

**DIU
d'Hématologie et Cancérologie
du sujet âgé
Cancers gynécologiques**

**Pr Jean-Philippe SPANO
GH Pitié-Salpêtrière
Université Pierre & Marie Curie**

**Tumeurs gynécologiques
de la femme âgée**

- Cancer de l'ovaire -

- 4 % des cancers féminins
- 6,2 % de décès par cancer
- 1 pic à 54 pour 100.000 : 75-79 ans
(incidence)
- 1 pic à 48 pour 100.000 : 80-84 ans
(mortalité)

Plus d'une patiente sur deux a plus de 65 ans!

Kirova, 2001

→ **Une évolution locorégionale
des caractéristiques identiques / sujets jeunes**

- **Un diagnostic souvent tardif : AEG, ascite carcinose péritonéale**
- **Une atteinte ganglionnaire fréquente (rétro-péritonéale et lombo-aortique)**
- **Classification FIGO**

→ **Présentation FIGO selon l'âge**

Stades FIGO	Nb	Age (%)	
		<65 ans	>65 ans
I	5503	73,7	26,3
II	819	63,4	36,6
III & IV	14863	54,8	45,2
Non connu	1037	38,5	61,4

Edmonson, 1993

→ **Données anatomo-pathologiques spécifiques aux sujets âgés**

- **Type histologique le plus fréquent :**
cystadénocarcinome séreux
- **Extrême rareté des tumeurs bénignes (kystes dermoïdes), des tumeurs "border-line"**
- **Un grade histologique souvent plus agressif.**

→ **Facteurs pronostiques**

*(NCI – SEER Program 1993,
AGO-OVAR 2006)*

- Un type histologique autre que séreux ($p = 0,01$)
- Un stade FIGO IV ($p < 0,01$)
- AEG ($p < 0,001$)
- Volume résiduel > 2 cm ($p = 0,004$)
- Un grade histo-pronostique élevé ($p = 0,01$)



L'âge est devenu un facteur pronostique indépendant

Facteurs pronostiques spécifiques

- Maladie de stade avancé
- Histologie mixte
- Tumeurs moins différenciées
- PS défavorable (comorbidités++++, évaluation nutritionnelle, co-médications)
- AGO-OVAR 2006: l'âge avancé après ajustement à la qualité chirurgicale est un facteur pronostique péjoratif indépendant
- Rq: on note aussi l'absence de participation du centre à des essais thérapeutiques (voire prise en charge suboptimale)

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

DOES AGE REALLY MATTER?



Stratégie

1. Chirurgie optimale ... mais non délabrante
(pronostic inversement corrélé à la taille du résidu tumoral)
2. Chimiothérapie optimale ... mais bien tolérée
(le standard: polyCT à base de platine,
alternative: la carboplatine monothérapie)

Chimiothérapie

- Sels de platine (cisplatine, carboplatine)
- Anthracyclines (adriamycine, épirubicine, caelyx)
- Taxanes (paclitaxel, docetaxel)
- Alkylants (EDX, lfo, melphalan, thiotépa, chlorambucil)
- Gemcitabine
- Topotecan

Alkylants

- Taux de réponse monothérapie : 30%
- Risque de leucémie secondaire (RR 12)

- Polychimiothérapie avec alkylants vs chimiothérapie sans sels de platine
→ taux de réponse, survie sans progression et survie globale comparables

(Métaanalyse AOTCG 1991)

Sels de platine

- **Phases III comparant chimio sans et avec platine:**
 - augmentation du taux de réponse
 - augmentation de la survie sans récurrence
 - survie globale : variable (cross-over ?)

- **Métaanalyse (AOCTG 1998)**
chimiothérapie avec cisplatine=
 - réduction du risque de décès de 12%
 - amélioration de la survie de 5% à 2 et 5 ans

- **Chimiothérapie à base de platine = facteur pronostique indépendant**
(Métaanalyses Voest 89, Hunter 92)

Cisplatine ou carboplatine ? Monothérapie

- 3 essais de phase III, monothérapie

- Réponse complète NS
- Survie sans rechute NS
- Survie globale NS

↓ cross-over

- Métaanalyse des données individuelles (<200 pts/bras):

- survie médiane 23 vs 22 mois (p=0.88)
- durée de rémission complète 24 vs 30 mois (p=0.63)

- Toxicité : NV, neuropathies, hypoacousie, IR vs plaquettes

Cisplatine ou carboplatine ? Polychimiothérapie

- 11 essais de phase III
 - 10 essais non significatifs
 - 1 essai en faveur du cisplatine, mais carbo sous-dosé
- Métaanalyse (AOCTG 1998):
 - Pas de différence significative en terme d'efficacité

Anthracyclines

- 5 essais de phase III:
 endoxan/cisplatine (CP)
 vs
 endoxan/cisplatine/adriamycine (CAP)
- survie globale comparable
- survie sans récurrence : 1 étude positive

Anthracyclines

- **Métaanalyses (CP vs CAP):**
 - **Ovarian Cancer Meta Analysis Project** :
 - bénéfique en survie globale (7% à 6 ans)
 - diminution du risque relatif de décès de 15%
 - **Fanning 92** :
 - bénéfique en survie de 11% à 3 ans (43% vs 35%)**mais dose intensité différente dans les 2 bras**
 - **A'Hern 95** :
 - amélioration de la survie avec doxorubicine

Paclitaxel (Taxol®)

- **Taux de réponse en deuxième ligne : 20% à 50%**
- **Doses et modalités d'administration variables :**
 - doses de 135 à 250 mg/m²
 - durée de perfusion de 3 heures ou 24 heures
- **AMM France:**
 - première ligne : 135 mg/m² sur 24 h + cisplatine 75 mg/m² toutes les 3 semaines
 - après échec du platine : 175 mg/m² sur 3 heures toutes les 3 semaines

Paclitaxel : administration

- Toutes les 3 semaines (135 –175 mg/m²)
- Ou toutes les semaines (60 – 80 mg/m²)

Essais randomisés

Carboplatine-Taxol[®] vs Cisplatine-Taxol[®]

- Neijt : Taxol 175 mg/m² + carboplatine AUC 5
+ cisplatine 75 mg/m²
n=208
Taux de réponse 70% vs 73% (117 pts)
PFS 69 vs 71 semaines (suivi 65 semaines)
Neutropénies 3-4 : 74% vs 50%
Neuropathies 2-3
- Du Bois : Taxol 185 mg/m² + carboplatine AUC 6
+ cisplatine 75 mg/m²
n=798

ICON2

- **1526 patientes ayant un cancer de l'ovaire avancé**
 - Carboplatine vs CAP (cyclo, doxo, cisplatine)
 - Médiane de survie 33 mois, survie à 2 ans 60%
 - Identique dans les 2 bras

ICON 3

Carboplatine - taxol
Carboplatine seul ou CAP

- **N=2074**
- **Survie globale : 36.1 vs 35.4 mois (NS)**
- **SSP : 17.3 vs 16.1 mois (NS)**

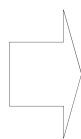
- **Alopécie, Fièvre, Neuropathie CP > C**

Lancet 2002

Cisplatine : tolérance rénale

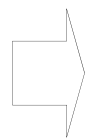
- 35 patients >80 ans, pas d'insuffisance rénale avec cisplatine 60-10 mg/m² (Thyss, JCO 1994)
- 49 patients >70 ans, pas de dégradation de la fonction rénale avec cisplatine 27 mg/m²/sem (Cubillo, AmJCO 2001)

CISPLATINE



AVANTAGES

Efficacité
Pas d'alopécie
Bonne tolérance hémato



INCONVENIENTS

Neurotoxicité
Précautions rénales
Nausées
Ototoxicité

- Tolérance au Taxol et sujets âgés -

- **Groupe A : Taxol 135 mg/m² ; 25 ptes = 65 ans
dont 5 ptes : Cisplatine**
- **Groupe B : Taxol 135 mg/m² ; 25 ptes > 65 ans**
- **Grade OMS > 3 : les 2 groupes sont strictement comparables**
- **Efficacité comparable : un peu plus de "SD" dans le groupe B**

Zaheer, 1994

Topotécan (Hycamtin®)

- **Inhibiteur de la topoisomérase I**
- **Doses : 1.5 mg/m²/j pendant 5 jours, tous les 21 jours**
- **Toxicité : hématologique (préférence pour l'hebdo)**
- **Taux de réponse chez patientes prétraitées par cisplatine : 16.3%**
 - **réfractaires : 5.8%**
 - **sensibles : 26%**

Sehouli J, JCO 2011

→ La chimiothérapie

- Peu de protocoles spécifiques sont encore proposés aux femmes âgées atteintes de cancer de l'ovaire comme peu de protocoles en cancérologie pour les sujets âgés

 des stades plus avancés plus fréquents

Petignat et al., 2004

Chimiothérapie sujets âgés

- Les principaux protocoles dérivent des protocoles des sujets jeunes
- Freyer et al., 2000 :
 - Âge median : 76 ans [70 - 90]
 - Stade III – IV
 - 6 cycles de Carboplatine/ Cyclophosphamide à dose standard
 - Faisabilité possible – si critères bien définis

CT: A RETENIR.....sujets âgés

- Une prise en charge souvent « prudente »
- Mono ou réductions de doses ou reports plus fréquents
- L'abstention croît avec l'âge: - 4% entre 55 et 64 ans; 22% entre 75 et 84 ans et 45% au-delà!
- CT plus systématique en cas de chirurgie
- Le cisplatine: pas de surcroît de tox digestives et hématologiques
- Prudence avec l'association : carbo/paclitaxel

NECESSITE D'une EVALUATION GERIATRIQUE

- Freyer et al, Ann Oncol 2005
- 83 pts > 70 ans traitées par Carbo AUC 5 + EDX 600 mg/m²
- Variables : comorbidités, comédications, fonctions cognitives (minimental test), statut nutritionnel, autonomie
- Analyse multivariée, facteurs prédictifs de toxicité:
 - - dépression (p = 0, 006)
 - - dépendance (p= 0, 048)
 - - PS> ou=2 (p = 0, 026)
- Pour la survie:
 - - dépression (p=0, 003)
 - FIGO IV (p=0, 007)
 - Plus de 6 MDCTS (p= 0, 043)

→ **Markman et al., 1993**

- 920 patientes dont 155 > 65 ans
- CT type intensive chez 63 % des patientes jeunes (CDDP 100 mg/m² / Cyclophosphamide 1000 mg/m²) et chez 46 % une CT de 2ème ligne
- CT type intensive chez 29 % des patientes âgées et chez 17 % une CT de 2ème ligne



Toxicité différente

**LE PROGRAMME FAG DU
GINECO: une nouvelle voie de
recherche - OBJECTIFS**

- **Évaluer la faisabilité après 70 ans des chimiothérapies « standard » de première ligne des stades III-IV**
- **Identifier les paramètres gériatriques d'intérêt**
- **Préciser le rôle du paclitaxel**
- **Pour cela : critères d'éligibilité aussi larges que possible (> 70 ans, PS indifférent, chirurgie initiale ou non)**

LE PROGRAMME FAG DU GINECO – ETUDES REALISEES

- **Essai FAG-1, 1997 - 2000**
 - 83 patientes, 30 centres
 - Carboplatine AUC 5 + cyclo 600 mg/m²,
J1 – J28, 6 cycles

- **Essai FAG-2, 2001 – 2004**
 - 72 patientes, 30 centres
 - Carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m²,
J1 – J22, 6 cycles

LE PROGRAMME FAG DU GINECO - POPULATIONS

	FAG - 1	FAG - 2
Age médian	76 [70 - 90]	75 [70 - 89]
PS 0-1 / 2-3 (%)	56 / 44	74 / 26
Chirurgie optimale (%)	21	40.6
Carcinome séreux (%)	73	71.2
Stade III / IV (%)	75 / 25	78 / 22
Ascite (%)	56	45

LE PROGRAMME FAG DU GINECO - RESULTATS

TOXICITES

	FAG – 1 (%)	FAG – 2 (%)	p
Stox	29	50	< 0.01
Neutropénie G 3/4	8.1	52	< 0.01
Neutropénie fébrile	3.5	8.2	
Anémie G 3/4	5.5	10.5	
Nausées G 3/4	9.3	6.9	
Alopécie	16.3	78.1	
Neuropathie G 3/4	0	12.3	
Mucite G 3/4	3.5	0	

LE PROGRAMME FAG DU GINECO - RESULTATS

FAISABILITE / BENEFICE CLINIQUE

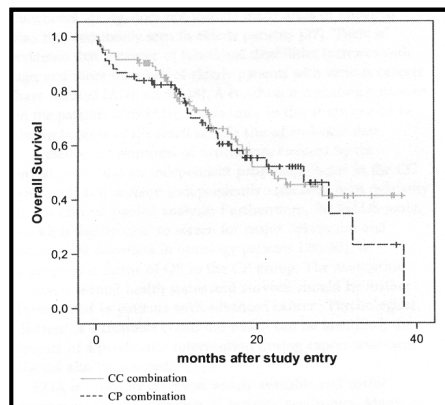
- **Carboplatine – cyclophosphamide**
60 / 83 patientes (72 % [65 – 80])
- **Carboplatine – paclitaxel**
50 / 72 patientes (68.5 % [61 – 76])

LE PROGRAMME FAG DU GINECO

— RESULTATS

SURVIE GLOBALE : carbo-cyclo *versus* carbo-paclitaxel

Médiane 22 vs 25 mois, $p = 0.69$ (NS)



LE PROGRAMME FAG DU GINECO

—

ANALYSE PRONOSTIQUE

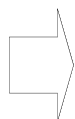
- Modèle de Cox – Facteurs pronostiques défavorables
 - Stade IV ($p = 0.0001$)
 - L'âge chronologique
 - Dépression ($p = 0.0001$)
 - BMI < 19 ($p = 0.001$)
 - PS > 1 ($p = 0.044$), Lymphopénie < 0.5 G/L ($p = 0.006$)
 - Traitement par paclitaxel ($p = 0.021$)+++++

EN COURS: FAG3

- **Traitement par carboplatine des patientes de plus de 70 ans**
- **Objectif principal: évaluation du rôle pronostique des manifestations dépressives et anxieuses sur la mortalité des patientes**
- **Évaluation psychogériatrique et épigénétique (télomères)**

- Toxicités spécifiques -

- **Hématologiques : ↗ anémie**
- **⚠ déficit vitamines (folate, carence martiale)**
- **↘ cellularité médullaire**
- **↘ Lymphocytes T**
- **↘ taux d'Ig**
- **Anomalies qualitatives des plaquettes**



↗ Décès par complications infectieuses

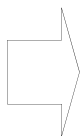


Recommandations

- **↘ des doses des cytotoxiques**
- **Espacement des cycles**
- **G-CSF pour éviter la ↘ dose-intensité**

Stade II

- 236 femmes stade II, ≥ 65 ans
 - 68% ont eu une chimiothérapie
 - 50% à base de platine



Médiane de survie 28 mois → 35 mois
Réduction de la mortalité à 5 ans de 33%

Hershman, Gynecol Oncol 2004

CHIRURGIE

- Ben-Ami, 2006: 171 pts (ovaire ou utérus)
>70 ans versus < 70 ans: pas de différence significative en termes de morbidité et mortalité périopératoire
 - Diaz-Montes, 2005: 2417 pts (ovaire)
 - 80 ans versus < 80 ans
 - Augmentation S en termes de :
 - - Admission en urgence
 - Durée d'hospitalisation
 - Coût
 - mortalité à 30 jours
- Mais une tendance pour la mortalité peri-opératoire
⇒ Nécessité de critères d'évaluation pour améliorer leur prise en charge

- Indications thérapeutiques -

- **Stades précoces Ia1 : chirurgie optimale**
- **Stades Ib à III : Chirurgie optimale + CT**
- **Stades IV : Chirurgie + CT (6 cycles)**
- **Indications dépendent de chaque cas :**
 - **Âge physiologique**
 - **Etat général**
 - **Co-morbidités**
 - **Degré d'extension**
- **Si bon état général → respect de la dose-intensité car le pronostic en dépend !**

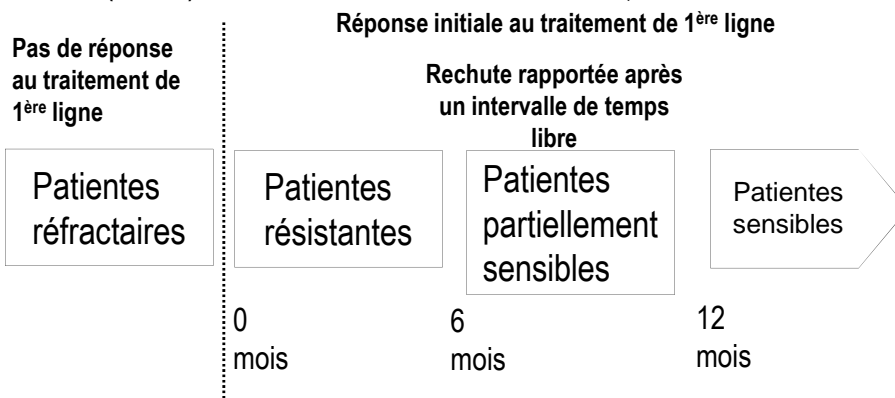
Facteurs cliniques importants lors de la rechute

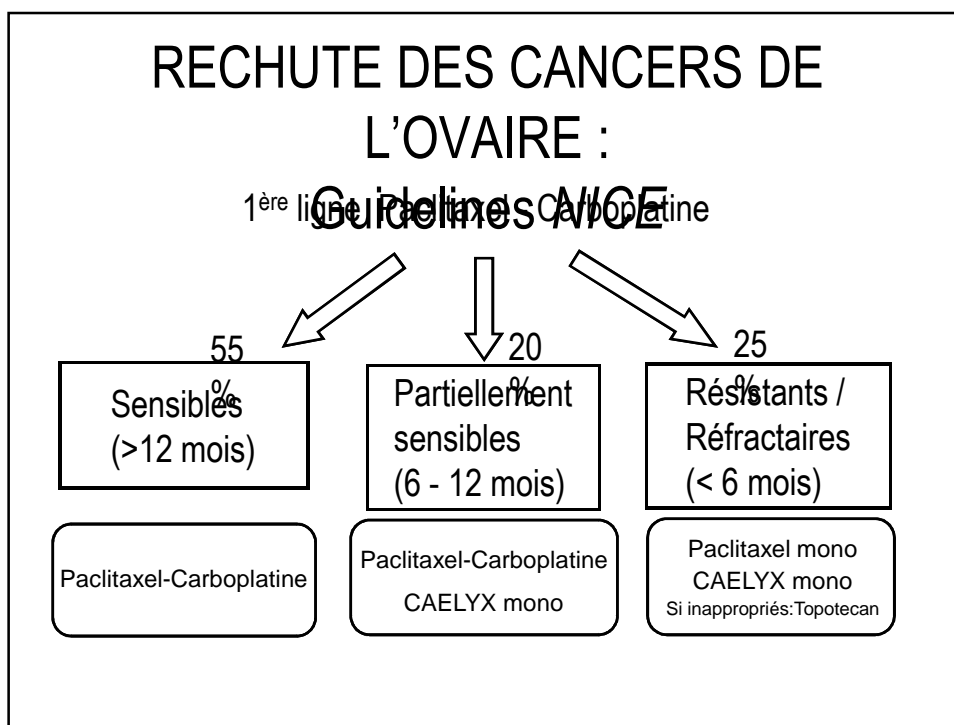
- Intervalle libre (> ou < 6 mois)
- Symptômes ou non
- Volume de la maladie
- Tolérance des précédents traitements
- Toxicité résiduelle (neuro)

RECHUTE DES CANCERS DE L'OVAIRE :

DEFINITION DE L'INTERVALLE LIBRE ET PRATIQUE

Selon le National Institute for Clinical Excellence (NICE)





Management of a Rising CA-125

Hautement prédictif de rechute

Symptomes → traitement

Asymptomatique → surveillance

LA CHIMIOThERAPIE DU CANCER DE L'OVAIRE DE LA FEMME ÂGEE

- **Tendance générale au sous-traitement**
 - **Sous-représentation dans les essais cliniques**
 - **Aucune prise en compte des covariables gériatriques**
 - **Pas de traitement standard après 70 ans (« Taxol/carbo? »)**
 - **Études rétrospectives ou de phase II (platine, taxane) très « rassurantes »**
 - **Discordance avec la pratique clinique**
 - **Rôle de l'évaluation gériatrique ?**
 - **Dépression:**
 - Influence majeure sur la survie globale**
 - Indépendance du PS et du MMS**
- ⇒ **Programme Femme AGée (FAG) au sein du GINECO**

Ovarian cancer in younger vs older women

Chan JK, et al, BJC 2006

- SEER: 1998 to 2001
- 28 165 patientes: 400 < 30 years, 11 601 were 30-60, 16 164 > 60 years
- Stage I-II: 65%; 40%; 23%
- Across all stages: very young vs older: a significant advantage of 5 year-survival: 78.8% vs 58.8% vs 35.3% (p<0.001) (after adjusted for race, grade, stage, surgical TTT)
- No difference on survival between standard and uetrine-sparing procedure

- Pronostic (traitement non optimal) -

<u>Stade</u>	<u>SSV à 5 ans (%)</u>
I	80 – 90 %
II	60 – 70 %
III	23 %
IV	14 %