

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.
- Une augmentation de l'expression des RH avec l'âge

→ 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
- ET743

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 (AOTCG 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

		n		SSR	SG	Neutrop 3-4
Mc Guire 96 GOG-111	Cisplatine 75 Endoxan 750	202	III > 1cm IV	13 mois	24 mois	42%
	Cisplatine 75 Taxol 135 24 h	184		18 mois	38 mois	51%
				p=0.001	p=0.001	p=0.05
Piccart 97	Cisplatine 75 Endoxan 750	174	IIB, III, IV	12 mois		70%
	Cisplatine 75 Taxol 175 3 h	188		16.6 mois		56%
				p=0.0001		
Muggia 97 GOG-132	Cisplatine 100	200	III, IV >1 cm	16.4 mois	30.2 mois	
	Taxol 200 24 h	213		11.4 mois	26 mois	
	Cisplatine 75 Taxol 135 24 h	202		14.1 mois	26.6 mois	
					NS	

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)
- Alopecie, 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

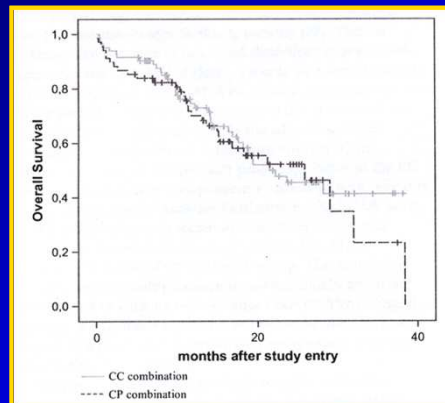
FAISABILITE / BENEFICE CLINIQUE

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

LE PROGRAMME FAG DU GINECO

SURVIE GLOBALE : RESULTATS

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 -

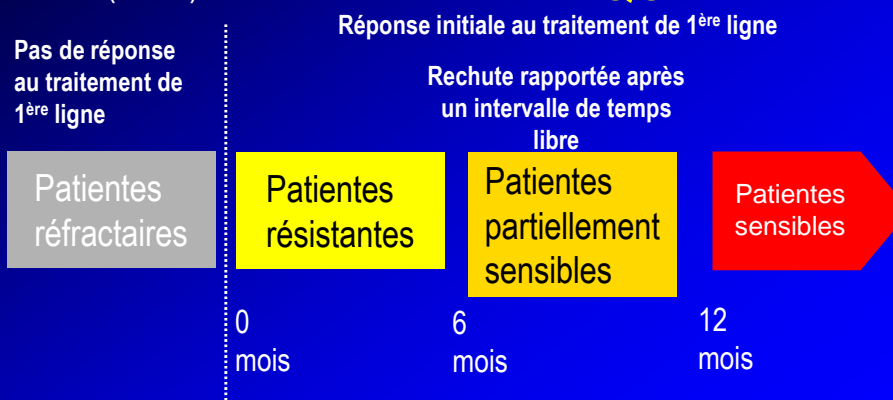
- Stades précoces Ia1 : chirurgie optimale
- Stades Ib à III : Chirurgie optimale + CT
- Stades IV : Chirurgie + CT (6 cycles)
- Indications dépendent de chaque cas :
 - Âge physiologique
 - Etat général
 - Co-morbidités
 - Degré d'extension
- Si bon état général → respect de la dose-intensité car le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

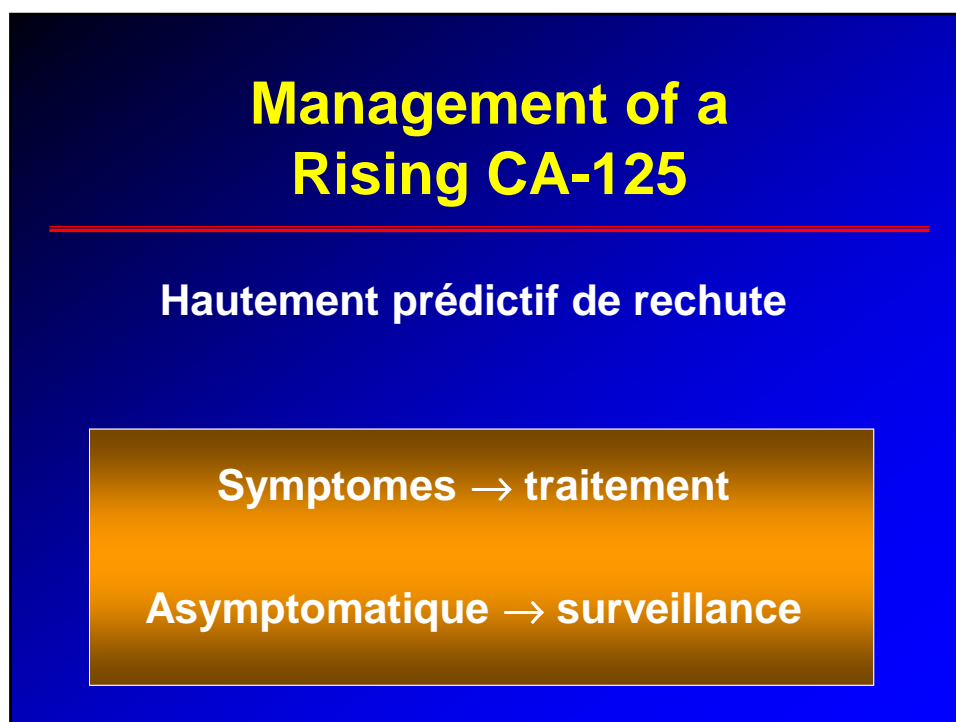
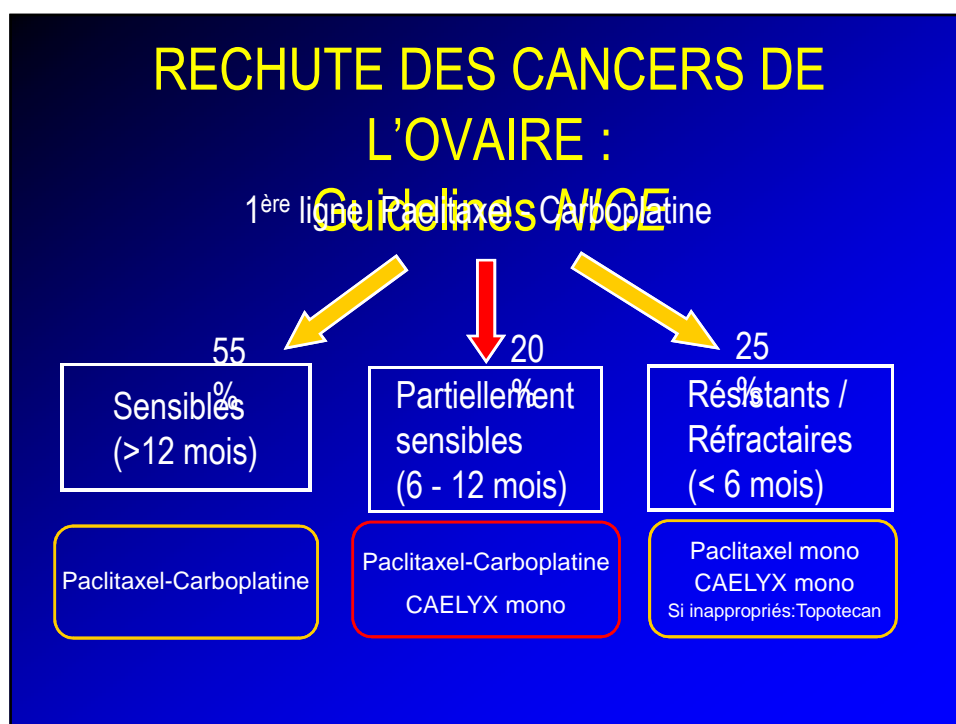
Facteurs cliniques importants lors de la rechute

- 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)





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

- Tendence 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

PERSPECTIVES

Cancer de l'ovaire: rôle du

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer

Robert A. Burger, M.D., Mark F. Brady, Ph.D., Michael A. Bookman, M.D., Gini F. Fleming, M.D., Bradley J. Monk, M.D., Helen Huang, M.S., Robert S. Mannel, M.D., Howard D. Homesley, M.D., Jeffrey Fowler, M.D., Benjamin E. Greer, M.D., Matthew Boente, M.D., Michael J. Birrer, M.D., Ph.D., and Sharon X. Liang, M.D., for the Gynecologic Oncology Group*

RESULTS

Overall, 1873 women were enrolled. The median progression-free survival was 10.3 months in the control group, 11.2 in the bevacizumab-initiation group, and 14.1 in the bevacizumab-throughout group. Relative to control treatment, the hazard ratio for progression or death was 0.908 (95% confidence interval [CI], 0.795 to 1.040; P=0.16) with bevacizumab initiation and 0.717 (95% CI, 0.625 to 0.824; P<0.001) with bevacizumab throughout. At the time of analysis, 76.3% of patients were alive, with no significant differences in overall survival among the three groups. The rate of hypertension requiring medical therapy was higher in the bevacizumab-initiation group (16.5%) and the bevacizumab-throughout group (22.9%) than in the control group (7.2%). Gastrointestinal-wall disruption requiring medical intervention occurred in 1.2%, 2.8%, and 2.6% of patients in the control group, the bevacizumab-initiation group, and the bevacizumab-throughout group, respectively.

CONCLUSIONS

The use of bevacizumab during and up to 10 months after carboplatin and paclitaxel chemotherapy prolongs the median progression-free survival by about 4 months in patients with advanced epithelial ovarian cancer. (Funded by the National Cancer Institute and Genentech; ClinicalTrials.gov number, NCT00262847.)

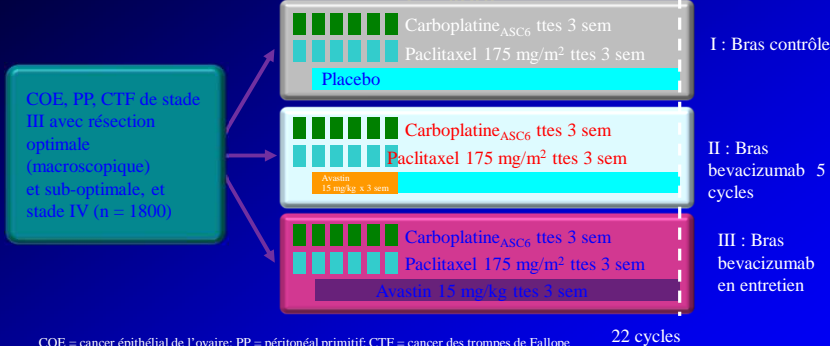
N ENGL J MED 365:26 NEJM.ORG DECEMBER 29, 2011

53

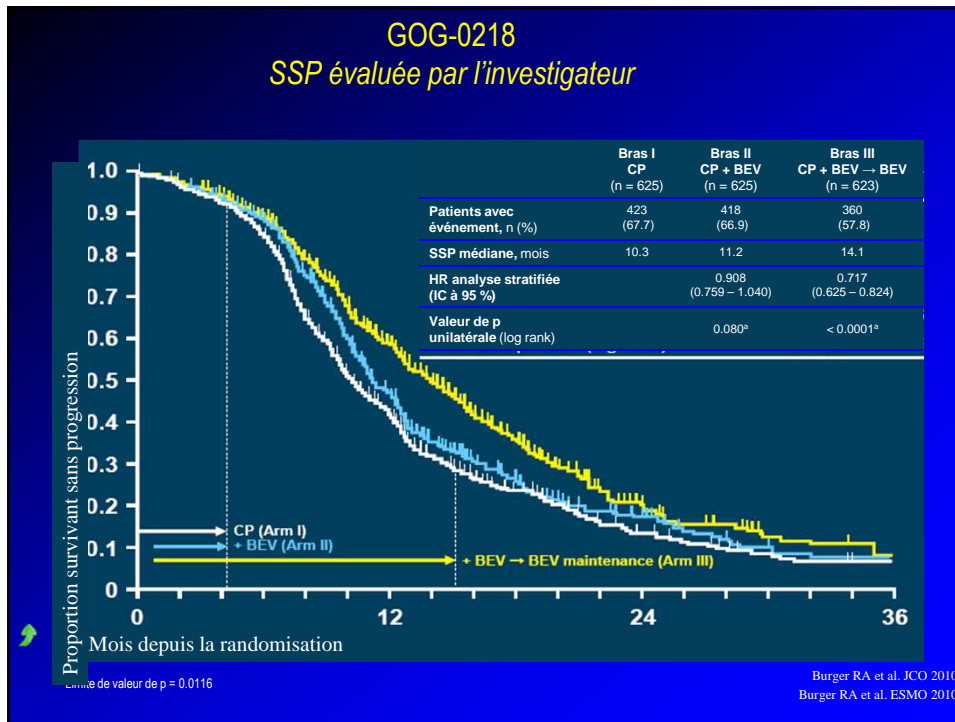
GOG-0218

Essai de phase III de bevacizumab + carboplatine / paclitaxel en

1ère ligne



- Étude en double-aveugle contrôlée vs. placebo – Inclusions terminées
- Critères
 - Co-principaux SSP (Bras I vs II et I vs III); SSP (Bras II vs III)
 - Secondaires : SG, RR, tolérance, QdV, étude translationnelle
- Stratification
 - PS, stade/chirurgie



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 uterine-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 %