

# Recommandations pour la Pratique Clinique 2023

Prise en charge du cancer du col de l'utérus métastatique et/ou en rechute



**COURS  
ST-PAUL  
RPC 2023**



# Groupe de travail

---

**Patricia Pautier**, Catherine Genestie, Christophe Hennequin  
Laurence Gladieff, Jean-Emmanuel Kurtz, Alain Lortholary  
Thibault de La Motte Rouge, Anne-Lise Gaillard  
Anne Ducassou, Coraline Dubot , Etienne Rouleau  
Fabrice Narducci, Sylvain Demontoy

# Définition de la population concernée

---

- › Récidive en zone traitée (pelvienne +/- lombo-aortique)
- › Récidive en zone traitée + métastatique
- › Récidive métastatique isolée
- › Maladie métastatique d'emblée

*Par maladie métastatique, il est entendu la présence de lésions viscérales et/ou d'une récurrence ganglionnaire non pelvienne et non lombo-aortique.*

# Quel bilan ?

- › Au stade métastatique
  - › Bilan d'extension complet
    - › TEP-TDM ou TDM TAP avec injection
    - › IRM pelvienne à discuter si traitement local envisagé
- › En cas de rechute locale associée
  - › Bilan d'extension complet (cf supra)
  - › IRM pelvienne à discuter si traitement local envisagé
    - › au minimum deux plans orthogonaux en pondération T2
    - › une séquence sagittale et une séquence oblique perpendiculaire au col utérin
    - › une séquence pondérée en diffusion (préférentiellement avec les mêmes caractéristiques en terme de plan, de FOV et d'épaisseur de coupe que la séquence oblique T2)
    - › séquence abdominale pour exploration ganglionnaire lombo-aortique jusqu'en sous rénal
- › Si chirurgie (type exentération) envisagée : après discussion au cas par cas en RCP
  - › TEP-TDM
  - › Examen sous AG dans un centre de recours
    - › pour définir les possibilités d'exentération
    - › pour réaliser des biopsies (s'assurer de la progression, et pour éventuelle prise en charge ultérieure (essai))

Avis d'experts

Avis d'experts

# Définition du statut PD-L1

---

- › Quel tissu?
  - › Tissu archivé
  - › Si impossible : nouvelle biopsie
- › Quel anticorps ? clone 22C3 ou clone SP263
- › Recherche de l'expression
  - › Cellules tumorales : marquage membranaire complet ou incomplet, quelque soit l'intensité
  - › Cellules immunitaires mononuclées (lymphocytes et macrophages) : marquage membranaire et/ou cytoplasmique
- › Définition CPS (Combined Positive Score)
  - Cellules tumorales marquées + lymphocytes marqués+ macrophages marqués
  - Cellules tumorales viables (marquées ou non, un minimum de 100 cellules est recommandé)
- › Seuil de positivité (approbation de la FDA, avis favorable EMA) : 1

# Traitement de première ligne

## Tumeur exprimant PD-L1 (CPS $\geq 1$ )

- › Dans tous les cas : il est recommandé d'inclure les soins de support dans la prise en charge initiale et de favoriser les inclusions dans les essais cliniques

### Standard

- › Sel de platine\* (carboplatine AUC 5 ou cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup>) + paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> /3 h + pembrolizumab 200 mg +/- bevacizumab 15mg/kg J<sub>1</sub> q21 pour 6 cycles
- › Suivi de : pembrolizumab 200 mg (au moins 2 cycles si RC, max 35 cycles) +/- bevacizumab 15mg/kg J<sub>1</sub> q21 (jusqu'à toxicité ou progression)

\* : voir diapo 7 pour le choix

Niveau 1, grade A

# Traitement de première ligne

## Tumeur n'exprimant pas PD-L1 (CPS < 1)

- › Dans tous les cas : il est recommandé d'inclure les soins de support dans la prise en charge initiale et de favoriser les inclusions dans les essais cliniques

### Standard

- › Sel de platine\* + paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> /3 h + bevacizumab J<sub>1</sub> q21
- › Jusqu'à progression
- › À ajuster selon la toxicité

### Options

- › Cisplatine 50mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub> + paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup>/24h J<sub>1</sub> q21
- › Cisplatine 50mg/m<sup>2</sup> J<sub>1</sub> + topotécan 0,75mg/m<sup>2</sup>/j J<sub>1-3</sub> q21
- › Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> /3h J<sub>1</sub> + topotécan 0,75mg/m<sup>2</sup>/j J<sub>1-3</sub> q21 +/- bevacizumab

\* : voir diapo 7 pour le choix

Niveau 1, grade A

# Quel sel de platine en association?

- › Si exposition préalable au cisplatine  
**Standard : carboplatine AUC5**
  - › Non-infériorité démontrée (HR=0,99 [IC 95% : 0,79-1,25] p=0,032)
  - › L'association carboplatine topotécan n'est pas recommandée
  
- › Si pas d'exposition préalable au cisplatine  
**Standard : cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup>**
  - › Les patientes non antérieurement traitées par CDDP ont une survie plus courte sous carboplatine (13 vs 23,2 mois; HR=1,57)

Niveau 1, grade B

Avis d'experts

Niveau 1, grade B

# Place du bevacizumab\*

## En l'absence d'indication au pembrolizumab (score CPS<1, ou contre indication, ou ATCD de traitement par anti PDL-1 ou PD-1)

- › En association avec la chimiothérapie de première ligne jusqu'à progression, toxicité ou réponse complète
  - › Bénéfice du bevacizumab : TR (48 vs 36%), SSP (8,2 vs 5,9 mois), SG (17 vs 13,3 mois)
  - › Pas de différence selon exposition préalable aux sels de platine
  - › Efficacité pour la maladie persistante ou en rechute en zone irradiée

Niveau 1, grade A

## En association avec le pembrolizumab (CPS ≥1)

- › En association à la chimiothérapie et au pembrolizumab 6 cycles q21 puis en association au pembrolizumab q21, jusqu'à toxicité ou progression (PFS : HR=0,61 (CI 95% : 0,47-0,79) en SG : HR=0,63 (CI 95% 0,47-0,87))

Niveau 1, grade A

\* AMM dans le cancer du col métastatique ou en rechute, en association à la chimiothérapie de première ligne; remboursement du générique depuis septembre 2022

# Bevacizumab : recommandations

---

- › En association avec la chimiothérapie de première ligne
  - › Validation RCP spécialisée recommandée si localisation pelvienne
  - › Informer la patiente du risque accru de fistule sous bevacizumab
  - › Pas de bevacizumab si un geste chirurgical ultérieur est prévu

# Rechute localisée/poursuite évolutive

## Récidive pelvienne isolée

---

- › Discuter d'emblée la stratégie thérapeutique globale en RCP, toujours associée aux soins de support
- › Si radio-chimiothérapie préalable : discuter les possibilités chirurgicales locorégionales et de radiothérapie selon conditions locales et traitements antérieurs
- › Le bénéfice de la chimiothérapie en « pseudo-adjuvant » n'est pas démontré
- › Si pas de radiothérapie préalable : privilégier la radio-chimiothérapie suivie, en cas de récidive centro-pelvienne, de curiethérapie vaginale
- › Si traitement local non réalisable : discuter chimiothérapie +/- pembrolizumab +/- bevacizumab

Avis d'experts

# Rechute localisée/poursuite évolutive

## Métastases avec récurrence pelvienne

---

- › Chimiothérapie première +/- pembrolizumab +/- bevacizumab
- › Discuter au cas par cas des possibilités de traitements localisés (lésion pelvienne + métastases si accessibles)

**Avis d'experts**

# Maladie d'emblée métastatique

---

- › **Indication de pembrolizumab (CPS  $\geq 1$ )**
  - › Cisplatine + paclitaxel + pembrolizumab + bevacizumab 6 cy puis pembrolizumab + bevacizumab
- › **Pas d'indication au pembrolizumab (score CPS < 1, contre indication, ou ATCD d'anti PDL-1 ou PD-1)**
  - › Cisplatine + paclitaxel + bevacizumab q21

Avis d'experts

# Maladie d'emblée métastatique

- › **Discuter au cas par cas des possibilités de traitement local**
  - › Par radio-chimiothérapie (cisplatine hebdomadaire) pelvienne (et lombo-aortique au besoin) suivie d'une curiethérapie utérovaginale et irradiation du/des sites oligométastatiques à visée de contrôle optimal, en cas de bonne réponse à la chimiothérapie (après 4 à 6 cycles)
  - › Par radiothérapie pelvienne ou utérine à visée symptomatique en cas de réponse insuffisante
  - › Après 6 cycles de chimiothérapie
  - › Avec poursuite du pembrolizumab mais suspension du bevacizumab (au moins 1 cycle avant RT-CT)
  - › Puis poursuite +/- pembrolizumab + bevacizumab

Avis d'experts

# Au delà de la première ligne

- › Favoriser inclusion dans les essais cliniques +++
- › La patiente n'a pas reçu d'immunothérapie en première ligne
  - › Essai thérapeutique avec immunothérapie
  - › Cemiplimab (AMM européenne, si remboursement)
- › La patiente a reçu une immunothérapie en première ligne
  - › Pour la chimiothérapie: pas de recommandation validée en 2<sup>ème</sup> ligne et au delà (options selon données de phases II)
  - › Autres options thérapeutiques à discuter
  - › Nécessité +++ de RCP spécialisée : chirurgie des métastases, radiologie interventionnelle, irradiation stéréotaxique, dans une démarche globale associant les soins palliatifs
- › Soins de support +++

Avis d'experts

# 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

# Backup... Sauvegarde... Sicherungskopie...

---

# Quelques commentaires

---

## › Sur l'irinotecan

- › Il est proposé comme option chimio dans innovaTV 301, mais faut il en parler ?
- › Dans la REF citée, ancienne, qui est de la 2ème ligne, uniquement pour des épidermoïdes, la poso est de 125 mg/m<sup>2</sup> avec une tox conséquente : ≥ Grade 3 : 45% nausées-vts, 24% de diarrhées, 36% de neutropénies. On sait certainement mieux manipuler la molécule aujourd'hui, mais quand même !

## › Sur le 5FU

- › Pour le 5FU, il faut aller fouiller dans les vieux vieux papiers, par ex Thigpen et al Semin Oncol 1995, qui rapporte 20% de réponse, mais on ne sait pas selon quel schéma ni quelle ligne...Faut il le rajouter dans le tableau malgré tout ?
- › Pour la capecitabine, les phases 2 publiées ne montrent pas de réponse

# Backup : monothérapie vs associations

---

- › Question posée par la revue de Scatchard *et al.*
- › Méta-analyse de 10 essais randomisés hétérogènes (protocoles, doses)
- › Pas de différence en taux de réponse
- › Essais de qualité très inégale
- › La plupart : essais anciens avec agents inefficaces (taux de réponse autour de 20%)

Niveau 1, grade C

# Backup : sels de platine vs pas de sels de platine

- › Question posée par la revue de Scatchard *et al.*
- › Méta-analyse sur 3 essais de qualité inégale
- › Bras MVAC stoppé prématurément dans Long 2005
- › Pas de différence, mais effectifs peu importants

Niveau 1, grade C

*NB : dans l'étude GOG240, pas de différence significative (tendance en faveur des sels de platine), mais beaucoup de patientes avaient reçu un sel de platine lors de la radiochimiothérapie préalable*

# Backup : cisplatine seul ou associations à base de cisplatine ?

- › Cisplatine vs poly-CT avec Cisplatine; 5 essais randomisés (Scatchard et al)
  - › Avantage à la combinaison (RR 0.60; 95% CI 0.44 to 0.81), mais toxicité majorée
  - › SG avec CDDP seul : 6,5-9 mois, avec PFS autour de 3 mois
  - › SG avec combo sel de platine : 7-10 mois avec PFS 4,6-4,9 mois
  - › SG avec taxanes : 12,9-15,4 mois et PFS 5,8-7,9 mois
- Niveau 1, grade C
- › Monk a comparé 4 doublets dans l'étude GOG 204 : CIS/TAX, CIS/NVB, CIS/GEM et CIS/TOPO (Monk2009) (stoppée pour futilité)
  - › Meilleur rapport bénéfice/risque pour la bras CIS/TAX (tendance (NS) pour TR, QdV et SG)
- Niveau 1, grade B

# Backup : cisplatine vs cisplatine/paclitaxel (1)

- › CDDP vs CDDP/paclitaxel Ph III GOG 169
- › Paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup> sur 24h J1, CDDP 50mg/m<sup>2</sup> J2 q21
- › Nbre de patientes : bras C 134 vs bras CP 130
- › Taux de réponse 36% vs 19%
- › Médiane de survie sans progression 2,8 vs 4,8 mois (P <0.001)
- › Médiane de survie globale 8,8 vs 9,7 mois (P : NS)

Niveau 1, grade A

## Backup : Cisplatine vs Cisplatine/Paclitaxel (2)

- › CDDP vs CDDP/paclitaxel Ph III GOG 169
- › Pas de différence de qualité de vie au cycle 4
- › Malgré l'absence d'amélioration de survie dans le groupe CP
- › Malgré une toxicité accrue dans le groupe CP (hématologique et neurologique)

Niveau 1, grade A

# Backup : cisplatine vs cisplatine/topotécan (1)

- › CDDP vs CDDP/Topotécan Ph III GOG 179
- › 147 CT vs 146 CPT patientes
- › Taux de réponse 13% vs 27%
- › Médiane de survie sans progression 2.9 vs 4.6 mois ( $p = 0.014$ )
- › Médiane de survie globale 6.5 vs 9.4 mois ( $p = 0.017$ )

Niveau 1, grade A

## Backup : cisplatine vs cisplatine/topotécan (2)

- › CDDP vs CDDP/topotécan Ph III GOG 179
- › Pas de différence de qualité de vie jusqu'à +9 mois après la randomisation
- › Malgré toxicité accrue de la combinaison (hématologique)

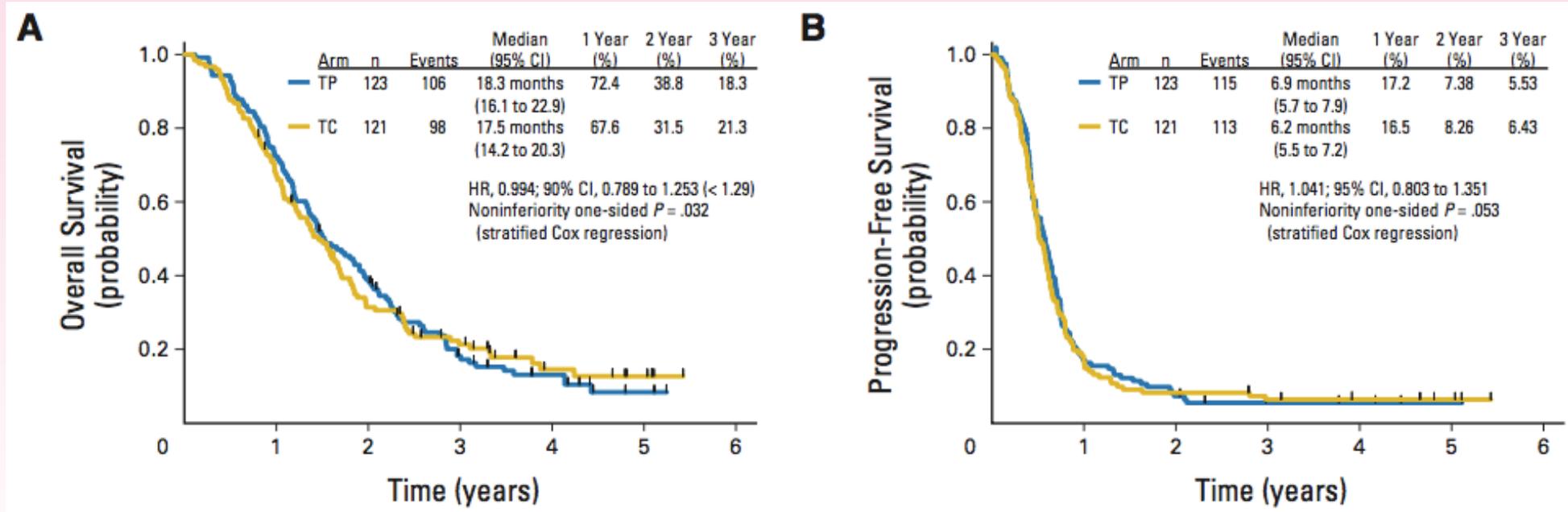
Niveau 1, grade A

# Backup : cisplatine/paclitaxel vs carboplatine/paclitaxel

- › CDDP/paclitaxel vs CBDCA/paclitaxel Ph III JGOG 0505
- › 253 patientes
- › Pas de différence de survie globale (18,3 mois pour le bras cisplatine vs 17,5 mois pour le bras carboplatine)
- › Non-infériorité démontrée (HR 0,99 [0,79-1,25] p=0,032)
- › Les patientes non antérieurement traitées par CDDP ont une survie plus courte sous CBDCA (13 vs 23,2 mois; HR=1,57)

Niveau 1, grade A

# Backup : cisplatine/paclitaxel vs carboplatine/paclitaxel



Prior platinum therapy	Yes (most CDDP)	No	HR	95% CI
Yes (most CDDP)	59	68	0.69	0.47 to 1.02
No	64	53	1.57	1.06 to 2.32

# Backup Phase III Bevacizumab (1)

CDDP/paclitaxel ou paclitaxel/topotécan +/- BEV Ph III GOG240

## 1) Analyse chimiothérapie +/- Bevacizumab

### Bevacizumab jusqu'à progression

- TR : bras Bev 48% vs bras sans bevacizumab 36% P=0,008
- Bénéfice en survie sans progression : 8,2 vs 5,9 mois; p= 0,002
- Bénéfice en survie globale : 17 mois vs 13,3 mois (HR 0,71 [0,54-0,95] p=0,004)
- Pas de différence selon exposition préalable aux sels de platine
- Efficacité pour la maladie persistante ou en rechute en zone irradiée

Niveau 1, grade A

# Backup Phase III Bevacizumab (2)

CDDP/paclitaxel ou paclitaxel/topotecan +/- BEV Ph III GOG240

2) Analyse chimiothérapie +/- cisplatine

CDDP/paclitaxel vs paclitaxel topotécan

Bénéfice en survie sans progression : 7,6 vs 5,7 mois;  $p= 0,008$

Pas de différence en survie globale : 15 mois vs 12,5 mois (HR 1,20  $p=0,88$ )

Pas de différence selon l'exposition préalable aux sels de platine

Niveau 1, grade A

# Backup Phase III Bevacizumab (3)

CDDP/paclitaxel ou CDDP/topotécan +/- BEV Ph III GOG240

Bras bevacizumab vs bras sans bevacizumab

HTA (Gr $\geq$ 2 : 25 vs 2 %); thrombo embolie (Gr $\geq$  3 : 8 vs1 %); fistules gastro intestinales (Gr $\geq$ 3 : 3 vs 0 %)

Qualité de vie

- › Pas de différence significative des scores de QdV (FACT-Cx TOI) (p=0.3)
- › L'ajout du bevacizumab n'altère pas la qualité de vie malgré le surcroît de toxicité induite par le bevacizumab (HTA, TEE, fistules)

**Niveau 1, grade A**

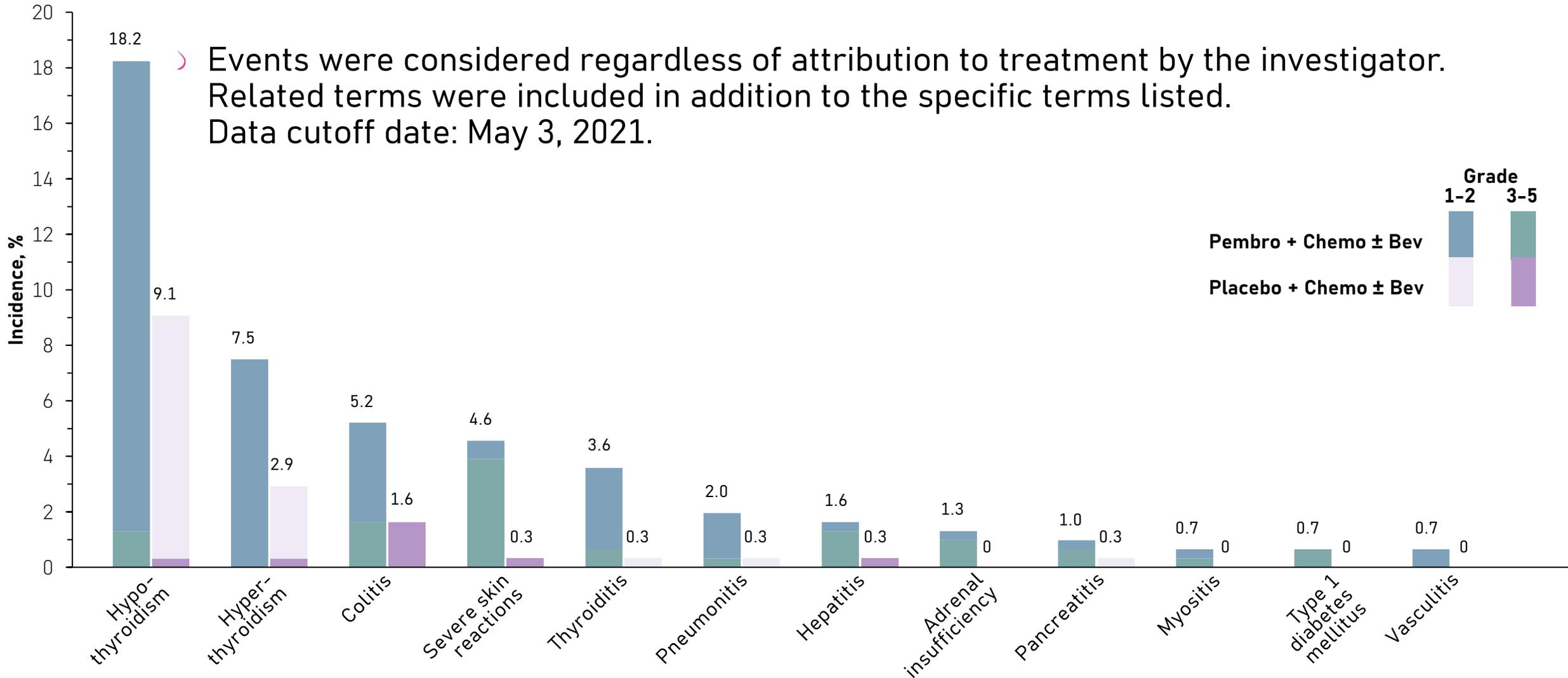
# Backup pembrolizumab

- › Bénéfice en survie sans progression, population CPS  $\geq 1$  : HR = 0,62 (0,50-0,77);  
p < 0,001
- › Bénéfice en survie globale, population CPS  $\geq 1$  : HR = 0,64 (0,50-0,81); p < 0,001
- › Effets secondaires essentiellement reliés à la chimiothérapie (anémie grade  $\geq 3$  : 30%; neutropénie grade  $\geq 3$  : 12%; troubles digestifs grade <3  $\approx 35\%$ ); asthénie grade 1-2: 30%; HTA grade  $\geq 3$  9% en lien avec bevacizumab

# Backup pembrolizumab

## Pas de toxicité immunologique limitante

Events were considered regardless of attribution to treatment by the investigator. Related terms were included in addition to the specific terms listed. Data cutoff date: May 3, 2021.





**COURS  
ST-PAUL**

**RPC 2023**