

Les cancers gynécologiques chez les patientes âgées

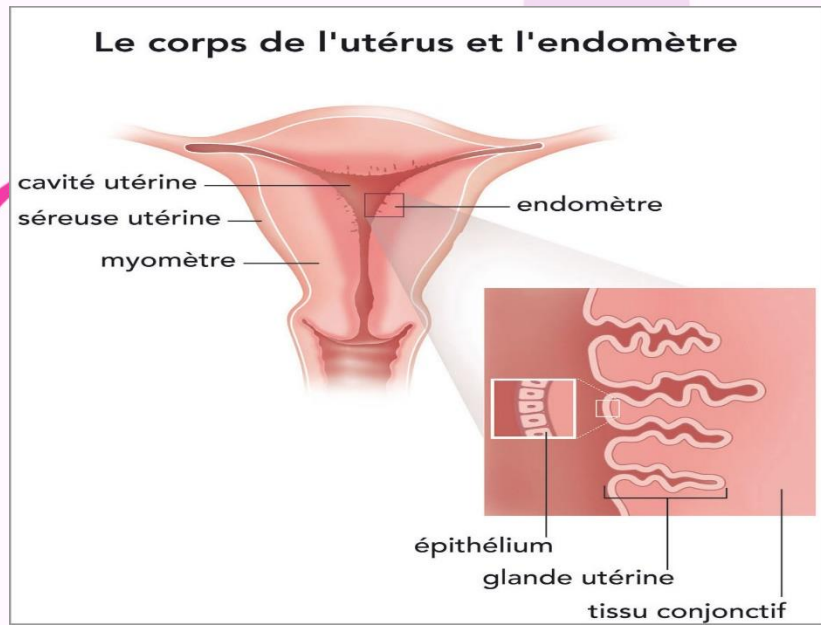


Journée régionale
CANCER ET PERSONNE ÂGÉE



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

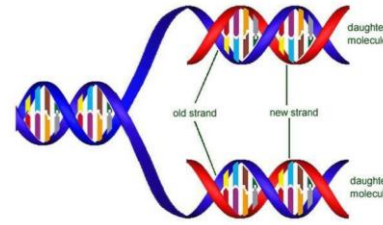


Cancer de l'endomètre

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+ ⁽¹⁾

En 2023

> 70 ans : G8
+/- Cs oncogériatrie

Histologie
IHC : TP53, RH et MMR

Traitement médical

Traitements locaux des oligoM ⁽³⁾

Chirurgie ou RTE

1^{ère} LIGNE

M peu évolutive et RH +
Hormonothérapie ⁽²⁾

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

OPTION si dMMR :
Étude immunothérapie

Ajout dostarlimab + pacli carbo en 2024

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

2-3^{ème} LIGNE

Hormonothérapie de 2^{ème} ligne
Si bénéfique clinique
de la 1^{ère} ligne

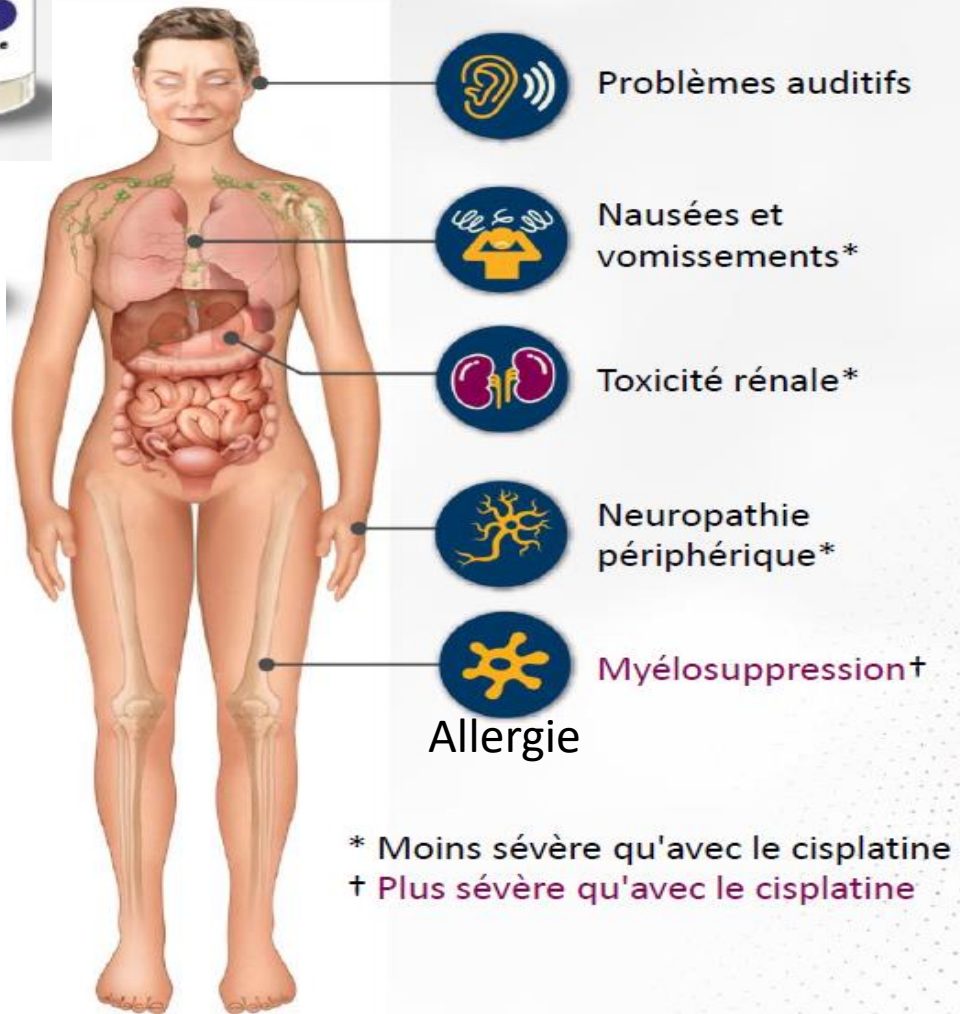
Recommandation après
carboplatine paclitaxel :
lenvatinib pembrolizumab
Si contre-indication :
paclitaxel hebdo ou doxorubicine

Traitements locaux des oligoM ⁽³⁾

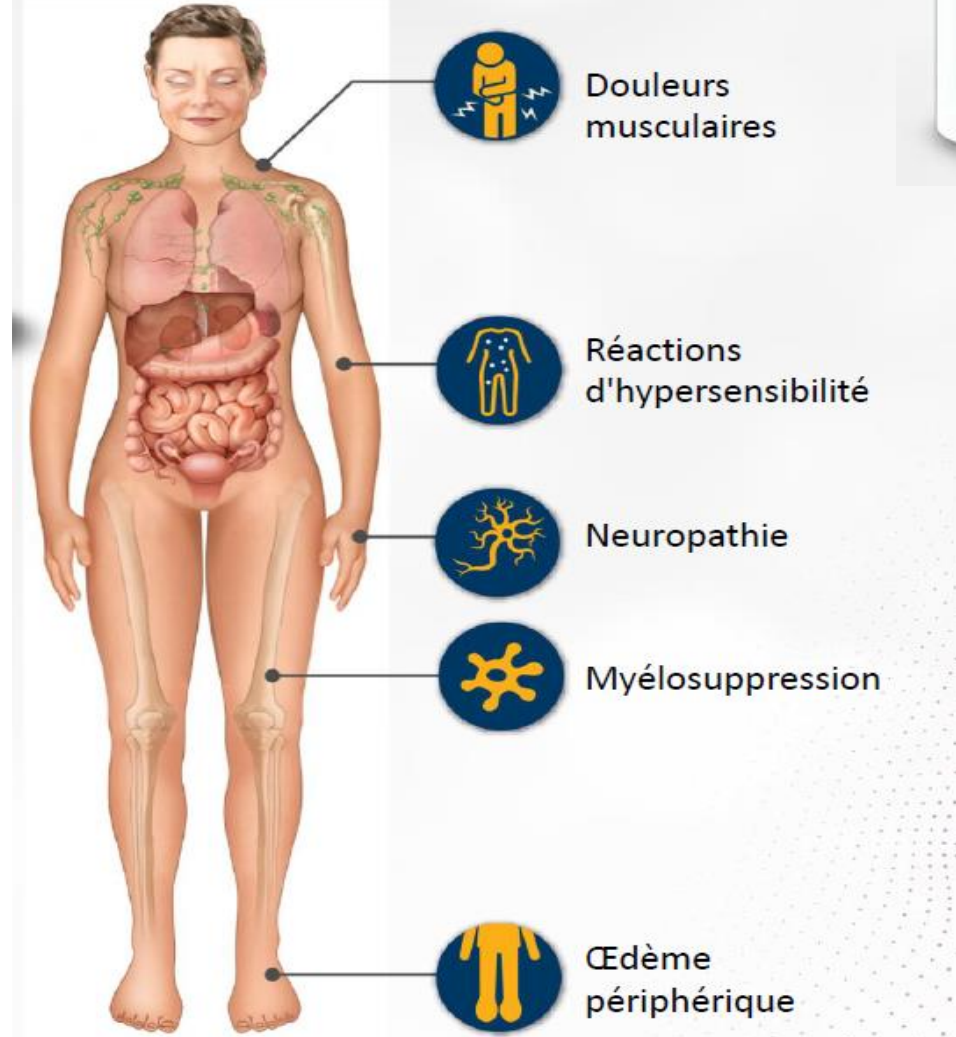
OPTION si pMMR :
CT à base de platine si IL > 6 ms

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

TOXICITÉS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE PACLITAXEL /CARBOPLATINE



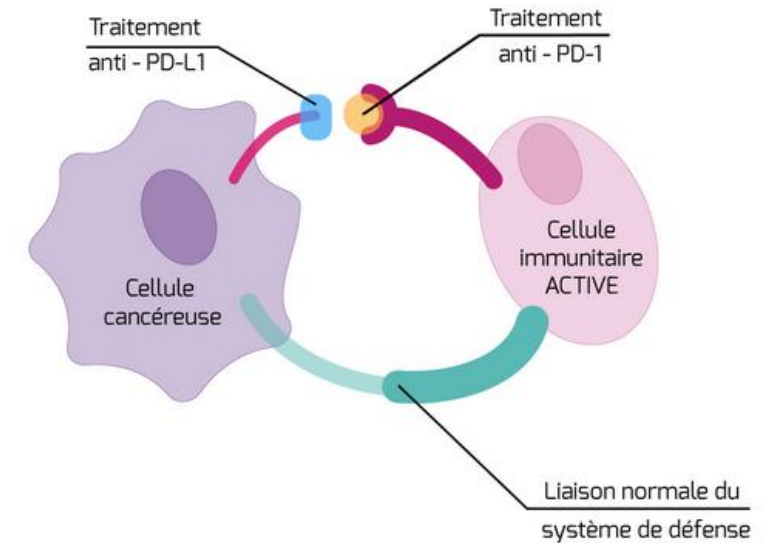
* Moins sévère qu'avec le cisplatine
† Plus sévère qu'avec le cisplatine



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.

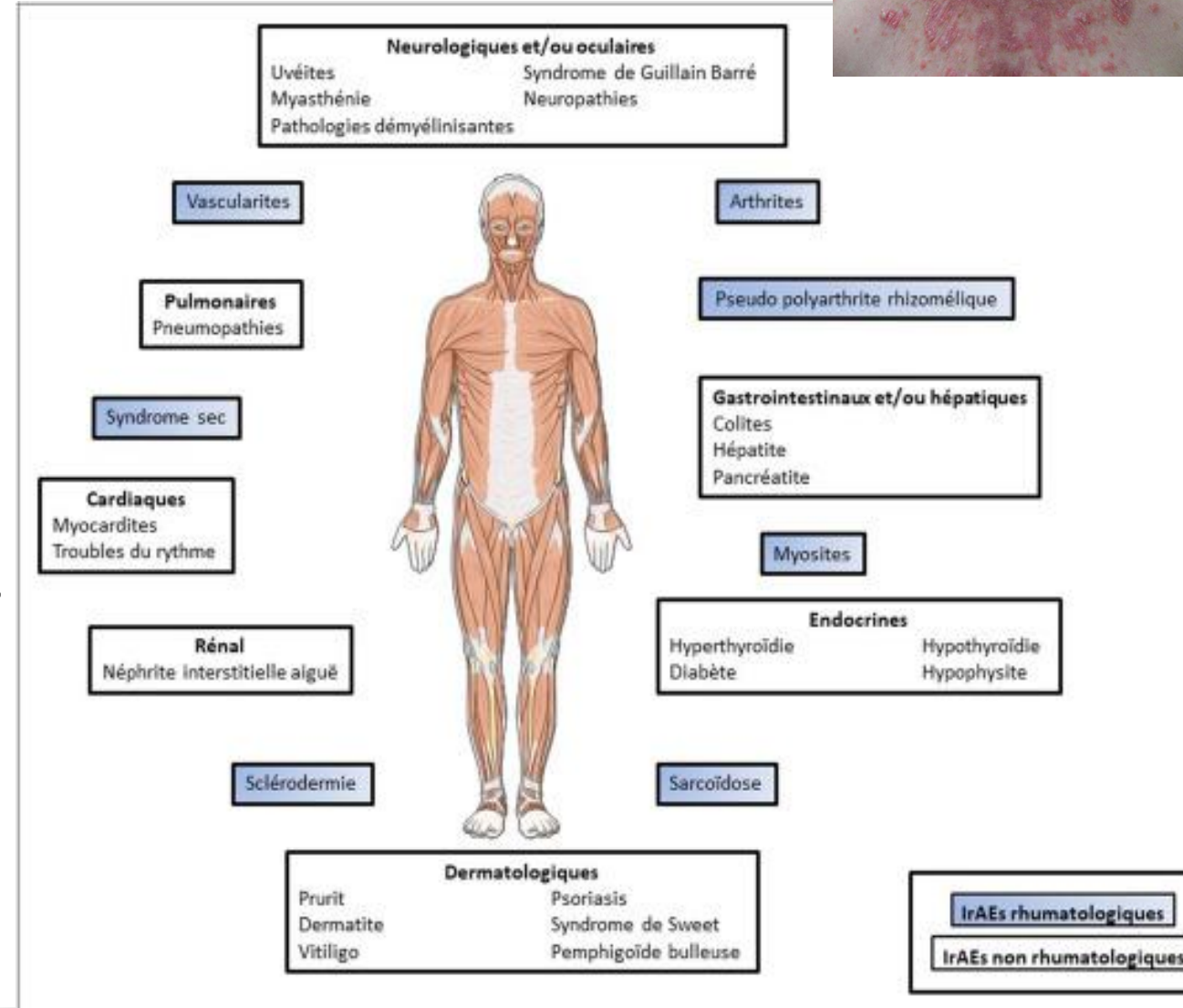


- Les tumeurs dMMR/MSI, caractérisées par des anomalies de la réparation de l'ADN
 - favorisent la formation et le développement des cellules cancéreuses avec de nombreux néo-antigènes
 - en réaction, une intense réaction du système immunitaire
 - => **important biomarqueur prédictif de l'efficacité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

Toxicité des anti PD1/PDL1



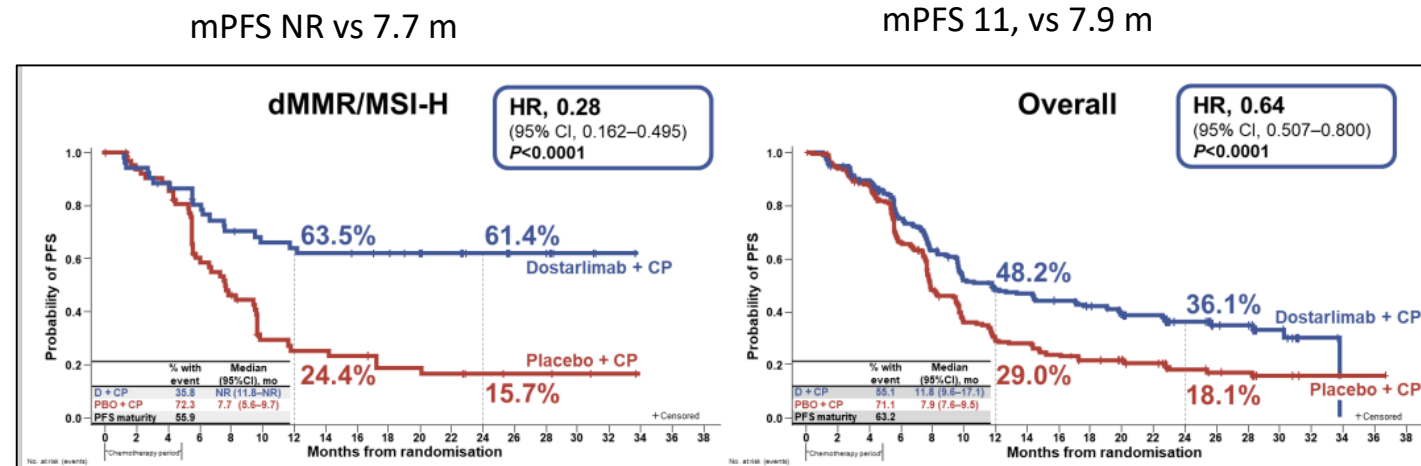
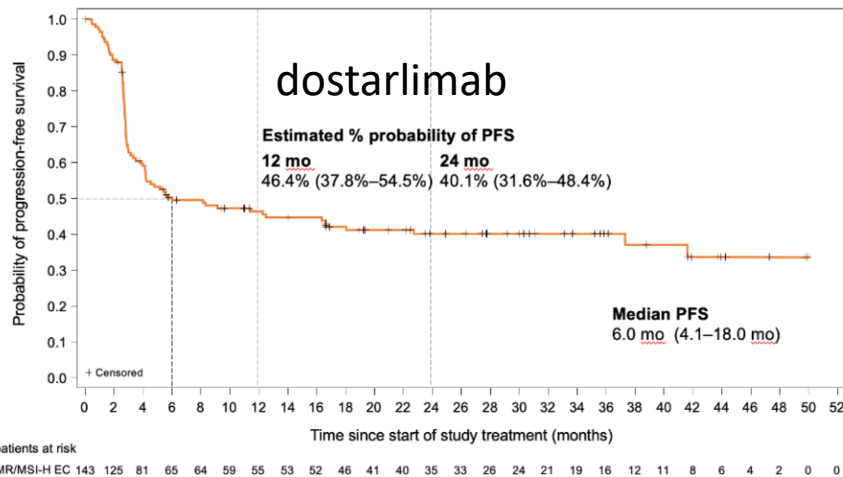
- EI de grade ≥ 3 : environ 10 %
- Toxicités de tous grades : 5 à 20 % :
fatigue, céphalée, arthralgie, éruption cutanée, prurit, pneumopathie, diarrhée, colite, hépatite et endocrinopathie
- svt réversibles, mais des troubles endocriniens de longue durée sont également fréquents
- Pas + fréquents ou 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.



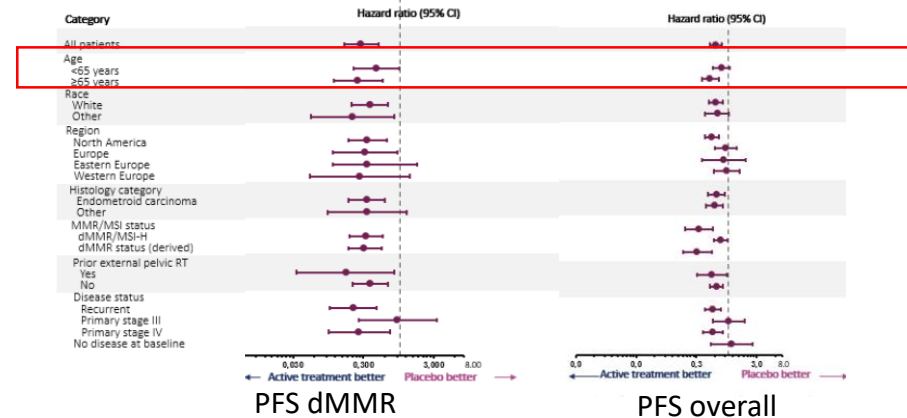
Quelle immunothérapie/combo dans le cancer de l'endomètre métastatique

- Anti PD1/PDL1 en monothérapie => 2^{ème} ligne chez les dMMR

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



CT 2^{ème} ligne
faible efficacité PFS entre 3 et 4 mois, RR 15 %

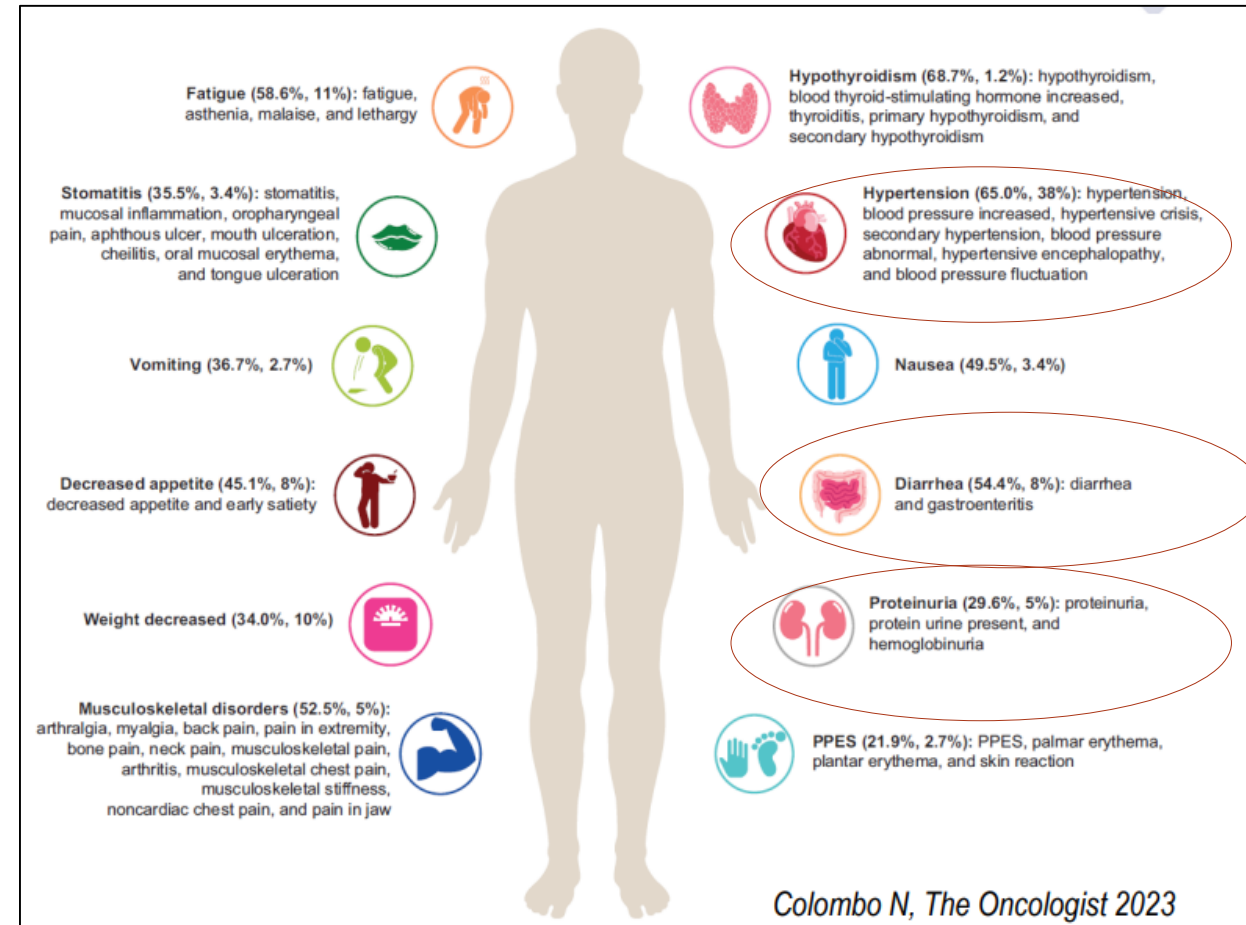
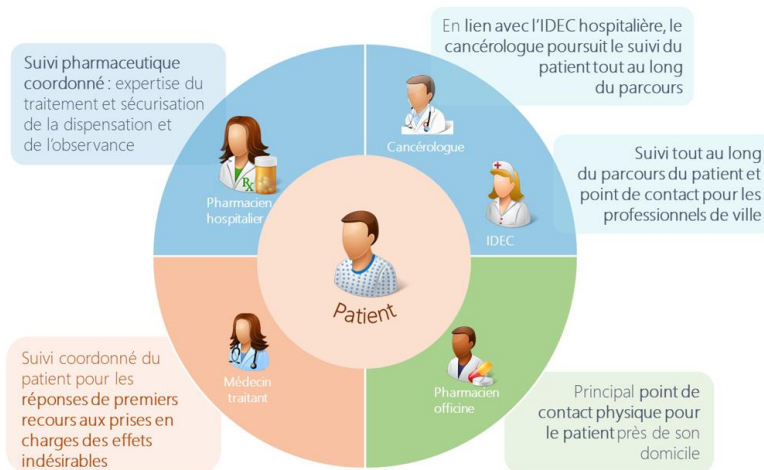


Oaknin jco 2022, Mirza 2023

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- α , RET et c-kit
- Évaluation minutieuse de l'âge, de la fragilité et des comorbidités +++
- Bilan oncogériatrique / G8 +
- Réseau ville/hôpital +




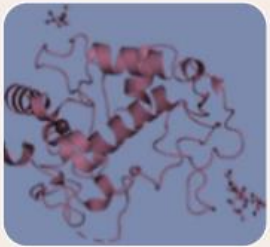

<p>Hypothyroidism</p> <ul style="list-style-type: none"> Thyroid function of patients should be monitored prior to treatment 	<p>Diarrhea</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients should be advised to maintain adequate hydration and to be alert to the first onset of soft bowel movements 	<p>Proteinuria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

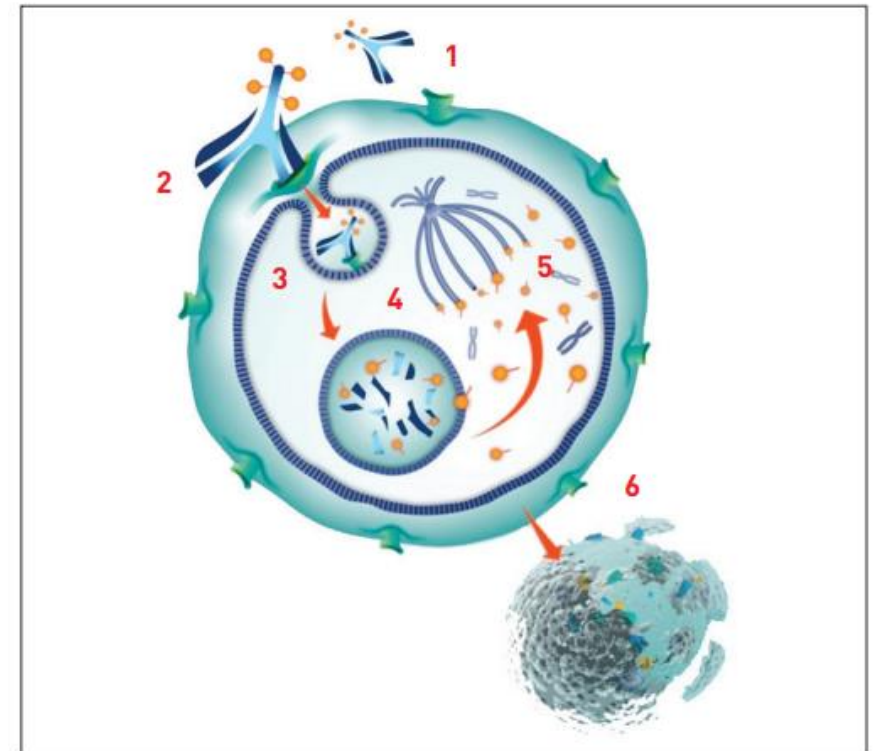
Institut de Cancérologie de l'Ouest ➔ Evaluation balance bénéfique/ risque +



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

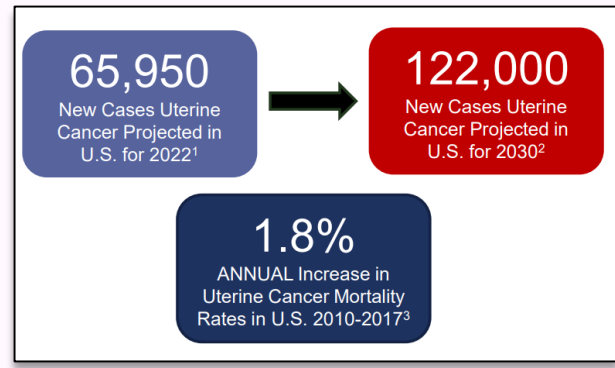
- Conjuguer un anticorps monoclonal avec une chimiothérapie à l'aide d'une molécule de liaison.
- La dose de chimiothérapie délivrée au niveau de la tumeur est augmentée et les effets indésirables sur les tissus sains sont réduits.

Targeting HER2	FR- α inhibition	Inhibiting TROP-2
		
Trastuzumab deruxtecan ¹ Trastuzumab \pm C/P ²	Mirvetuximab soravtansine + gemcitabine ⁸ Farletuzumab ecteribulin ^{9,10}	Sacituzumab govitecan ¹¹ MK-2870 ¹²



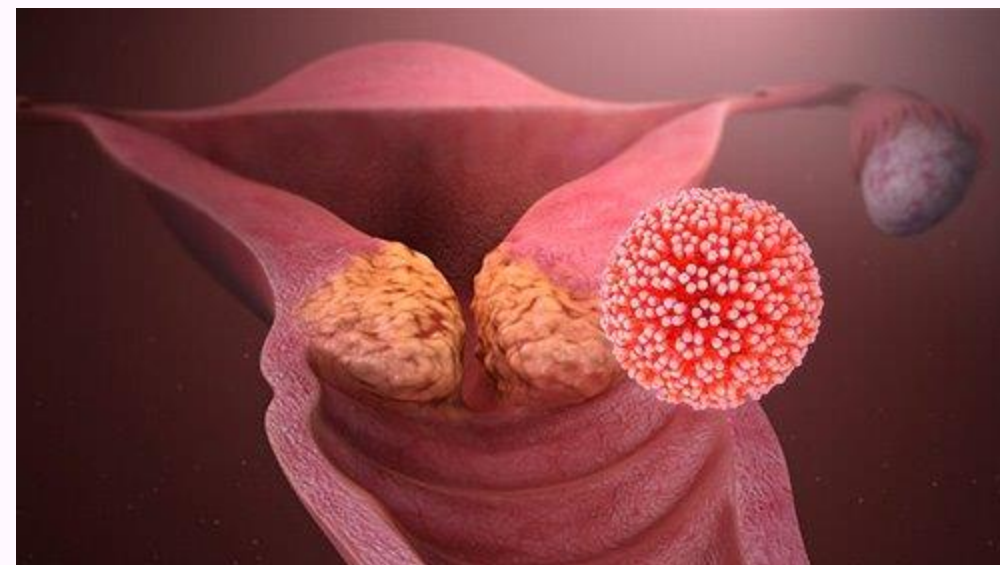


En conclusion



- 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

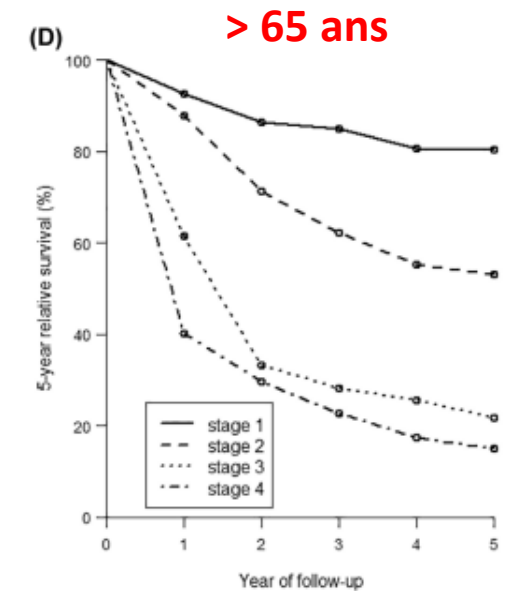
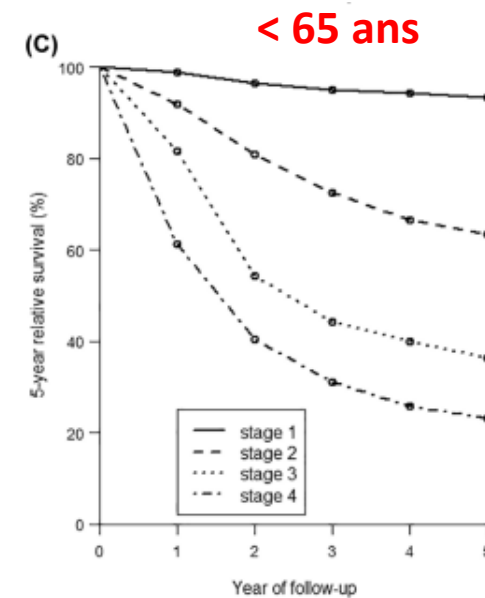


Cancer du col utérin localement avancé et métastatique

Epidémiologie du cancer col utérin

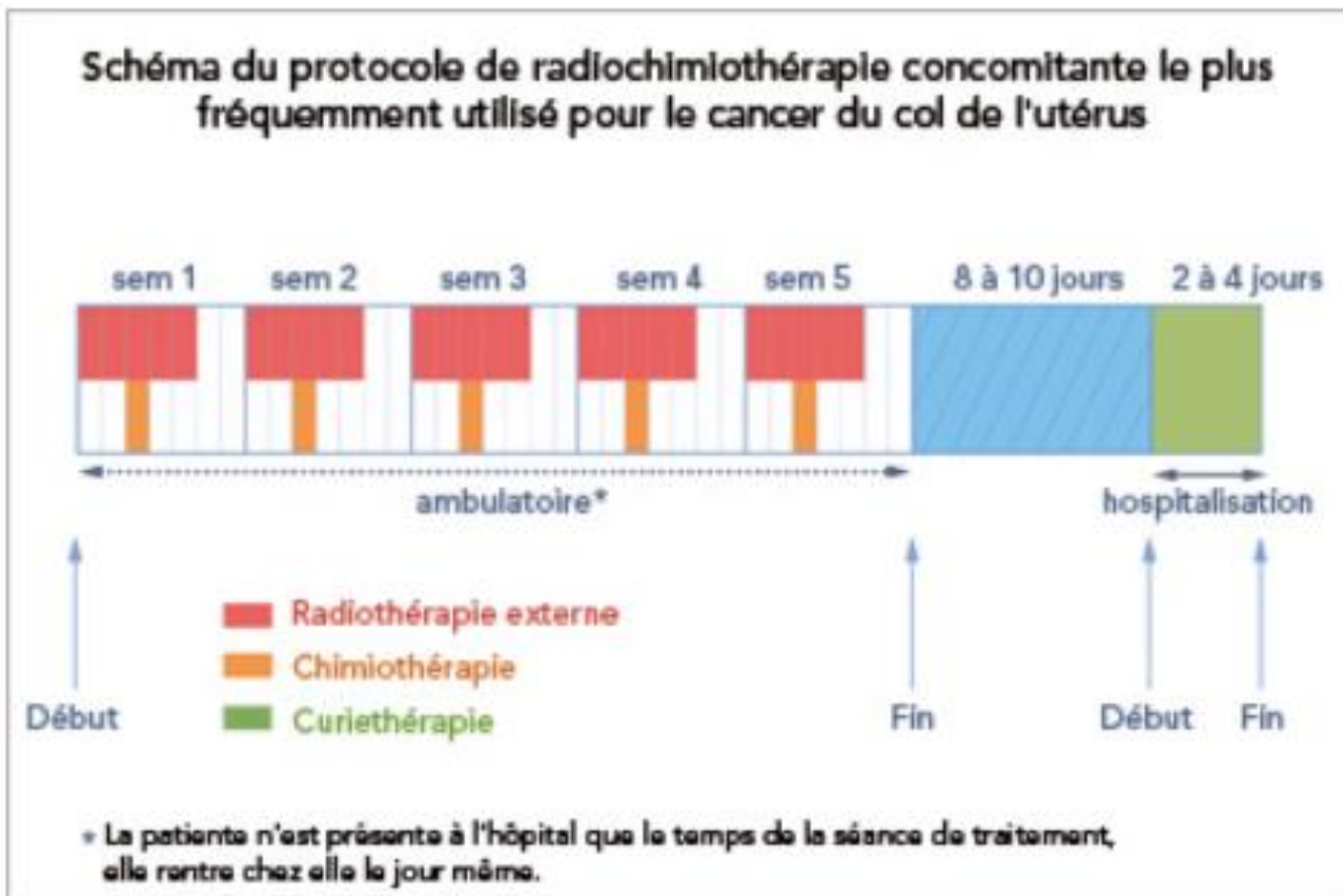
- 4^{ème} cancer le plus fréquent et 4^{ème} cause de mortalité par cancer chez les femmes dans le monde
- Incidence sous estimée chez les femmes âgées et survie plus faible

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



CANCER COL UTÉRIN LOCALEMENT AVANCÉ RADIO CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE EXCLUSIVE

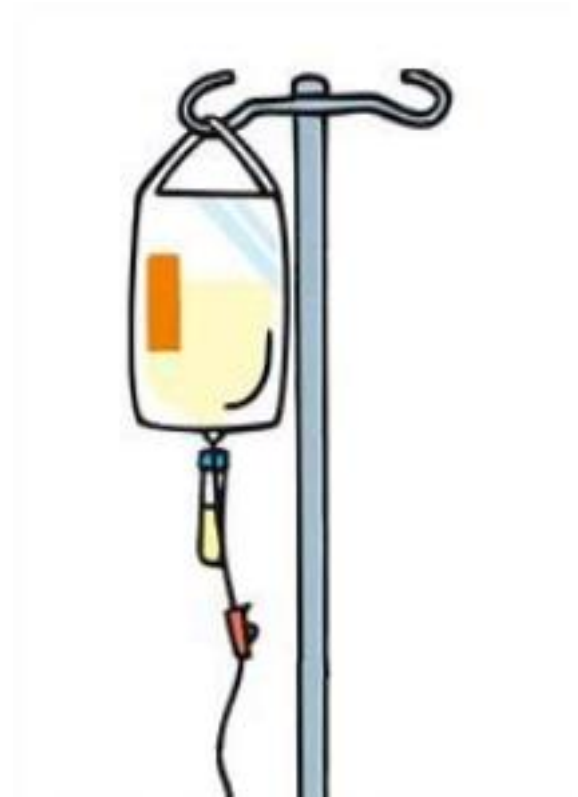
En 2024



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/m²/semaine
 - en cas de contre-indication à l'utilisation du cisplatine, plusieurs options sont possibles soit soit du carboplatine hebdomadaire (AUC2, ou 100 mg/m²/semaine)

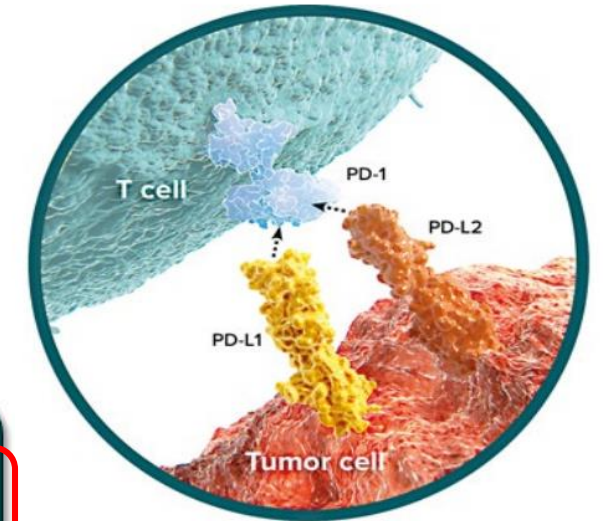
- si mauvaise tolérance, arrêt de la chimiothérapie et poursuite de la radiothérapie



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/m² QW for 5 cycles^a + EBRT followed by brachytherapy

+
Pembrolizumab 200 mg Q3W for 5 cycles

Pembrolizumab 400 mg Q6W for 15 cycles

Cisplatin 40 mg/m² QW for 5 cycles^a + EBRT followed by brachytherapy

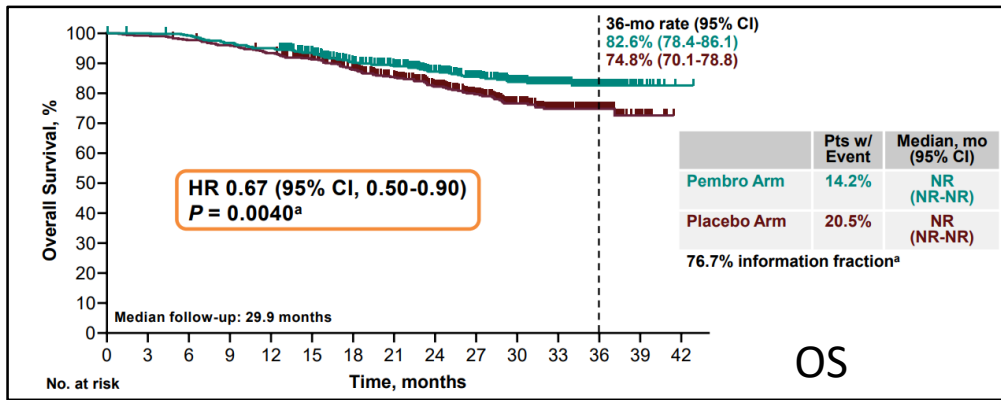
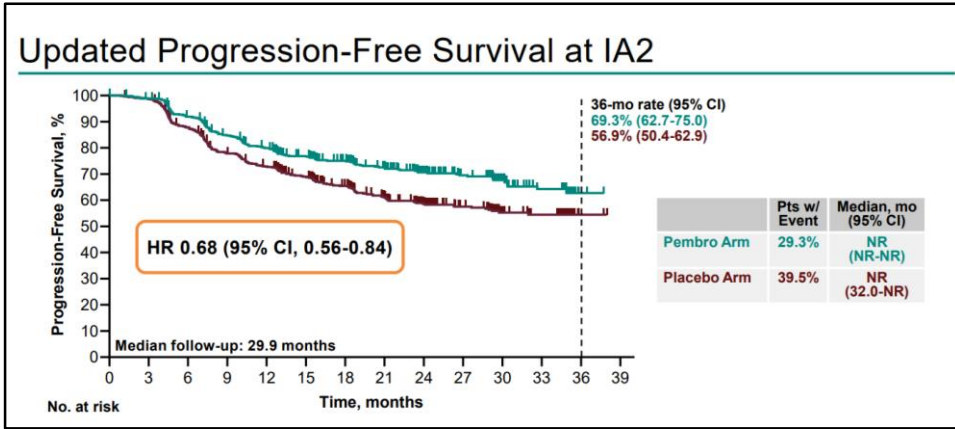
+
Placebo Q3W for 5 cycles

Placebo Q6W for 15 cycles

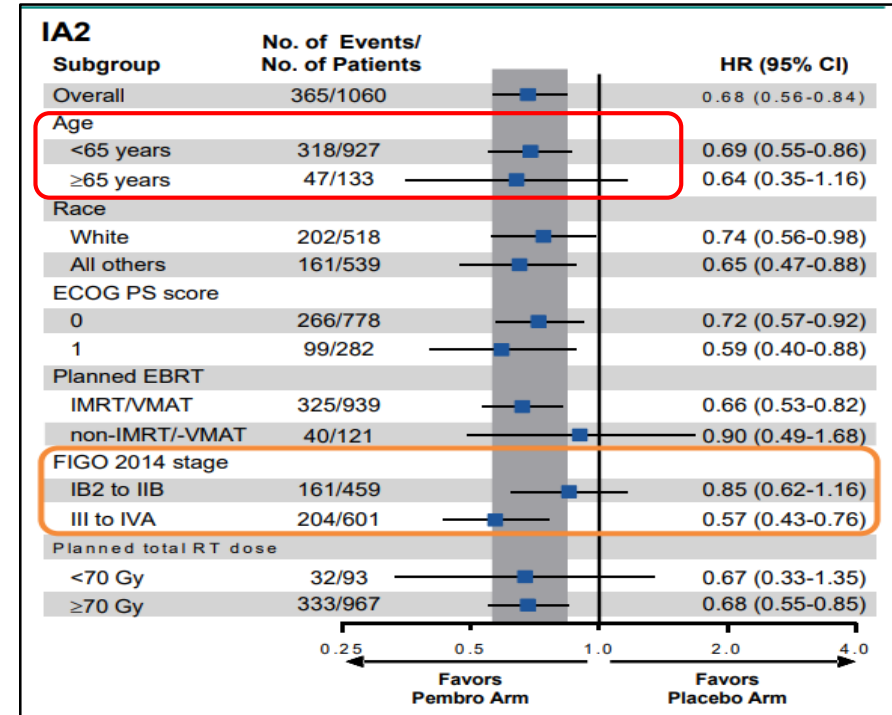
Keynote A 18

Lorusso, lancet oncol 2024

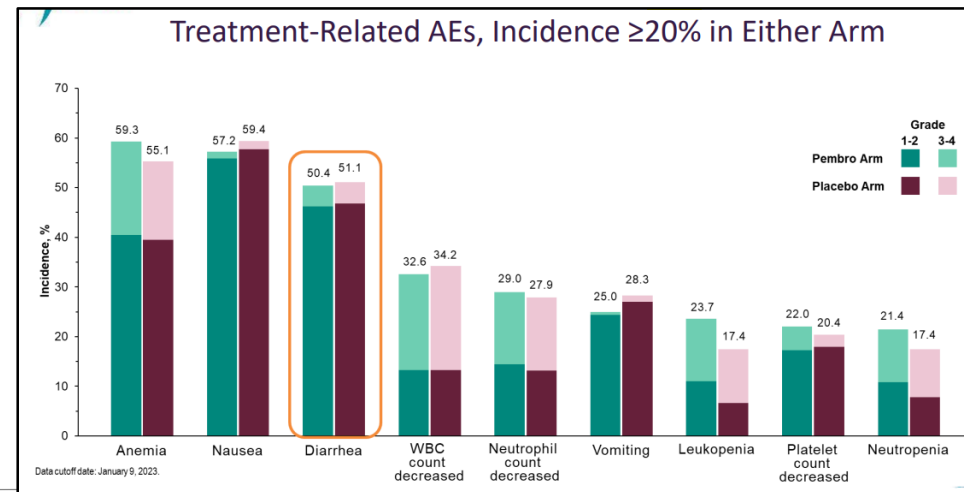
BENEFICE DE L' AJOUT DU PEMBROLIZUMAB DANS LES STADES LOCALEMENT



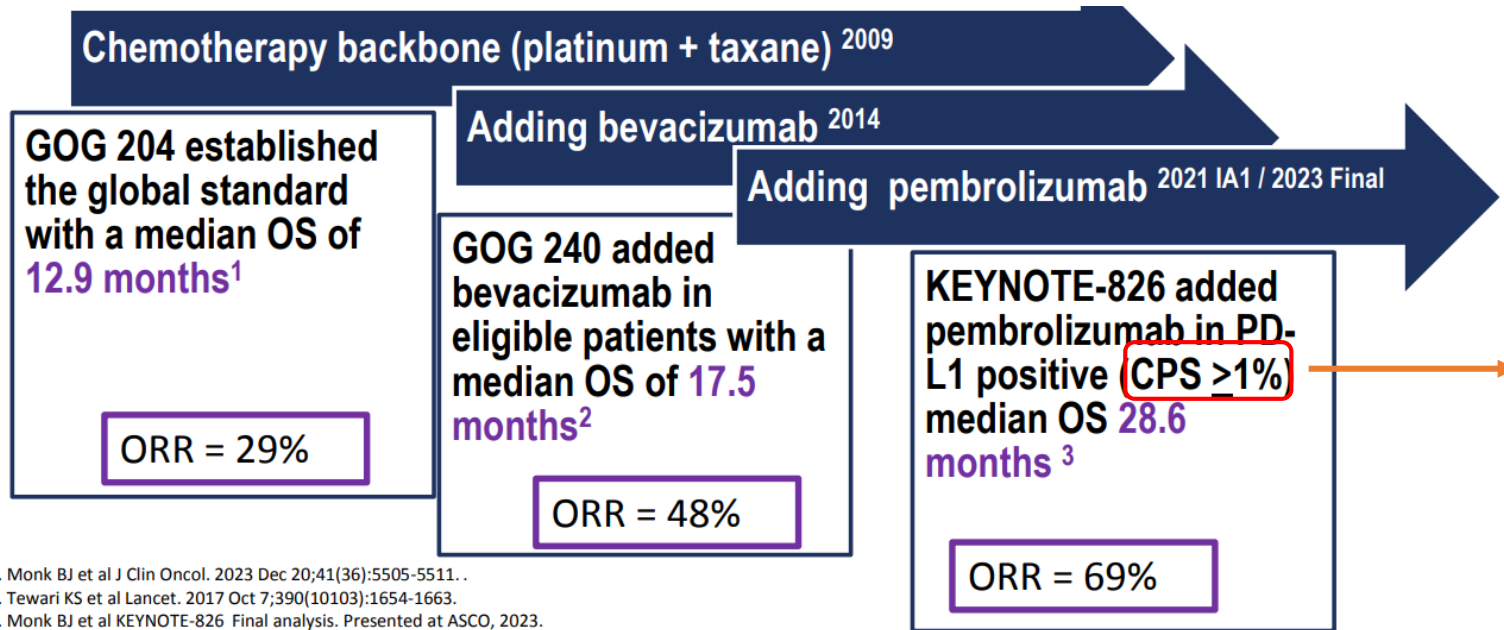
PFS



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

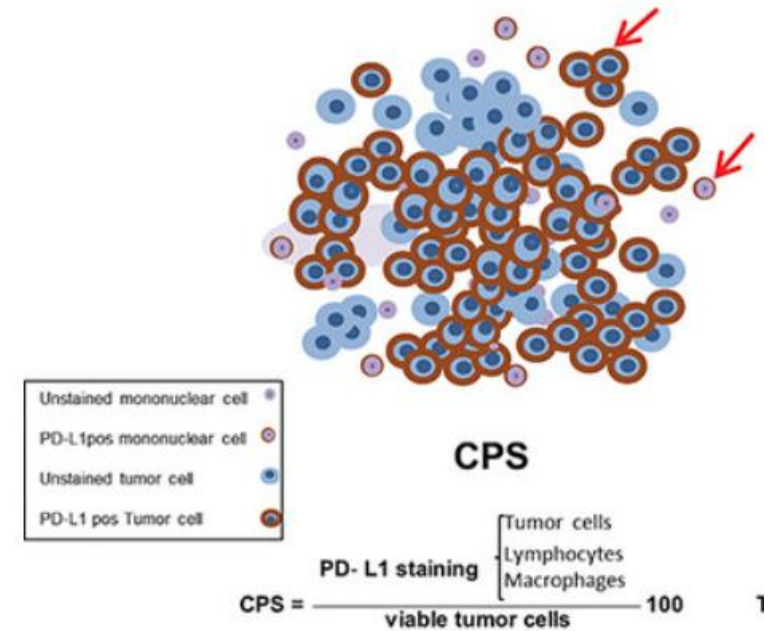


cancer du col de l'utérus métastatique et/ou en rechute: L'arrivée de biomarqueurs et de l'immunothérapie



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

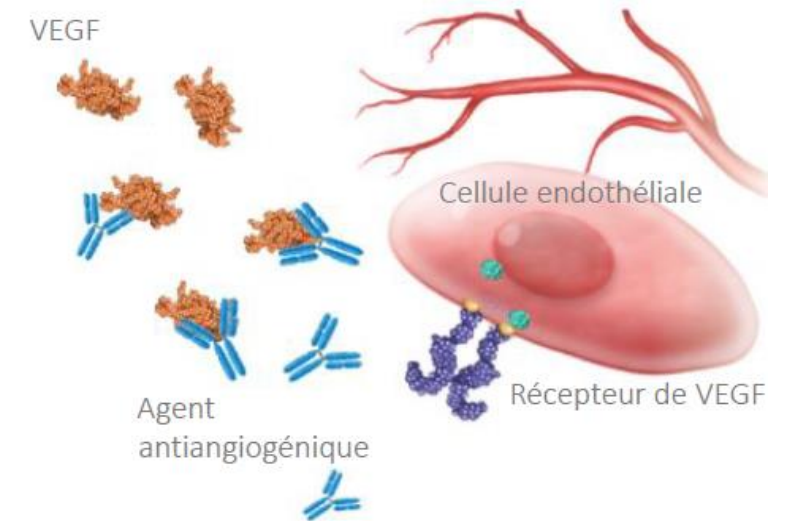
- **Carboplatine ou cisplatine + paclitaxel** : 6 cycles (Prioriser le carboplatine chez les personnes âgées, moins néphrotoxique, mais + héματο toxique et non infériorité démontrée)
 - +/- pembrolizumab si score CPS ≥ 1 puis pembro +/- beva en entretien (max 35 cy)
 - +/- bevacizumab si pas de CI puis bevacizumab +/- pembro en entretien

- **Bénéfice du pembro chez CPS ≥ 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 ≥ 3 : 30%; neutropénie grade ≥ 3 : 12%; Diarrhées grade ≥ 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^{ème} 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