

# CA-125 ET PLACE DU KELIM DANS LES STRATÉGIES DE CHIRURGIE ET DE CHIMIOTHÉRAPIE

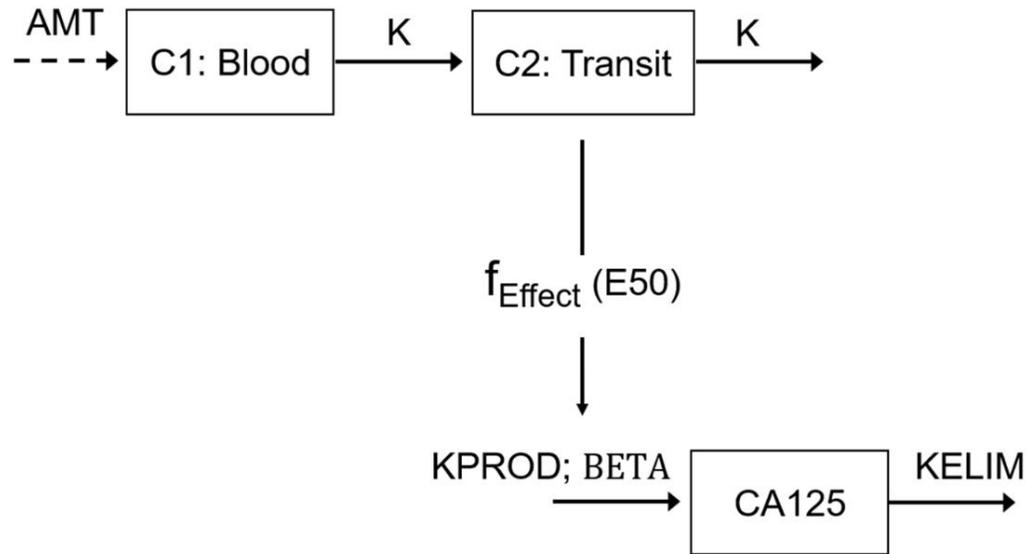
Pr Elise DELUCHE  
CHU de LIMOGES



## Liens d'intérêts

- Advisory Boards : Novartis, Pfizer, GSK, Lilly, MSD, AZ
- Congrès : Pfizer, Amgen, Roche, Novartis, GSK
- Honoraires: Astrazeneca-Daiichi, Lilly, Novartis, Pfizer, Fresubin, GSK, MSD, BMS, Menarini

# Qu'est ce que le score KELIM ?



$$(1) \frac{dC1}{dt} = -K \times C1$$

$$(2) \frac{dC2}{dt} = K \times C1 - K \times C2$$

$$(3) \frac{dCA125}{dt} = KPROD \times e^{BETA \times t} \times f_{Effect}(E50) - KELIM \times CA125$$

$$(4) f_{Effect}(E50) = 1 - \frac{C2}{E50 + C2}, \in [0; 1]$$

**Objectif : évaluer la décroissance du CA125** indépendamment de la variabilité liée à son analyse (laboratoire, cinétique entre 2 marqueurs)

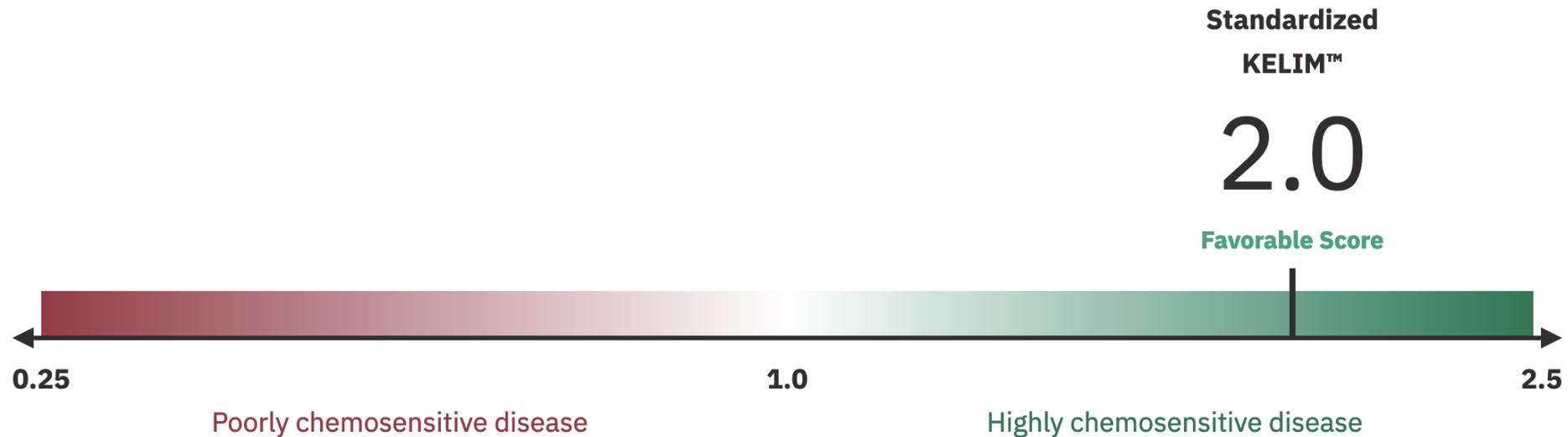
KELIM = « clairance du CA 125 » = vitesse d'élimination du CA125

+ le KELIM est haut = plus le CA125 plus il s'élimine = plus la chimiothérapie est efficace

## ATTENTION :

- Il faut 3 points au minimum avec une valeur basale au moment de la chimiothérapie
- L'idéal à chaque cycle
- Durée : 100 jours premiers maximum

# Qu'est ce que le score KELIM ?



**Important:** Indirect analyses suggest that the median KELIM values may be slightly higher in **Asian patient populations**. For these Asian patients, the optimized cutoff for differentiating poorly and highly chemosensitive disease may be **slightly higher than 1.0**. Additional analyses are on-going to validate or not this assumption.

Site / <https://www.biomarker-kinetics.org/>

**Biomarker-Kinetics™** CA-125 neo-adjuvant CA-125 PSA hCG News Publications Team Contact Terms of use EN - ZH

## *Modeled CA-125 KELIM™ in patients with stage III-IV high grade serous ovarian carcinomas treated in first-line setting with neo-adjuvant chemotherapy*

For patients with stage III or IV high grade serous ovarian carcinomas treated with neoadjuvant chemotherapy with carboplatin – paclitaxel in first line setting (every 3 weeks or weekly), with the intent of a potential interval debulking surgery (disease in place when the chemotherapy is started). **This model does not apply to patients treated in recurrent setting.**

CA-125 KELIM™ is calculated with at least 3 CA-125 values measured within the first 100 days (**or less**) after chemotherapy start.

For scientific studies  $\geq 2$  patients, the website team should be contacted at [biomarkers.kinetics@univ-lyon1.fr](mailto:biomarkers.kinetics@univ-lyon1.fr)

I have read and I accept the [Terms of use](#)

Start CA-125 KELIM™ calculation by entering chemotherapy dates >

# 1/ Date de la chimiothérapie

Chemotherapy dates (yyyy-mm-dd) +

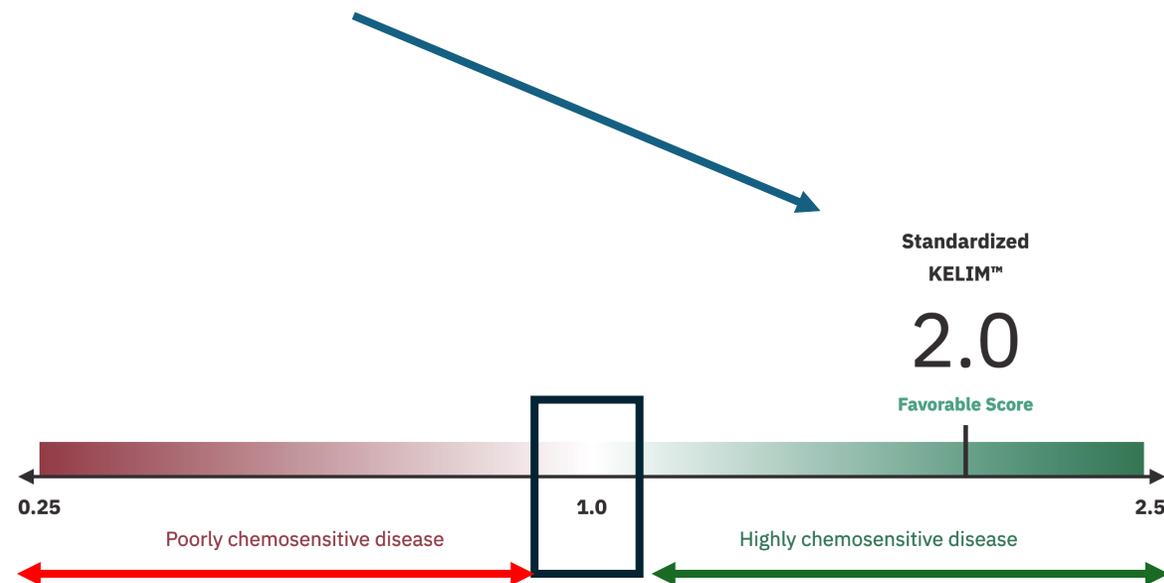
2024-09-10	🗑️
2024-10-01	🗑️
2024-10-22	🗑️

# 2/ Chiffres du CA125

Date Value +

2024-09-10	975	🗑️
2024-10-01	100	🗑️
2024-10-22	21	🗑️

# Valeur du KELIM



**Important:** Indirect analyses suggest that the median KELIM values may be slightly higher in **Asian patient populations**. For these Asian patients, the optimized cutoff for differentiating poorly and highly chemosensitive disease may be **slightly higher than 1.0**. Additional analyses are on-going to validate or not this assumption.

# Interprétation du KELIM

# 1/ Date de la chimiothérapie

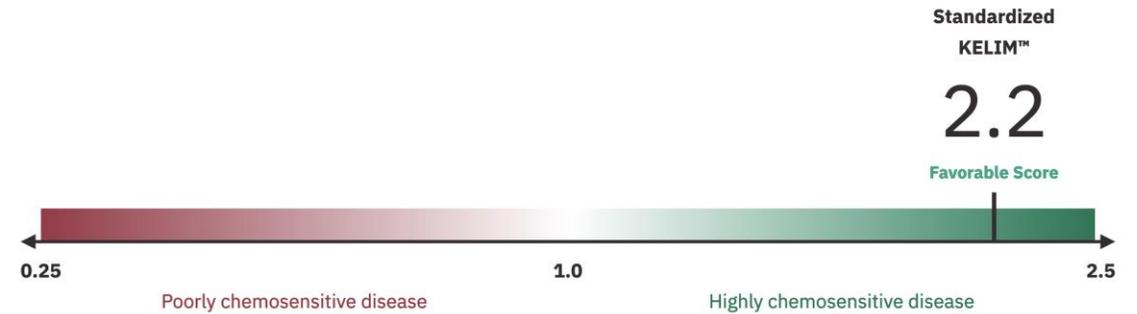
Calendar interface for chemotherapy dates. The calendar shows the month of November 2024, with the 12th highlighted. To the right, a list of chemotherapy dates is displayed:

- 2024-09-10
- 2024-10-01
- 2024-10-22

# 2/ Chiffres du CA125

Calendar interface for CA125 values. The calendar shows the month of September 2024, with the 10th and 28th highlighted. To the right, a list of CA125 values is displayed:

- 2024-09-10: 975
- 2024-09-28: 100
- 2024-10-18: 21



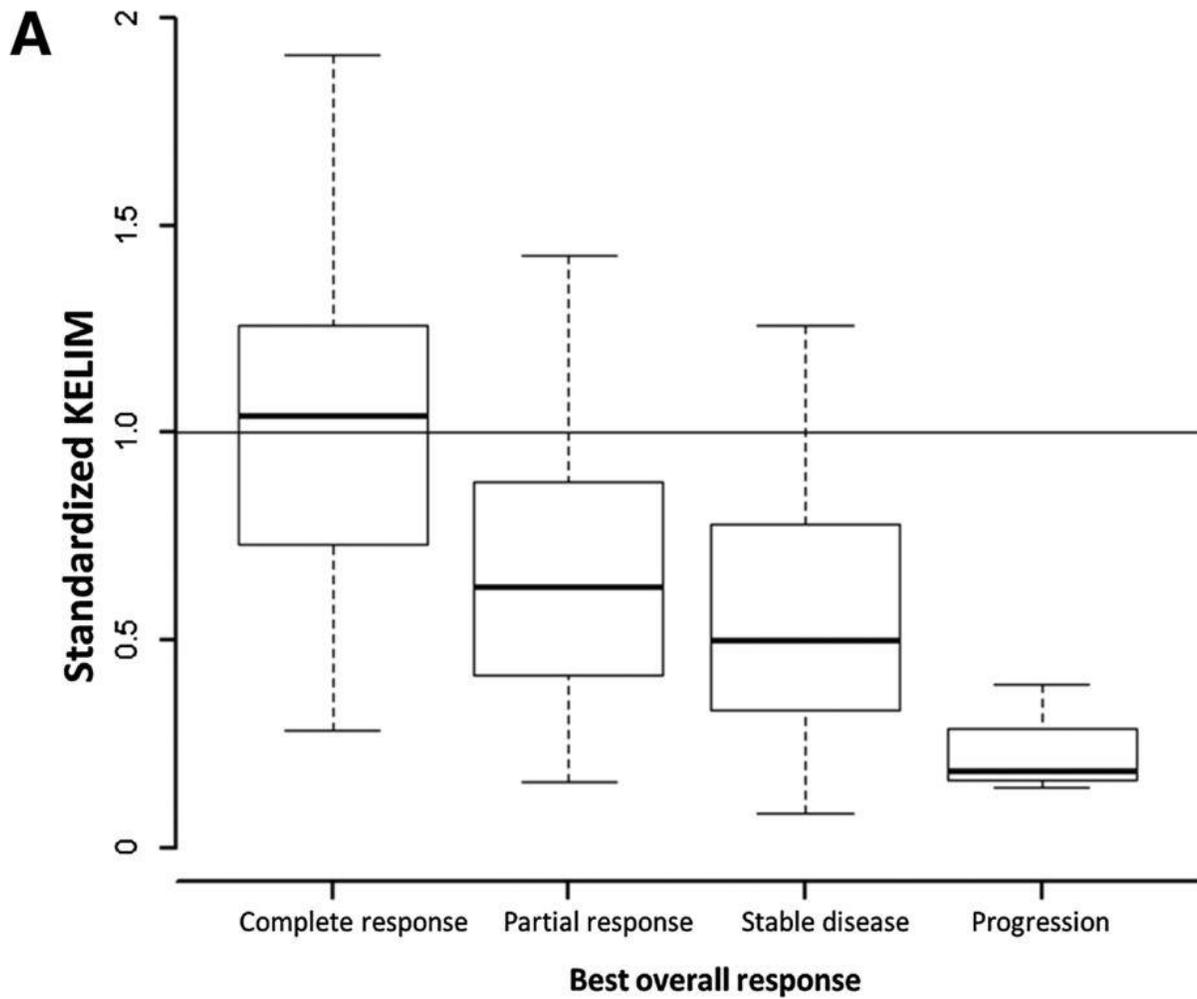
**Important:** Indirect analyses suggest that the median KELIM values may be slightly higher in **Asian patient populations**. For these Asian patients, the optimized cutoff for differentiating poorly and highly chemosensitive disease may be **slightly higher than 1.0**. Additional analyses are on-going to validate or not this assumption.

Variation à 2 jours

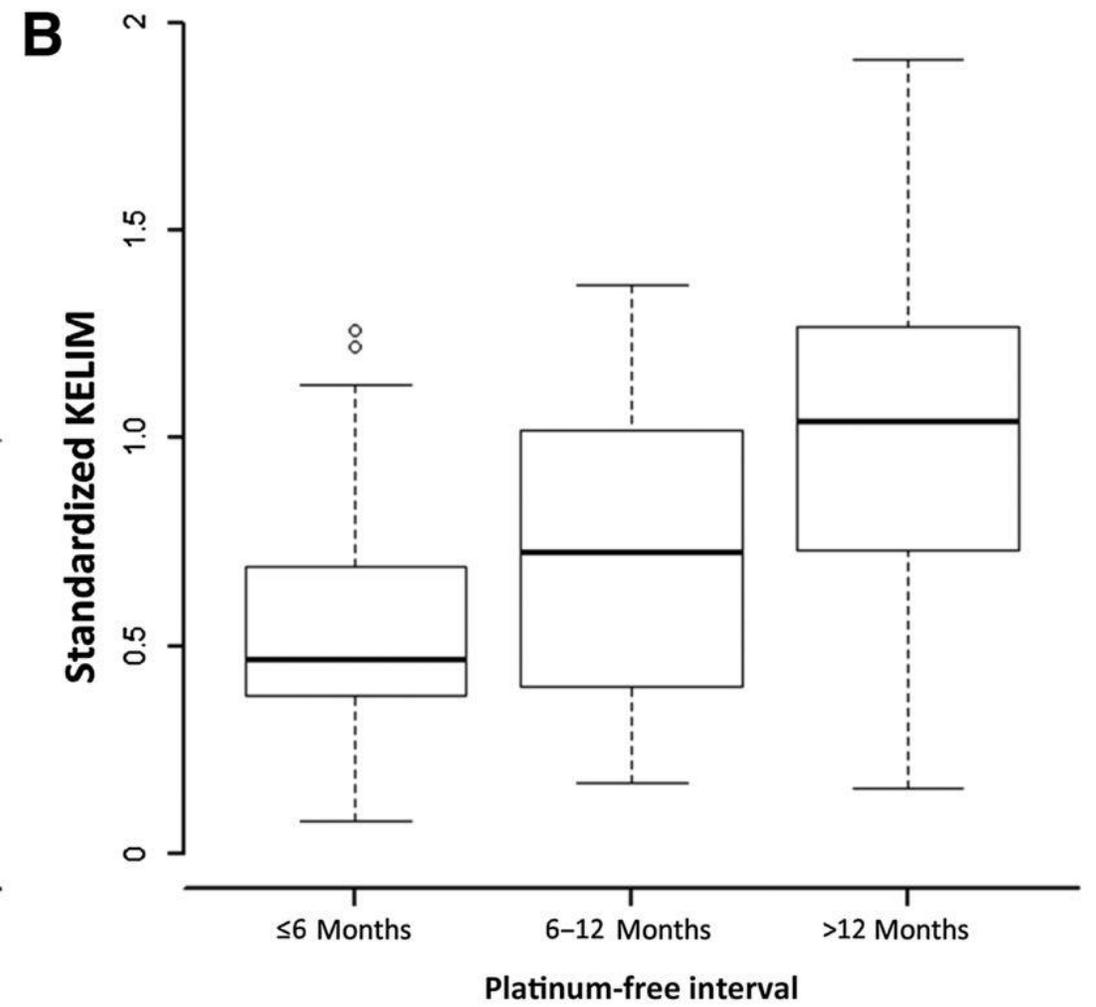
# KELIM : marqueur pronostique et prédictif

---

- Développé et validé sur les données de plus de 12 000 patientes enrôlées dans des essais randomisés, le Netherlands Cancer Registry, et la méta-analyse du Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg), la base de données BERENIS.
- Capacité de KELIM à prédire de manière reproductible :
  - (1) la probabilité d'une rechute ultérieure résistante au platine (probabilité plus élevée de rechute résistante au platine chez les patientes ayant un KELIM défavorable)
  - (2) la SSP et la SG
  - (3) la réponse radiologique pendant la chimiothérapie néo-adjuvante = évaluation de la chimio-sensibilité
- Valable en adjuvant ou néo-adjuvant



N	59	43	29	3
Std KELIM median	1.04	0.63	0.50	0.18



N	39	44	51
Std KELIM median	0.47	0.72	1.04

# Autres marqueurs de chimiosensibilité ?

- Imagerie ?
- Score PCI ?
- Statut BRCA/HRD ?
- Score CRS: chemotherapy response score ?

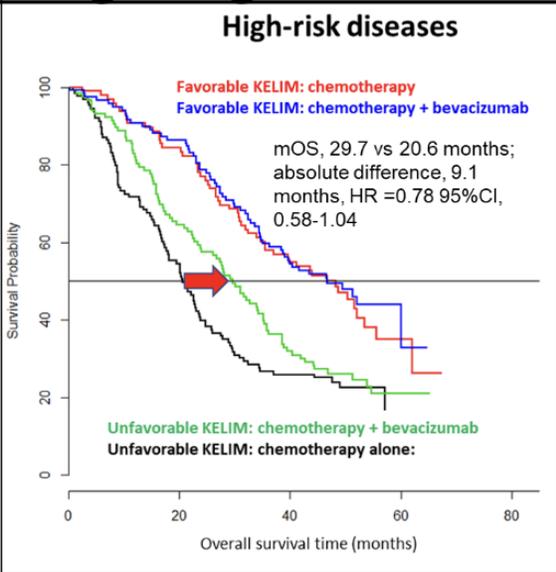
# KELIM score et le bénéfice du bévacizumab

---

- Un score KELIM défavorable = bénéfice du bevacizumab
- Les patients présentant une tumeur très chimiosensible = score KELIM favorable ( $\geq 1.0$ ) = aucun bénéfice du bevacizumab, qu'ils soient atteints d'une maladie à faible risque ou à haut risque.

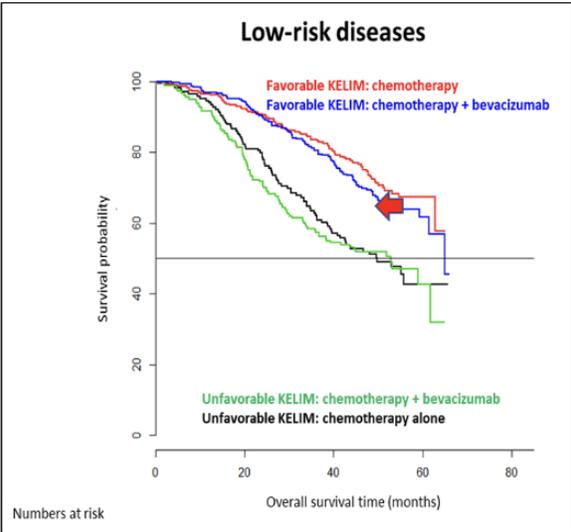
Etudes	Prospective/ retrospective	patients	Stade
<b>GOG-0218 trial</b>	retrospective study	1,662	first-line treatment of ovarian cancer
<b>ICON-7 trial</b>	post hoc analysis	1386	first-line treatment of ovarian cancer

Among patients with **high-risk diseases**, only those with **unfavorable KELIM** had OS benefit from bevacizumab



Initial study in ICON-7 phase III trial  
Colomban et al. JNCI CS 2020;4(3):pkaa026

Among patients with **low-risk diseases**, potentially lower OS with bevacizumab in patients with favorable **KELIM**

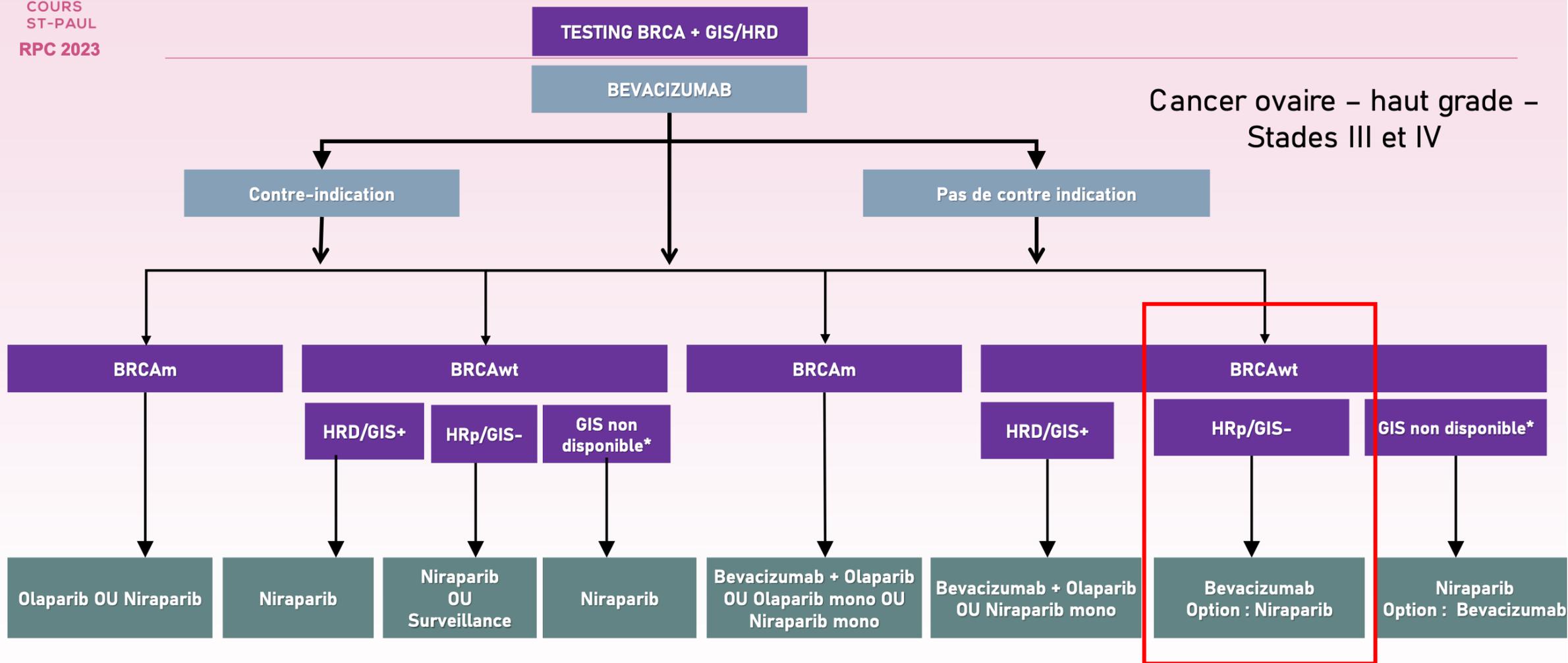


Initial study in ICON-7 phase III trial  
Colomban et al. JNCI CS 2020;4(3):pkaa026

ATTENTION les données concernent essentiellement les adjuvants car peu de chirurgie > C6 dans l'attente de CHRONO



# 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)  
BRCAwt : BRCA wild-type (sauvage, sans mutation pathogène germinale ou somatique)  
GIS : Genomic Instability Score



## Pour les patientes sans anomalie de la recombinaison homologue (HRp/GIS-)

### › **Éléments de décision en faveur du bevacizumab**

- › Pas de CI
- › Résidu tumoral post-chirurgie d'intervalle
- › Stade IV initial et chirurgie d'intervalle
- › **Réponse à la chimiothérapie médiocre** (jugement clinique, radiologique, faible diminution du CA 125 ou **KELIM défavorable (< 1)**)
- › Profil de toxicité (**toxicité hématologique importante de la CT**) et modalités de suivi adaptés à la patiente

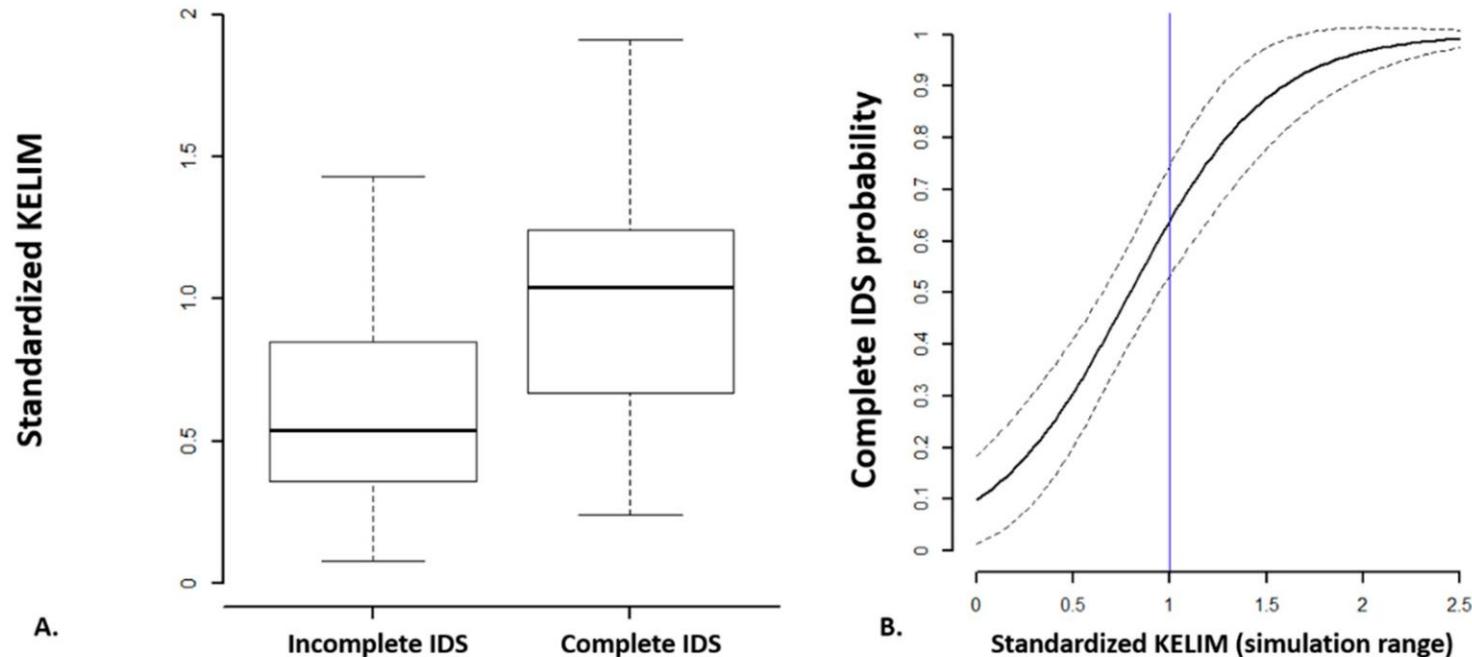
### › **Éléments de décision en faveur du niraparib**

- › CI au bevacizumab
- › Excellente réponse à la CT
  - › **Normalisation du CA125** ou **KELIM favorable (> 1)**
  - › Chimio-sensibilité (RC histologique ou CRS 3)
  - › CC-0 à la chirurgie d'intervalle **alors que patiente non opérable d'emblée du fait extension de la maladie**
- › Profil de toxicité et modalités de suivi adaptés à la patiente

# KELIM et faisabilité de la chirurgie cytoréductive

---

- Permettrait de prédire la possibilité d'obtenir une chirurgie d'intervalle complète
- Probabilité d'une IDS complète après une chimiothérapie néoadjuvante élevée si KELIM favorable.
- KELIM = facteur prédictif indépendant et majeur de la probabilité d'une chirurgie complète et de la survie.



# KELIM et faisabilité de la chirurgie cytoréductive

---

<b>Etudes</b>	<b>Prospective/ retrospective</b>	<b>patients</b>	<b>Stade</b>
ICON-8 trial	retrospective	1334	first-line treatment of ovarian cancer
<i>phase III VELIA/GOG-3005 study</i>	retrospective study	154	first-line treatment of ovarian cancer
phase II trial CHIVA	prospective study	134	first-line treatment of ovarian cancer
8 trials included in MAOV [16]	retrospective study	5884	first-line treatment of ovarian cancer
Database BERENIS,	retrospective	232	first-line treatment of ovarian cancer
electronic medical record systems	retrospective	133 in chine	first-line treatment of ovarian cancer

# RESULTS

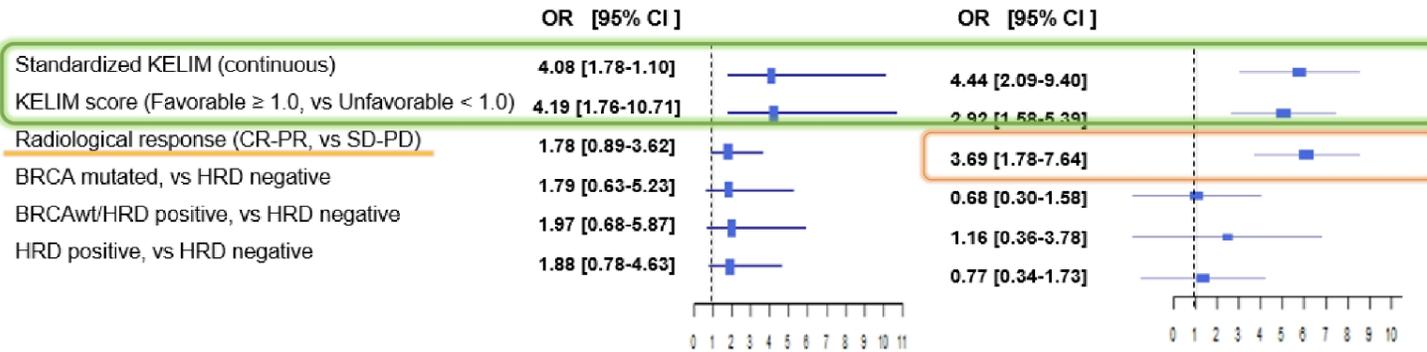
## Significant prognostic factors of

GINECO French dataset

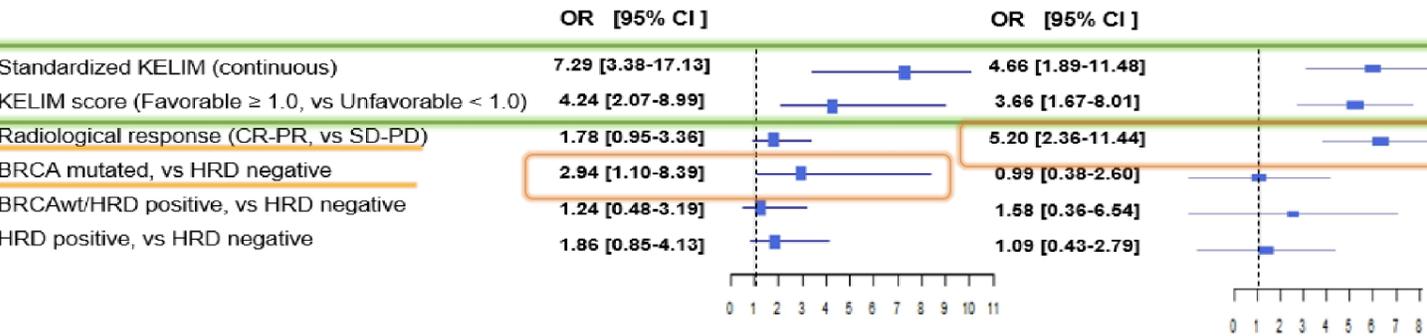
Gemelli Italian dataset



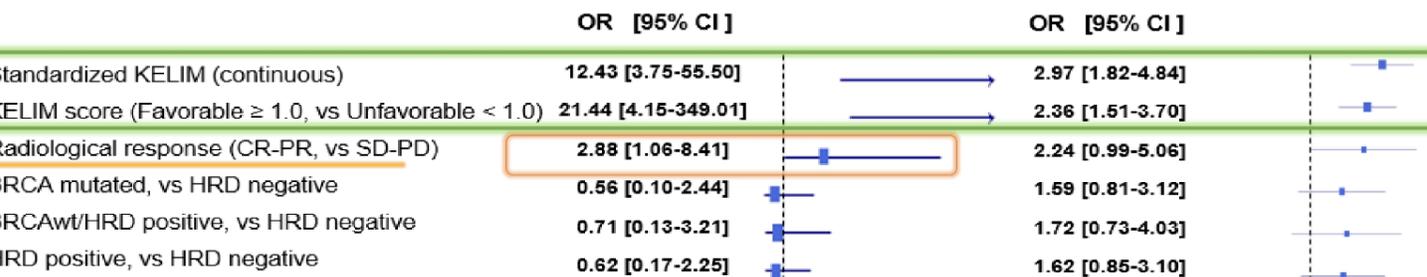
### 1) A LOW PERITONEAL CARCINOMATOSIS INDEX AT INTERVAL DEBULKING SURGERY



### 2) A COMPLETE INTERVAL DEBULKING SURGERY (CC0-R0)



### 3) A PATHOLOGICAL RESPONSE CRS3



Consistent significant prognostic factors between the 2 databases

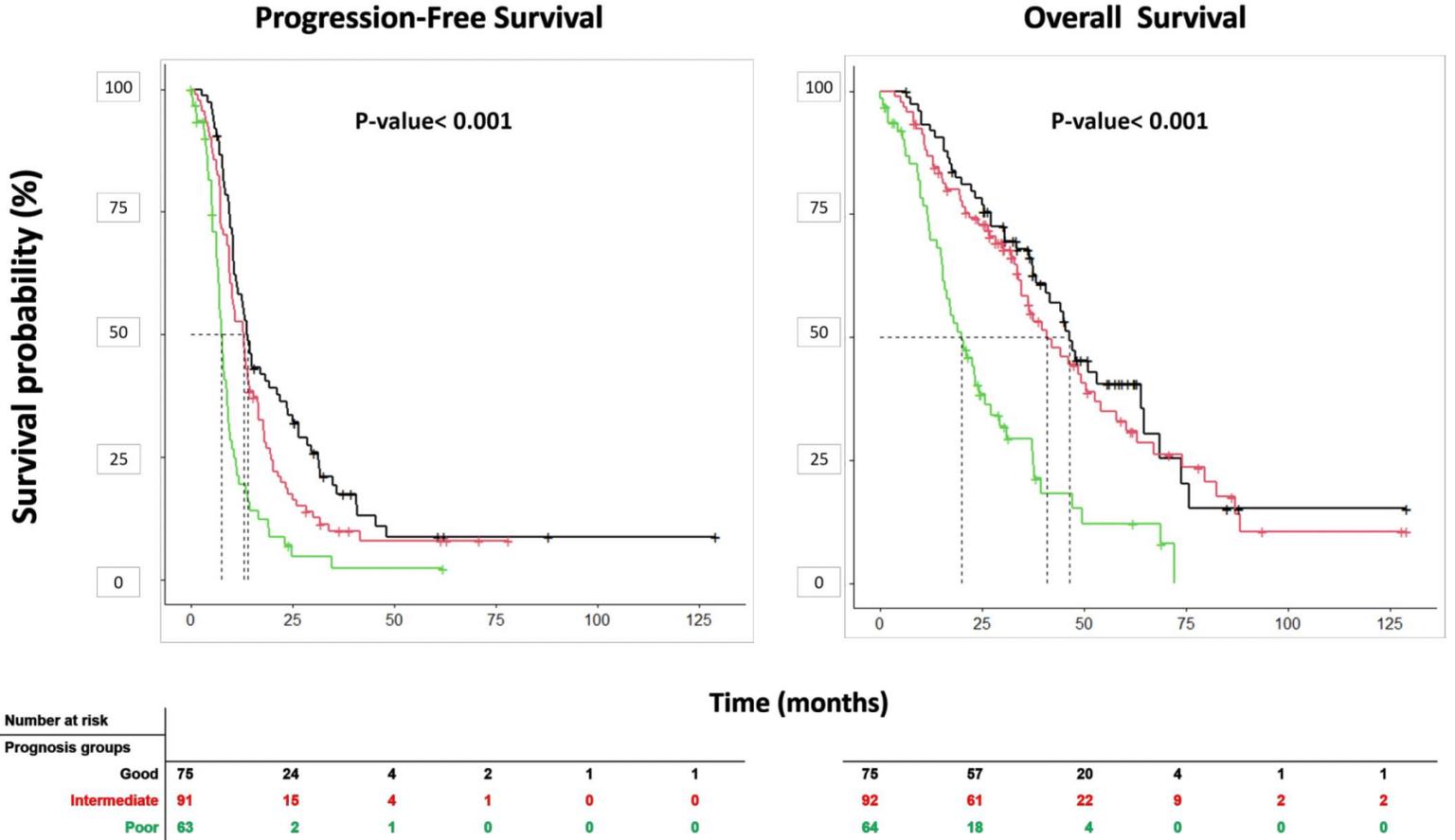
Inconsistent significant prognostic factors between the 2 databases

## What are the predictors of IDS success after neo-adjuvant chemotherapy?

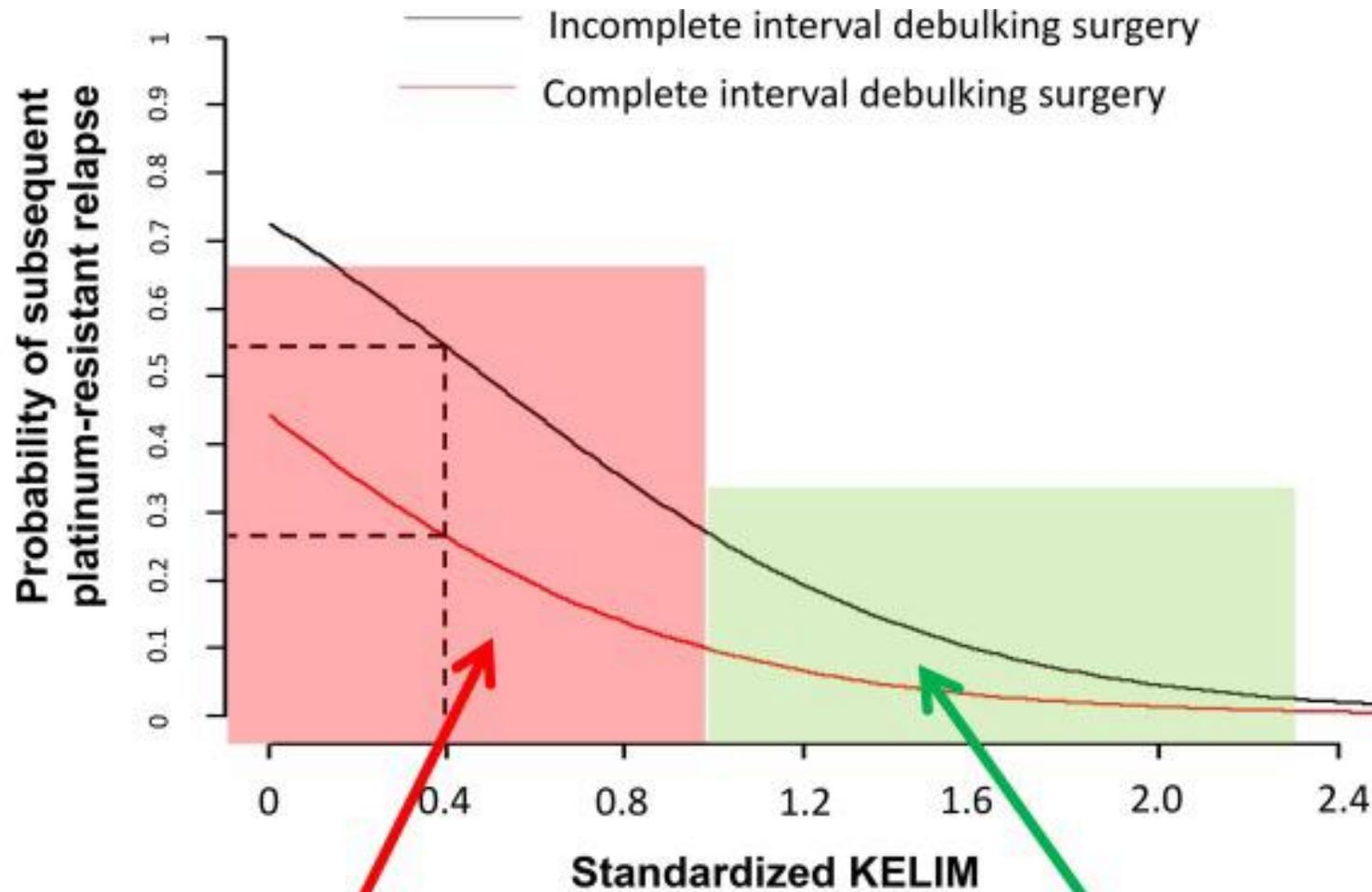
- The tumor primary chemosensitivity (assessed by CA-125 KELIM™) = the only consistent predictor of IDS success after NACT
- The prognostic value of the best radiological response is inconsistent
- The BRCA/HRD status is not a predictor of IDS success

# KELIM, chirurgie cytoréductrice et récidive

- (1) bonne si KELIM favorable ET chirurgie complète
- (2) intermédiaire si KELIM défavorable ou chirurgie incomplète
- (3) mauvaise si KELIM défavorable ET chirurgie incomplète.



**Marqueur du succès du traitement = chimio-sensibilité de la tumeur évaluée par un KELIM favorable + la complétude de la chirurgie d'intervalles**



**La chirurgie complète est d'autant plus importante en cas de KELIM Défavorable car cela traduit une chimio-résistance**

The prognosis of patients with unfavorable low KELIM is largely impacted by the completeness of the surgery

The prognosis of patients with favorable high KELIM is less impacted by the completeness of the surgery

# KELIM and BRCA status

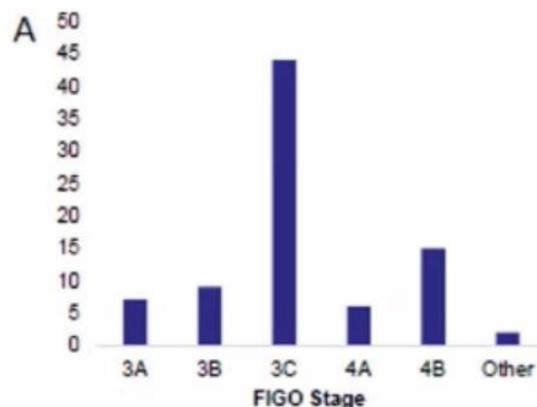
---

Etudes	Prospective/ retrospective	patients	Stade
phase III VELIA/GOG-3005 study	retrospective study	854	first-line treatment ovarian cancer
	Reviews		

- Statut BRCA était disponible chez 32 % des patients.
- Significativement associé à la probabilité d'une mutation BRCA → probablement le reflet d'une plus grande chimio-sensibilité chez ces patientes **MAIS PAS DE LIEN CLAIR**
- 74% de la population mutée BRCA de l'étude VELIA + KELIM défavorable = bénéfice réduit du veliparib, avec une PFS <18 mois

# KELIM et efficacité des PARPi

N= 83 patients treated with niraparib in first-line setting in British Columbia



**B**

Timing of Surgery	Patients
Primary Surgery	20
Interval Debulking Surgery	56
No Surgery	7

→ Bonne corrélation KELIM et bénéfique du PARPi

## KELIM Score:

- PFS was significantly better in patients with KELIM score  $\geq 1$  compared to patients with KELIM score  $< 1$ ; median PFS of 455 days (15 months) vs. 238 days (7.8 months);  $P=0.04$ .

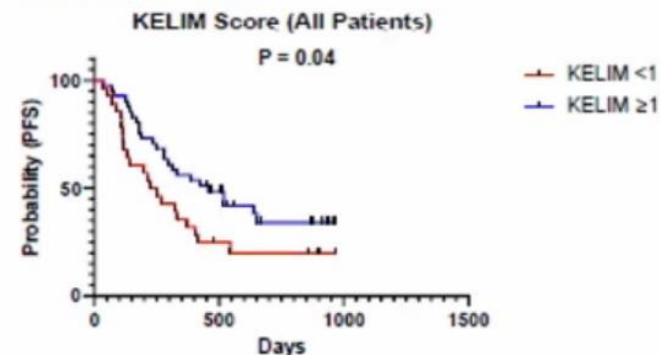


Figure 2: PFS based on data for all patients with calculable KELIM score (n=69).

## KELIM Score (Neoadjuvant Chemotherapy):

- Patients who received neoadjuvant chemotherapy with KELIM scores  $\geq 1$  had a trend to longer median PFS compared to those with KELIM  $< 1$ ; 455 days (15 months) vs. 232 days (7.6 months);  $p=0.03$ .

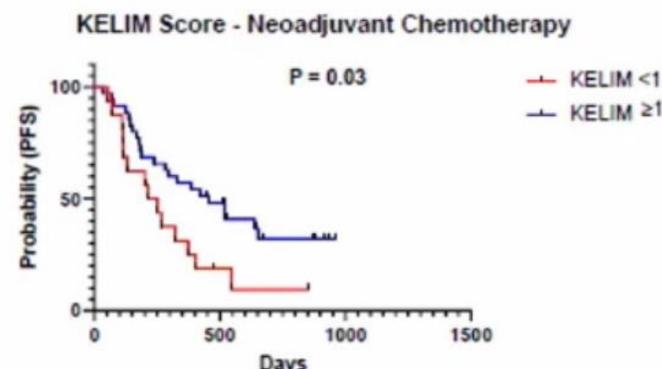


Figure 3: PFS data for patients with calculable KELIM scores who received neoadjuvant chemotherapy (n=51).

# KELIM and BRCA status

---

- 743 patients
- Analyse rétrospective
- CT néo-adjuvant puis chirurgie

(1) un groupe de pronostic défavorable avec à la fois **BRCAwt ET KELIM défavorable** (SSP = 12,0 mois)

(2) un groupe de pronostic intermédiaire avec soit **BRCAm et KELIM défavorable**, soit **BRCAwt et KELIM favorable**

(3) un groupe de pronostic favorable avec **BRCAm ET KELIM favorable** (SSP = 28,8 mois).

→ **On ne peut pas se passer de la consultation d'oncogénétique**

# Results of a National French Survey on use of KELIM model for management of patients with advanced stage epithelial ovarian cancer (SFOG Campus) (Dr BELLO ROUFAI, Pr DELUCHE, Pr YOU)

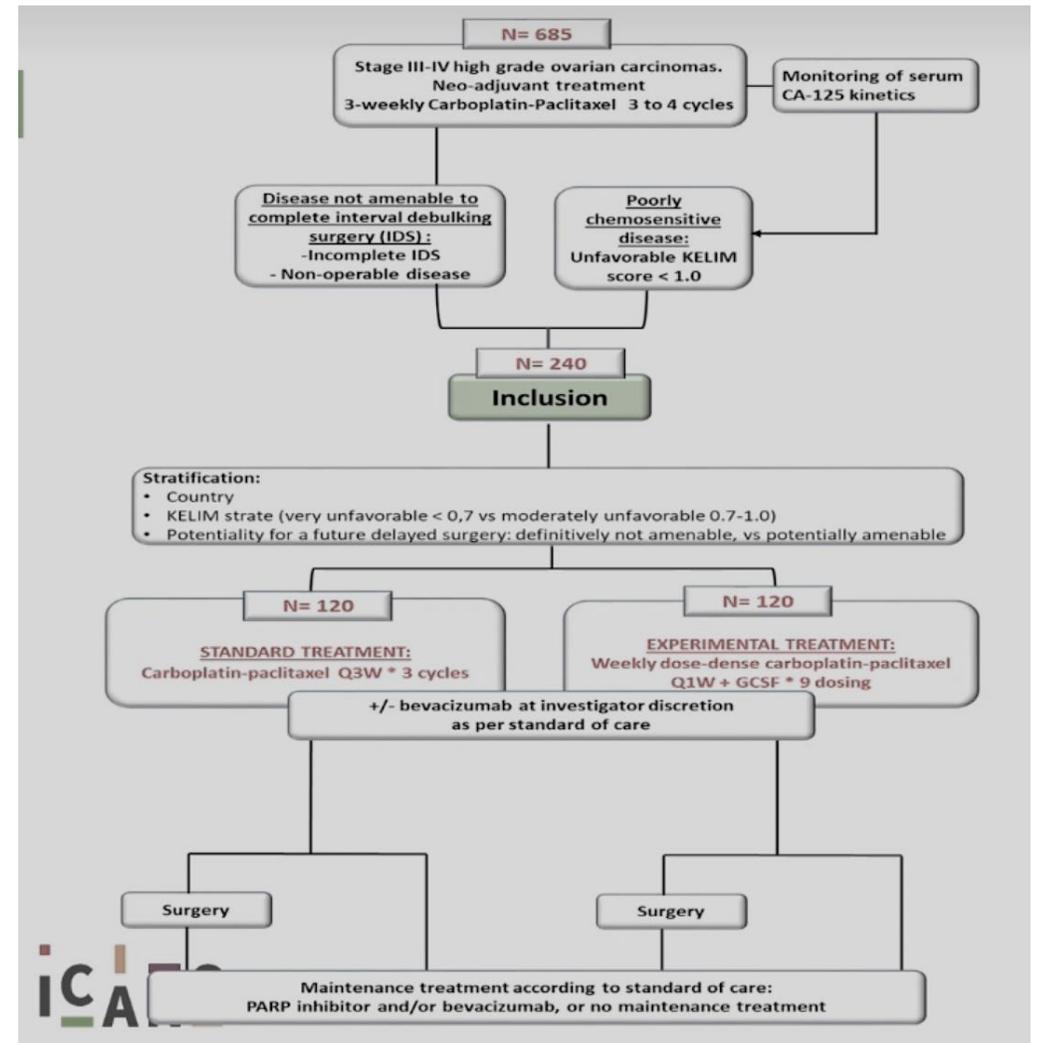
Parameters	Participants (n = 52)	
	n	%
<b>Use of the KELIM score, n (%)</b>		
Yes	30	58
No	22	42
<b>Conditions of use of the KELIM score, n (%)</b>		
<b>Participants (n = 30)</b>		
Use of KELIM has changed practices	11	21
Neoadjuvant use	30	58
Adjuvant use	11	21
<b>Impact of KELIM on your treatment decisions, n (%)</b>		
<b>Participants (n = 40)</b>		
Minimal	14	35
Moderate	21	53
Major	5	13
<b>Regular use of the KELIM score to guide your decisions on maintenance strategies, n (%)*</b>		
<b>Participants (n = 52)</b>		
Yes	21	41
No	30	59
<b>Conditions of use of the KELIM score, n (%)</b>		
<b>Participants (n = 28)</b>		
The Kelim is a chemosensitivity score	22	79
The KELIM is used to identify patients with low chemosensitivity who would benefit from the addition of bevacizumab	23	82
KELIM guides the maintenance strategy only in cases of wild-type BRCA status, HRP or unknown HR status	9	32
KELIM identifies HRD/BRCAm patients who will not benefit from PARP inhibitors	4	14
KELIM can be used to distinguish BRCAm patients who will benefit from maintenance with olaparib alone	10	36
If bevacizumab is contraindicated, the KELIM can be used to distinguish between HRP/unknown HR status patients who will benefit from monitoring (if unfavourable KELIM) or niraparib (favourable KELIM).	4	14
<b>Use of the KELIM score to guide recourse to interval cytoreduction surgery, n (%)</b>		
<b>Participants (n = 51)</b>		
Yes	19	37
No	31	61
<b>Conditions of use of the KELIM score, n (%)</b>		
<b>Participants (n = 20)</b>		
An unfavorable KELIM has an impact on the timing of cytoreduction surgery if technically feasible: after 6 cycles rather than 3 to allow less aggressive surgery.	9	45
An unfavorable KELIM has an impact on the timing of cytoreduction surgery if technically feasible: from 3 cycles, with potentially more aggressive surgery given the low probability of less invasive surgery at 6 cycles.	10	50



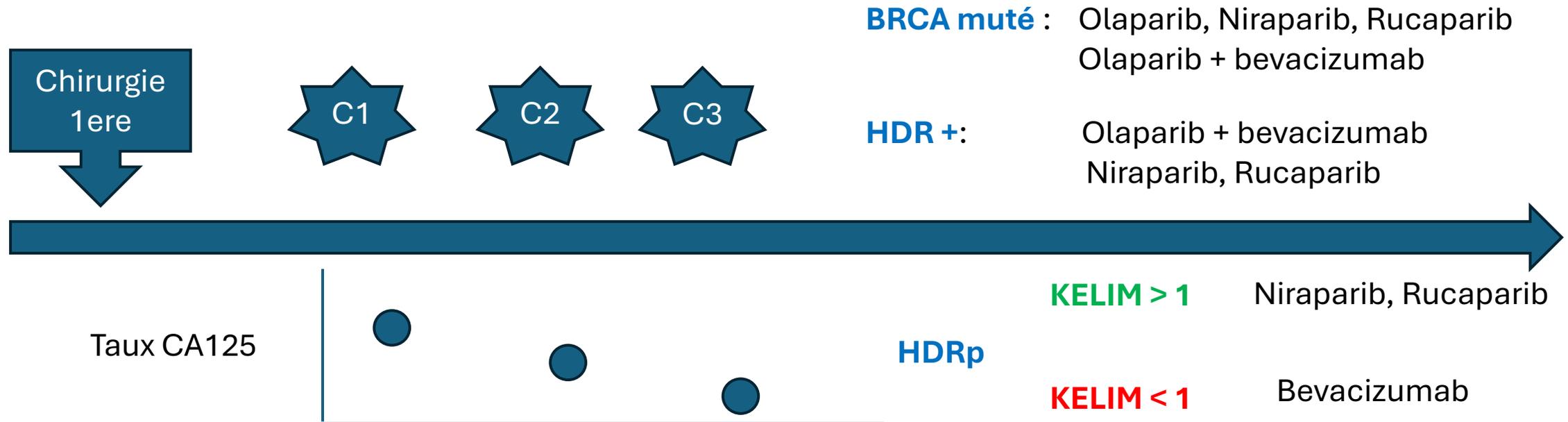
# Etudes futures

European SALVOVAR trial : Utility of Adjusting Chemotherapy Dose & Dosing Schedule With the SALVage Weekly Dose-dense Regimen in Patients With Poor Prognostic OVARian Cancers Based on the Tumor Unfavorable Primary Chemosensitivity and Incomplete Debulking Surgery NCT06476184

NIRVANA-1 : Niraparib With beVAcizumab After Complete cytoreductionN in Patients With ovArian Cancer NCT05183984

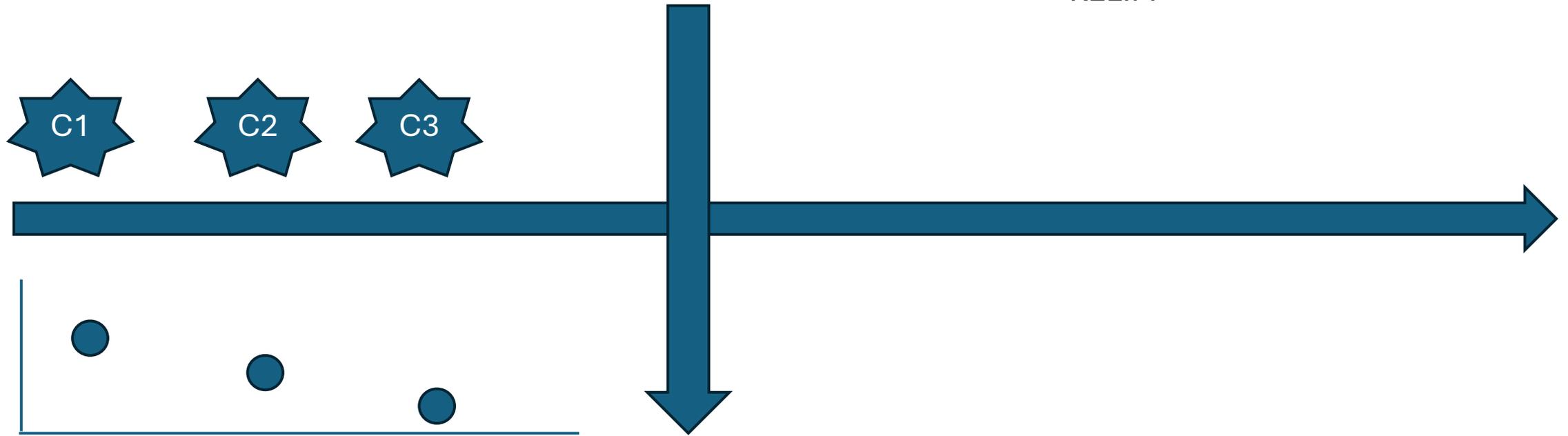


# EN PRATIQUE



# EN PRATIQUE

Attention. Peu de données sur les chirs d'intervalle ou > C6 avec le KELIM



RCP

KELIM  
TEP  
Coelio

La chirurgie complète est d'autant plus importante en cas de KELIM Défavorable car cela traduit une chimio-résistance

Taux  
CA125

# EN PRATIQUE

Attention. Peu de données sur les chirs d'intervalle ou > C6 avec le KELIM

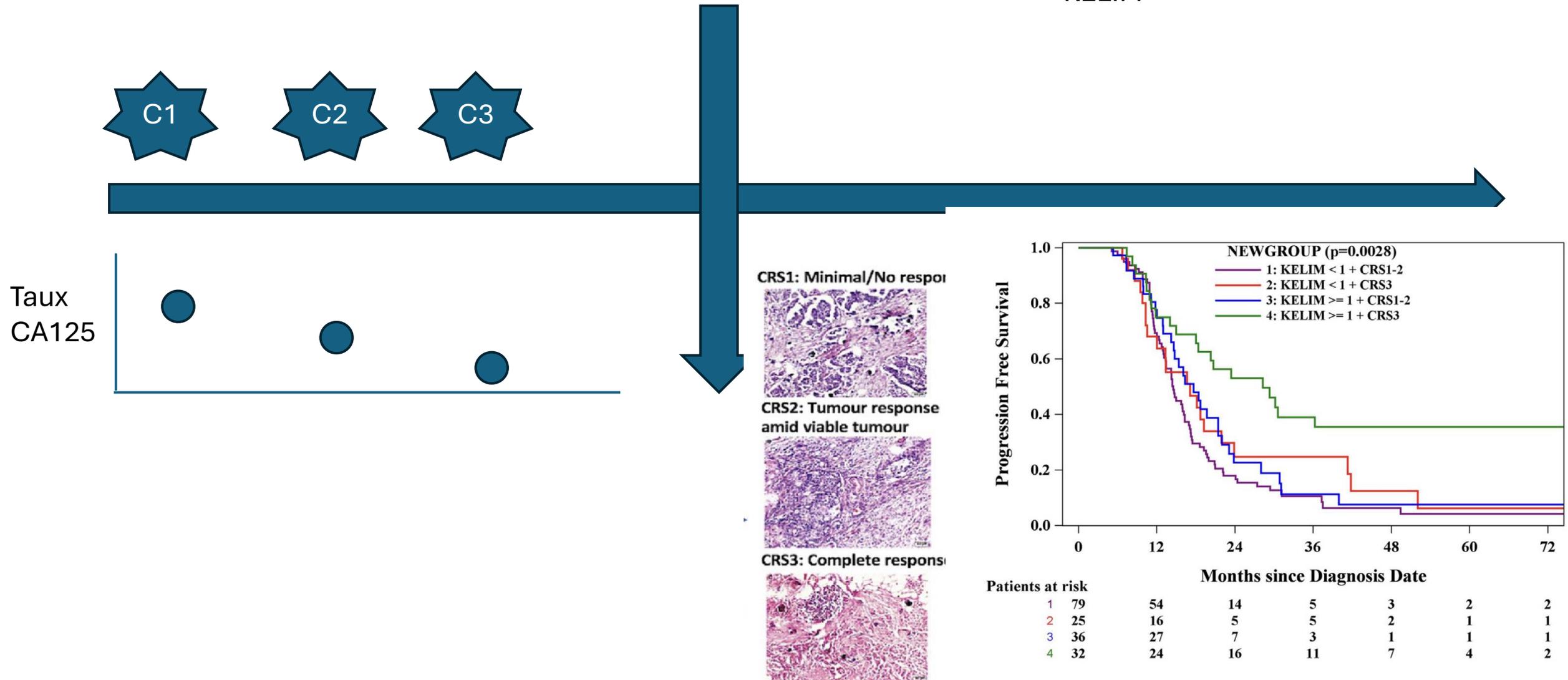


Fig. 2. Progression free survival stratified by KELIM group and chemo-response score.

# EN PRATIQUE

