

# Les cancers gynécologiques chez les patientes âgées

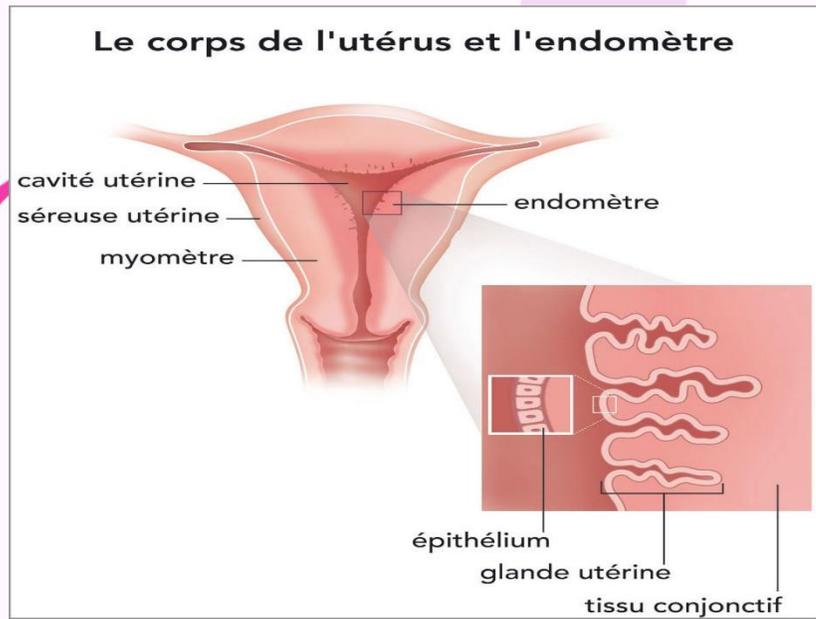


Journée régionale  
**CANCER ET PERSONNE ÂGÉE**



## Cancers du col utérin et de l'endomètre localement avancés/métastatiques : Traitements carcinologiques : traitements possibles et effets secondaires

Valérie Delecroix, oncologue médical, clinique mutualiste de l'estuaire  
Paule Augereau, oncologue médical, ICO Angers

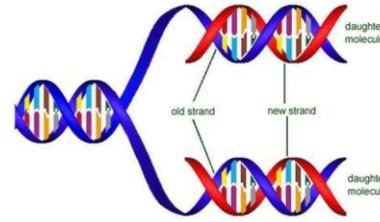


# Cancer de l'endomètre

# IMPORTANCE DU PHÉNOTYPE MSI DANS LA PRISE EN CHARGE

Gènes de réparation des erreurs de réplication d'ADN: le système MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

## MECANISME DE REPLICATION



Syndrome de Lynch : Risque de cancer du colon/rectum

**Utérus**

Ovaire

urothéliaux

- **Le phénotype dMMR/MSI** oriente vers un syndrome de Lynch, mais n'est en aucun cas un diagnostic.
  - 25-30 % des tumeurs de l'endomètre sont de phénotype dMMR/MSI
  - mais seulement 3 % d'entre eux sont bien liées au sd de Lynch
  - Détection en IHC, biologie moléculaire
- Enjeux personnel, familial
- Enjeu **théranostique => désescalade thérapeutique si M0, immunothérapie si M+,**

# CANCER DE L'ENDOMETRE M+ <sup>(1)</sup>

En 2023

> 70 ans : G8  
+/- Cs oncogériatrie

Histologie  
IHC : TP53, RH et MMR

Traitement médical

Traitements locaux des oligoM <sup>(3)</sup>

1<sup>ère</sup> LIGNE

M peu évolutive et RH +  
Hormonothérapie <sup>(2)</sup>

M évolutive ou RH neg  
carboplatine - paclitaxel ou OPTION  
lenvatinib/pembrolizumab si rechute précoce  
après CT néo/adj

Chirurgie ou RTE  
OPTION si dMMR :  
Étude immunothérapie

(megace + mais risque Thromboemboligene  
Autres options tamoxifene, anti aromatase,  
analogue de la LHRH)

*Ajout dostarlimab + pacli carbo en 2024*

2-3<sup>ème</sup> LIGNE

Hormonothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne  
Si bénéfique clinique  
de la 1<sup>ère</sup> ligne

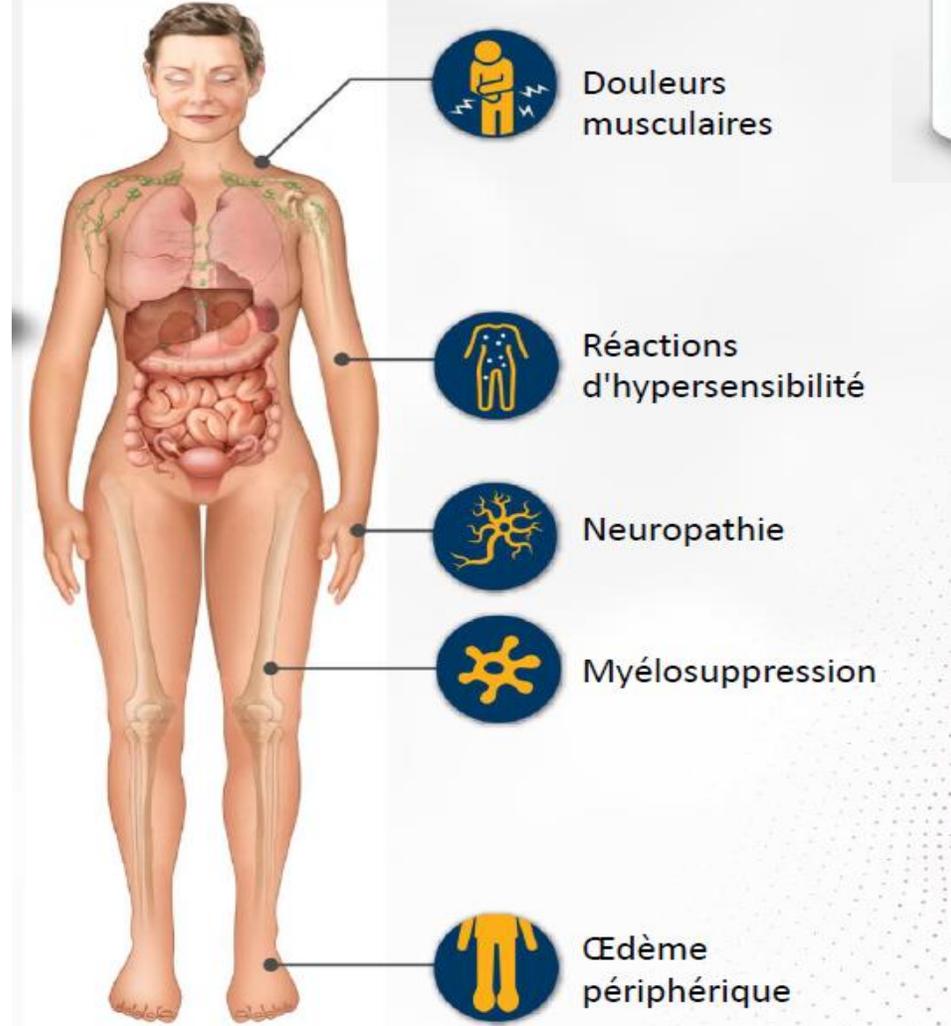
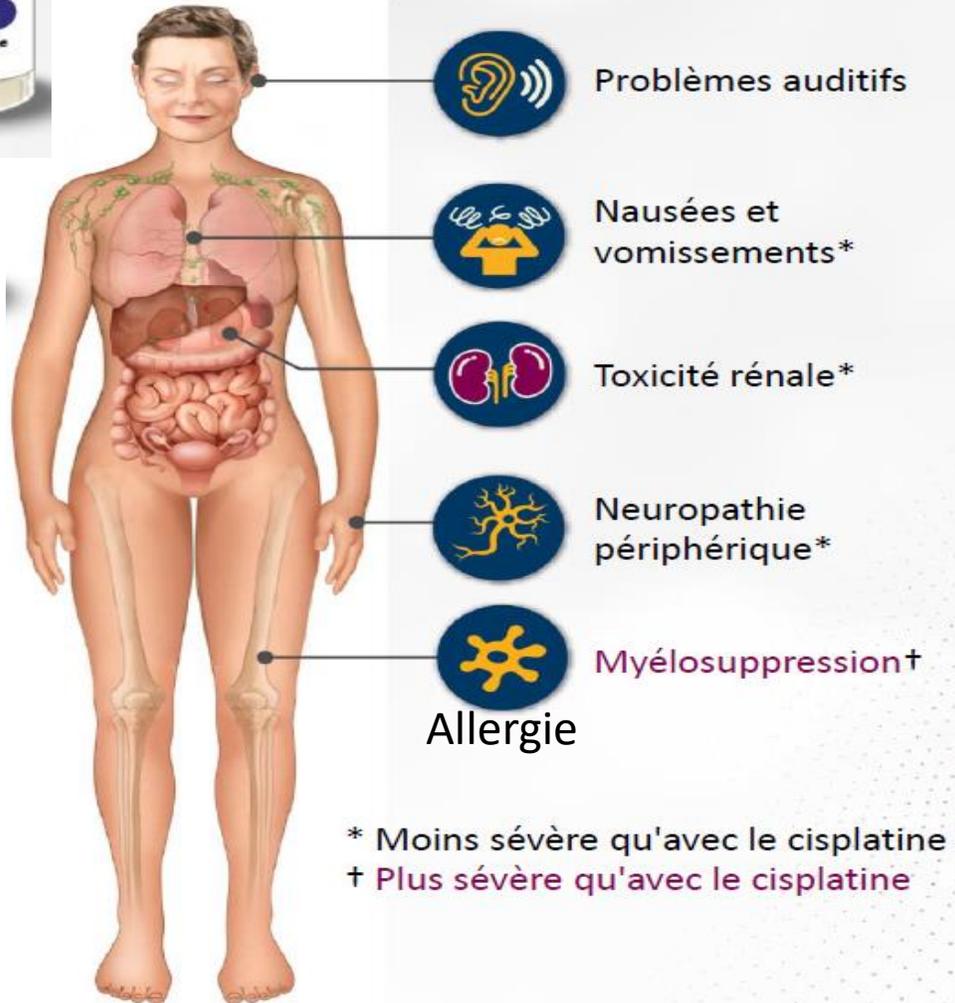
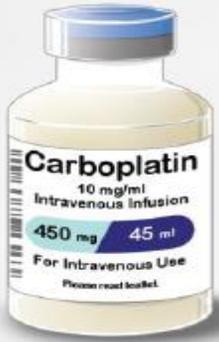
Recommandation après  
carboplatine paclitaxel :  
lenvatinib pembrolizumab  
Si contre-indication :  
paclitaxel hebdo ou doxorubicine

Traitements locaux des oligoM <sup>(3)</sup>

OPTION si pMMR :  
CT à base de platine si IL > 6 ms

(1) M : métastases, (2) Hormonothérapie de référence: Progestatifs, (3) chirurgie ou traitement ablatif

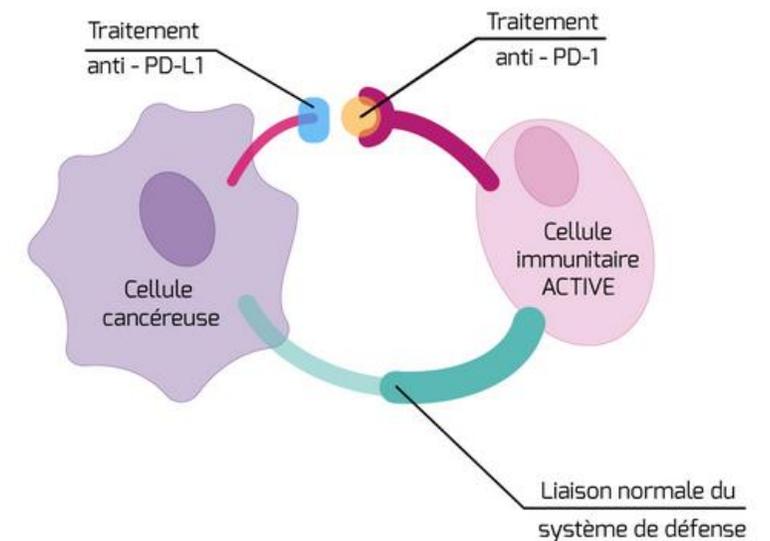
# TOXICITÉS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE PACLITAXEL /CARBOPLATINE



# La révolution de l'immunothérapie dans le cancer de l'endomètre métastatique

## inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ciblant PD1 ou PD-L1

- Le Blocage du point de contrôle immunitaire en empêchant l'interaction entre PD-1/PD-L1 permet de lever l'inactivation du système immunitaire, qui peut donc à nouveau combattre la cellule tumorale.

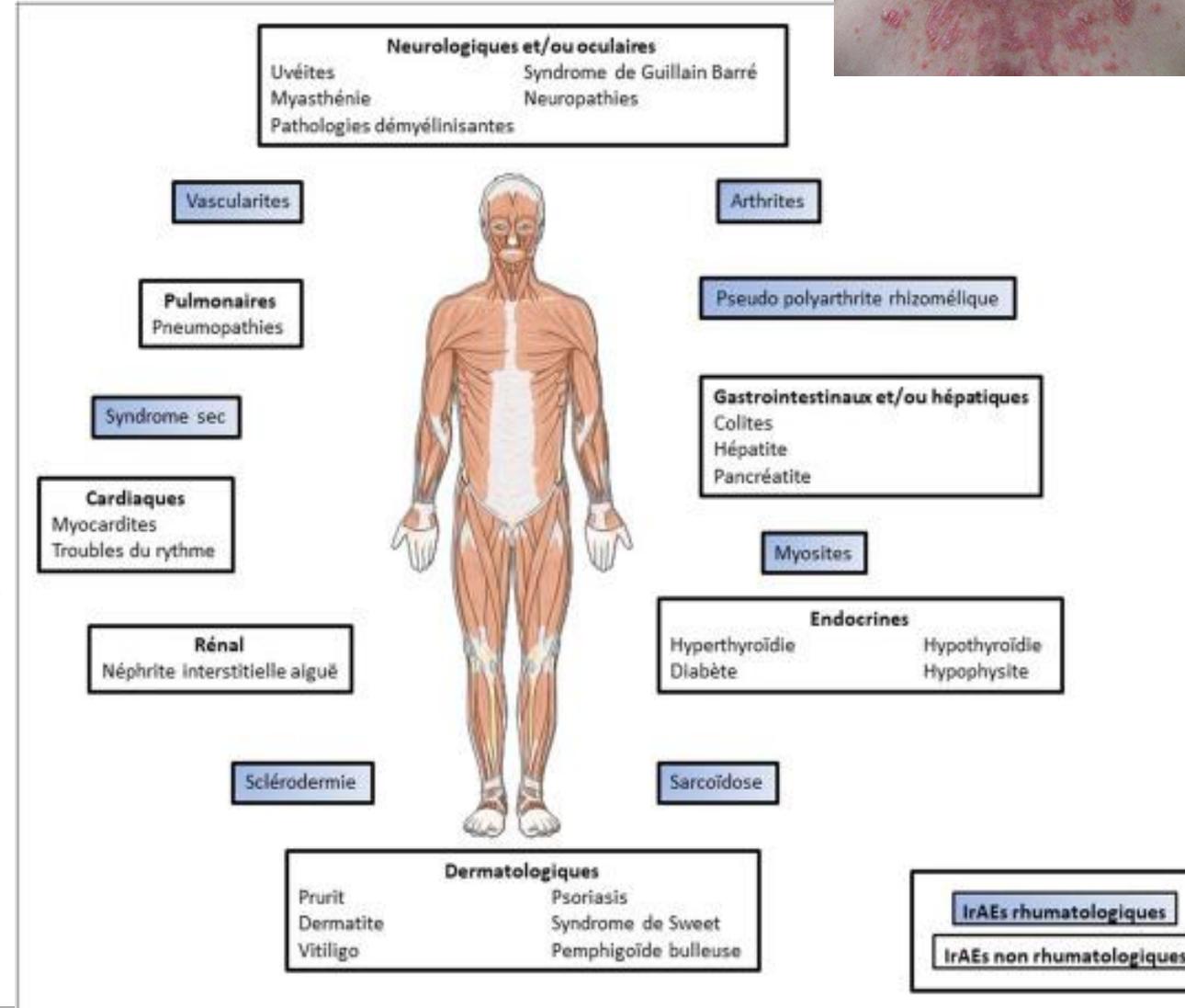


- Les tumeurs dMMR/MSI, caractérisées par des anomalies de la réparation de l'ADN
  - favorisent la formation et le développement des cellules cancéreuses avec de nombreux néo-antigènes
  - en réaction, une intense réaction du système immunitaire
  - => **important biomarqueur prédictif de l'efficacité des traitements d'immunothérapie**

# Toxicité des anti PD1/PDL1



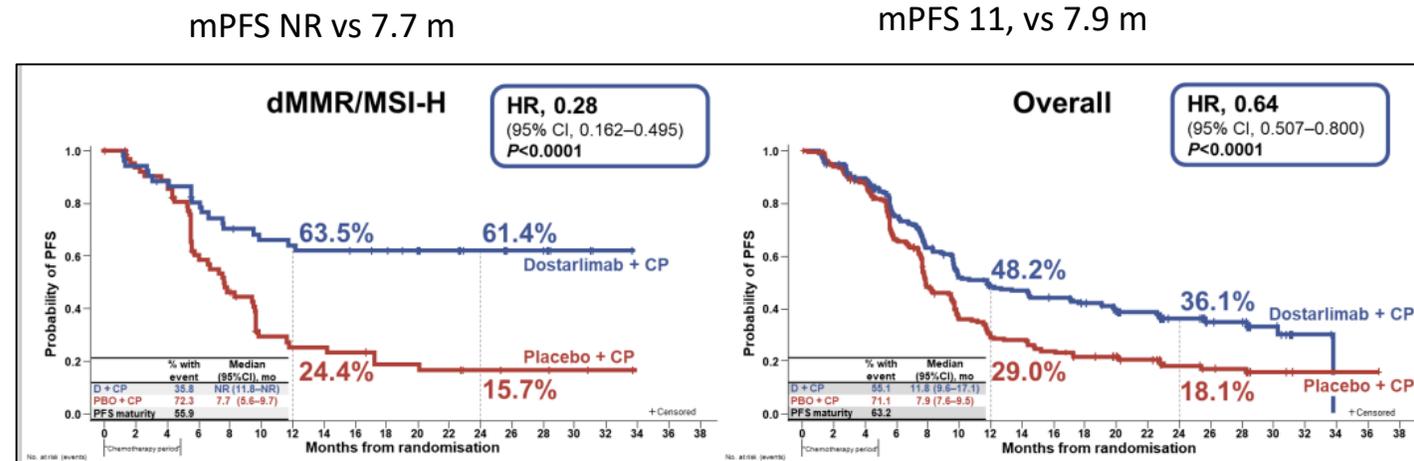
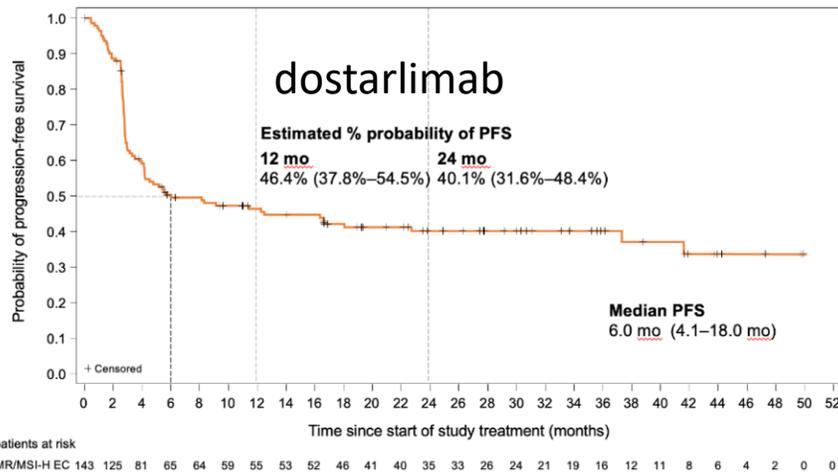
- EI de grade  $\geq 3$  : environ 10 %
- Toxicités de tous grades : 5 à 20 % : fatigue, céphalée, arthralgie, éruption cutanée, prurit, pneumopathie, diarrhée, colite, hépatite et endocrinopathie
- svt réversibles, mais des troubles endocriniens de longue durée sont également fréquents
- Pas + fréquents ou sévères chez les personnes âgées
- EI mortels : entre 0,3 % et 1,3 %
  - surviennent + tôt au cours du traitement
  - évoluent svt rapidement stt en association avec la chimio ou TKI.



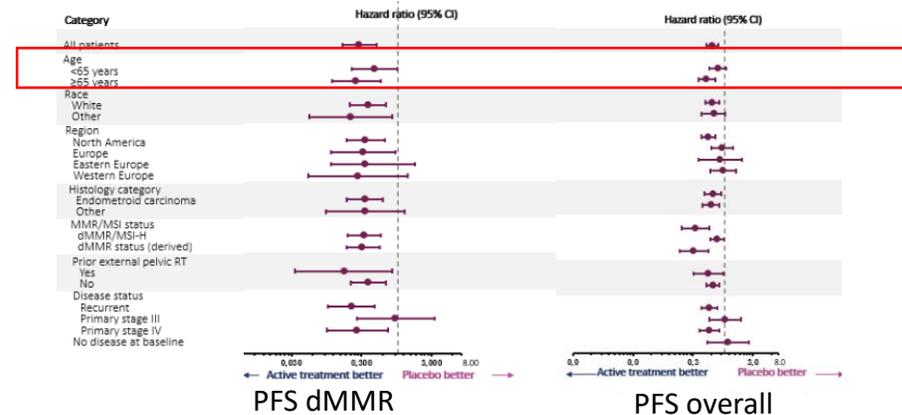
# Quelle immunothérapie/combo dans le cancer de l'endomètre métastatique

- Anti PD1/PDL1 en monothérapie => 2<sup>ème</sup> ligne chez les dMMR

- Anti PD1/PDL1 + Carbo Pacli 6 cycles => en 1<sup>ère</sup> ligne méta => Facteurs IHC et moléculaires prédictifs de réponse



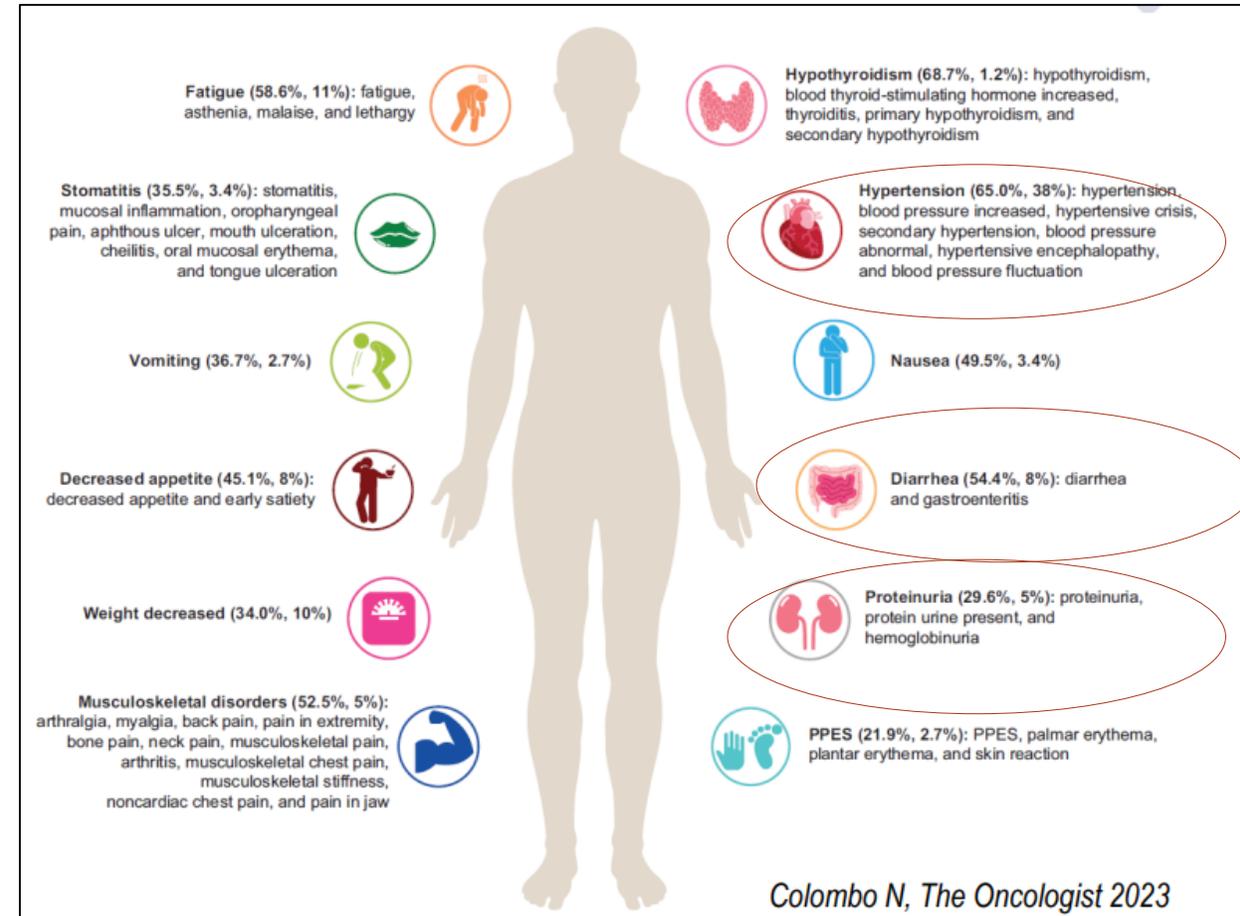
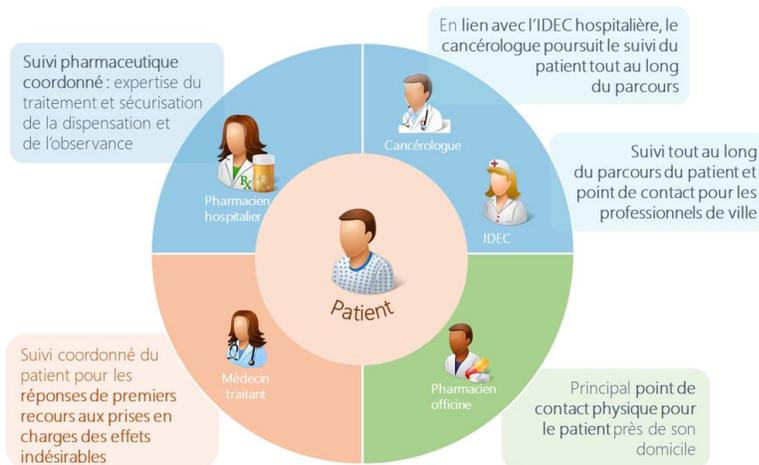
CT 2<sup>ème</sup> ligne  
faible efficacité PFS entre 3 et 4 mois, RR 15 %



# Quelle combinaison avec l'immunothérapie en 2ème dans le cancer de l'endomètre

## Pembrolizumab + lenvatinib

- TKI thérapie orale+ qui cible le VEGFR1-3, le FGFR 1-4, PDGFR- $\alpha$ , RET et c-kit
- Évaluation minutieuse de l'âge, de la fragilité et des comorbidités +++
- Bilan oncogériatrique / G8 +
- Réseau ville/hôpital +



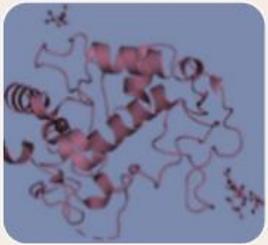
<p><b>Hypothyroidism</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thyroid function of patients should be monitored prior to treatment</li> </ul>	<p><b>Diarrhea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be advised to maintain adequate hydration and to be alert to the first onset of soft bowel movements</li> </ul>	<p><b>Proteinuria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monitor for proteinuria prior to initiating treatment</li> </ul>	<p><b>Hypertension/Cardiovascular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BP should be controlled (<math>\leq 150/90</math> mm Hg) at the start of treatment</li> <li>Hypertensive patients should be on a stable dose of antihypertensive therapy for <math>\geq 1</math> week prior to starting treatment</li> <li>LVEF should be in the normal range</li> </ul>
--	---	---	---

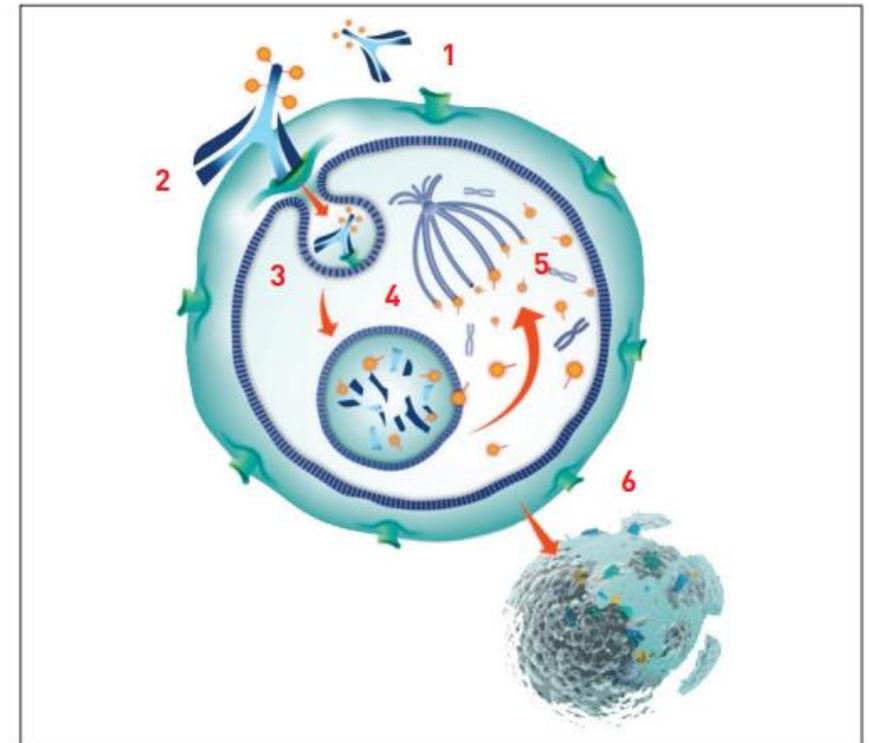
Institut de Cancérologie de l'Ouest => Evaluation balance bénéfique/ risque +



# L'arrivée des anticorps drogues conjugués : l'ère de la chimiothérapie vectorielle

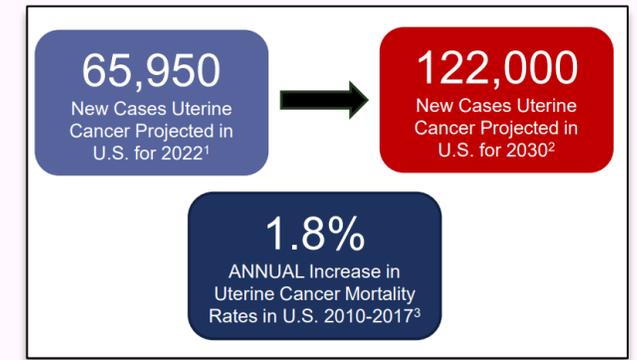
- Conjuguer un anticorps monoclonal avec une chimiothérapie à l'aide d'une molécule de liaison.
- La dose de chimiothérapie délivrée au niveau de la tumeur est augmentée et les effets indésirables sur les tissus sains sont réduits.

Targeting HER2	FR- $\alpha$ inhibition	Inhibiting TROP-2
		
Trastuzumab deruxtecan <sup>1</sup> Trastuzumab $\pm$ C/P <sup>2</sup>	Mirvetuximab soravtansine + gemcitabine <sup>8</sup> Farletuzumab ecteribulin <sup>9,10</sup>	Sacituzumab govitecan <sup>11</sup> MK-2870 <sup>12</sup>



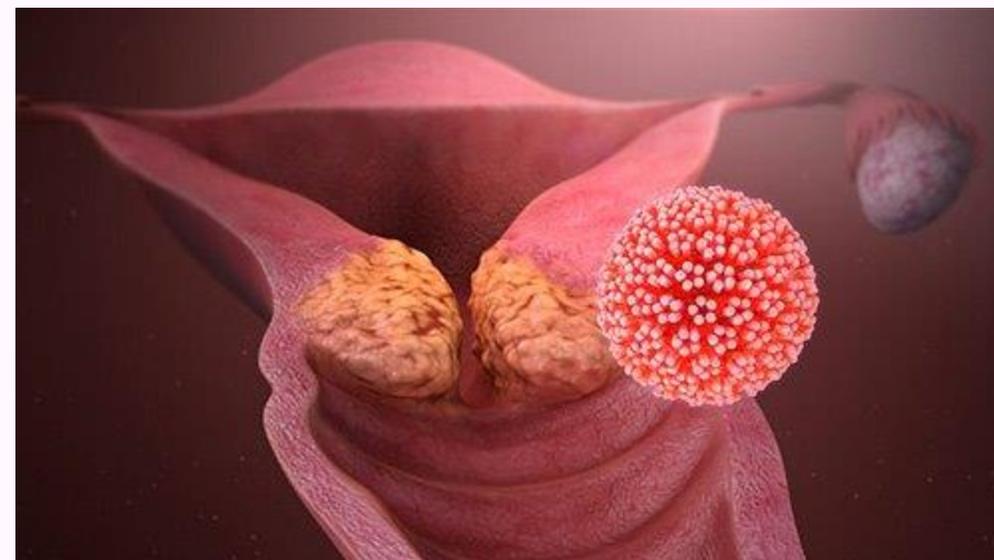


# En conclusion



- Augmentation de l'incidence des cancers de l'endomètre chez les femmes âgées
- Meilleure identification par la biologie moléculaire et l' IHC +++
  - facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux nouveaux ttt dont l'immunothérapie
  - ( statut POLE E , dMMR, TP 53)
- Mais vigilance sur la surtoxicité en particulier des combinaisons ( + TKi ou + Chimio)
- De nouvelles perspectives
  - avec désescalade thérapeutique en adjuvant pour la chimio/ radiothérapie / curiethérapie
  - Nouvelles combinaisons avec l'immunothérapie
  - L'arrivée des anticorps drogues conjugués avec de nouvelles toxicités (oculaires...)

Les cancers gynécologiques  
chez les patientes âgées

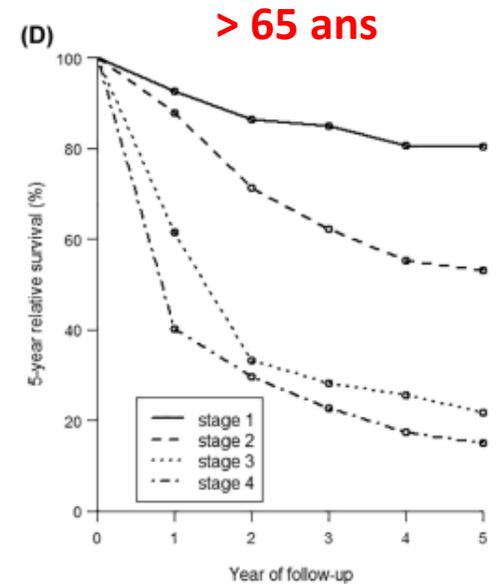
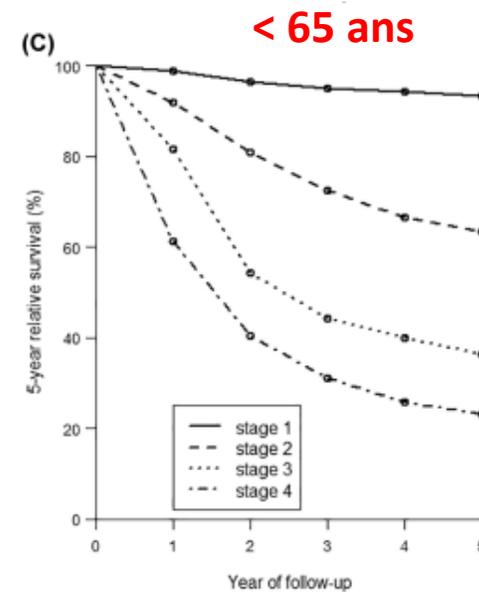


## Cancer du col utérin localement avancé et métastatique

# Epidémiologie du cancer col utérin

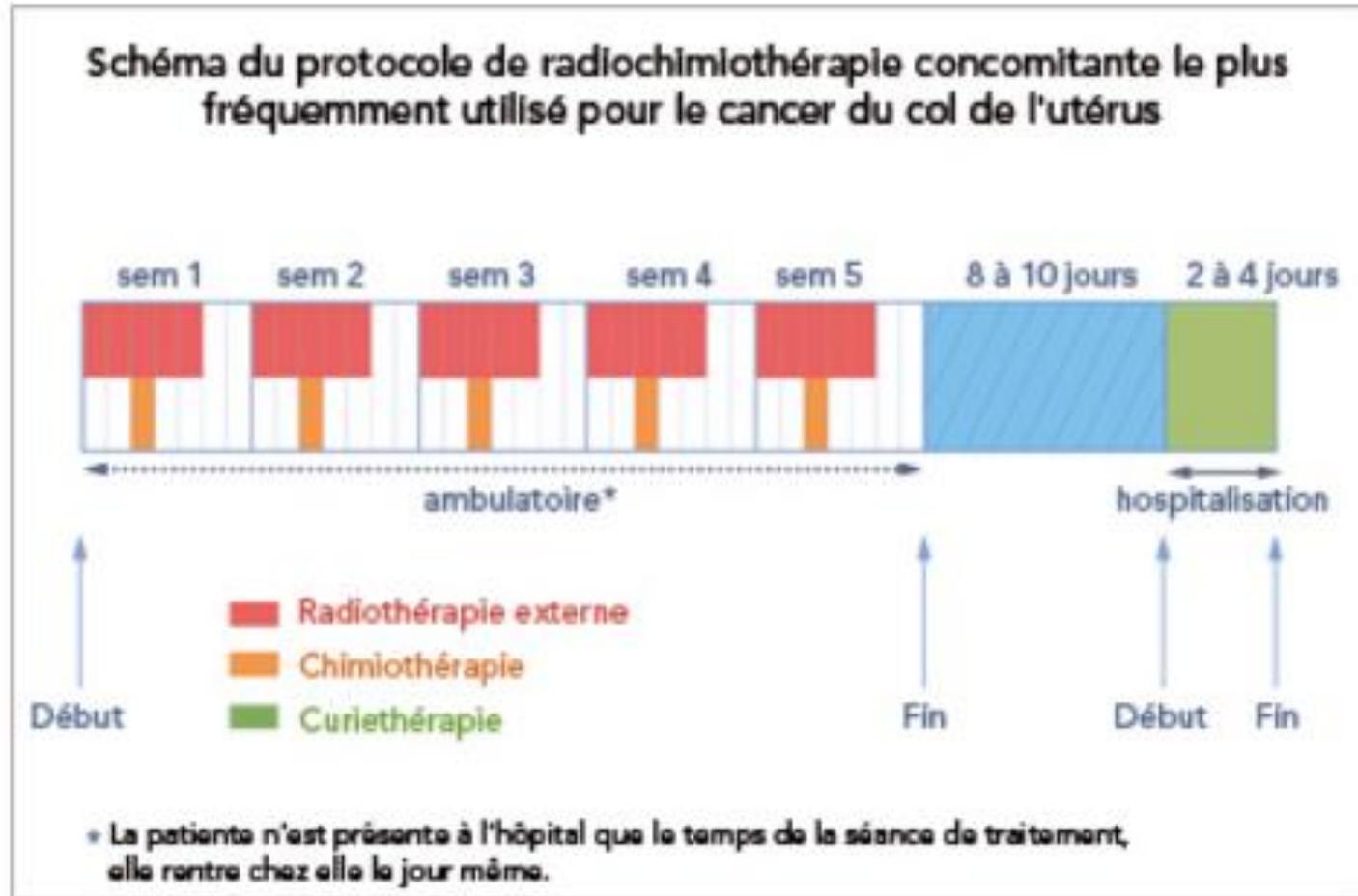
- 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent et 4<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer chez les femmes dans le monde
- Incidence sous estimée chez les femmes âgées et survie plus faible

=> Ont-elles le même bénéfice des ttt systémiques et de la RTE?



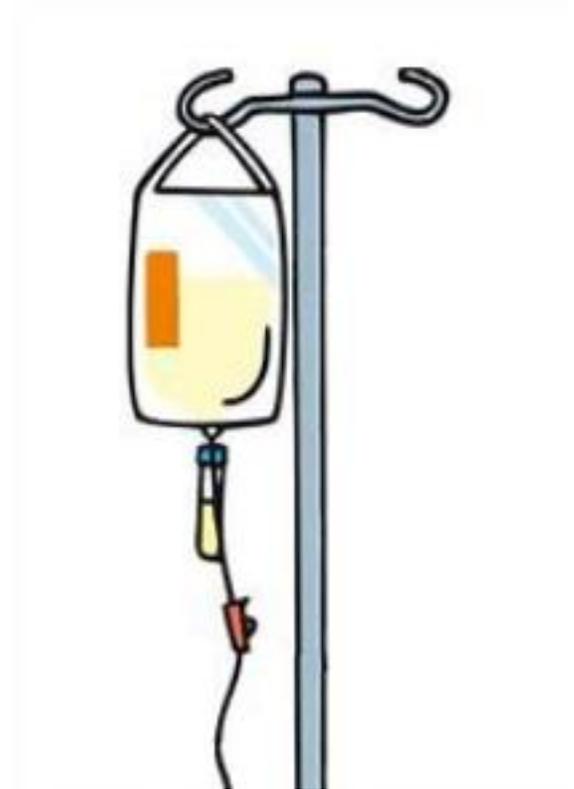
# CANCER COL UTÉRIN LOCALEMENT AVANCÉ RADIO CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE EXCLUSIVE

En 2024



# Radiochimiothérapie concomitante dans les cancers col localement avancés

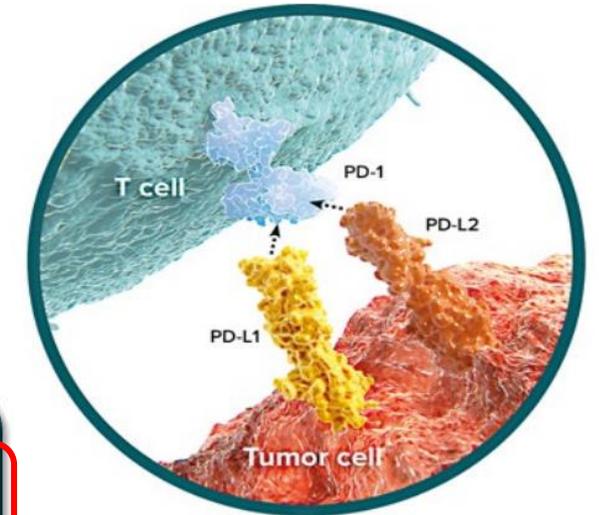
- Associée à la **chimiothérapie par cisplatine** :
  - but = radiosensibilisation
  - une fois/semaine durant 5 à 6 semaines
  - 5 à 6 cycles de cisplatine hebdomadaire à 40 mg/m<sup>2</sup>/semaine
  - en cas de contre-indication à l'utilisation du cisplatine, plusieurs options sont possibles soit soit du carboplatine hebdomadaire (AUC2, ou 100 mg/m<sup>2</sup>/semaine)
  
- si mauvaise tolérance, arrêt de la chimiothérapie et poursuite de la radiothérapie



# LES EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOCHIMIOThERAPIE CONCO

- **En cours de chimiothérapie :**
  - toxicités hématologiques, rénales, digestives (nausées, vomissements), fatigue
  - → hyperhydratation et traitement antiémétique en systématique
  - autre : neurotoxicité, acouphènes, baisse de l'audition
- **Pendant et après la radiothérapie/curiethérapie :**
  - toxicités vaginales (sécheresse, sténose, synéchies, saignements)
  - troubles digestifs (diarrhées, coliques, rectorragies) et troubles urinaires (pollakiurie, brûlures mictionnelles, dysurie) moins invalidants et/ou résolutifs le plus souvent

septembre 2024  
Bénéfice de l'ajout de l'immunothérapie



## Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study

### Key Eligibility Criteria

- FIGO 2014 stage IB2-IIB (node-positive disease) or FIGO 2014 stage III-IVA (either node-positive or node-negative disease)
- RECIST 1.1 measurable or non-measurable disease
- Treatment naïve

### Stratification Factors

- Planned EBRT type (IMRT or VMAT vs non-IMRT or non-VMAT)
- Stage at screening (stage IB2-IIB vs III-IVA)
- Planned total radiotherapy dose (<70 Gy vs ≥70 Gy [EQ2D])

R  
1:1  
N = 1060

Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> QW for 5 cycles<sup>a</sup> + EBRT followed by brachytherapy

+  
Pembrolizumab 200 mg Q3W for 5 cycles

Pembrolizumab 400 mg Q6W for 15 cycles

Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> QW for 5 cycles<sup>a</sup> + EBRT followed by brachytherapy

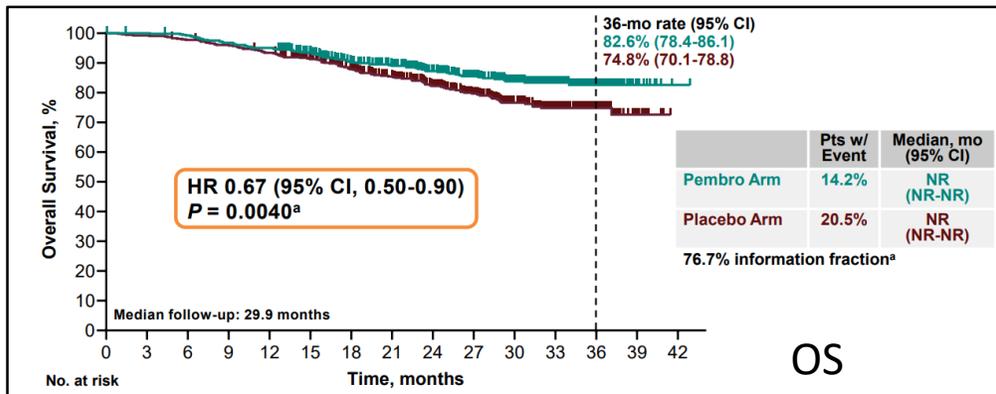
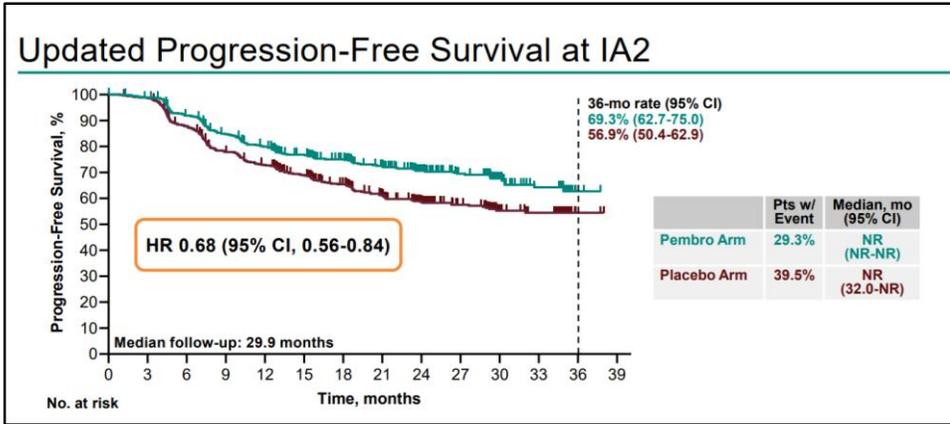
+  
Placebo Q3W for 5 cycles

Placebo Q6W for 15 cycles

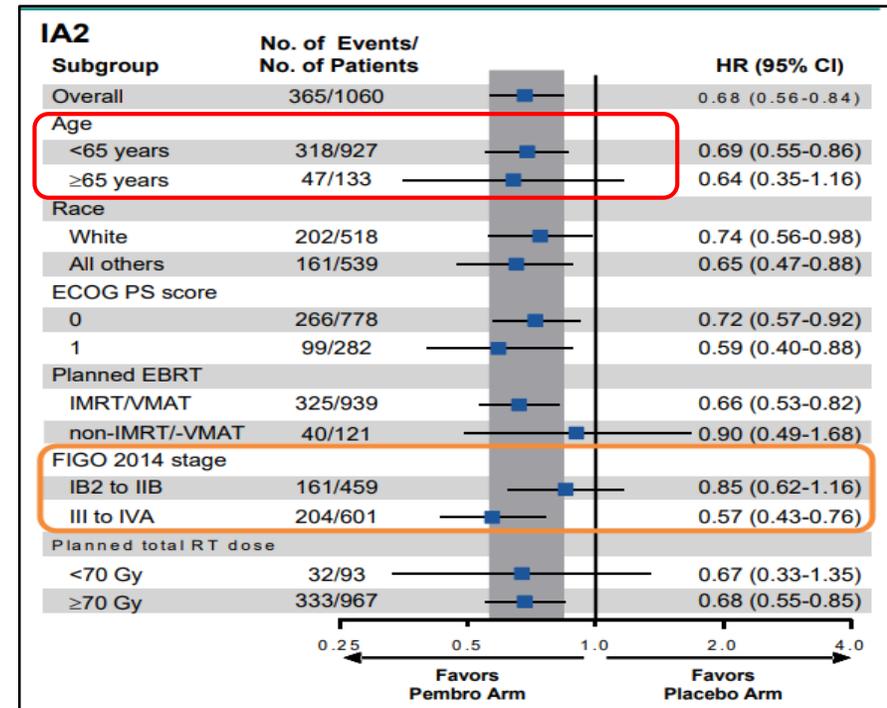
## Keynote A 18

Lorusso, lancet oncol 2024

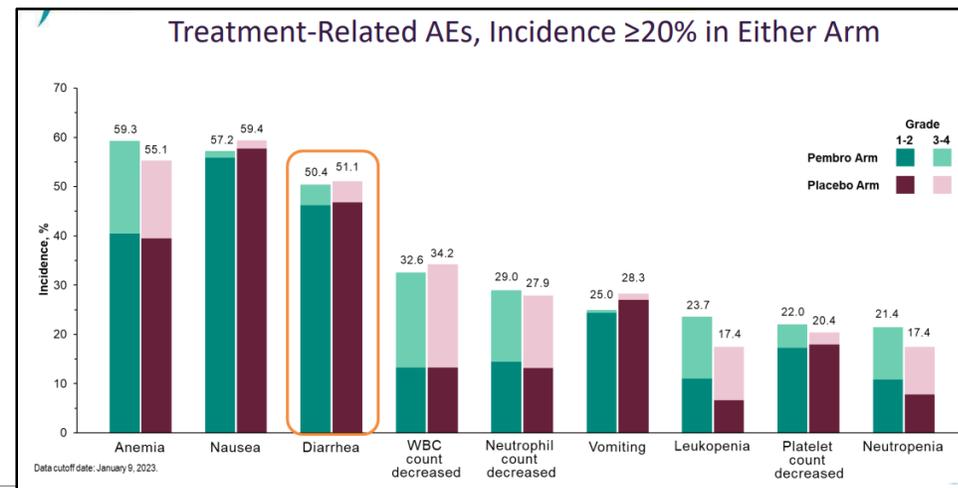
# BENEFICE DE L' AJOUT DU PEMBROLIZUMAB DANS LES STADES LOCALEMENT



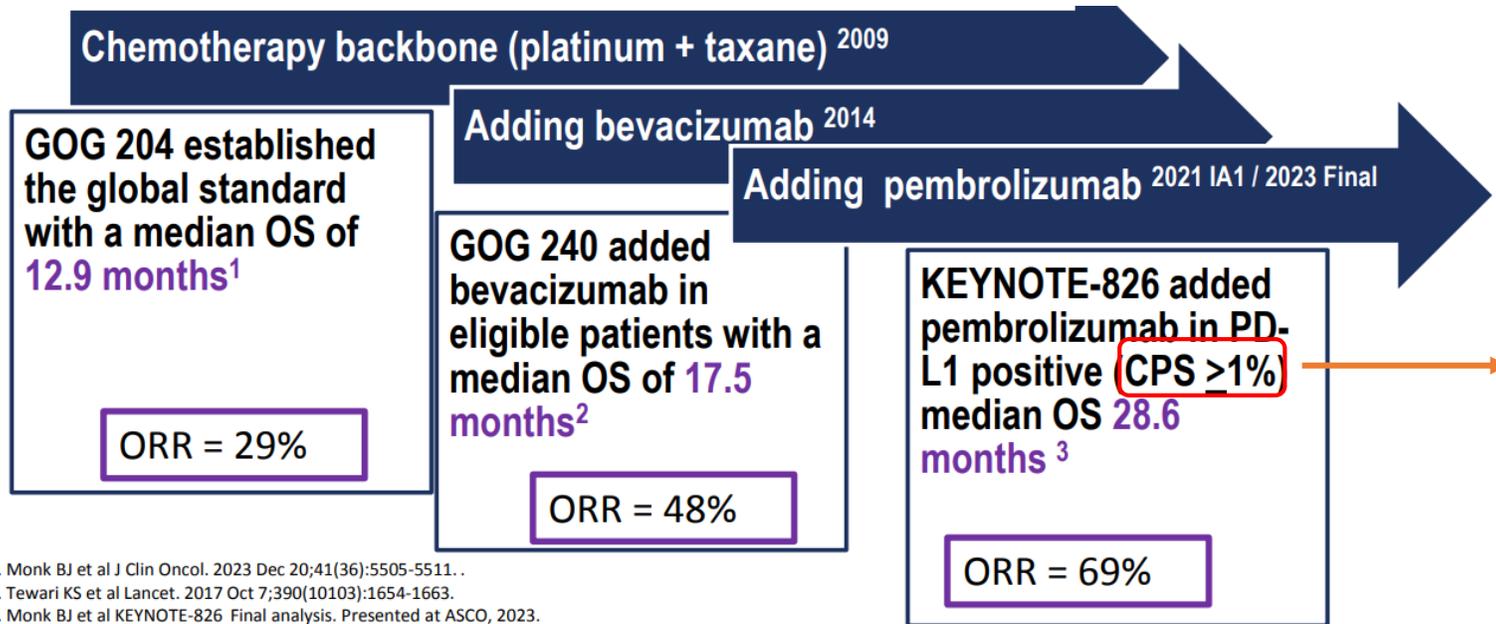
PFS



=> Tolérance du pembrolizumab associé à la RTCT gérable et conforme aux attentes...

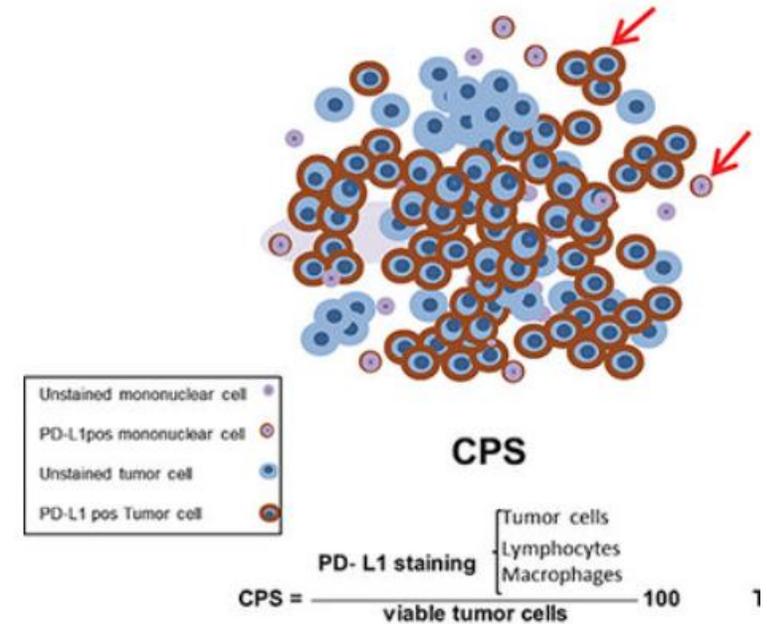


# cancer du col de l'utérus métastatique et/ou en rechute: L'arrivée de biomarqueurs et de l'immunothérapie



1. Monk BJ et al J Clin Oncol. 2023 Dec 20;41(36):5505-5511. .  
2. Tewari KS et al Lancet. 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663.  
3. Monk BJ et al KEYNOTE-826 Final analysis. Presented at ASCO, 2023.

CPS  
(Combined Positive Score)



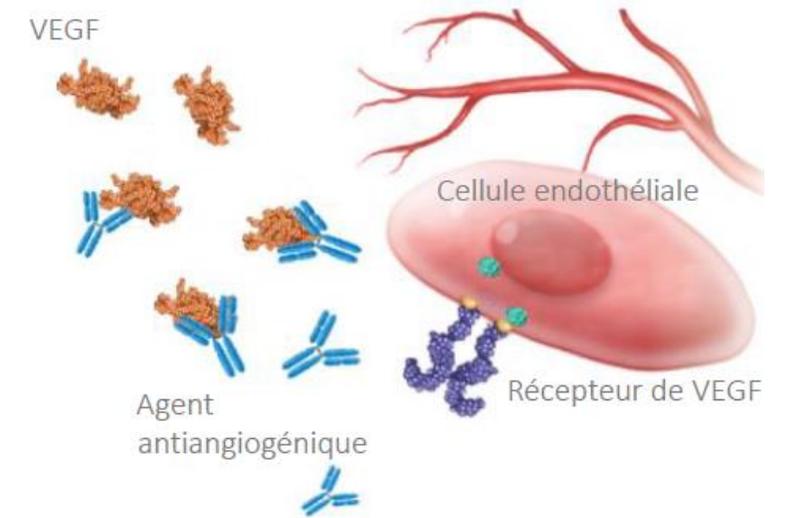
Variation interobservateur et courbe d'apprentissage +

# PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS MÉTASTATIQUE ET/OU EN RECHUTE

- **Carboplatine ou cisplatine + paclitaxel** : 6 cycles (Prioriser le carboplatine chez les personnes âgées, moins néphrotoxique, mais + héματο toxique et non infériorité démontrée)
  - +/- pembrolizumab si score CPS  $\geq 1$  puis pembro +/- beva en entretien (max 35 cy)
  - +/- bevacizumab si pas de CI puis bevacizumab +/- pembro en entretien
  
- **Bénéfice du pembro chez CPS  $\geq 1$**  (88.8 % des ptes):
  - SSP: HR = 0,62 (0,50-0,77); 8.2 vs 10.5 m
  - SG : HR = 0,64 (0,50-0,81); 16.5 vs 28.6 m
  - Effets secondaires essentiellement reliés à la chimiothérapie (anémie grade  $\geq 3$  : 30%; neutropénie grade  $\geq 3$  : 12%; Diarrhées grade  $\geq 3$ : 2/ 2.6%
  
- Discuter au cas par cas des possibilités **d'un traitement local**

# PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS MÉTASTATIQUE ET/OU EN RECHUTE : PLACE DU BEVACIZUMAB

- Inhibition de la genèse et du recrutement des vaisseaux sanguins :
- Effets secondaires
  - risques de perforations digestives, fistules stt en terrain irradié +++,
  - risques thromboemboligènes, complications post opératoire, HTA, hémorragies..
- En association avec la chimiothérapie +/- pembro , puis en entretien
- Validation en RCP spécialisée recommandée si localisation pelvienne et informer la patiente du risque accru de fistule sous Bevacizumab
- Pas de Bevacizumab si un geste chirurgical ultérieur est prévu



## Au delà de la première ligne En 2024...

- Très mauvaise réponse à la chimiothérapie classique
- Favoriser les inclusions dans les essais cliniques +++
- La patiente n'ayant pas reçu d'immunothérapie en première ligne
  - Essai thérapeutique avec immunothérapie
  - Cemiplimab (anti PD1)
- La patiente ayant reçu une immunothérapie en première ligne
  - Nécessité +++ de RCP spécialisée : chirurgie des métastases, radiologie interventionnelle, irradiation stéréotaxique
  - Démarche globale associant les soins palliatifs et Soins de support +++

### Cancer du col : efficacité des chimio en 2<sup>ème</sup> ligne

	N	Taux de Réponse (%)	Survie Sans Rechute (mois)	Survie Globale (mois)
Topotecan*	45	12,5	2,1	6,6
Vinorelbine*	44	13,7	-	-
Pemetrexed*	43	13,9	2,3	8
Docetaxel*	27	8,7	3,8	7
Gemcitabine*	22	4,5	2,1	6,5
Capecitabine***	23	0	-	5,7
Irinotecan**	42	21	-	6,4

\* Yu et al Am J Hematol Oncol 2015  
 \*\* Verschraegen et al J Clin Oncol 1997  
 \*\*\* Jenkins AD Gynecol Oncol 2005



Les cancers gynécologiques  
chez les patientes âgées



## En conclusion

- Le cancer du col utérin métastatique est toujours une maladie dévastatrice.
- L'immunothérapie est en train de changer le visage du cancer du col de l'utérus localement avancé et en rechute .
- Les personnes âgées bénéficient aussi de cette immunothérapie sans surajouter de la toxicité (mais manque encore de données..)
- Des approches prometteuses se profilent à l'horizon, telles que les Anticorps Drogues Conjugués (tisotumab vedotin...), les combinaisons d'IO doubles et la thérapie cellulaire.
- Mais essais svt limités aux femmes + jeunes...

Les cancers gynécologiques  
chez les patientes âgées



Merci de votre attention