

Cancers gynécologiques

Gynaecological cancers

T. de la Motte Rouge¹, T. Petit², J.Y. Pierga³



T. de la Motte Rouge

Comme l'année dernière, aucune étude de phase III concernant de nouveaux médicaments n'a été présentée. Une place relativement importante a été donnée à des études chirurgicales.

de survie globale (SG) n'a été relevée. Sur le plan de la toxicité, il n'y avait aucun signe particulier pour cette population qui avait déjà reçu du bévécizumab. Maintenir la pression antiangiogénique pourrait donc avoir du sens pour retarder l'évolution du cancer. Le bénéfice est-il cependant suffisant pour appliquer ce traitement chez toutes les patientes ?

Cancers de l'ovaire

Essais cliniques

◆ Antiangiogéniques

Étude MITO16 (bévacizumab)

[Pignata S et al., abstr. 5506]

MITO16 est une étude internationale de phase III. C'est la première qui évalue l'intérêt de réutiliser le bévécizumab chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute qui en ont déjà reçu lors de la première ligne. En tout, 405 patientes ont été incluses et randomisées entre une chimiothérapie à base de sels de platine avec ou sans bévécizumab. Une amélioration significative de 3 mois de la survie sans progression (SSP), critère principal, est notée avec le bévécizumab : 11,8 versus 8,8 mois (HR = 0,51; IC₉₅ : 0,41-0,65; p < 0,001) [figure 1]. Aucune différence en termes

Quelles patientes bénéficient le plus du bévécizumab en première ligne ? (Burger RA et al., abstr. 5517; Kommoss S et al., abstr. 5520)

Les résultats finaux matures de l'étude de phase III GOG 218, qui a évalué le bévécizumab en première ligne, ont été présentés. Cette étude est positive pour la SSP (critère principal), mais pas pour la SG. De ce fait, le bévécizumab n'avait pas reçu d'AMM en première ligne aux États-Unis. En revanche, ces résultats, combinés avec ceux de l'étude européenne de phase III ICON7, avaient permis d'obtenir l'AMM pour le bévécizumab en première ligne en Europe, au vu de l'amélioration de la SSP et de la SG dans le sous-groupe des patientes à haut risque (stade III en résection incomplète, stade IV). L'actualisation des données de survie de l'étude GOG 218 montre un bénéfice en SG pour les cas de stade IV (de plus mauvais pronostic), avec une médiane à 42,8 mois chez les patientes recevant le bévécizumab, contre seulement 32,6 mois pour le groupe contrôle (analyse exploratoire). Cela confirme les résultats d'ICON7 pour ce groupe de plus mauvais pronostic.

Une autre étude s'est intéressée à l'effet du bévécizumab chez les patientes allemandes de l'étude ICON7, selon les sous-types génomiques du TCGA. Un avantage significatif en SG pour le sous-groupe "prolifératif" (environ 25 % des patientes) est noté, avec une amélioration de 17,2 mois de la SG sous bévécizumab (52,43 versus 35,27 mois; HR = 0,54; IC₉₅ : 0,3-0,9; p = 0,021). Le bévécizumab ne modifie pas la survie dans les 3 autres sous-groupes.

Ces résultats montrent l'intérêt d'utiliser le bévécizumab en première ligne, au vu du bénéfice important observé chez certaines patientes. Pour les cas de stade IV d'emblée, il devrait être systématiquement proposé. Pour les autres patientes, espérons que

¹ Département d'oncologie médicale, centre Eugène-Marquis, Rennes.

² Département d'oncologie médicale, institut Curie, Paris.

³ Département d'oncologie médicale, centre Paul-Strauss, Strasbourg.

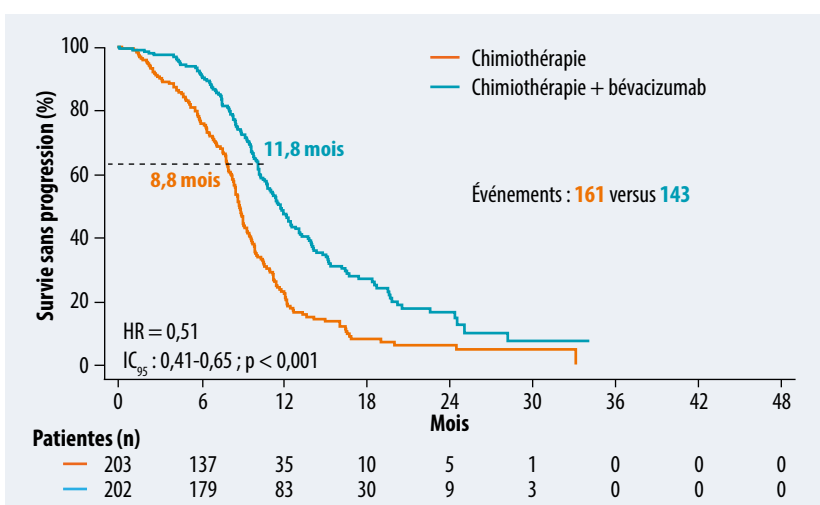


Figure 1. Étude MITO16B : survie sans progression (méthode d'estimation de Kaplan-Meier) [d'après Pignata S et al., abstr. 5506, actualisé].

Points forts⁺⁺

- » Cancers de l'ovaire :
 - l'immunothérapie présente un taux de réponses décevant chez des patientes non sélectionnées ;
 - la reprise du bévacizumab est efficace chez des patientes en rechute sensibles au platine et ayant reçu du bévacizumab lors du traitement initial ;
 - l'association inhibiteur de PARP + anti-PD-1 semble active.
- » Cancers du col : la chirurgie mini-invasive est délétère pour les tumeurs IB1 de plus de 2 cm.
- » Cancers de l'endomètre : l'association inhibiteur de mTORC1/2 + inhibiteur de PARP s'accompagne d'un taux de réponses élevé.

Mots-clés

Inhibiteurs de PARP
Immunothérapie
BRCA

l'analyse des groupes selon le TCGA soit confirmée sur une série indépendante, ce qui nous aiderait à mieux sélectionner les patientes.

◆ Immunothérapie

Étude KEYNOTE-100 (pembrolizumab)

[Matulonis UA et al., abstr. 5511]

C'est à ce jour la plus importante série de cancers de l'ovaire traités par immunothérapie. En tout, 376 patientes ont été incluses dans 2 cohortes : patientes en rechute 3 à 12 mois après un traitement par sels de platine, ayant reçu 1 à 3 lignes préalables (cohorte A ; n = 285) et patientes en rechute au moins 3 mois après chimiothérapie, ayant reçu 4 à 6 lignes préalables (cohorte B ; n = 91). Le taux de réponses selon RECIST 1.1 (critère prin-

cipal) est de 8 %, et 36,7 % des patientes ont vu leurs lésions tumorales diminuer. La médiane de SSP est de 2,1 mois. Les résultats ont également été analysés en fonction d'un score d'expression (CPS) de PD-L1 : CPS < 1, CPS ≥ 1, CPS ≥ 10. La plupart des patientes (74 %) ont une expression de PD-L1 (CPS ≥ 1), forte (CPS ≥ 10) dans 21 % des cas. Le taux de réponses varie en fonction du score CPS, et atteint 17 % (dont la moitié de réponses complètes) pour les patientes de CPS ≥ 10 (figure 2). Sur le plan de la toxicité, pas de nouveau signal. Il faut noter 2 décès reliés au traitement (syndrome de Stevens-Johnson, hypoaldostéronisme). L'approche anti-PD-1 sans sélection préalable des patientes sur un biomarqueur ou en monothérapie apporte donc un bénéfice limité pour les patientes.

Highlights

- » Ovarian cancers:
 - response rate to immunotherapy in unselected patients is low;
 - bevacizumab shows efficacy in platinum-sensitive relapsed patients already treated with bevacizumab during initial first-line treatment;
 - combination of PARP inhibitor and anti-PD-1 seems active.
- » Cervical cancer: minimally invasive surgery has a deleterious effect on survival in tumors larger than 2 cm.
- » Endometrial cancers: combination of mTORC1/2 inhibitor and PARP inhibitor yields a high response rate.

Keywords

PARP inhibitors
Immunotherapy
BRCA

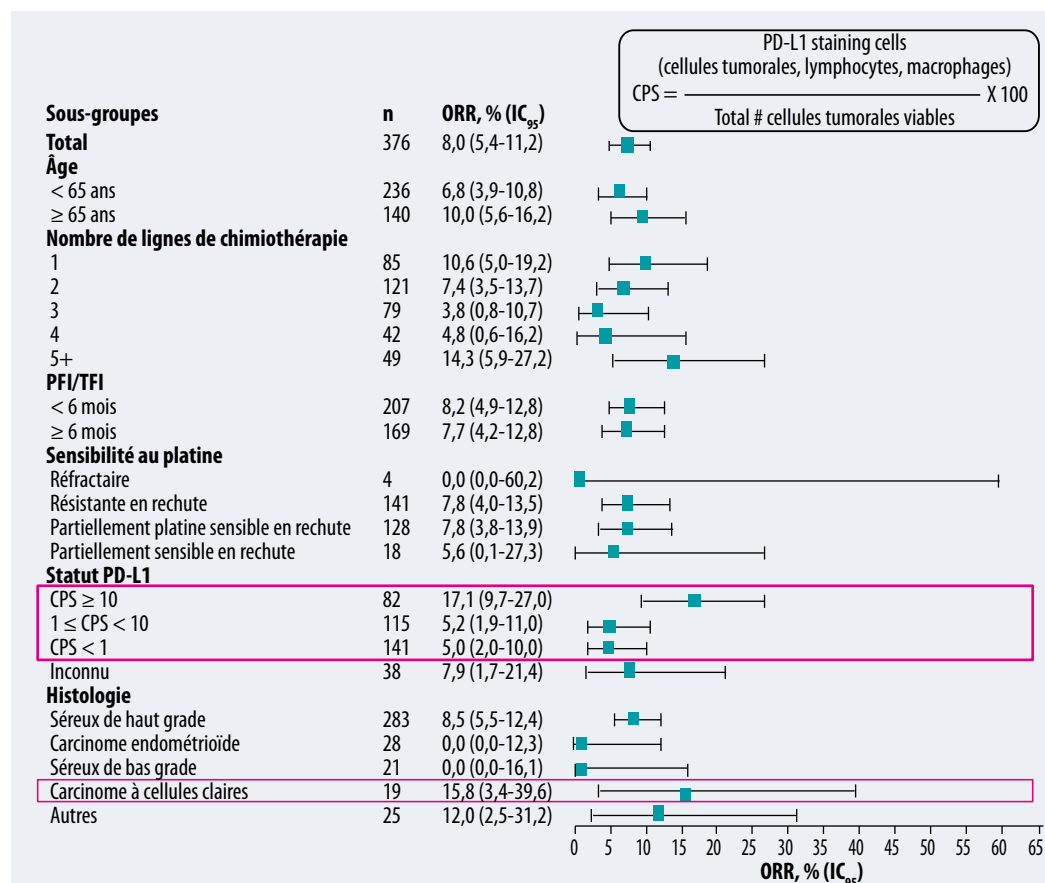


Figure 2. Étude KEYNOTE-100 : taux de réponse par sous-groupes (d'après Matulonis UA et al., abstr. 5511, actualisé).

◆ **Inhibiteurs de PARP**

Étude TOPACIO (niraparib + pembrolizumab)

[Konstantinopoulos PA et al., abstr. 106]

Les résultats de la cohorte des cancers de l'ovaire résistants aux sels de platine de l'étude de phase I/II TOPACIO, qui a évalué l'association niraparib (200 mg/j) + pembrolizumab (200 mg/3 sem.), ont été présentés. En tout, 62 patientes ont été incluses : la majorité (77 %) ne présentaient pas de mutation de BRCA, 52 % n'avaient pas de déficit de la réparation par recombinaison homologue (HRD-), et 57 % étaient PD-L1+. Le taux de réponses (critère principal) est de 25 %. Ce taux est similaire quel que soit le statut de BRCA ou HRD, et il est de 24 % chez les patientes réfractaires aux sels de platine. La durée médiane de réponse était de 9,3 mois. Concernant la toxicité, aucun événement inhabituel n'a été noté ; la toxicité hématologique était moins importante, en raison de la dose réduite de niraparib (200 mg). Il existe donc peut-être une synergie entre l'immunothérapie et les inhibiteurs de PARP ; mais l'absence de bras comparateur ne permet pas de l'affirmer.

◆ **Chirurgie**

Étude JCOG0 602 (Onda T et al., abstr. 5500)

Un essai japonais de phase III comparant la chimiothérapie néo-adjuvante à la chirurgie première suivie d'une chimiothérapie a été présenté. Deux essais de phase III (EORTC 55 971, CHORUS) déjà publiés n'avaient pas relevé de non-infériorité de l'approche néo-adjuvante. Ici, l'essai japonais n'a pas permis de démontrer la non-infériorité de la chimiothérapie néo-adjuvante. Un effectif limité et plus de tumeurs

à cellules claires (chimiorésistantes) dans le bras chirurgie première pourraient être responsables de ces résultats. L'étude TRUST, menée actuellement par le groupe de l'AGO, devrait permettre, espérons-le, de répondre définitivement à cette question, qui nous occupe depuis maintenant 20 ans.

Chirurgie à la rechute (Coleman RL et al., abstr. 5501)

Cette étude a été menée en parallèle de l'étude GOG 213, qui évaluait la place du bévacizumab chez les patientes en rechute, sensibles aux sels de platine et traitées par carboplatine + paclitaxel. Il faut se rappeler que l'étude GOG 213 avait montré un avantage à la limite de la significativité statistique en SG avec le bévacizumab. Initialement, les auteurs avaient prévu d'étudier également la place de la chirurgie à la rechute, et 107 patientes avaient été randomisées entre chirurgie suivie d'un traitement médical, d'une part, et traitement médical seul, d'autre part. Un amendement avait ensuite été proposé afin de disposer de la puissance nécessaire pour répondre à la question de la chirurgie à la rechute. Au total, 485 patientes ont été incluses. Il faut noter que les critères d'éligibilité à la chirurgie étaient assez flous. Seules 64 % des patientes opérées ont eu une chirurgie R0. Il n'y a pas de différence de SG (critère principal) ni de SSP entre le groupe chirurgie suivie de chimiothérapie et celui traité par chimiothérapie seule. Une analyse exploratoire montre cependant un avantage en SSP pour les patientes R0 par rapport à celles ayant un résidu postopératoire ou celles n'ayant pas été opérées (figure 3). Ces résultats confirment partiellement ceux de l'étude

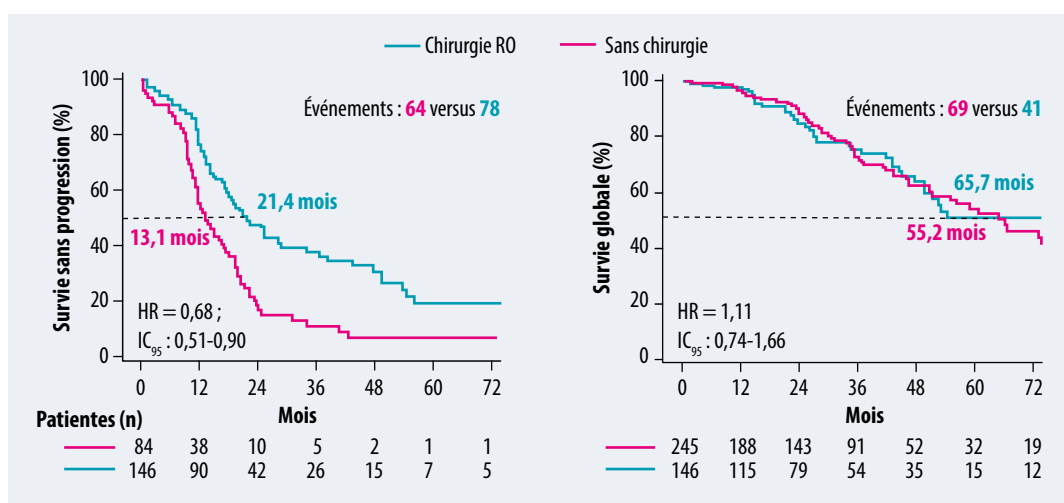


Figure 3. Étude de phase III randomisée évaluant une chirurgie secondaire suivie d'une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab dans le cancer de l'ovaire platinosensible en récurrence : survie sans progression et survie globale (d'après Coleman RL et al., abstr. 5501, actualisé).

DESKTOP 3 (1). Présentés l'an dernier au congrès américain en oncologie clinique, ils avaient montré un avantage substantiel sur la SSP d'environ 6 mois pour des patientes soigneusement sélectionnées selon les critères AGO (absence d'ascite, chirurgie initiale R0, rechute > 6 mois, PS = 0), lesquels semblent indispensables pour obtenir le bénéfice maximal de la chirurgie à la rechute.

Compréhension de la biologie tumorale

◆ Association des anomalies de la réparation de l'ADN et d'un taux de mutations tumorales (Tian W et al., abstr. 5512)

Ce travail chinois a évalué la corrélation entre charge mutationnelle et anomalies dans les voies de la réparation de l'ADN dans les cancers de l'ovaire, en partant de la cohorte du TCGA (n = 434), avec une validation sur une cohorte de 92 patientes chinoises. L'altération de la réparation de l'ADN était définie par une anomalie génétique d'au moins 1 gène sur les 21 retenus comme étant impliqués dans différentes voies de la réparation (HRR, NHEJ, BER, etc.). Le nombre total de mutations somatiques non synonymes dans la région codante définissait la charge mutationnelle tumorale. Des altérations de la réparation ont été retrouvées dans presque 30 % des cas. Ces anomalies sont significativement associées à une charge mutationnelle élevée. Ces données pourraient justifier l'utilisation de l'immunothérapie chez des patientes présentant une anomalie de la réparation, la charge mutationnelle étant probablement un facteur prédictif de la réponse à l'immunothérapie.

Tumeurs rares

Léiomyosarcomes utérins

(Hensley ML et al., abstr. 5505)

L'essai du GOG 277 avait pour objectif de démontrer l'efficacité d'un traitement adjuvant par docétaxel + gemcitabine suivi de doxorubicine par rapport à l'absence de traitement, chez des patientes atteintes d'un léiomyosarcome utérin. L'essai a été fermé prématurément après l'inclusion de 38 patientes sur les 216 prévues, en raison d'un rythme d'inclusion trop faible. La SG est moins bonne dans le bras chimiothérapie, avec un excès de rechutes locales, bien qu'il y ait moins de rechutes métastatiques. En France, les données sur lesquelles nous nous basons pour

décider d'un traitement adjuvant sont celles de l'essai SARCGYN (2), qui avait également été arrêté pour défaut d'inclusion après la randomisation de 81 patientes entre chimiothérapie (API [adriamycine + cisplatine + ifosfamide] × 4) suivie de radiothérapie et radiothérapie seule. Un léger avantage, non statistiquement significatif, avait été noté pour les patientes ayant reçu la chimiothérapie adjuvante.

Tumeurs de la granulosa

(Banerjee SN et al., abstr. 5524; Leary A et al., abstr. 5542)

L'hormonothérapie est fréquemment utilisée en situation palliative des tumeurs de la granulosa. Des données rétrospectives sont disponibles pour le tamoxifène, avec un taux de réponses allant jusqu'à 70 % dans certaines séries. Dans l'étude de phase II rapportée ici, 41 patientes ménopausées ayant une tumeur de la granulosa RE+ et/ou RP+ ont été traitées par anastrozole. Seules 39 % avaient reçu une chimiothérapie antérieure. Un taux de réponses selon RECIST de 10 % a été observé, avec une médiane de SSP de 8,6 mois. Une patiente est une très longue répondeuse, avec une absence de progression à 53,5 mois. Ce premier essai prospectif présenté dans les tumeurs de la granulosa montre malheureusement un effet limité de l'hormonothérapie. Une note d'espoir dans ce domaine a cependant été apportée par une étude évaluant une approche innovante avec un anticorps monoclonal (le GM102) ciblant le récepteur de type 2 de l'hormone antimüllérienne (AMHRII). Ainsi, dans un essai de phase I incluant des tumeurs gynécologiques AMHRII+, 2 réponses ont été notées sur 4 patientes atteintes de tumeurs de la granulosa incluses.

Cancers de l'endomètre

◆ Association inhibiteur de mTORC1/2 + inhibiteur de PARP (Westin SN et al., abstr. 5504)

Les résultats d'une étude de phase I associant le vistusertib (inhibiteur de mTORC1/2) et l'olaparib dans des cancers gynécologiques (endomètre, ovaire résistants) et des cancers du sein triple-négatifs ont été rapportés. Un taux de réponses de 27 % est noté pour la cohorte endomètre. Une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire est traitée depuis 44 mois. Les principales toxicités notées sont des toxicités hématologiques, des nausées et de la fatigue.

Références
bibliographiques

1. Du Bois A, Vergote I, Ferron G et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. ASCO® 2017: abstr. 5501.

2. Pautier P, Floquet A, Gladiéff L et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. Ann Oncol 2013;24(4):1099-104.

3. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R et al. Phase III randomized trial of laparoscopic or robotic vs abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: LACC trial. SGO 2018: abstr. LBA1.

Cancers du col de l'utérus

◆ Cancers du col de stade IB1 de plus de 2 cm : impact négatif sur la SG de la chirurgie mini-invasive (Margul DJ et al., abstr. 5502)

Pour les cancers du col IB1, une colpohystérectomie élargie est souvent proposée. Elle peut être réalisée soit par laparotomie, soit par voie mini-invasive (coelioscopie ou coelioscopie assistée par robot). L'étude présentée ici a analysé le coût et les complications de la chirurgie ainsi que la survie des patientes traitées pour une tumeur du col utérin de stade IB1, selon la modalité chirurgicale (laparotomie ou laparoscopie) en utilisant 2 bases américaines : celle d'un regroupement de plus de 700 hôpitaux ayant enregistré 142 millions de patients en 15 ans, et la National Cancer Database, qui recense 70 % des cancers traités aux États-Unis. L'analyse économique portait sur 2830 patientes, et celle de la survie, sur 1661 patientes. La chirurgie mini-invasive réduisait le coût de la prise en charge, la durée d'hospitalisation et les complications. Cependant, les patientes opérées selon cette modalité avaient une SG à 5 ans significativement plus faible que les patientes traitées par laparotomie (HR = 1,91; p = 0,021). Cet effet est noté uniquement pour les tumeurs de stade IB1 de plus de 2 cm (figure 4). Cela confirme les résultats de l'étude de phase III LACC, présentée au congrès de la SGO de 2018 (3), qui comparait une chirurgie ouverte à une chirurgie mini-invasive. Malgré l'intérêt

économique et les complications opératoires réduites de la chirurgie mini-invasive, celle-ci ne devrait pas être réalisée en dehors d'un essai clinique dans le cas d'un cancer du col utérin de stade IB1 de plus de 2 cm.

◆ Chimiothérapie néo-adjuvante avant radiochimiothérapie (Silva S et al., abstr. 5523)

Un poster a présenté les résultats d'une étude de phase II randomisée évaluant, chez des patientes atteintes d'un cancer du col avancé, 3 cycles de cisplatine + gemcitabine suivis d'une radiochimiothérapie et comparés à une radiochimiothérapie standard. Les résultats sont en défaveur de la chimiothérapie préalable, avec un taux de réponses complètes de 54 versus 82 % (p = 0,002), et une tendance défavorable pour la survie sans rechute et la SG à 3 ans. La radiochimiothérapie reste le standard de traitement pour les cancers du col avancés.

◆ Étude KEYNOTE-158 (pembrolizumab) [Chung HC et al., abstr. 5522]

Les résultats actualisés de l'étude d'extension de cohorte de la phase I ayant évalué le pembrolizumab à partir de la deuxième ligne dans les cancers du col ont été présentés. Le taux de réponses est de 12 %, avec 3 réponses complètes et une médiane de SG de 9,4 mois. C'est encourageant, et une étude de phase III en première ligne est en cours de lancement.

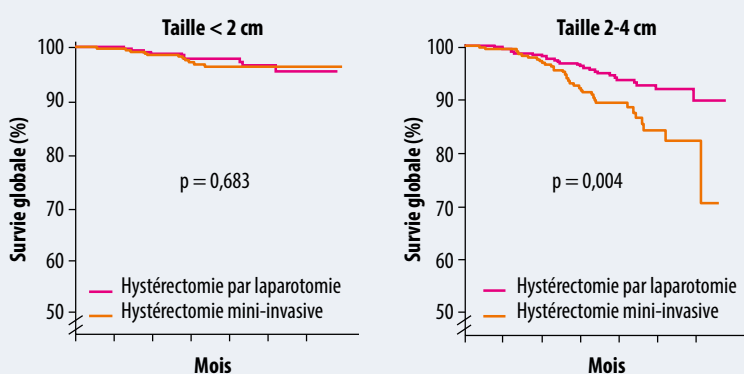
Conclusion

Peu d'études changeant les pratiques ont été présentées à Chicago cette année. De ce point de vue, le congrès de l'ESMO devrait être plus intéressant, avec les résultats d'études importantes comme SOLO-1. Il faut d'ailleurs relever que, ces 2 dernières années, le niveau des présentations faites à l'ESMO en oncogynécologie était équivalent, voire supérieur, à celui de celles faites au Congrès américain en oncologie clinique.

T. de la Motte Rouge déclare avoir des liens d'intérêts avec AstraZeneca, Tesaro, Clovis, Roche, MSD, Pfizer et Novartis.

T. Petit déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Pfizer, Novartis et Lilly.

J. Y. Pierga déclare avoir des liens d'intérêts avec Menarini, Illumina, Genomic Health, Roche, Novartis, Astra Zeneca, Amgen, Ipsen, Celltrion et Pfizer.



→ Survie significativement diminuée pour des tumeurs de 2 à 4 cm traitées par chirurgie mini-invasive.

Figure 4. Comparatif des types de chirurgie dans le cancer du col de l'utérus : survie globale selon la taille tumorale (d'après Margul DJ et al., abstr. 5502, actualisé).