

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

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

Véronique Dhondt, Jean-Emmanuel Kurtz,
Fabrice Lecuru, Catherine Lhommé



Quel bilan ?

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

Experts

- **Au stade métastatique :**
 - la prise en charge requiert un bilan d'extension complet comprenant TDM TAP avec injection ou TEP TDM
 - Evaluation cérébrale sur signe d'appel (IRM)
- **En cas de rechute locale associée**
 - Bilan d'extension complet (cf supra)
 - IRM pelvienne

Experts



Chimiothérapie de première ligne

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

- *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*
- Sans exposition préalable au cisplatine
 - **Standard: Cisplatine 50mg/m² J2 + paclitaxel 135mg/m² J1 (sur 24h) q21** (option : paclitaxel 175mg/m² (sur 3h))
 - **Option: Cisplatine 50mg/m² J1 + topotécan 0,75mg/m² J1-3 q21**

Niveau 1 Grade A
 - **Option: Carboplatine AUC5 J1 + paclitaxel 175mg/m² (sur 3h) J1 q21**

Experts



Chimiothérapie de première ligne

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

- Si exposition préalable au cisplatine
Standard: Cisplatine 50mg/m² J2 + paclitaxel 135mg/m² J1 (sur 24h) q21 (option : paclitaxel 175mg/m² (sur 3h))
 - **Option: Carboplatine AUC5 J1 + paclitaxel 175mg/m² (sur 3h) J1 q21**
Niveau 1 Grade A
 - 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 carboplatine (13 vs 23,2 mois; HR=1,57)
Niveau 1 Grade B
 - **Option: paclitaxel 175mg/m² (sur 3h) J1 +topotécan 0,75mg/m² J1-3 q21**
Niveau 1 Grade A
 - L'association carboplatine topotécan n'est pas recommandée
Accord d'experts



Place du bevacizumab

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

En association avec la chimiothérapie de première ligne jusqu'à progression ou réponse complète

- **Cisplatine 50mg/m² J1 + paclitaxel 135mg/m² ou 175mg/m²J1 q21 +/- bevacizumab 15mg/kg**
- **Paclitaxel 135mg/m² J1 + topotécan 0,75mg/m² J1-3 q21 +/- bevacizumab 15mg/kg**
- 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



Bevacizumab: recommandations

- En association avec la chimiothérapie de première ligne jusqu'à progression ou réponse complète
 - Validation RCP spécialisée recommandée si localisation pelvienne Experts
 - Informer la patiente du risque accru de fistule sous bévacizumab Experts
 - Pas de bévacizumab si un geste chirurgical ultérieur est prévu Experts



Rechute localisée/poursuite évolutive

- Discuter d'emblée la stratégie thérapeutique globale en RCP, toujours associée aux soins de support
- Récidive pelvienne isolée :
 - Si radiochimiothérapie préalable: discuter les possibilités chirurgicales locorégionales selon conditions locales
 - Le bénéfice de la chimiothérapie en « pseudo-adjuvant » n'est pas démontré
 - Si pas de radiothérapie préalable: privilégier la radiochimiothérapie
 - Si traitement local non réalisable : discuter chimiothérapie si possible avec bévacizumab

Experts



Rechute localisée/poursuite évolutive

- Métastases avec récurrence pelvienne :

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

Experts



Au delà de la première ligne

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

- Pour la chimiothérapie: pas de recommandation validée en 2^{ème} ligne et au delà (options selon données de phases II) **Experts**
- Autres options thérapeutiques à discuter:
Nécessité +++ de RCP spécialisée: chirurgie des métastases, radiologie interventionnelle, irradiation stéréotaxique, dans une démarche globale associant les soins palliatifs **Experts**
- Favoriser inclusion dans les essais cliniques **Experts**



Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

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



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 de preuve 1 grade C

- Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C.
Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10



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 Long2005
- **Pas de différence, mais effectifs peu importants**

Niveau de preuve 1C

- 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
- Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43



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 de preuve 1C (on revoit ça ensemble)

- 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 de preuve 1B

- Monk BJ, Sill MW, Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4649-55
- Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10



Backup: Cisplatine vs Cisplatine/ Paclitaxel (1)

- CDDP vs CDDP/paclitaxel Ph III GOG 169
- Paclitaxel 135mg/m² sur 24h J1, cddp 50mg/m² 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 de preuve (efficacité) 1A

- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, Miller DS, Olt G, King S, Boggess JF, Rocereto TF. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2004 Aug 1;22(15):3113-9. PubMed PMID: 15284262



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 de preuve (Qualité de vie) 1A

- McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore DH. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006 May;101(2):296-304. Epub 2006 Jan 10. PubMed PMID: 16376417.



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 ($P = .014$)**
- **Médiane de survie globale 6.5 vs 9.4 mois ($P = .017$)**

Niveau de preuve (efficacité) 1A

- Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4626-33. Epub 2005 May 23. PubMed PMID: 15911865.



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 de preuve (Qualité de vie) 1A

- Monk BJ, Huang HQ, Cella D, Long HJ 3rd; Gynecologic Oncology Group Study. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4617-25. Epub 2005 May 23. Erratum in: J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8549. PubMed PMID: 15911864)



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)

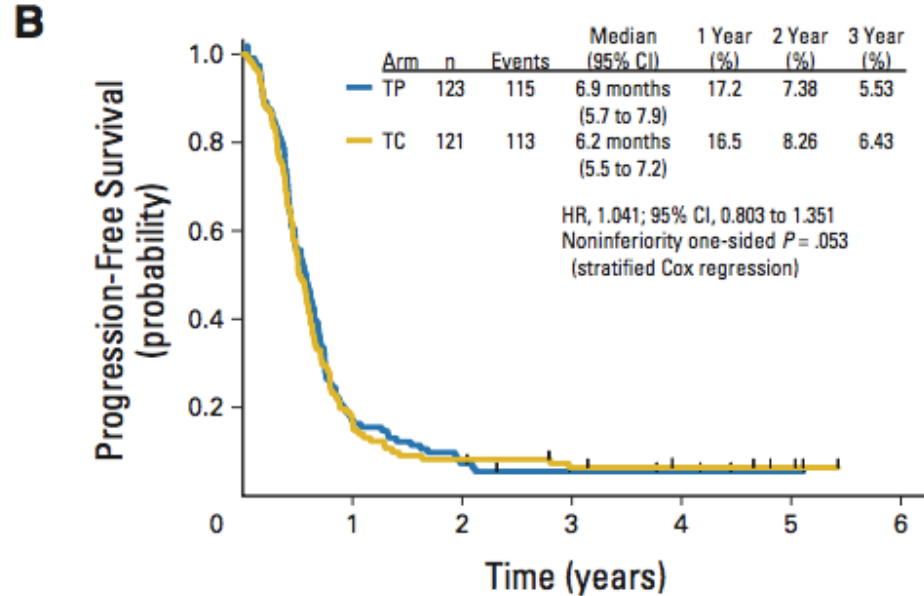
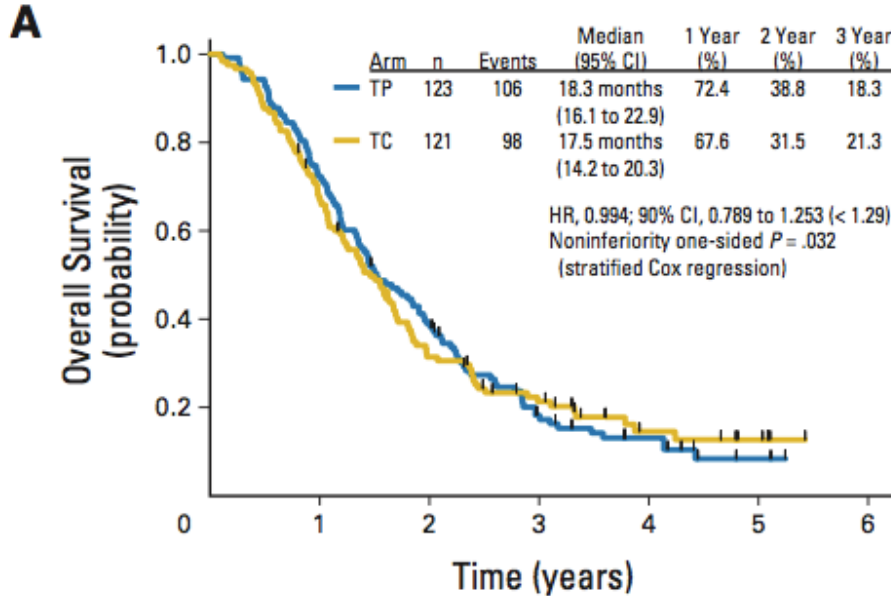
Niveau de preuve 1A

- Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, Yoshikawa H. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015 Jul 1;33(19):2129-35.



Backup: Cisplatine/paclitaxel vs carboplatine/paclitaxel

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support



Prior platinum therapy	TP	TC	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

Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, Yoshikawa H. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015 Jul 1;33(19):2129-35.



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 Bev 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 I grade A

- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43



Backup Phase III Bevacizumab (2)

Cancers du sein
Cancers de l'ovaire
Soins de support

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 de preuve I grade A

- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43



Backup Phase III Bevacizumab (3)

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

Bras bévacizumab vs bras sans bévacizumab

- HTA (Gr \geq 2 : 25 vs 2 %); thrombo embolie (Gr \geq 3 : 8 vs 1 %); 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 Bev (HTA, TEE, fistules)

Niveau de preuve (Qualité de vie) 1A

- Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ 3rd, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Method M, Michael H, Tewari KS. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):301-11