predictors in a cohort of long-term EOC survivors.

Methods: Vivrovaire is a French multicenter cohort of patients with EOC free of disease 3 years after CT completion. Persistent CIPN was assessed using the FACT/GOG-Ntx4 self-questionnaire, and homozygous (hom) or heterozygous (het) single nucleotide polymorphisms (SNPs) in selected genes were assessed.

Results: In 130 patients, the median time for CT completion was 63 [35–180] months. The median CIPN score was 37 [18–44], with 35 (26.9%) patients reporting severe CIPN (<33). The SNPs were *CYP2C8* [hom, n = 32 (24.6%)/het, n = 99, (76.2%)]; *CYP3A4* [hom, n = 0 (0%)/het, n = 8 (6.2%)], *ERCC1* [hom, n = 21 (16.2%)/het, n = 57 (43.8%)], and *XPC* [hom, n = 45 (34.6%)/het, n = 66 (50.8%)]. In the univariate analysis, a hom SNP was associated with a lower CIPN score (continuous variable; p = 0.045) but not with a severe score (<33; OR 1.66; 95% CI [0.74–3.88], p = 0.22). In the univariate analysis, patients harboring hom or het *CYP2C8_rs1934951* SNP was associated with a CIPN severe score (<33; OR 2.482; 95% CI [1.126–5.47], p = 0.024) without reaching significance in the multivariate analysis including age, interval from CT completion, type and number of CT courses (OR 5.165, 95% CI [0.478–55.83], p = 0.176).

Conclusions: Persistent CIPN is common among ovarian cancer survivors. *CYP2C8_rs1934951* SNP may be associated with severe residual CIPN in EOC survivors. More studies are warranted to identify predictive factors of CIPN.

Keywords

ovarian cancer, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, single nucleotide polymorphism, pharmacogenomic, patient-reported outcome

Highlights

- CIPN is a common concern in ovarian cancer survivors.
- Using a PRO tool, ≈25% of patients report persistent severe CIPN.
- *CYP2C8*_rs1934951 SNP is associated with a severe long-term CIPN.

INTRODUCTION

The therapeutic landscape of epithelial ovarian cancer (EOC) has rapidly evolved, with increased overall survival and probability of cure with poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors +/- bevacizumab, particularly for *BRCA*-mutated and/or homologous recombination deficiency (HRD) tumors [1,2]. Despite these new treatments, carboplatin and paclitaxel continue to be the backbone chemotherapy regimen [3]. This chemotherapy regimen is associated with significant long-term toxicity as demonstrated in the Vivrovaire study [4].

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is highly variable among patients; while some patients remain asymptomatic throughout treatment, others have severe neuropathy [5,6]. Mechanisms underlying CIPN remain largely unclear, and no preventive pharmacologic agents have been approved so far. In addition, no biomarker is currently available to assess the individual risk of CIPN development. The inherent inter-individual variability may be dependent in part on drug pharmacokinetics but remains imperfectly understood [7,8]. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes that regulate chemotherapy metabolism have been demonstrated to affect the efficacy and toxicity of several anticancer drugs [9,10]. Cytochrome plays a key role in drug metabolism, and SNPs in these genes may affect the CIPN risk in several cancers [11,12]. Similarly, SNPs in genes involved in DNA response may play a role, particularly with cisplatin [13].

To date, few data are available about the evolution of neuropathy after treatment in long-surviving patients; however, they suggest that neuropathy persists in many patients and may be a major factor in quality-of-life (QoL) impairment [4,14]. Given the increased probability of cure in some EOC subgroups, the long-term effect of CIPN must be more widely considered. Thus, this study aimed to evaluate the incidence of CIPN in long-term survivors of EOC using a patient-reported outcome (PRO) tool and determine pharmacogenomic factors of long-term persistent CIPN.

PATIENTS AND METHODS

Study design

The Vivrovaire study was a French multicenter cross-sectional case-control study involving 25 centers from the French GINECO group (national group of investigators for the study of ovarian and breast cancer). This study included 318 patients with EOC, free of cancer at least 3 years following first-line treatment including surgery and chemotherapy, with 318 age-matched healthy women. The main objective was to compare QoL parameters between patients with EOC and age-matched healthy controls. The results of this study have already been reported [4]. In the second step of this study, 170 patients from this cohort agreed to participate and consent to specific gynecological consultation, biological examination, and bone densitometry completed by blood and tumor collections for further explorations. These patients were included at various time points after a minimal time of 3 years at the end of their treatment.

This study was approved by the French Consultative Committee for Data Processing Concerning Research and Health (CCTIRS) and the French Data Protection Authority (CNIL).

Objective and CIPN assessment

This study aimed to evaluate the association between the incidence of severe long-term CIPN and SNPs in selected genes in a cohort of long-term ovarian cancer survivors. To ensure a multidimensional, patient-based, and objectively quantified assessment, PROs were used. All participants completed standardized validated self-administered questionnaires. During the follow-up, patients received information from their oncologists. Residual neurotoxicity was measured using the validated Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) subscale [15]. Briefly, this self-questionnaire evaluates 11 items rated from 0 to 4 on a Likert scale. The score ranges from 0 to 44, and a high score reflects the absence of neuropathy symptoms. A score of < 33 indicates severe peripheral neuropathy.

Polymorphism selection and assessment

After a literature review, genes suspected to be involved in neurotoxicity induced by paclitaxel and/or carboplatin, namely, *CYP2C8*, *CYP3A4*, *XPC*, and *ERCC1*, were selected [16–19]. The following SNPs were selected: rs11572103, rs10509681, rs11572080, rs1058930, rs1113129, rs1341164, and rs1934951 (*CYP2C8*); rs35599367 (*CYP3A4*); rs11615 (*ERCC1*); and rs2228001 (*XPC*). Target sequencing of the selected genes was performed on germline DNA.

Blood samples were collected in ethylenediaminetetraacetic acid tubes and stored at -20°C . Genomic DNAs were extracted from 400 μL of whole blood using the Maxwell 16 Blood DNA Purification Kit (CE-IVD; Promega, WI, USA) on Maxwell16 IVD (Promega). DNA quantification was performed with Quantifluor One Ds DNA System kit (Promega) and Denovix DS-11 FX instrument. Libraries were prepared using a Custom Ampliseq 2X panel (Thermo Fisher Scientific) from 10 ng of DNA. The 46 amplicons were amplified by Eppendorf X50a thermocycler (99°C for 2 min and then 20 cycles: 99°C for 15 s, 60°C for 4 min). After quantification of the libraries by the Qubit dsDNA HS Assay kit (Invitrogen, MA, USA), sequencing was performed on S5 Sequencer (IonTorrent, Thermo Fisher Scientific). Sequenced reads were mapped to hg19 using TMAP v5.10.11. Variant calling was realized with FreeBayes and Torrent Variant Caller v5.10.11, and the minimal allele frequency was set to 0.1. Annotation and custom report were generated with in-house pipeline pICO-NGS v1.3.1.

Statistics

Both univariate and multivariate logistic regression models were employed to explore the associations among age, time since the end of cancer treatment, type of chemotherapy (weekly versus 3 weeks paclitaxel), number of chemotherapy courses, SNP evaluated, and severe CIPN (defined as FACT/GOG-Ntx score <33). Logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). The Wald test was applied to determine the significance of the variables in the logistic regression, and the variables included in the multivariate logistic regression model were selected using the Akaike information criteria. The p-values showing an association in the Wald test were reported. Tests associated with a p-value of 0.05 were considered statistically significant. Non-parametric statistical tests were used to compare continuous variables such as the Wilcoxon rank-sum test for two samples and the Kruskal–Wallis test for three or more samples. Statistical analyses were performed with R version 4.2.1 (2022-06-23) and AutostatR version 2.1.2.

RESULTS

Patients and management

Between January 2015 and July 2016, 170 patients were included in this Vivrovaire substudy, and 130 patients were evaluable (**Table 1**). Reasons for exclusion were as follows: withdrawal of consent (n = 4), incomplete neuropathy self-questionnaire (n = 8), absence of chemotherapy and/or taxane administration (n = 12), and failure of SNP determination (n = 16).

The median age at study inclusion was 63.5 (range, 21–79) years, and the median age at EOC diagnosis was 56.5 (range, 16–74) years. The median time since the completion of frontline treatment at study entry was 63 (range, 35–180) months. The patients had few comorbidities, and the main ones were hypertension (n = 23, 17.7%), hypercholesterolemia (n = 20, 15.4%), obesity (n = 10, 7%), and depressive syndrome (n = 9, 6.9%). The average weight was 66.7 (range, 47–98) kg, with an average BMI of 25.2 (range, 17.0–38.5) kg/m². The FIGO stage of EOC diagnosis was I in 39.2%, II in 9.2%, III in 46.2%, and IV in 3.1%. Serous ovarian cancer histology was predominant (51.5%), followed by endometrioid carcinoma (19.2%). Of note 54 (41.5%) patients had a low-grade tumor. Given the inclusion period, the BRCA status was known for a very small subset of patients, and the HRD status was not recorded. Most patients underwent primary debulking surgery (n = 105, 80.8%), and 25 (19.2%) underwent interval or closing debulking surgery. All patients received carboplatin-and paclitaxel-based chemotherapy, with a median number of 6 (range, 3–10) cycles. Paclitaxel was administered on a 3-week and weekly regimen in 109 (83.9%) and 21 (16.2%) patients, respectively. Nine patients received adjuvant bevacizumab, and the vast majority were treated before approval in the adjuvant setting. None of the patients received adjuvant PARP inhibitors.

Residual CIPN reported by PROs

The mean and median FACT/GOG-Ntx scores were 35/44 and 37/44, respectively. Only 4 (3.1%) patients had a score of 44/44, which means absence of residual neuropathy. The distribution in the whole population is shown in **Figure 1**. Moreover, 35 (26.9%) patients had severe neuropathy (CIPN score <33), and 2 patients had the lowest score of 18. The FACT/GOG-Ntx items that showed the most impairment were “I have joint pain or muscle cramps,” “I feel weak all over,” and “I have numbness or tingling in my feet” in 100/130 (76.9%), 86/130 (66.2%), and 69/130 (53.1%) patients, respectively. By contrast, the items “I have

trouble feeling the shape of small objects when they are in my hand” and “I have trouble buttoning my shirt” were impaired in 21/130 (16.2%) and 24/130 (18.5%) patients, respectively. Details of the score by items are shown in **Supplemental**.

SNP analysis

All patients carried at least one SNP in the sequenced genes. Details of the SNP distribution are shown in **Table 2**. Briefly, 91.5% (n = 119) of the patients carried a *CYP2C8* SNP, including 76.2% (n = 99) having at least one heterozygous *CYP2C8* SNP and 24.6% (n = 32) having at least one homozygous *CYP2C8* SNP. Five patients had two different homozygous SNPs for *CYP2C8*. Among the 32 patients with a homozygous *CYP2C8* SNP, 12 (9.2%) also had \geq one other heterozygous *CYP2C8* SNP. Additionally, 6.0% (n = 8) of patients carried a *CYP3A4* SNP (all heterozygous), 60.0% (n = 78) carried an *ERCC1* SNP (16.1% homozygous and 43.8% heterozygous), and 85.0% (n = 111) carried an *XPC* SNP (34.6% homozygous and 50.8% heterozygous). Some homozygous SNP co-occurred in patients: *CYP2C8* and *XPC* (n = 8), *CYP2C8* and *ERCC1* (n = 6), and *XPC* and *ERCC1* (n = 5). One patient harbored two homozygous SNPs in *CYP2C8* and one homozygous SNP on *XPC*. *CYP2C8_rs11572080* and *CYP2C8_rs10509681* co-occurred in all patients.

Relationship between SNPs and the CIPN score

The CIPN score was initially analyzed as a continuous variable. In the univariate analysis, no significant associations were identified between the CIPN score and the identification of ≥ 1 SNP in the selected genes (**Figure 2A and 2B**). Results were similar considering the heterozygosity of homozygous mutations. However, a trend of a lower CIPN score was noted for patients having at least one homozygous SNP in one of the selected genes: the median CIPN score was 36 [31–40] vs. 38 [34–42] in patients with homozygous SNP vs without homozygous SNP, respectively (p = 0.045; Wilcoxon test) (**Figure 2C**). The number of SNPs for a patient (1 vs. 2 vs. ≥ 3) was not associated with the CIPN score (p = 0.98). Then, we analyzed the CIPN score as a dichotomous variable with a threshold of <33 (severe CIPN) vs ≥ 33 . Looking at individual SNPs, *CYP2C8_rs1934951* SNP was associated with a severe CIPN score (OR = 2.482; 95% CI [1.126; 5.47], p = 0.024). Details of the univariate analyses are shown in Table 3. Multivariate analyses were performed, including age, time since the end of chemotherapy, number of chemotherapy cycles, and chemotherapy regimen (every 3 weeks versus weekly). *CYP2C8_rs1934951* mutation was numerically associated with a more severe neuropathy score (<33) without reaching significance (OR = 5.165; 95% CI [0.478–55.8], p = 0.176) in the multivariate analysis (**Table 3**).

DISCUSSION

In this unique population of long-term EOC survivors, we present that CIPN assessed by a validated PRO tool is a major concern with more than a quarter of patients reporting severe neuropathy despite a median time of 5 years since the end of treatment. Evidence-based tools to predict individual susceptibility are lacking; however, using a candidate gene approach, we show in the univariate analysis that a specific SNP in *CYP2C8* (*CYP2C8_rs1934951* SNP) may be associated with long-term CIPN.

Carboplatin and paclitaxel continue to be the backbone chemotherapy regimen in advanced EOC. CIPN has been estimated to occur in up to 71% of patients receiving paclitaxel [20]. Moreover, compared with those not receiving chemotherapy, platinum and taxane combinations are three times more likely to induce CIPN than two times with taxane monotherapy [21]. CIPN can be potentially permanent, and long-term assessment is crucial to measure accurately the effect on QoL. Few studies have reported long-term CIPN in EOC. Ezendam assessed long-term CIPN (6 years follow-up) using EORTC QLQ-OV28 self-questionnaire in 191 patients [22]. The median score was significantly altered in patients who received chemotherapy compared with those who did not. By using the same tool, another study reported a severe CIPN score in 36% of patients 2 years after treatment completion [23]. Lastly, in 2006, a study reported that after a follow-up of 48 months, a residual CIPN (grades 1–2) was noted in 23% of patients using the NCI-CTCAE scale [24]. With a very long follow-up since chemotherapy completion and in a large series, the present study gives an accurate snapshot of long-term CIPN sequels that patients are facing.

We used PROs to assess CIPN. Peripheral neuropathy is often assessed using scores, such as the NCI-CTCAE system. However, these grades do not reflect the patient's perception, and a poor correlation between physician and patient assessment of neuropathy was already reported [25]. PROs are increasingly being used in clinical trials to evaluate tolerance of investigational treatment and assess QoL during therapy. Symptom monitoring using PROs offers an evidence-based approach to detect symptoms, which can provide critical information to clinicians, thereby improving clinical management [26]. To our knowledge, the present study is the first to assess long-term CIPN in patients with EOC using validated FACT/GOG-NTX. This scale was validated during the GOG-177 study, correlating well with the NCI-CTCAE grading system, with a receiver operator characteristics area under the curve of 0.8 [27]. In a series of 1360 patients with a short follow-up (median of 2.3 years), including patients undergoing chemotherapy for recurrence, a median CIPN score of 33/44 was reported, with

CIPN occurring in 78.1% of the patients [28]. With a median CIPN score of 37/44 after a mean follow-up of 61.8 months, our study suggests that neuropathy may decrease over time.

Tools assessing the individual risk of CIPN development are a large medical unmet need. Indeed, only a subset of patients receiving chemotherapy will develop persistent CIPN. In the univariate analysis, we failed to identify clinical factors associated with long-term CIPN, whereas age, comorbidities such as diabetes, and regimen of paclitaxel administration have been reported [20,29,30]. Determinants of long-term CIPN persistence are even more poorly understood. We used a gene candidate approach to identify pharmacogenomic predictors of CIPN in four genes involved in paclitaxel and carboplatin metabolism. *CYP2C8* is the main pathway for paclitaxel metabolism, forming its metabolite 6- α -hydroxypaclitaxel. *CYP3A4* is another hepatic pathway for paclitaxel metabolism, whereas *ERCC1* and *XPC* are involved in DNA damage repair [18,19,31]. The presence of a *CYP2C8* or *CYP3A4* SNP may impair enzymatic activity and thus lead to greater exposure of the patient to the drug. The presence of an *XPC* or *ERCC1* SNP may affect the repair process of paclitaxel-induced nerve cell damage. We present that *CYP2C8_rs1934951* SNP is significantly associated with a CIPN score in the univariate analysis. This SNP was also linked to taxane toxicity in patients with breast cancer [32]. A large body of data, including a meta-analysis, identified a link between *CYP2C8_rs10509681* and *CYP2C8_rs11572080* SNPs and CIPN in patients with taxane-treated breast cancer [33]. In the present study, these SNPs did not correlate with long-term CIPN. The trend to a lower CIPN score when pooling all patients with homozygosity, unlike individual SNP analyses, may indicate the lack of power in this study.

The therapeutic landscape of Ovarian cancer has rapidly evolved in the last years, and patients with *BRCA* mutations or HRD tumors have a higher probability of cure [34]. Thus, long-term toxicity and effects on QoL must be more widely considered. In 2019, the Vivrovaire study showed that EOC survivors had more severe fatigue and poorer well-being than a control population of unaffected women [4]. Our study reveals the persistence of a severe CIPN in a significant proportion of patients. Meanwhile, new treatments such as antibody–drug conjugates are now approved in a platinum-resistant setting, with mirvetuximab soravtansine increasing overall survival compared with chemotherapy of the physician’s choice [35]. A significant rate of peripheral neuropathy was reported with this drug given the mechanism of action of the payload, which is a tubulin inhibitor. Persistent CIPN induced by frontline treatment may impair the capability of patients with relapse to receive this drug.

Several limitations of this study must be acknowledged and are shared by many studies using candidate-gene approaches to identify pharmacogenetic biomarkers of CIPN. Most inter-individual differences are likely attributable to numerous variants with small effect sizes. Despite the relatively high number of patients, this study may lack statistical power to show a

robust effect, as indicated by the multivariable analyses. In addition, a validation cohort is essential to further evaluate the effect of *CYP2C8*_rs1934951 SNP. Patients included in this study have been selected for long-term survival. Consequently, no data were available on pre-existing peripheral neuropathy before chemotherapy administration. Finally, these patients have been treated in a pre-PARPi era and bevacizumab approval, although no data indicate a potential role of these drugs on CIPN.

However, with a follow-up of >5 years and the use of PRO tool to evaluate CIPN, this study presents some evidence on a medical unmet need that affects the QoL of EOC survivors. More studies are warranted to better estimate the individual risk of patients for developing severe CIPN, and new treatments with a decreased risk of CIPN are eagerly awaited in both the early and advanced settings.

CONCLUSIONS

Persistent and severe CIPN is a major concern in this large cohort of long-term EOC survivors. Pharmacogenomic determinants of severe CIPN still need to be investigated. From a perspective of increased cure of patients with EOC, more studies are warranted to provide individual tools for clinicians to manage CIPN risk, and non-neurotoxic treatments must be widely investigated.

FIGURES AND TABLES

Table 1. Patient characteristics.

	N = 130
Median age at inclusion (range)	63.5 (21–79) years
Median time since the end of chemotherapy (range)	63 (35–180) months
Histological subtypes	
Serous carcinoma	67 (51.5%)
Clear cell carcinoma	24 (18.5%)
Endometrioid carcinoma	25 (19.2%)
Mucinous carcinoma	4 (3.1%)
Undifferentiated carcinoma	4 (3.1%)
Unknown	6 (4.6%)
Tumor grade	
High	66 (50.8%)
Low	54 (41.5%)
Unknown	10 (7.7%)
Initial FIGO stage	
I	51 (39.2%)
II	12 (9.2%)
III	60 (46.2%)
IV	4 (3.1%)
Unknown	3 (2.3%)
Treatment	
Surgery	
Primary debulking surgery	105 (80.2%)
Interval/closing debulking surgery	25 (20.8%)
Chemotherapy	
Carboplatin/paclitaxel q3w	109 (83.8%)
Carboplatin/paclitaxel q1w	21 (16.2%)

Table 2. Distribution of homozygous or heterozygous SNP for each considered gene in the population.

Gene	Patients with SNP N (%)	Patients with homozygous SNP N (%)	Patient with heterozygous SNP N (%)
<i>CYP2C8</i>	119 (91.5%)	32 (24.6%)	99 (76,2%)
rs11572103	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (0.8%)
rs10509681	30 (23.1%)	3 (2.3%)	27 (20.8%)
rs11572080	30 (23.1%)	3 (2.3%)	27 (20.8%)
rs1058930	11 (8.5%)	0 (0%)	11 (8.5%)
rs1113129	46 (35.4%)	14 (10.8%)	32 (24.6%)
rs1341164	67 (51.5%)	15 (11.5%)	52 (40.0%)
rs1934951	39 (30.0%)	2 (1.5%)	37 (28.5%)
<i>CYP3A4</i> rs35599367	8 (6.2%)	0 (0%)	8 (6.2%)
<i>ERCC1</i> rs11615	78 (60.0%)	21 (16.2%)	57 (43.8%)
<i>XPC</i> rs2228001	111 (85.4%)	45 (34.6%)	66 (50.8%)

Table 3. Univariate (left part) and multivariate (right part) analysis investigating the link of severe CIPN (dichotomized with a 33 threshold) with SNP and various clinical factors.

Variable	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
<i>CYP2C8</i> _rs10509681	0.336	[0.108;1.04]	0.058	0.333	[0.084;1.324]	0.118
<i>CYP2C8</i> _rs1058930	1.199	[0.346;4.157]	0.775	0.486	[0.095;2.478]	0.385
<i>CYP2C8</i> _rs1113129	2.048	[0.946;4.434]	0.069	0.429	[0.041;4.476]	0.479
<i>CYP2C8</i> _rs1341164	0.804	[0.377;1.715]	0.573	0.646	[0.213;1.959]	0.44
<i>CYP2C8</i> _rs1934951	2.482	[1.126;5.47]	0.024	5.165	[0.478;55.83]	0.176
<i>CYP3A4</i> _rs35599367	0.361	[0.043;3.04]	0.349	0.484	[0.047;4.933]	0.54
<i>ERCC1</i> _rs11615	0.868	[0.403;1.866]	0.716	0.552	[0.216;1.41]	0.214
<i>XPC</i> _rs2228001	1.157	[0.388;3.444]	0.794	0.833	[0.237;2.93]	0.775
Time since the end of chemotherapy	0.998	[0.985;1.01]	0.697	0.996	[0.981;1.011]	0.59
Paclitaxel schedule (q3w)	0.83	[0.268;2.564]	0.746	1.665	[0.394;7.032]	0.488
Number of courses of chemotherapy greater or equal to 6	2.183	[0.838;5.689]	0.11	2.583	[0.805;8.292]	0.111
Age	1.012	[0.977;1.048]	0.521	1.00	[0.958;1.044]	0.998

CI, confidence interval; OR, odds ratio; p, p value.

Figure 1. Distribution of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) score in the population. A score below the threshold of 33 indicates severe CIPN.

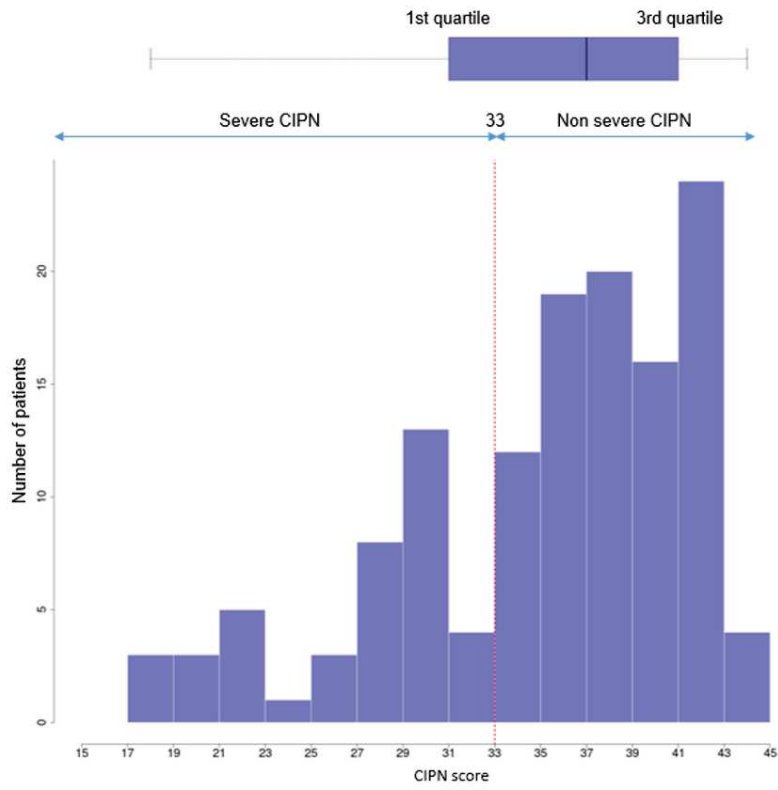
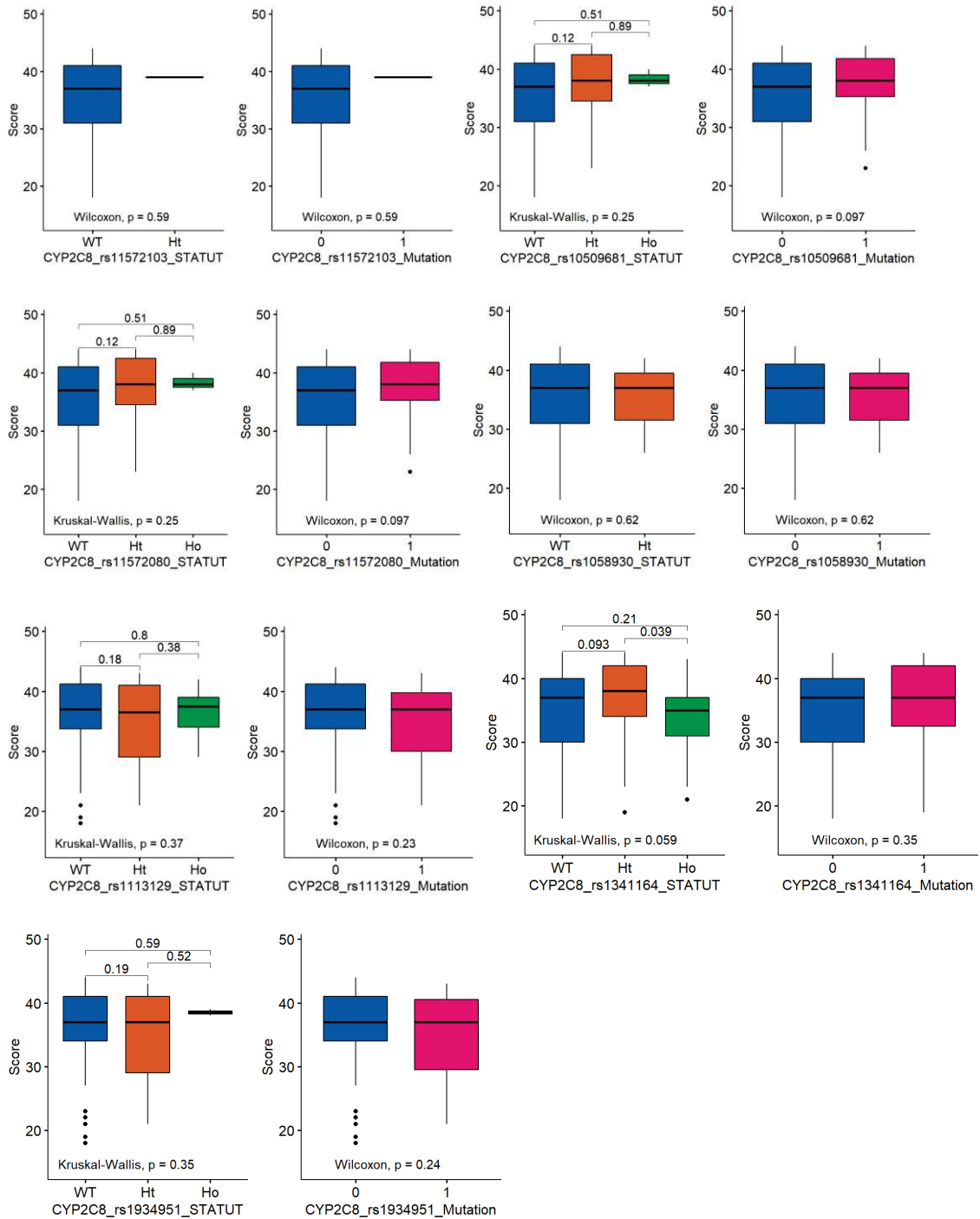
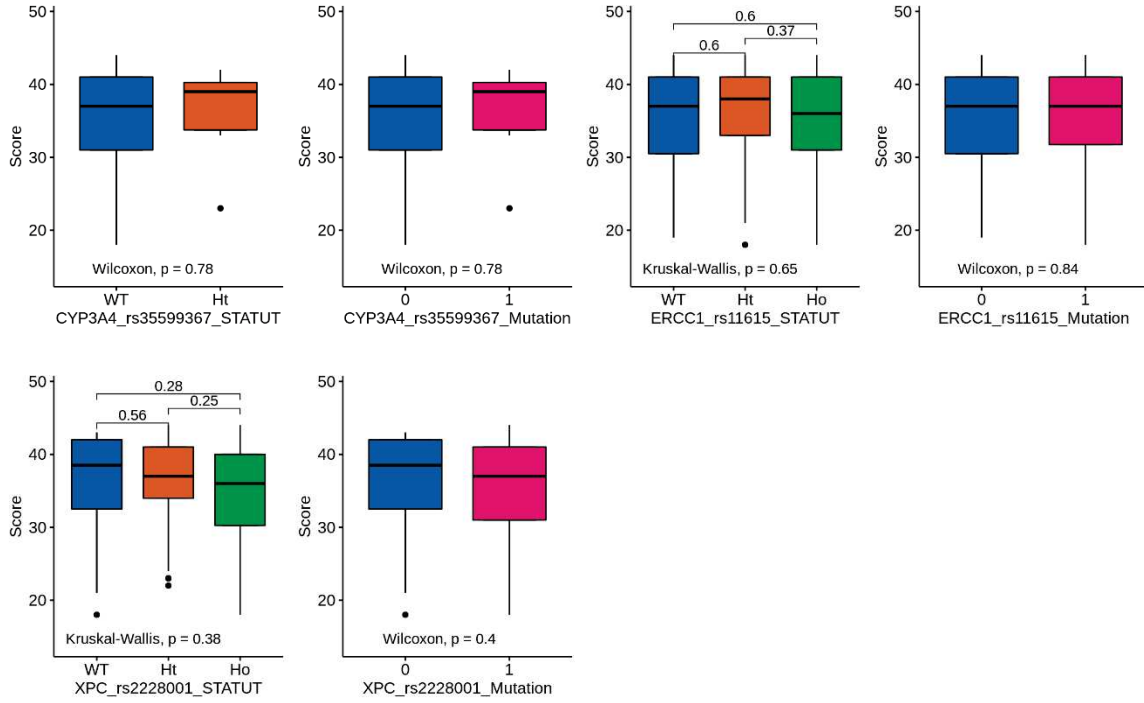


Figure 2. Univariate analysis assessing the link between the CIPN score, a continuous variable, and SNP identification. Ht, heterozygous; Ho, homozygous; WT, wild type.

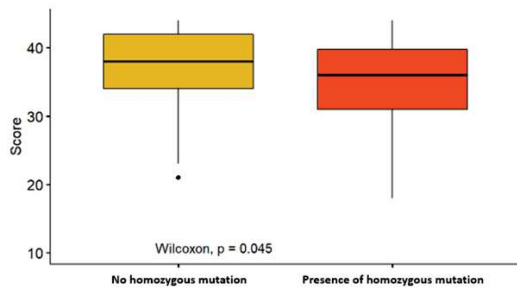
A. *CYP2C8* gene



B. *CYP3A4*, *ERCC1*, and *XPC* genes.



C. Presence of at least one homozygous SNP in *CYP2C8* and/or *CYP3A4* and/or *ERCC1* and/or *XPC* genes.



Supplemental. Distribution of patient responses to the FACT/GOG-NTX self-questionnaire

FACT/GOG-NTX item	Score 0 (very much)	Score 1 (quite a bit)	Score 2 (somewhat)	Score 3 (a little bit)	Score 4 (not at all)
I have numbness or tingling in my hands	3 (2.3%)	12 (9.2%)	19 (14.6%)	27 (20.8%)	69 (53.1%)
I have numbness or tingling in my feet	5 (3.8%)	16 (12.3%)	25 (19.2%)	22 (16.9%)	62 (47.7%)
I feel discomfort in my hands	4 (3.1%)	6 (4.6%)	20 (15.4%)	24 (18.5%)	76 (58.5%)
I feel discomfort in my feet	7 (5.4%)	9 (6.9%)	27 (20.8%)	20 (15.4%)	67 (51.5%)
I have joint pain or muscle cramps	7 (5.4%)	24 (18.5%)	27 (20.8%)	41 (31.5%)	31 (23.8%)
I feel weak all over	2 (1.5%)	18 (13.8%)	23 (17.7%)	42 (32.3%)	45 (34.6%)
I have trouble hearing	2 (1.5%)	8 (6.2%)	13 (10.0%)	26 (20.0%)	81 (62.3%)
I got a ringing or buzzing in my ears	3 (2.3%)	4 (3.1%)	6 (4.6%)	25 (19.2%)	92 (70.8%)
I have trouble buttoning buttons	0 (0%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)	17 (13.1%)	107 (82.3%)
I have trouble feeling the shape of small objects when they are in my hand	0 (0%)	2 (1.5%)	5 (3.8%)	13 (10.0%)	110 (84.6%)
I have trouble walking	2 (1.5%)	3 (2.3%)	12 (9.2%)	19 (14.6%)	94 (72.3%)

REFERENCES

- [1] Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495–505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.
- [2] Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1721–31. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00531-3).
- [3] Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol* 2019;30:672–705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>.
- [4] Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Kalbacher E, Heutte N, Clarisse B, Grellard JM, et al. Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study. *Ann Oncol* 2019;30:845–52. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz074>.
- [5] Jin L, Zhang Y, Yang W. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among patients with ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;149:303–8. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13137>.
- [6] Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol* 2017;81:772–81. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>.
- [7] Krens SD, McLeod HL, Hertz DL. Pharmacogenetics, enzyme probes and therapeutic drug monitoring as potential tools for individualizing taxane therapy. *Pharmacogenomics* 2013;14:555–74. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.33>.
- [8] Chan A, Hertz DL, Morales M, Adams EJ, Gordon S, Tan CJ, et al. Biological predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): MASCC neurological complications working group overview. *Support Care Cancer* 2019;27:3729–37. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04987-8>.
- [9] Bonhof CS, van de Poll-Franse LV, Wasowicz DK, Beerepoot LV, Vreugdenhil G, Mols F. The course of peripheral neuropathy and its association with health-related quality of life among colorectal cancer patients. *J Cancer Surviv* 2021;15:190–200. <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00923-6>.
- [10] Soveri LM, Lamminmäki A, Hänninen UA, Karhunen M, Bono P, Osterlund P. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 2019;58:398–406. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1556804>.
- [11] Singh MS, Francis PA, Michael M. Tamoxifen, cytochrome P450 genes and breast cancer clinical outcomes. *Breast* 2011;20:111–8. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.11.003>.
- [12] Kulma I, Boonprasert K, Na-Bangchang K. Polymorphisms of genes encoding drug transporters or cytochrome P450 enzymes and association with clinical response in cancer patients: a systematic

- review. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84:959–75. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03932-0>.
- [13] Huang RS, Duan S, Shukla SJ, Kistner EO, Clark TA, Chen TX, et al. Identification of genetic variants contributing to cisplatin-induced cytotoxicity by use of a genomewide approach. *Am J Hum Genet* 2007;81:427–37. <https://doi.org/10.1086/519850>.
- [14] Salehifar E, Janbabaei G, Alipour A, Tabrizi N, Avan R. Taxane-induced peripheral neuropathy and quality of life in breast cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26:1421–8. <https://doi.org/10.1177/1078155219898511>.
- [15] Cheng HL, Lopez V, Lam SC, Leung AKT, Li YC, Wong KH, et al. Psychometric testing of the functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group-neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) subscale in a longitudinal study of cancer patients treated with chemotherapy. *Health Qual Life Outcomes* 2020;18:246. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01493-y>.
- [16] Hertz DL, Roy S, Motsinger-Reif AA, Drobish A, Clark LS, McLeod HL, et al. CYP2C8*3 increases risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel. *Ann Oncol* 2013;24:1472–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt018>.
- [17] de Graan AJM, Elens L, Sprowl JA, Sparreboom A, Friberg LE, van der Holt B, et al. CYP3A4*22 genotype and systemic exposure affect paclitaxel-induced neurotoxicity. *Clin Cancer Res* 2013;19:3316–24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3786>.
- [18] Zebian A, El-Dor M, Shaito A, Mazurier F, Rezvani HR, Zibara K. XPC multifaceted roles beyond DNA damage repair: p53-dependent and p53-independent functions of XPC in cell fate decisions. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2022;789:108400. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108400>.
- [19] Kirschner K, Melton DW. Multiple roles of the ERCC1-XPF endonuclease in DNA repair and resistance to anticancer drugs. *Anticancer Res* 2010;30:3223–32.
- [20] Chase DM, Huang H, Foss CD, Wenzel LB, Monk BJ, Burger RA. Neurotoxicity in ovarian cancer patients on Gynecologic Oncology Group (GOG) protocol 218: Characteristics associated with toxicity and the effect of substitution with docetaxel: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2015;136:323–7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.021>
- [21] Nurgalieva Z, Xia R, Liu CC, Burau K, Hardy D, Du XL. Risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in large population-based cohorts of elderly patients with breast, ovarian, and lung cancer. *Am J Ther* 2010;17:148–58. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181a3e50b>.
- [22] Ezendam NPM, Pijlman B, Bhugwandass C, Pruijt JFM, Mols F, Vos MC, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol* 2014;135:510–7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.016>.
- [23] Bonhof CS, Mols F, Vos MC, Pijnenborg JMA, Boll D, Vreugdenhil G, et al. Course of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer patients: A longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2018;149:455–63.
- [24] Pignata S, De Placido S, Biamonte R, Scambia G, Di Vagno G, Colucci G, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with

- carboplatin and paclitaxel: the multicenter Italian trial in ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *B.M.C. Cancer* 2006;6:5. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-5>.
- [25] Park SB, Kwok JB, Asher R, Lee CK, Beale P, Selle F, et al. Clinical and genetic predictors of paclitaxel neurotoxicity based on patient- versus clinician-reported incidence and severity of neurotoxicity in the ICON7 trial. *Ann Oncol* 2017;28:2733–40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx491>.
- [26] Di Maio M, Basch E, Denis F, Fallowfield LJ, Ganz PA, Howell D, et al. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO clinical practice guideline. *Ann Oncol* 2022;33:878–92. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.007>.
- [27] Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:387–93. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00794.x>.
- [28] Webber K, Carolus E, Mileskin L, Sommeijer D, McAlpine J, Bladgen S, et al. OVQUEST - life after the diagnosis and treatment of ovarian cancer - an international survey of symptoms and concerns in ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2019;155:126–34. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.08.009>.
- [29] Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1439–42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh348>.
- [30] Hershman DL, Lacchetti C, Loprinzi CL. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract* 2014;10:e421–4. <https://doi.org/10.1200/JOP.2014.001776>.
- [31] Sonnichsen DS, Liu Q, Schuetz EG, Schuetz JD, Pappo A, Relling MV. Variability in human cytochrome P450 paclitaxel metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:566–75.
- [32] Bosó V, Herrero MJ, Santaballa A, Palomar L, Megias JE, de la Cueva H, et al. SNPs and taxane toxicity in breast cancer patients. *Pharmacogenomics* 2014;15:1845–58. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.127>.
- [33] Guijosa A, Freyria A, Espinosa-Fernandez JR, Estrada-Mena FJ, Armenta-Quiroga AS, Ortega-Treviño MF, et al. Pharmacogenetics of taxane-induced neurotoxicity in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci* 2022;15:2403–36. <https://doi.org/10.1111/cts.13370>.
- [34] Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023;34:681–92. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005>.
- [35] Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, Banerjee SN, Pignata S, Colombo N, et al. Phase III Mirasol (GOG 3045/ENGOT-ov55) study: initial report of mirvetuximab soravtansine vs. investigator’s choice of chemotherapy in platinum-resistant, advanced high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers with high folate receptor-alpha expression. *J Clin Oncol*. 2023;41:LBA5507.

POSTER ESMO GYNAECOLOGICAL CANCER CONGRESS 2023



Long-term residual chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and relationships with single nucleotides polymorphisms (SNPs) in ovarian cancer patients free of disease in the GINECO Vivroaire study.

46P

ESMO Gynaecology congress
23-24 Feb 2023

Morgan Zenatri¹, Tanguy Perennec², Clémence Michon², François Gernier³, Jean-Michel Grellard³, Elsa Kalbacher⁴, Olivier Tredan⁵, Paule Augereau⁶, Patricia Pautier⁷, Luc Fey⁸, Florence Joly⁹ and Jean-Sébastien Frenel⁹.
¹ICO Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau, Saint-Herblain, FR, ²ICO - Institut de Cancérologie de l'Ouest - Site Paul Papin, Angers, FR, ³Centre François Badlesse, Caen, FR, ⁴CHRU Besançon - Hôpital Jean Minjot, Besançon, FR, ⁵Centre Léon Bérard, Lyon, FR, ⁶Centre Paul Papin, Angers, FR, ⁷Institut Gustave Roussy, Villejuif, Cedex, FR, ⁸ICO - Institut de Cancérologie de l'Ouest - Site Paul Papin, rue André Boquel, FR, ⁹ICO Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau; GINECO group and GINEGEPs, Saint-Herblain, FR

Disclosure : M. Zenatri has no disclosure.

Background

Paclitaxel and carboplatin remains a backbone treatment of ovarian cancer (OC) inducing chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) in a significant proportion of patients. Predictive factors for long-term CIPN are needed given the impact on quality of life (QoL) of ovarian cancer patients. Genotyping specific SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) could identify patients at high risk of toxicity, thus enabling clinicians to better manage these patients

We investigated the association between the incidence of CIPN and SNPs in selected genes in a cohort of ovarian cancer survivors of the VIVROVAIRE study.

Methods

Vivroaire is a French multi-center long-standing cohort of ovarian cancer patients free of disease 3 years after the end of the primary treatment.

Patients :

- > 18 ans
- Optimal treatment
- No evidence of clinical, biological or radiological relapse at 3 years after completion of first-line chemotherapy

Long-term analysis of QoL in linked with neuropathy was performed including peripheral neuropathy assessed by the FACT/GOG-Ntx4 self-questionnaire. 11 items rated from 0 to 4, total score from 0 to 44, severe neuropathy if score < 33

SNPs were selected among 4 genes (CYP2C8, CYP3A4, ERCC1 and XPC) after literature review:

- CYP2C8 (rs11572103, rs10509681, rs11572080, rs1058930, rs1113129, - rs1341164, rs1934951)
- CYP3A4 (rs35599367)
- ERCC1 (rs11615)
- XPC (rs2228001)

Out of the 170 patients included, 130 had SNPs analysis available.

CIPN scores were correlated with SNPs in the selected CYP2C8, CYP3A4, ERCC1 and XPC genes.

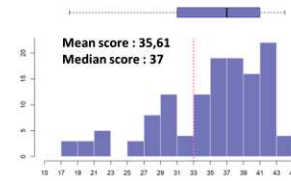
Multivariate regression model analysis using the Akaike information criteria was performed. Tests associated with a p-value of 0.05 were considered statistically significant.

Patients characteristics

Patients Included in analysis	
N = 130	
Age at inclusion : mean years (standard deviation)	61.8 (11.2)
Mean time to inclusion since the end of chemotherapy : mean month (standard deviation)	70 (31.6)
Histological subtypes	
Serous carcinoma	67 (51.5%)
Clear cell carcinoma	24 (18.5%)
Endometrioid carcinoma	25 (19.2%)
Mucinous carcinoma	4 (3.1%)
Undifferentiated carcinoma	4 (3.1%)
Unknown	6 (4.6%)
FIGO stage	
I	51 (39.2%)
II	12 (9.2%)
III	60 (46.2%)
IV	4 (3.1%)
Unknown	3 (2.3%)
BRCA mutation	
BRCA1	1 (0.8%)
BRCA2	5 (3.9%)
Treatment	
Initial surgery	130 (100%)
Second surgery	47 (36.2%)
Chemotherapy	130 (100%)
Carboplatin/paclitaxel q3w	109 (83.9%)
Carboplatin/paclitaxel q1w	21 (16.2%)

CIPN score distribution in patients

35 (26.92%) of patients had a neuropathy score rated as severe (< 33)

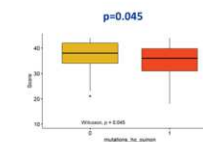


0 : most severe neuropathy
44 : no neuropathy
< 33 : severe neuropathy

Association between SNPs (ho) and CIPN score

Univariate Analysis

CIPN as continuous variable



CIPN as discrete variable (Threshold 33)



Multivariate Analysis

Multivariate analysis correlating severe CIPN score (<33) with homozygotes or heterozygotes SNPs, duration and type of chemotherapy, interval from the end of chemotherapy and age

SNP	OR	95% CI	p-value
CYP2C8 rs11572103	1.22	[0.98-1.52]	0.057
CYP2C8 rs10509681	1.22	[0.98-1.52]	0.057
CYP2C8 rs11572080	1.22	[0.98-1.52]	0.057
CYP2C8 rs1058930	1.22	[0.98-1.52]	0.057
CYP2C8 rs1113129	1.22	[0.98-1.52]	0.057
CYP2C8 rs1341164	1.22	[0.98-1.52]	0.057
CYP2C8 rs1934951	2.41	[1.02-5.70]	0.043
CYP3A4 rs35599367	1.22	[0.98-1.52]	0.057
ERCC1 rs11615	1.22	[0.98-1.52]	0.057
XPC rs2228001	1.22	[0.98-1.52]	0.057

Patients with CYP2C8_rs1934951 SNP tend to have CIPN score <33, [OR: 2.22; 95% CI [0.98-5.02], p=0.057]. In multivariate analyses CYP2C8_rs1934951 SNP was associated with a severe CIPN score [OR = 2.41; 95% CI [1.02-5.70], p=0.043]

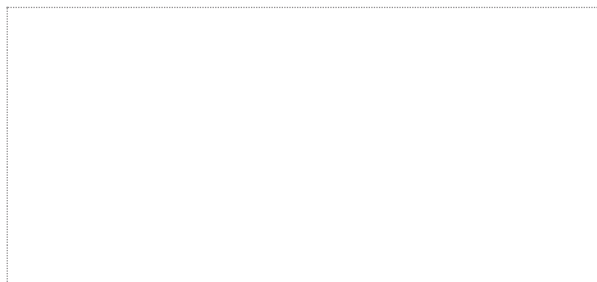
Conclusion

- Residual CIPN is a frequent concern for ovarian cancer survivors.
- CYP2C8_rs1934951 SNP may be associated with long term severe CIPN
- Further studies are needed to better prevent and treat peripheral neuropathy in patients to improve their quality-of-life post-treatment.

Distribution of identified SNPs in the population

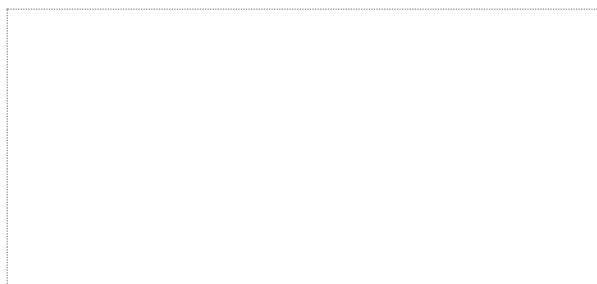
Gene	Homozygous mutation	Heterozygous mutation	Total mutation
CYP2C8 (7 SNP)	32 (24.6%)	99 (76.2%)	131
CYP3A4 (1 SNP)	0 (0%)	8 (6.1)	8
ERCC1 (1 SNP)	21 (16.1%)	57 (43.8%)	78
XPC (1 SNP)	45 (34.6%)	66 (50.8%)	111

Vu, le Président du Jury,



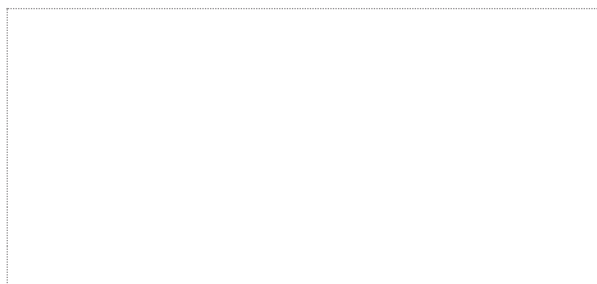
Professeur Jean-Marc CLASSE

Vu, le Directeur de Thèse,



Professeur Jean-Sébastien FRENEL

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : ZENATRI

PRENOM : Morgan

Titre de Thèse : Déterminants pharmacogénétiques de la neuropathie périphérique résiduelle induite par la chimiothérapie chez les patientes en rémission à long terme d'un cancer de l'ovaire

RESUME

Contexte : La chimiothérapie reste le traitement de base du cancer épithélial de l'ovaire, avec un risque important de neuropathie périphérique chimio-induite (NPCI), impactant la qualité de vie des patientes.

Méthodes : Vivrovaire est une cohorte multicentrique française de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, sans maladie trois ans après la fin des traitements. La neuropathie périphérique a été évaluée avec l'auto-questionnaire FACT/GOG-Ntx4, et les polymorphismes nucléotidiques homozygotes ou hétérozygotes dans des gènes sélectionnés (*CYP3A4*, *CYP2C8*, *ERCC1*, *XPC*) ont été évalués.

Résultats : Chez les 130 patientes de l'étude, la durée médiane depuis la fin de la chimiothérapie était de 63 [35-180] mois. Le score médian de neuropathie était de 37/44 [18-44], dont 35 (26,9 %) patientes ayant un score de neuropathie sévère (<33). En analyse univariée, un polymorphisme nucléotidique homozygote dans l'un des gènes étudiés était associé à un score de neuropathie plus faible ($p = 0,045$) mais pas à un score sévère (<33 ; OR 1,66 ; IC 95 % [0,74-3,88], $p = 0,22$). En analyse univariée, les patientes porteuses d'un polymorphisme homozygote ou hétérozygote de *CYP2C8_rs1934951* étaient associées à un score de neuropathie sévère (<33 ; OR 2.482 ; IC 95% [1.126-5.47], $p = 0.024$) même si ce résultat n'est pas statistiquement significatif en analyse multivariée incluant l'âge, l'intervalle après la fin de la chimiothérapie, le type et le nombre de cycles de chimiothérapie (OR 5.165, IC 95% [0.478-55.83], $p = 0.176$).

Conclusion : La NPCI persistante est fréquente chez les patientes survivantes du cancer de l'ovaire. Le polymorphisme nucléotidique *CYP2C8_rs1934951* peut être associé à une NPCI résiduelle sévère chez les patientes survivantes d'un carcinome épithélial ovarien. D'autres études sont nécessaires pour identifier les facteurs prédictifs de la NPCI.

MOTS-CLES

CANCER EPITHELIAL DE L'OVAIRE – NEUROPATHIE PERIPHERIQUE CHIMIO-INDUITE – PHARMACOGENETIQUE – POLYMORPHISME NUCÉLOTIDIQUE