

# Cas cliniques cancer des ovaires

Jeudi 05 décembre 2024

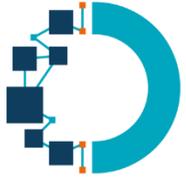
---

**Limoges**

---

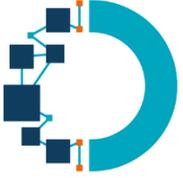
**Dr Nicolas RIPPSTEIN**

Réunion « Actualités dans la prise en charge du cancer de l'ovaire »



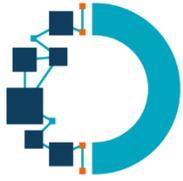
## Liens d'intérêts

- Aucun



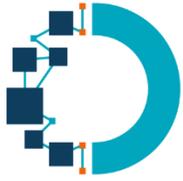
# CAS CLINIQUE 1

- Mme P. diagnostic d'un cancer de l'ovaire à 51 ans
- Cœlioscopie diagnostique le 17 février 2016 : une carcinose avec un blindage pelvien, une masse englobant l'utérus et les deux ovaires
- Les prélèvements histologiques sont en faveur d'un carcinome papillaire séreux de bas grade de RE+++ RP +++



# 1 ) Quelle est votre proposition thérapeutique suite à votre première consultation ?

- Chirurgie première
- Chimiothérapie première par CARBOPLATINE PACLITAXEL
- IRM
- TEP TDM
- Consultation d'oncogénétique pour analyse de gènes BRCA



# 1 ) Quelle est votre proposition thérapeutique suite à votre première consultation ?

- Chirurgie première
- Chimiothérapie première par CARBOPLATINE PACLITAXEL
- IRM
- TEP TDM
- Consultation d'oncogénétique pour analyse de gènes BRCA

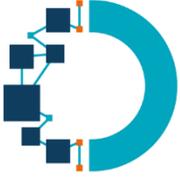


## **Avant l'olaparib :**

- Une cs d'oncogénétique était préconisée depuis 2008
- Pour toutes les patientes ayant un CEO isolé diagnostiqué avant 70 ans en EXCLUANT les tumeurs border line, les mucineux et les cancers non épithéliaux
- Et pour les patientes ayant un CEO après 70 ans avec un atcd familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez un apparenté premier degré (ou second degré via le père)
- Prise en charge à visée préventive et prédictive

## **Avec la mise à disposition de l'olaparib :**

- Indication des testings pour la prise en charge thérapeutique à visée théranostique
- 14 à 20% des patientes auraient une mutation BRCA et 5 à 11% des tumeurs auraient une mutation somatique exclusive
- Le caractère constitutionnel de la majorité des mutation (60 à 80%) confèrent une portée familiale majeure aux tests génétiques à mettre en œuvre dans le cadre d'une prescription potentielle d'un PARPi
- Intérêt de la cs oncogénétique au-delà des gènes BRCA: Lynch, HRD+ B



Chimiothérapie 1<sup>ère</sup> par CARBO TAXOL

Chirurgie de debulking le 4 juillet 2016 après C4

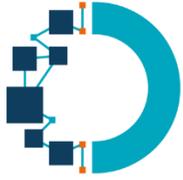
Chirurgie R0 avec double résection digestive : maladie résiduelle de type papillaire séreux de haut grade

2 cures complémentaires terminées le 28 octobre 2016

Élévation du marqueur CA 125

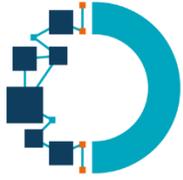
Après un intervalle de 16 mois : récurrence métabolique sur le TEP du 9 mars 2018 avec carcinose péritonéale et métastases spléniques

Analyses moléculaires sur les gènes BRCA : identification d'une mutation sur le gène BRCA1 en Constitutionnelle



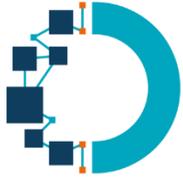
## 2) Devant ce tableau de progression, que proposez vous ?

- Reprise d'une chimiothérapie par CARBO TAXOL
- Reprise d'une chimiothérapie par CARBO CAELYX
- Traitement de maintenance par iPARP
- Traitement de maintenance par BEVACIZUMAB
- Traitement de maintenance par iPARP + BEVACIZUMAB

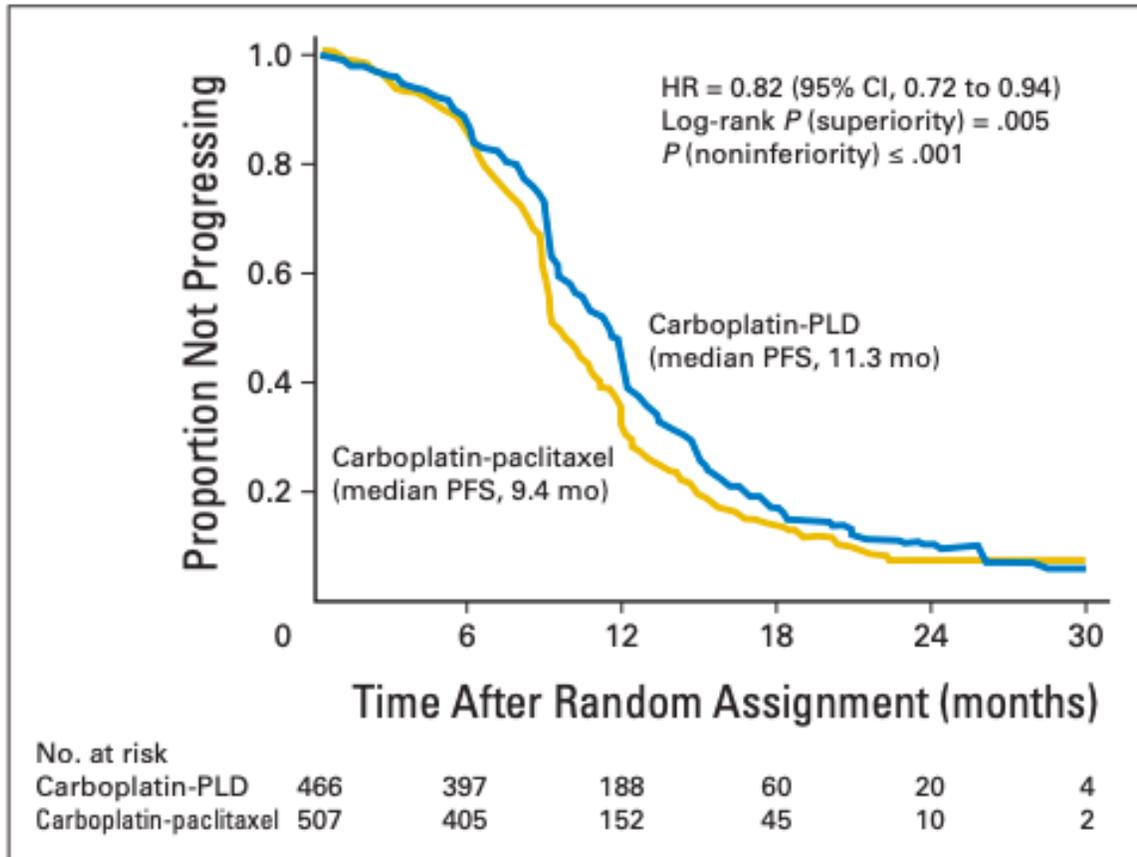


## 2) Devant ce tableau de progression, que proposez vous ?

- Reprise d'une chimiothérapie par CARBO TAXOL
- Reprise d'une chimiothérapie par CARBO CAELYX
- Traitement de maintenance par iPARP
- Traitement de maintenance par BEVACIZUMAB
- Traitement de maintenance par iPARP + BEVACIZUMAB



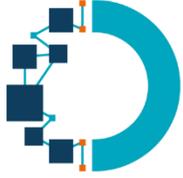
# ETUDE CALYPSO



- Etude de phase III, non-infériorité, carbo-CAELYX vs carbo-TAXOL, ovaire en rechute platine sensible
- Objectif principal : PFS
  - meilleure tolérance avec notamment moins de neuropathie périph
  - effets II spécifiques avec majoration des neutropénies et des syndromes main-pied mais tox gérables

=> **Alternative valide et mieux tolérée au schéma standard carboplatine/paclitaxel**

# Etude de phase III ayant évalué les iPARP en rechute platine-sensible

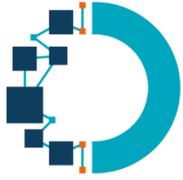


	SOLO2 (1)	NOVA (2)	ARIEL3 (3)
Méthodologie	Phase 3, DA olaparib vs placebo, randomisation 2:1	Phase 3, DA, niraparib vs placebo, randomisation 2:1	Phase 3, DA, rucaparib vs placebo, randomisation 2:1
Objectif principal	SSP	SSP	SSP
SSP (mois) population totale	19,1 vs 5,5, HR = 0,30, p < 0,0001	9,3 vs 3,9, HR= 0,45, p <0,001 (non gBRCAm)	10,8 vs 5,4, HR = 0,36, p < 0,0001
SSP (mois) BRCAm	19,1 vs 5,5, HR = 0,30, p < 0,0001 (gBRCAm)	21 vs 5,5, HR = 0,27, p < 0,001 (gBRCAm)	16,6 vs 5,4, HR = 0,23, p < 0,0001 (sBRCAm)
SG	Amélioration de la SG dans les tumeurs BRCAm en rechute (HR = 0,74, IC95 [0,54- 1])	Pas d'amélioration significative	Pas d'amélioration significative

(1)Pujade-lauraine et al.Lancet Oncol Sept2017

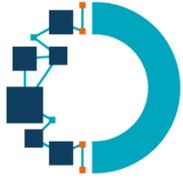
(2)Mirza et al. N Enj J Med Déc 2016

(3)Coleman et al. Lacent Oct 2017



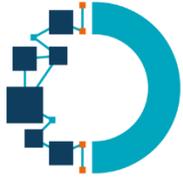
## ETUDE SOLO-2

- Traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne des patientes avec CEO récidivant et sensible au platine avec une mutation des gènes BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.



## Suite CAS CLINIQUE 1

- L2 par CARBOPLATINE CAELYX terminée en septembre 2018
- OLAPARIB maintenance à partir du 12 Novembre 2019
- Progression sur le scanner du 21 mai 2019



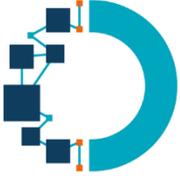
### **3) Devant cette nouvelle progression, que proposez-vous ?**

- CARBOPLATINE TAXOL
- CARBOPLATINE GEMCITABINE
- CARBOPLATINE DOXORUBICINE
- Monothérapie sans SELS de PLATINE
- Inclusion dans un essai



### 3) Devant cette nouvelle progression, que proposez-vous ?

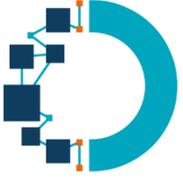
- CARBOPLATINE TAXOL
- CARBOPLATINE GEMCITABINE
- CARBOPLATINE DOXORUBICINE
- Monothérapie sans SELS de PLATINE
- Inclusion dans un essai



- Patiente screenée et inclus dans ATALANTE
- CARBOPLATINE CAELYX AVASTIN +/- ATEZOLIZUMAB
- Sortie de l'essai sur toxicité
- AVASTIN / 3 semaines à partir de janvier 2020 avec dernière injection le 6 septembre



- Après un intervalle de 3 ans sans sels de platine: progression biologique sur le marqueur CA 125 et sur le TEP du 05 décembre 2022
- Reprise de chimiothérapie par CARBO GEMZAR
- Stop chimio le 26/04/2023 pour toxicité : hypersensibilité CARBOPLATINE
- Re challenge par Olaparib 31/05/2023
- A 8mois, progression clinique, biologique et confirmé par le TEP TDM du 05/02/2024
- Reprise chimio par CARBOPLATINE TAXOL protocole désensibilisation :
  - C1 : bonne tolérance
  - C2 : réaction immédiate anaphylactique grade 3
- Changement de ligne : Yondelis Caelyx

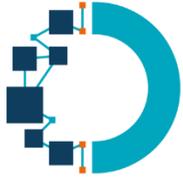


## CAS CLINIQUE 2

- Cancer des ovaires diagnostiqué à 71 ans sur fistule iléo vaginale
- Chirurgie diagnostique le 13 juin 2016

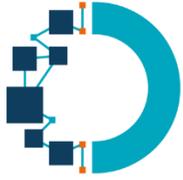
Annexectomie droite : adénocarcinome séreux de haut grade

- TEP du 10 août 2016 : stade IV gg sus et sous-diaphragmatique



# 1) Quelle est votre prise en charge initiale ?

- Chirurgie première
- CHIP puis chimiothérapie adjuvante
- CARBOPLATINE AUC 5 + TAXOL 175 mg/m<sup>2</sup> J1-J21
- CARBOPLATINE AUC 2 + TAXOL 60 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire
- CARBOPLATINE AUC 5 seul J1-J21

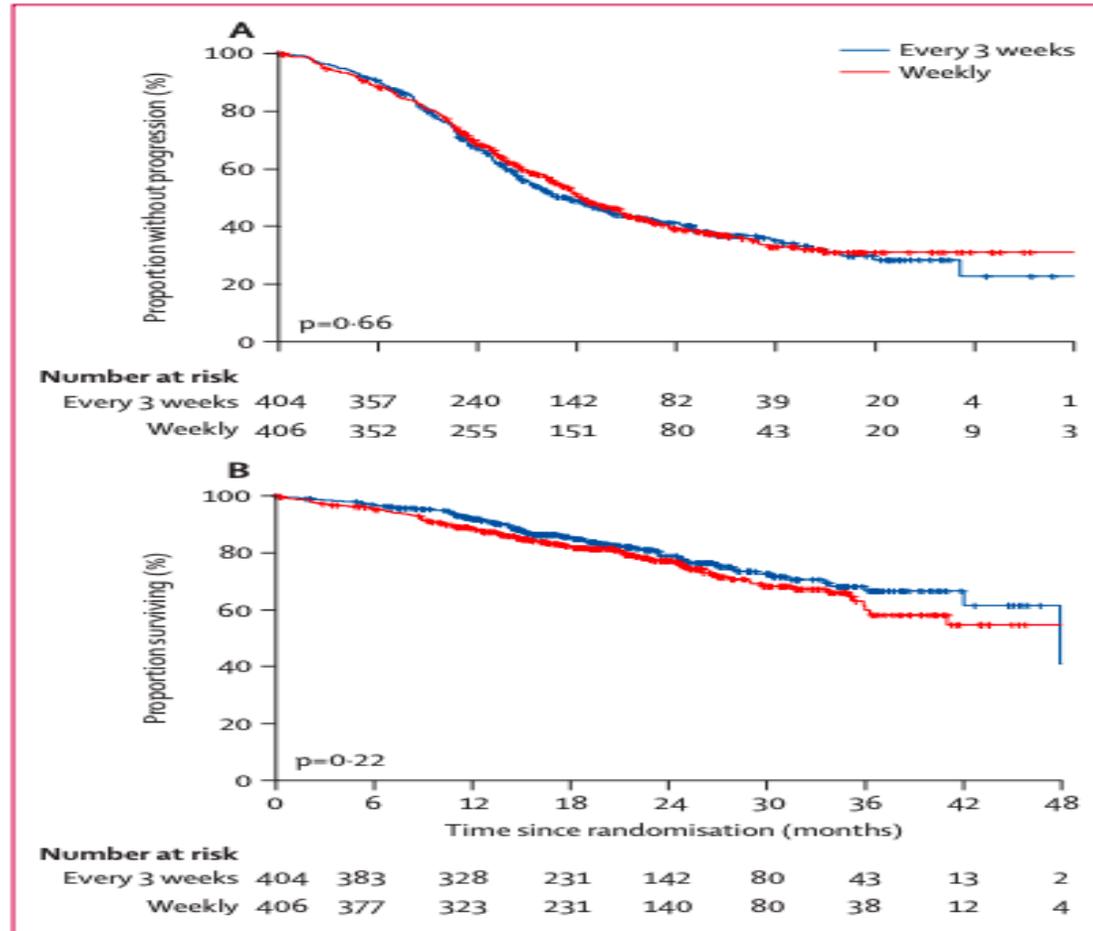


# 1) Quelle est votre prise en charge initiale ?

- Chirurgie première
- CHIP puis chimiothérapie adjuvante
- CARBOPLATINE AUC 5 + TAXOL 175 mg/m<sup>2</sup> J1-J21
- CARBOPLATINE AUC 2 + TAXOL 60 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire
- CARBOPLATINE AUC 5 seul J1-J21



# ETUDE MITO 7



**Figure 2: Kaplan-Meier survival analyses**  
Progression-free survival (A) and overall survival (B).

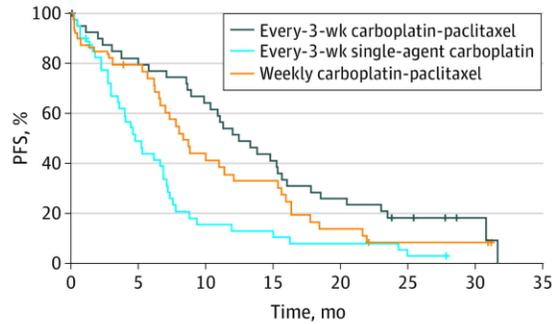
## CARBO TAXOL hebdo vs CARBO TAXOL J1-J21

- Améliore la qualité de vie
- Meilleur profil de toxicité
- mais n'améliore pas la survie sans progression



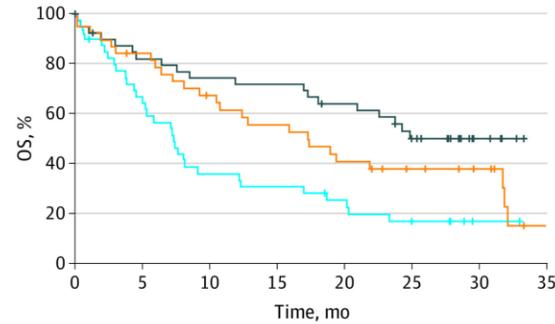
# ETUDE EWOC-1

**A** PFS in all patients



No. at risk	Time, mo	0	5	10	15	20	25	30	35
Every-3-wk carboplatin-paclitaxel	40	25	10	2					
Every-3-wk single-agent carboplatin	40	6	3	0					
Weekly carboplatin-paclitaxel	40	16	5	2					

**B** OS in all patients

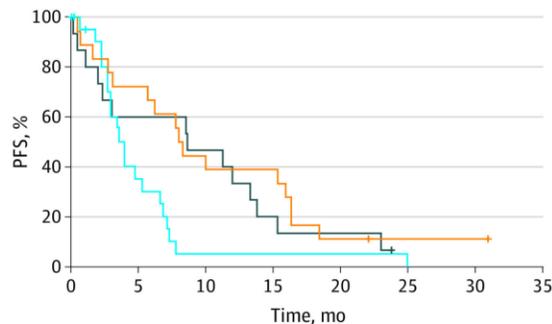


No. at risk	Time, mo	0	5	10	15	20	25	30	35
Every-3-wk carboplatin-paclitaxel	40	29	24	5					
Every-3-wk single-agent carboplatin	40	14	9	1					
Weekly carboplatin-paclitaxel	40	23	14	7					

- Etude comparant :
  - Carbo taxol / 3semaines
  - Carbo taxol hebdo
  - Carbo seul

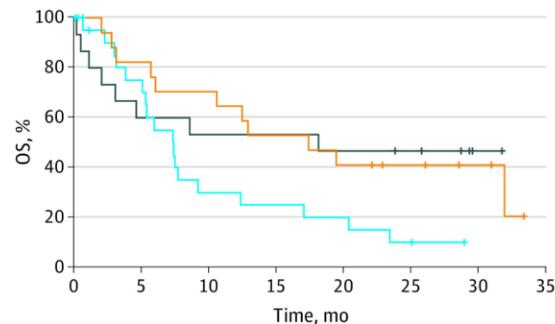
- Patientes cancers des ovaires avancés et vulnérables. Score GVS  $\geq$  à 3

**C** PFS in patients with GVS 4-5



No. at risk	Time, mo	0	5	10	15	20	25	30	35
Every-3-wk carboplatin-paclitaxel	16	7	2	0					
Every-3-wk single-agent carboplatin	21	1	1	0					
Weekly carboplatin-paclitaxel	19	8	2	1					

**D** OS patients with GVS 4-5



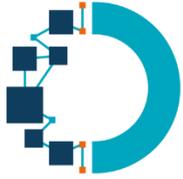
No. at risk	Time, mo	0	5	10	15	20	25	30	35
Every-3-wk carboplatin-paclitaxel	16	8	7	1					
Every-3-wk single-agent carboplatin	21	6	4	0					
Weekly carboplatin-paclitaxel	19	12	7	3					

**=> Schéma hebdo : meilleure tolérance**  
**=> Pas de carbo en monothérapie**

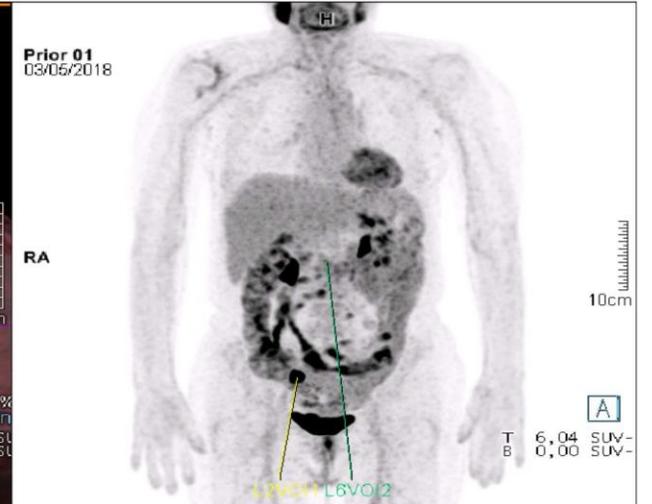
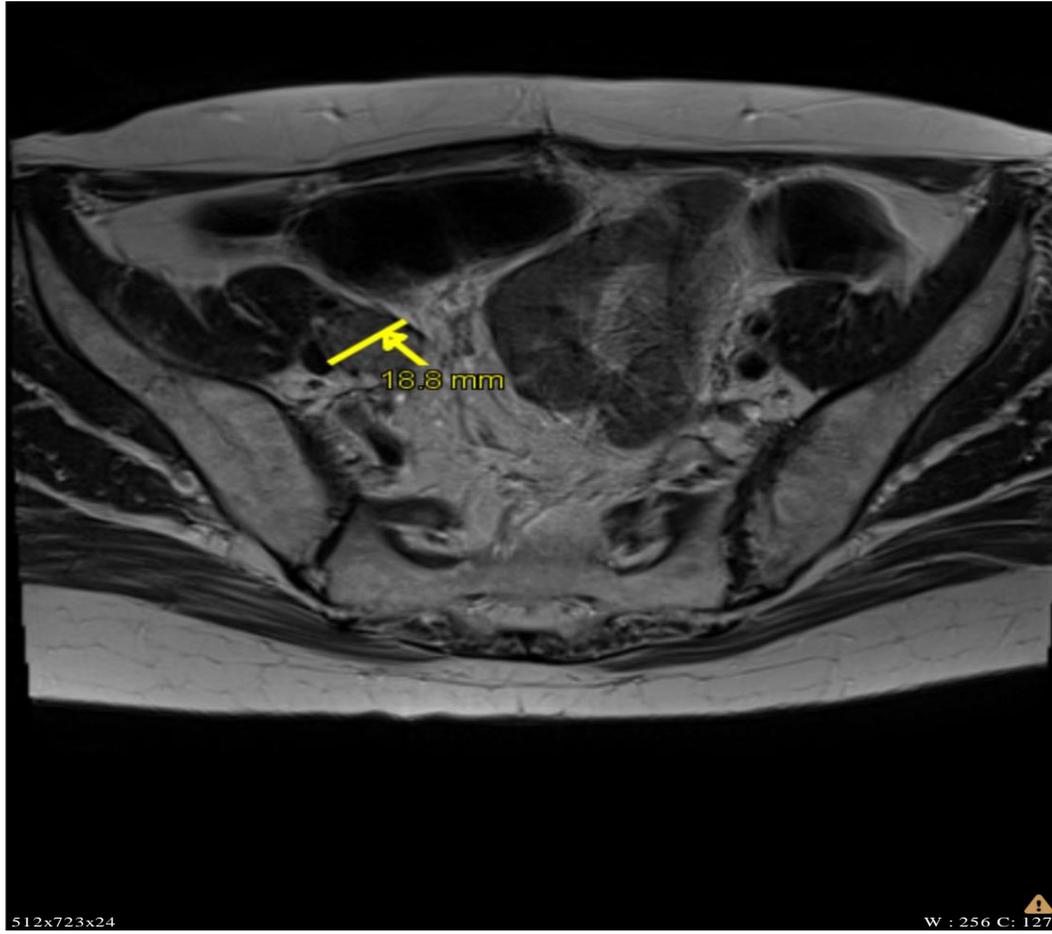
C. Falandry et al. Journal of Clinical Oncology 2019

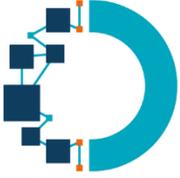


- C1 CARBOPLATINE TAXOL le 18 août 2016
- C6 le 28 novembre 2016
- Rajout AVASTIN à partir du 19 décembre 2016 pour 2 cures supplémentaires
- AVASTIN maintenance : 22 cures au total terminées le 24 avril 2018
- Après un intervalle sans platine de 18 mois : récurrence sur l'imagerie du 06 juin 2018

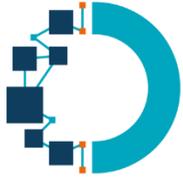


SIEMENS  
ST :2.027  
SE :1591  
JM :J2



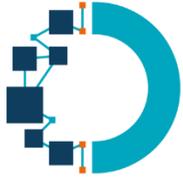


- Concordance avec le TEP du 20 juillet 2018 et confirmation histologique
- Pas de carcinose. Récidive ganglionnaire pelvienne droite confirmée, PCI à 4
- Pas de mutation BRCA identifiée



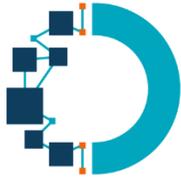
## 2) **Devant cette récurrence, que proposez-vous ?**

- Reprise d'une chimiothérapie puis chirurgie
- Chirurgie d'emblée
- Reprise d'une chimiothérapie puis chirurgie +/- selon CHIPOR



## 2) Devant cette récurrence, que proposez-vous ?

- Reprise d'une chimiothérapie puis chirurgie
- Chirurgie d'emblée
- Reprise d'une chimiothérapie puis chirurgie +/- selon CHIPOR



# ESMO 2023

## Envisager la chirurgie si

**Première récurrence**

**récurrence tardive,**

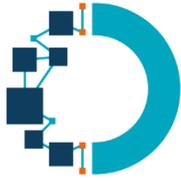
**évaluation par équipe experte**

**Faisabilité de la chirurgie complète**

**Patiente opérable**

**Dans un contexte de traitements systémiques, de traitements d'entretien optimisés**

Gonzalez-Martin et al, Ann Oncol 2023



# CHIPOR

## Méthode (OS)

- Phase III prospectif randomisé multi institutionnel
  - Première récurrence >6mois, cancer épithélial de l'ovaire
  - **Chimiothérapie de seconde ligne puis chirurgie+/- CHIP**
  - CHIP = CDDP 75mg/m<sup>2</sup> dans 2 litres pendant 60mn

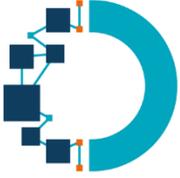
Chimiothérapie IV  
3 carbo **taxol**  
ou  
Carbo caelix

Information

Chimio. IV  
3 cycles

I

Chirurgie(R0)  
R  
+/- HIPEC



- Reprise d'une chimio par CARBO CAELYX
- Non incluable dans CHIPOR car pas de carcinose
- RC sur le TEP du 28 novembre 2018
- Chirurgie après 3 cures : R0. 2N+/3
- Chimiothérapie post-opératoire 3 cures
- CA 125 à 15 en post chimio
- NIRAPARIB maintenance 200 mg/jour débuté le 4 mai 2019

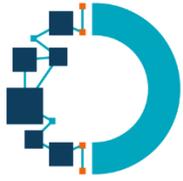


## CAS CLINIQUE 3

- Mme J. 77 ans
- Asthénie, ballonnement, prise de 2 kg
- Diagnostic d'un carcinome séreux de haut grade sur ponction d'ascite
- 2 janvier 2024 : coelioscopie exploratrice et biopsie
- Sugar Baker 28/39 FAGOTTI 10/14
- Confirmation de l'histologie
- TEP-TDM : en faveur d'un stade IIIC avec adp iliaque ext gauche

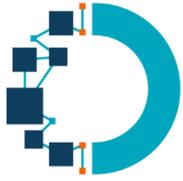


- Proposition CARBOPLATINE PLACITAXEL +/- AVASTIN selon le KELIM



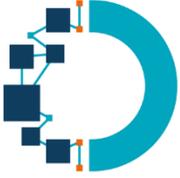
# 1) Concernant le KELIM, quelles sont les propositions exactes ?

- Concernant le KELIM, quelles sont les propositions exactes ?  
C'est la constante d'élimination du CA 125 sous chimiothérapie
- C'est une sorte de clairance du CA 125
- Il n'est calculé qu'en situation néo-adjuvante
- Score KELIM 1 : maladie
- Score KELIM 1 : maladie peu chimio sensible

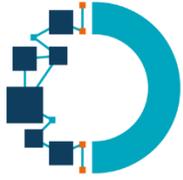


# 1) Concernant le KELIM, quelles sont les propositions exactes ?

- Concernant le KELIM, quelles sont les propositions exactes ?  
C'est la constante d'élimination du CA 125 sous chimiothérapie
- C'est une sorte de clairance du CA 125
- Il n'est calculé qu'en situation néo-adjuvante
- Score KELIM 1 : maladie
- Score KELIM 1 : maladie peu chimio sensible



- Score KELIM à 1,2 => favorable  
([www.biomarker-kinetics.org](http://www.biomarker-kinetics.org))
- NGS : pas de déficit de la recombinaison homologue (HRp)  
Pas de mutation sur les gènes BRCA
- Carbo Taxol 3 cures. TEP TDM du 12/01/24 post C3 :  
Rémission complète
- Patiente incluse dans CHRONO
- 3 cures supplémentaires. TEP post C6 : poursuite RC
- Chirurgie de débulking le 24/07/24 : reliquats centimétriques  
de carcinome sur les 2 ovaires, des 2 trompes et péritoine  
vésico-utérin. CRS ovaire à 1 (réponse minime)



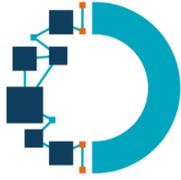
## 2) Que proposez-vous ?

- Reprise chirurgicale
- Poursuite CARBO + TAXOL 2 cures
- Poursuite CARBO TAXOL BEVACIZUMAB 2 cures puis BEVACIZUMAB en maintenance
- Poursuite CARBO TAXOL puis NIRAPARIB (3 ans) en maintenance
- Poursuite CARBO TAXOL BEVACIZUMAB puis BEVACIZUMAB + OLAPARIB (2ans) en maintenance

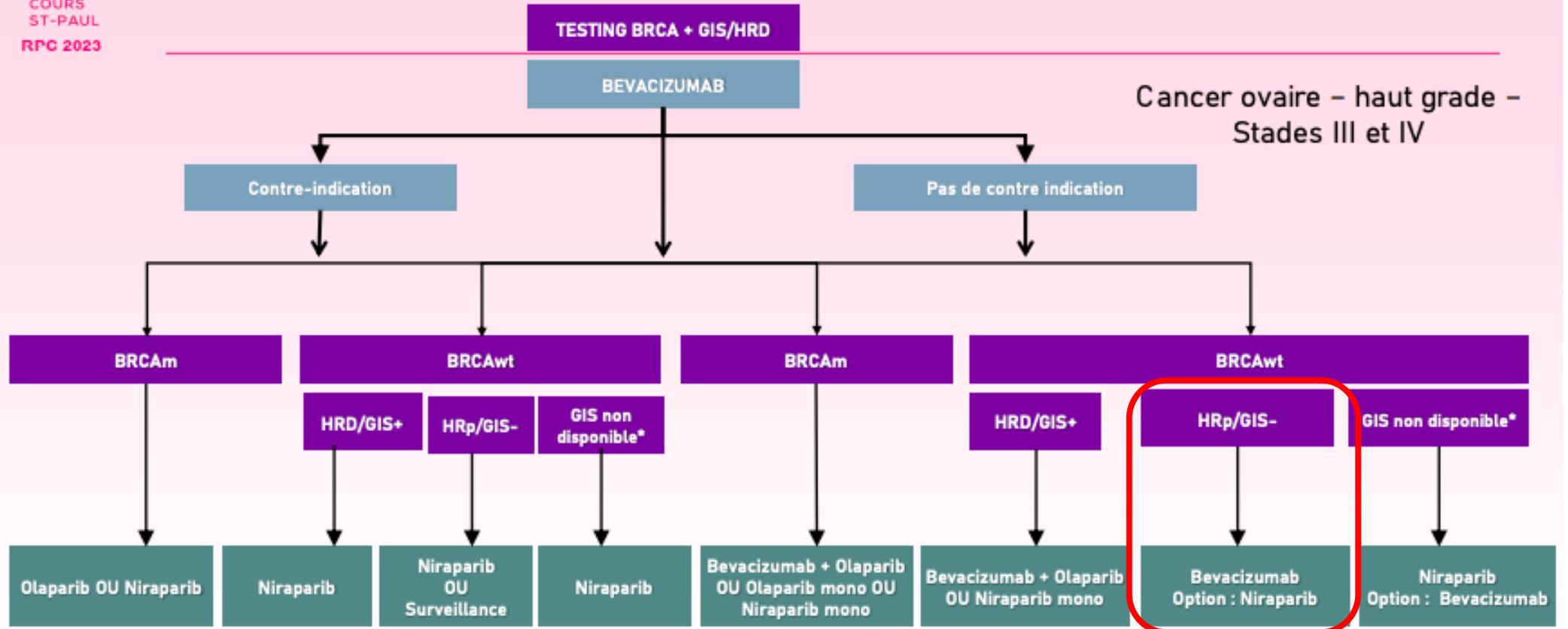


## 2) Que proposez-vous ?

- Reprise chirurgicale
- Poursuite CARBO + TAXOL 2 cures
- Poursuite CARBO TAXOL BEVACIZUMAB 2 cures puis BEVACIZUMAB en maintenance
- Poursuite CARBO TAXOL puis NIRAPARIB (3 ans) en maintenance
- Poursuite CARBO TAXOL BEVACIZUMAB puis BEVACIZUMAB + OLAPARIB (2 ans) en maintenance

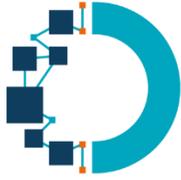


## Algorithme de choix thérapeutique en 2023



HRD/GIS+ : Test GIS positif (le test a identifié une défaillance de la recombinaison homologue – statut HRD)  
HRp/GIS- : Test GIS négatif (le test n'a pas identifié de défaillance de la recombinaison homologue – statut HRp)  
\*GIS non disponible : test non fait (à faire); test non contributif (malgré une analyse refaite)

BRCAm : BRCA muté en germinale et/ou somatique (variant pathogène)  
BRCAct : BRCA wild-type (sauvage, sans mutation pathogène germinale ou somatique)  
GIS : Genomic Instability Score



	<b>SOLO-1(39)</b> <b>Moore et al.</b> <b>N Engl J Med</b>	<b>PAOLA-1(32)</b> <b>Ray-Coquard et al.</b> <b>N Engl J Med</b>	<b>PRIMA(40)</b> <b>González-Martín et al.</b> <b>N Engl J Med</b>
<b>Protocole</b>	Olaparib vs placebo	Olaparib+bevacizumab vs placebo+bevacizumab	Niraparib vs placebo
<b>Population</b>	Stade III ou IV en RC ou RP après CT à base de platine sans bévacizumab. Mutation BRCA1, BRCA2 ou les 2.	Stade III ou IV en RC ou RP après CT à base de platine + bévacizumab  HRD : 387/806 (48 %) dont 241 avec mutations BRCA	Stade III avec maladie résiduelle après chirurgie initiale ou inopérable ou stade IV RC ou RP après CT à base de platine.  HRD : 373/733 (51 %) dont 223 avec mutations BRCA et 150 sans mutation BRCA
<b>Critère d'évaluation principal</b>	SSP	SSP	SSP
<b>SSP HR (95%CI)</b> <b>Médiane de survie sans progression (SSP), en mois (PARPi vs témoin).</b>	56,0 vs 13,8, HR = 0,33 (0,25-0,43)  Taux SSP à 3 ans : 60 % vs 27 %,  HR = 0,30 (0,23-0,41) ;  p < 0,001	Population totale : 22,1 vs 16,6, HR = 0,59 (0,49-0,72) ; p < 0,001  Population mutée BRCA : 37,2 vs 21,7, HR = 0,31 (0,20-0,47)  Population HRD : 37,2 vs 17,7, HR = 0,33 (0,25-0,45)  Population HRD sans mutation BRCA : 28,1 vs 16,6, HR = 0,43 (0,28-0,66)  Population non HRD/ inconnu : 16,6 vs 16,2, HR = 1,00 (0,75-1,35)	Patientes HRD : 21,9 vs 10,4, HR = 0,43 (0,31-0,59) ; p < 0,001  Population totale : 13,8 vs 8,2, HR = 0,62 (0,50-0,76) ; p < 0,001  Patientes HRp : 8,1 vs 5,4, HR = 0,68 (0,49-0,94)
<b>SG</b>	Taux de SG à 3 ans 84 % vs 80 %, HR = 0,95 (0,60-1,51) (maturité des données : 21 %).	Données de SG immatures	

SSP : Survie sans progression ; HR : Hazard ratio ; PARPi : Inhibiteur de PARP ; SG : Survie globale ; CP : Carboplatine-Placitaxel ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; CT : chimiothérapie ; HRD : Déficit de la recombinaison homologue ; PDS : chirurgie de cytoréduction initiale ; IDS : chirurgie d'intervalle



# Synthèse

- Centre expert et RCP : réflexion chirurgie d'emblée ou chimio néo adjuvante
- Importante de la maintenance (statut mutationnel)
  - iPARP et/ou BEVACIZUMAB
  - Durée
- En rechute sensible :
  - Chirurgie puis platine
  - Carbo doublet et beva
  - Platine puis si réponse iPARP (ola si BRCAm ou Nira ou Ruca peu importe le statut)
- Inclusion dans les essais +++

