

5TH COURSE ON BREAST CANCER

From Clinics to Biology 3 - 7 October, 2022
Institut Curie, Paris



institut
Curie

PSL

Le 5^e cours international sur les cancers du sein : de la clinique à la biologie s'est déroulé du 3 au 7 Octobre 2022 à l'Institut Curie, à Paris. Les membres du comité d'organisation de cette édition étaient Anne Vincent-Salomon, Fatima Mechta-Grigoriou, François-Clément Bidard et Anastasia Lanzi. Ce cours a lieu tous les deux ans, et est organisé avec l'aide de la Training Unit de l'Institut Curie.

Les cours ont eu lieu en version hybride avec une majorité de speakers et participants en présentiel dans l'amphithéâtre Hélène Martel Massignac dans le bâtiment Biologie du Développement et Cancer de l'Institut Curie, et quelques personnes en virtuel sur Teams. Ce format a été choisi pour favoriser la participation d'orateurs et étudiants étrangers, dans un contexte de pandémie Covid-19.

Cette 5^e édition du cours a accueilli **54 participants de 14 pays différents** (dont 8 pays hors Europe). Les participants ont eu l'occasion de présenter leur parcours et leur projet de recherche en 3 minutes lors de séances d'introduction prévues les deux premiers jours du cours, et qui ont mis en évidence les **profils très variés de l'audience** : cliniciens, étudiants en M2, dont des étudiants en parcours sciences/médecine, étudiants en thèse et post-doctorants, dans des domaines variés allant de la biologie cellulaire à la bio-informatique.

Le premier jour du cours a été dédié à la **prise en charge clinique des cancers du sein**. Mathilde His, de l'IARC à Lyon, a présenté les aspects épidémiologiques des cancers du sein et les principaux facteurs de risque associés à ces cancers (facteurs génétiques, densité mammaire, âge, facteurs hormonaux et reproductifs, mode de vie). Anne Vincent-Salomon, de l'Institut Curie, a introduit le diagnostic de ces cancers par les pathologistes, avec un rappel de la classification histologiques des cancers du sein et les facteurs pathologiques clés pour la classification et la prise de décision thérapeutique. Manuel Rodrigues, président de la SFC, a ensuite fait une allocution pour présenter les actions de la SFC. Les innovations en imagerie et radiomique ont ensuite été présentées en duo par Caroline Malhaire et Irène Buvat, de l'Institut Curie, avec notamment l'introduction du nouveau radiotracer FAPI ciblant les fibroblastes associés au cancer. Les innovations en radiothérapies ont été présentées en duo par Yolanda Prezado et Youlia Kirova, de l'Institut Curie, avec un focus sur la thérapie FLASH et la radiothérapie par mini-faisceaux de protons. Enora Laas a ensuite fait un exposé très apprécié par les participants sur les différentes interventions chirurgicales (tumoréctomie, exérèse du ganglion sentinelle, ...). Deux exposés par Suzette Delalogue de Gustave Roussy, et Emanuela Romano de l'Institut Curie, ont ensuite passé en revue les différents traitements accessibles ou actuellement testés en essais cliniques pour les différents types de cancer du sein dans les phases néo-adjuvantes, adjuvantes et métastatique (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie, thérapies ciblées, ...) avec un focus sur les conjugués anticorps-médicament (antibody-drug conjugate, ADC). Enfin la journée a été clôturée par une présentation du collectif Triplettes Roses, une association de patientes atteintes de cancer du sein triple négatif, qui nous a décrit leurs objectifs : 1) sensibiliser au cancer du sein triple négatif, 2) accéder de toute urgence à des traitements innovants et 3) supporter la recherche. Le rôle des Triplettes Roses pour l'autorisation d'accès octroyée le 2 septembre 2021 au Trodelvy (sacituzumab govitecan) a été rappelé.

5TH COURSE ON BREAST CANCER

From Clinic to Biology
Institut Curie, Paris

3-7 October, 2022



institut
Curie

PSL

La deuxième journée du cours avait pour thématique la **génomique des cancers du sein et la BRCAness**. Dominique Stoppa-Lyonnet de l'Institut Curie a commencé la session par un exposé sur les gènes associés au risque de cancer du sein (BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM notamment), le management des patientes présentant une mutation BRCA1/2 et les scores de risque polygénique, correspondant à la somme pondérée du nombre de polymorphisme d'un seul nucléotide (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) mis en évidence lors d'études d'association pangénomique (Genome-Wide Association Study, GWAS). Marc-Henri Stern, de l'Institut Curie, a ensuite rappelé les mécanismes de recombinaison homologue, a introduit la BRCAness (ou statut HRD (Homologous Repair Deficiency)) et sa prise en charge thérapeutique par les inhibiteurs de PARP, ainsi que les méthodes de détection de la BRCAness, notamment le nouveau test ShallowHRD mis au point par son équipe. Andrew Tutt, du Institute of Cancer Research à Londres, a conclu la session en donnant une vue d'ensemble sur l'impact clinique de la BRCAness avec l'évaluation des inhibiteurs de PARP dans différents contextes dans des essais cliniques (en combinaison avec des immunothérapies anti-PD-1 ; dans le contexte d'une méthylation BRCA1 ; pour les patientes mutées PALB2 ; ...). Jorge Reis-Filho, du Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York, a ouvert la session de l'après-midi par un topo sur la classification moléculaire des cancers du sein et les signatures pronostiques, avec une emphase sur l'hétérogénéité au sein de chaque sous-type et l'opportunité que cela représente en termes de développement de biomarqueurs. Carlos Caldas, du Cancer Research UK Cambridge, a ensuite enchaîné sur la thématique des signatures mutationnelles. Enfin, Meriem Sefta, de Owkin, a conclu la session par une revue de l'apport de l'Intelligence Artificielle (IA) pour la médecine de précision, avec l'introduction de tests diagnostiques basés sur l'IA développés par Owkin, notamment RlapsRisk BC qui permet d'évaluer le risque de rechute des cancers du sein au stade précoce, à partir de lames histologiques numérisées. La première séance de flash talks par les participants a ensuite été tenue. Les participants volontaires pour présenter leurs travaux de recherche avaient préalablement été sélectionnés sur la base de leur abstract par le comité d'organisation du cours. Neuf présentations ont été retenues au total. La qualité de la présentation, de la recherche présentée et la discussion générée ont été évaluées par le comité d'organisation afin de décerner le prix du meilleur flash talk à la fin du cours.

La troisième journée du cours a été dédiée à **la plasticité et au microenvironnement**. Silvia Fre, de l'Institut Curie, a ouvert la session avec un exposé sur la contribution de la biologie du développement à la compréhension de la tumorigenèse du sein. Céline Vallot, de l'Institut Curie, a présenté ses travaux sur la caractérisation de l'hétérogénéité des états de chromatine au niveau de la cellule unique, et en particulier les variations épigénétiques acquises par les cellules tumorales au cours du traitement par chimiothérapie. Raphaël Rodriguez, de l'Institut Curie, nous a présenté ses stratégies pour cibler la plasticité des cellules tumorales avec de nouvelles drogues expérimentales qui manipulent la réactivité chimique de métaux tels que le fer ou le cuivre. Eliane Piaggio, de l'Institut Curie, Jeffrey Pollard, du MRC Centre for Reproductive Health en Angleterre, et Christos Sotiriou, de l'Institut Jules Bordet en Belgique, ont ensuite introduit respectivement les différentes populations de cellules lymphoïdes, de cellules myéloïdes et de fibroblastes associés au cancer, leurs fonctions, leurs impacts sur la progression tumorale et différentes stratégies thérapeutiques d'immunomodulation ou de ciblage de sous-types cellulaires, tel que le ciblage spécifique des Tregs associés aux tumeurs

5TH COURSE ON BREAST CANCER

From Clinic to Biology
Institut Curie, Paris

3-7 October, 2022



institut
Curie

PSL

développé par Eliane Piaggio. La journée a été conclue par un topo d'Andy Rankin, de Amgen sur la recherche dans une entreprise pharmaceutique, exposé à visée éducationnelle pour les participants au cours afin de leur permettre d'orienter leur choix de carrière.

Les thématiques du 4^e jour ont été les **cancers lobulaires** le matin, et **l'impact de l'hétérogénéité tumorale sur la réponse au traitement** l'après-midi. Christine Desmedt du KU Leuven en Belgique, a présenté la biologie des cancers du sein lobulaire, puis Georgios Sflomos, du EPFL Lausanne en Suisse, a fait un bilan des modèles de xénogreffes intraductales de carcinomes lobulaires. La matinée a été conclue par l'intervention d'un éditeur de Science, Seth Scanlon, pour permettre aux participants de comprendre le processus de publication dans un journal à très fort impact factor. L'après-midi a également été riche en exposés d'orateurs prestigieux, avec l'impact de l'hétérogénéité tumorale discutée au regard de la réponse aux traitement anti-HER2 et à l'immunothérapie par Kornelia Polyak du Dana-Farber Cancer Institute aux US, et par Diether Lambrechts du VIB en Belgique, respectivement, avec un focus sur le profilage multi-omique unicellulaire du micro-environnement tumoral par Diether Lambrechts. Enfin, Laurence Zitvogel, de Gustave Roussy, a donné une vision globale de l'impact du microbiote intestinal en immuno-oncologie. La journée s'est terminée par la seconde session de flash talks par les participants. Un cocktail a ensuite été offert aux participants.

Le thème de la dernière matinée du vendredi 7 Octobre était **modèles expérimentaux et innovation**. La matinée a débuté par la présentation de Jean-Philippe Vert, de Owkin, sur l'IA et son utilisation dans la santé et la génomique, notamment dans l'imagerie médicale pour la détection des lésions tumorales et le diagnostic ou dans la médecine de précision pour la prédiction de survie ou de réponse au traitement. Jos Jonkers, du Netherlands Cancer Institute aux Pays-Bas, a ensuite donné un séminaire sur les modèles murins de cancers du sein. François-Clément Bidard, de l'Institut Curie, a présenté les dernières avancées dans le domaine des biopsies liquides, et en particulier l'essai PADA-1, premier essai clinique à démontrer l'utilité clinique du suivi de l'apparition de mutations ESR1 dans l'ADN tumoral circulant. Enfin, Aitziber Buqué Martínez, du Weill Cornell Medicine aux US, a résumé le rôle du métabolisme dans la carcinogenèse du sein et les possibilités thérapeutiques associées.

Pour clôturer cette semaine de cours, le comité d'organisation du cours a remis deux prix aux participants. Le premier prix a récompensé Raúl Jiménez Castaño, de l'Instituto Neurociencias Alicante en Espagne, en tant que participant ayant pris part le plus activement aux discussions et apporté son opinion scientifique de façon pertinente. Le deuxième prix a récompensé Isabella Hoffer, de l'Institut Curie, pour la meilleure présentation Flash talk.