

Cancers gynécologiques

Gynaecological cancers

T. de la Motte Rouge*



Ce congrès de l'ESMO 2018 va faire date et est à marquer d'une pierre blanche pour la prise en charge des cancers de l'ovaire. Suite à la présentation de l'étude de phase III SOLO-1 publiée au même moment dans le *New England Journal of Medicine* (1), l'olaparib devient un nouveau standard de traitement des cancers de l'ovaire mutés sur BRCA1/2 en première ligne de traitement. Avec une augmentation de plus de 3 ans de la survie sans progression (SSP), une administration orale et une toxicité modérée, les résultats obtenus sont tout simplement fantastiques dans cette pathologie grave qu'est le cancer de l'ovaire !

En dehors de cette évolution majeure, il faut noter des résultats intéressants dans les tumeurs rares gynécologiques (1 présentation orale et 2 posters-discussions) émanant d'équipes françaises du groupe GINECO et du réseau TMRO dirigé par Isabelle Ray-Coquard. Cette reconnaissance internationale vient récompenser la structuration importante de l'oncogynécologie française, dont

nous pouvons tous être fiers. Enfin, des résultats prometteurs avec l'immunothérapie, notamment dans les cancers de l'endomètre, laissent entrevoir que d'autres progrès notables devraient survenir dans les prochaines années. Ce sont d'excellentes nouvelles pour nos patientes, et cela doit nous encourager à leur proposer le plus souvent possible de participer à l'innovation thérapeutique dans le cadre de la recherche clinique.

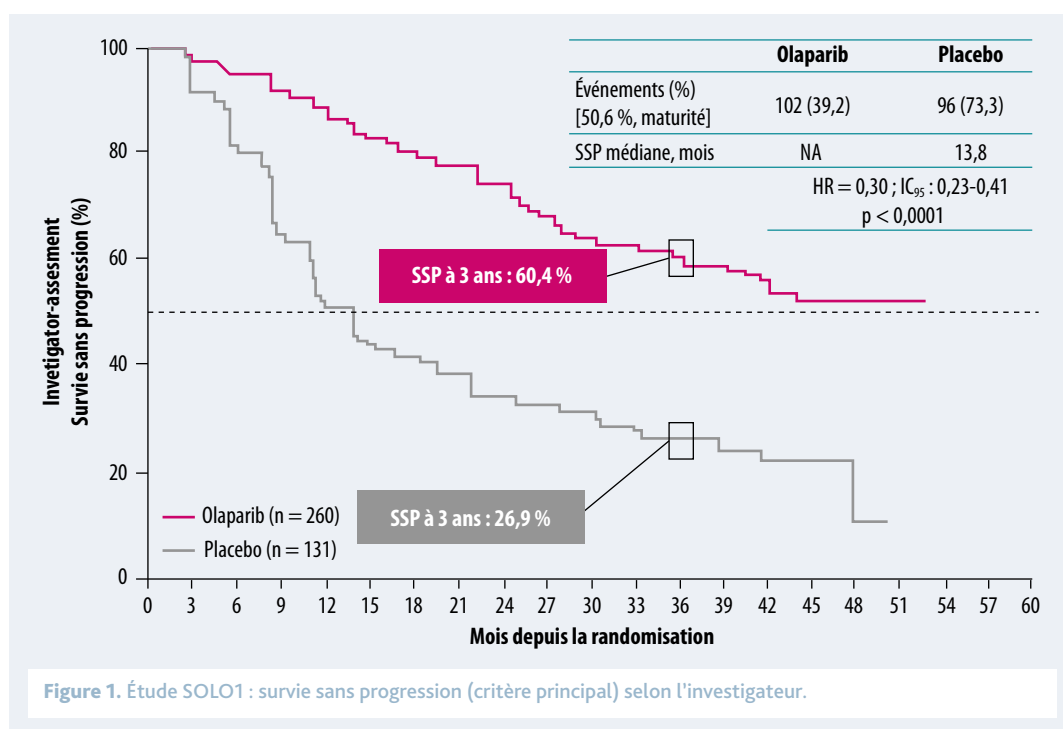
Cancers de l'ovaire

Traitement de première ligne

◆ Olaparib : étude SOLO 1

(Moore K et al., abstr. LBA7_PR)

Les résultats spectaculaires de l'étude SOLO 1 présentés en session présidentielle doivent nous conduire à modifier notre prise en charge. Cette étude multicentrique, randomisée, en double



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

Points forts⁺⁺

- » L'olaparib en maintenance après chirurgie et chimiothérapie révolutionne la prise en charge des cancers de l'ovaire avancés en première ligne.
- » La structuration des réseaux français des tumeurs rares gynécologiques conduit à améliorer la prise en charge de ces pathologies.
- » L'immunothérapie semble pouvoir tenir ses promesses dans les cancers de l'endomètre.

Mots-clés

Inhibiteurs de PARP
Immunothérapie
Tumeurs de la granulosa
Tumeurs trophoblastiques
Tumeurs germinales de l'ovaire

aveugle contre placebo, a évalué un traitement d'entretien par olaparib (300 mg en comprimés 2 fois par jour) en monothérapie chez des patientes mutées sur BRCA1/2 opérées d'un cancer de l'ovaire avancé (stade FIGO III-IV) et ayant répondu à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par l'investigateur. Les caractéristiques des patientes étaient comparables dans les différents groupes, avec des patientes présentant des cancers de l'ovaire avancés plutôt graves (seules 50 % des patientes ont bénéficié d'une chirurgie première avec un résidu macroscopique nul). L'objectif principal de l'étude est très largement atteint, avec une SSP non atteinte dans le groupe olaparib, contre 13,8 mois dans le groupe placebo (**figure 1**) [HR = 0,3 ; IC₉₅ : 0,23-0,41 ; p < 0,000 1]. Cela correspond à une augmentation d'environ 3 ans de la médiane de SSP !

Le bénéfice en survie est retrouvé de façon équivalente quel que soit le sous-groupe de patientes. Les analyses du délai jusqu'à seconde progression, du

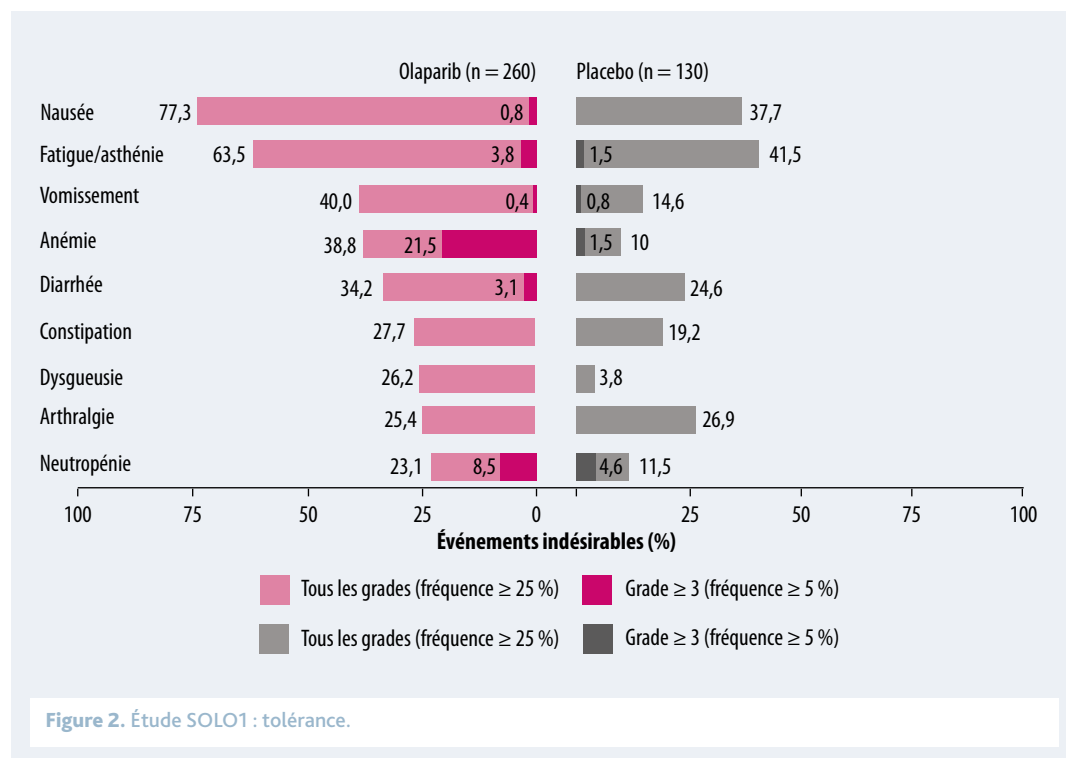
délai jusqu'à premier traitement ultérieur ou décès, du délai jusqu'à deuxième traitement ultérieur ou décès confortent le critère principal. Les données concernant la survie globale sont immatures. Pour ce qui est de la tolérance, les effets indésirables (EI) ont surtout été de faible intensité, et les seuls EI de grade ≥ 3 cliniquement significatifs avec l'olaparib sont l'anémie (22 %) et la neutropénie (8 %) [**figure 2**]. Seules 11,5 % des patientes traitées par olaparib ont arrêté le traitement à la suite d'un EI, ce qui démontre une bonne observance au cours des 2 ans de traitement. Concernant la qualité de vie évaluée avec le score TOI (*Trial Outcome Index*), il n'y a pas de différence significative entre l'olaparib et le placebo. Pour conclure, au vu de ces résultats magnifiques et de la publication simultanée de l'étude dans le *New England Journal of Medicine* (1) sur laquelle il est possible de s'appuyer, l'olaparib ne peut qu'être considéré dès maintenant comme un nouveau standard de traitement en première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire muté sur BRCA.

Highlights

- » Maintenance with olaparib following surgery and chemotherapy revolutionizes the management of advanced first-line ovarian cancers.
- » The French networks of rare gynaecological tumours lead to improved management of these pathologies.
- » Immunotherapy seems to be able to deliver on its promise in endometrial cancers.

Keywords

PARP inhibitors
Immunotherapy
Sex-cord tumors
Trophoblastic tumors
Malignant ovarian germ cell tumors



Traitement de la rechute

◆ **La doxorubicine liposomale confirme son intérêt en cas de rechute sensible aux sels de platine**

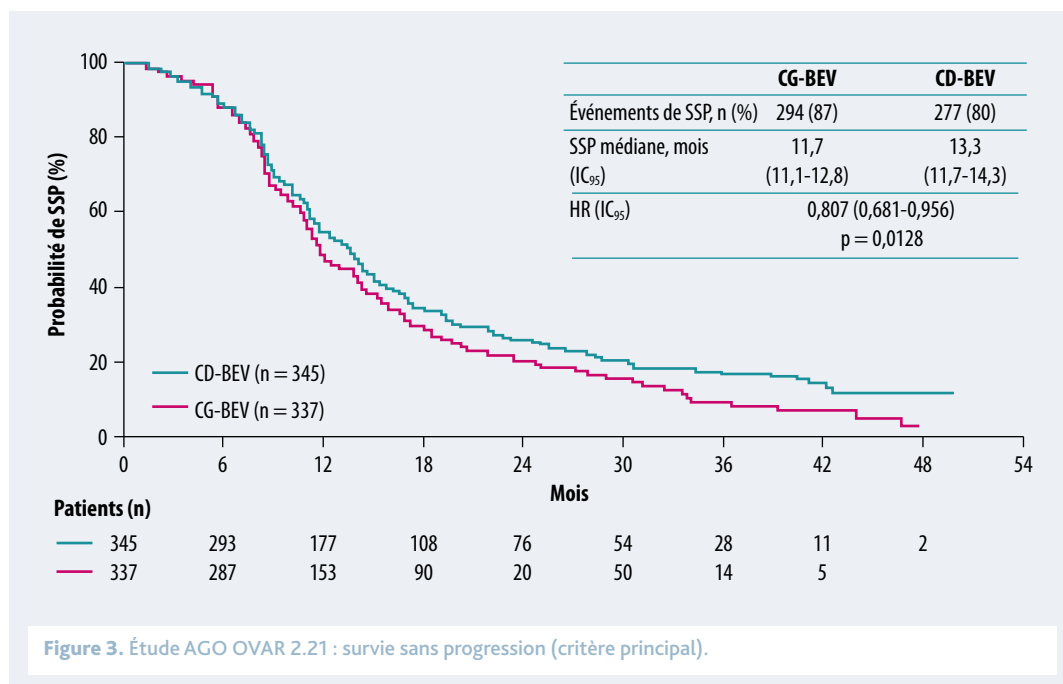
(Pfisterer J et al., abstr.9330)

L'étude AGO OVAR 2.21 est une étude randomisée de phase III internationale, multicentrique, en ouvert, évaluant l'association carboplatine + gemcitabine + bévacizumab par rapport au carboplatine + doxorubicine liposomale pegylée (DLP) + bévacizumab chez 682 patientes présentant un cancer épithélial ovarien, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première rechute, sensible au platine (> 6 mois). Les patientes pouvaient avoir reçu du bévacizumab en première ligne : 41,5 % étaient dans cette situation.

Les résultats montrent un bénéfice en SSP pour l'association carboplatine + DLP + bévacizumab par rapport à la combinaison carboplatine + gemcitabine + bévacizumab : 13,3 mois (IC₉₅ : 11,7-14,3) contre 11,7 mois (11,1-12,8) [HR = 0,80 ; IC₉₅ : 0,68-0,96 ; p = 0,0128] (figure 3). La qualité de vie est meilleure dans le groupe avec DLP. Chez les patientes en rechute intermédiaire ou sensibles, l'étude confirme que l'association carboplatine + DLP + bévacizumab est une option possible à la place du carboplatine + gemcitabine + bévacizumab, qui était jusqu'à maintenant le standard établi par l'étude OCEANS (2).

◆ **Niraparib : effet des ajustements de dose**
(Gonzales A et al., abstr. 941PD)

Dans l'étude de phase III NOVA, qui a permis d'obtenir l'AMM pour le niraparib dans les cancers de l'ovaire en rechute, la toxicité hématologique de cette molécule à la dose de 300 mg/j était relativement importante, notamment en termes de thrombopénie. Des ajustements posologiques dus à des EI avaient été observés dans 69 % des cas, et une analyse rétrospective avait montré que 2 critères, un poids supérieur à 77 kg et des plaquettes en dessous de 150 000/μl, étaient associés à un surrisque de diminution de doses en raison d'EI hématologiques (3). Ces résultats ont conduit à recommander d'instaurer le niraparib à la dose de 200 mg/j lorsqu'un de ces facteurs est retrouvé (4). Ces données ont également entraîné un amendement de l'étude de phase III PRIMA, qui évalue le traitement d'entretien par niraparib chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé en réponse après la séquence thérapeutique initiale. Ont été présentés ici les résultats sur la toxicité du traitement dans l'étude PRIMA à la suite de cet ajustement. Une réduction des EI hématologiques et non hématologiques après amendement du protocole et ajustement des doses selon les caractéristiques des patientes est notée. Pour l'instant, l'efficacité du niraparib débuté à la dose de 200 mg/j n'a pas fait l'objet d'étude spécifique. Les résultats de l'étude PRIMA, qui ne sont pas attendus avant l'année prochaine, pourraient nous éclairer sur ce point.



▶▶▶ **◆ Immunothérapie : faut-il s'inquiéter ?**
(Lee JM et al., abstr. 936PD, Liu JF et al., abstr. 937PD, Ledermann JA et al., abstr. LBA36)

Jusqu'à présent, dans le cancer de l'ovaire, les études portant sur les inhibiteurs de points de contrôle en monothérapie ont plutôt montré des résultats décevants : ainsi, l'étude KEYNOTE 100, avec le pembrolizumab, présentée à l'ASCO® 2018, a mis en évidence un taux de réponses globales d'environ 8 %. L'analyse des biomarqueurs d'efficacité potentiels dans l'étude KEYNOTE 100 a été présentée. Ni la présence d'un déficit de la voie de la réparation homologue, ni le statut de BRCA ne sont prédictifs de la réponse. Des résultats décevants qui ne permettent pas pour le moment d'identifier des biomarqueurs de la réponse à l'immunothérapie. Deux études de phase II ayant évalué l'immunothérapie en combinaison avec un autre traitement dans les cancers de l'ovaire en rechute ont été rapportées :

➤ Association durvalumab + olaparib chez 35 patientes à BRCA muté (17 %) ou sauvage (83 %). Dans une population de patientes déjà lourdement traitées (médiane de 3,5 lignes de traitement antérieures), le taux de réponses partielles obtenu est de 14 %, et le taux de contrôle de la maladie (réponse complète, partielle et maladie stable pendant au moins 6 mois) de 37 %. Ces résultats sont mitigés, mais à nuancer avec ceux de MEDIOLA ou TOPACIO (pembrolizumab + niraparib), ce qui justifie les nouvelles études à venir (IMAGYN et ATALANTE).

➤ Association nivolumab + bévacicumab chez 38 patientes en rechute dans les 12 mois suivant la chimiothérapie à base de platine (20 patientes étaient sensibles au platine et 18 étaient résistantes). Le taux de réponses globales est de 28 % : 40 % chez les patientes sensibles au platine mais seulement 17 % chez les patientes résistant au platine. Cela témoigne vraisemblablement d'une certaine activité dans ce contexte chez les patientes sensibles au platine.

Ces résultats sont un peu inquiétants à l'heure où au moins 4 grandes études de phase III évaluant l'immunothérapie en première ligne dans les cancers de l'ovaire sont lancées. Espérons que, comme pour d'autres cancers, l'efficacité de l'immunothérapie soit plus importante en première ligne de traitement.

◆ **Lurbinectépine : résultats décevants**
(Gaillard S et al., abstr. 932O)

L'étude CORAIL est une étude de phase III randomisée internationale comparant la lurbinectépine (PM01183) à la DLP ou au topotécan chez

420 patientes présentant des cancers de l'ovaire en rechute précoce résistant au platine. Les patientes recevaient soit la lurbinectépine 3,2 mg/m² toutes les 3 semaines (groupe A), soit une chimiothérapie au choix de l'investigateur (DLP ou topotécan). Le critère principal n'est pas atteint, puisque le groupe lurbinectépine a obtenu une SSP de 3,5 mois, contre 3,6 mois pour le groupe contrôle (topotécan ou DLP) [HR = 1,043 ; IC₉₅ : 0,842-1,293]. Notons que la lurbinectépine présentait un meilleur profil de tolérance, avec moins d'EI, notamment sur le plan hématologique, et moins de cas d'alopécie. Ces résultats ne seront pas suffisants pour obtenir une AMM dans cette situation.

Tumeurs rares gynécologiques

Tumeurs de la granulosa : étude ALIENOR

(Ray-Coquard I et al., abstr. 934O)

Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma représentent approximativement 7 % des tumeurs ovariennes et se développent aux dépens des cellules appartenant au tissu stromal des ovaires. À l'heure actuelle, aucune recommandation thérapeutique spécifique s'appuyant sur des études thérapeutiques ne peut être préconisée en deuxième ligne de traitement. ALIENOR est la première étude multicentrique, randomisée et prospective réalisée dans les tumeurs des cordons sexuels. Elle a été rendue possible grâce à l'Observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques mis en place en France (5). Au total, 60 patientes atteintes de tumeur des cordons sexuels en rechute après plus de 1 ligne de sels de platine ont été randomisées entre paclitaxel hebdomadaire (bras contrôle, n = 32) et paclitaxel hebdomadaire + bévacicumab (bras expérimental, n = 28). L'ajout du bévacicumab n'améliore pas la SSP à 6 mois, ni la SSP médiane (14,7 et 14,9 mois, respectivement), bien que le taux de réponses globales passe de 25 à 44 % avec l'ajout du bévacicumab. Ces résultats sont à mettre en perspective avec ceux de l'étude de phase II PARANGON rapporté à l'ASCO® 2018, qui a évalué l'anastrozole dans une situation équivalente. Les résultats retrouvent un taux de réponses selon les critères RECIST de 10 % et une médiane de survie de SSP de 8,6 mois. Le paclitaxel en monothérapie présente une activité intéressante, avec une toxicité acceptable, et devrait constituer un nouveau standard de traitement dans cette situation.

Immunothérapie pour les tumeurs trophoblastiques : étude TROPHIMMUN

(You B et al., abstr. LBA35)

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'avélumab (anticorps anti-PD-L1) chez des patientes atteintes de tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) résistant aux traitements conventionnels. Les TTG sont des tumeurs rares liées à une anomalie du développement du placenta lors de la fécondation, possiblement dues à une anomalie de la tolérance immunitaire survenant dans ce contexte. De manière notable, une surexpression de PD-L1 est constamment retrouvée. Dans cette étude multicentrique de phase II, l'avélumab est administré toutes les 2 semaines chez des patientes atteintes d'une TTG résistant à une monochimiothérapie (cohorte A) ou à une polychimiothérapie (cohorte B), jusqu'à la normalisation des hormones chorioniques gonadotropes (hCG) et pendant 3 cycles supplémentaires. Le critère principal d'évaluation est la proportion de patientes présentant une normalisation de l'hCG. En septembre 2018, 13 patientes avaient été incluses : 9 dans la cohorte A et 4 dans la cohorte B. Les résultats de l'analyse intermédiaire prévue, portant sur 6 patientes de la cohorte A, ont été rapportés : 3 patientes ont présenté des taux d'hCG normalisés et arrêté le traitement, sans signe de rechute après un suivi médian de 10,7 mois. Les 3 autres patientes, pour lesquelles l'immunothérapie en monothérapie était inefficace, ont été rattrapées par une deuxième ligne de chimiothérapie.

Chimiothérapie adjuvante des tumeurs germinales de stade I

(de la Motte Rouge T et al., abstr. 938PD)

Le réseau TMRG a été mis en place en France en 2010. L'étude présentée ici est une analyse rétrospective des cas de tumeurs germinales ovariennes de stade I, colligés de manière prospective dans 13 centres français. Pour les patientes atteintes de tumeurs germinales ovariennes de stade Ia, la question de la chimiothérapie adjuvante reste débattue : la toxicité à long terme et la fertilité sont des enjeux majeurs pour ces jeunes femmes. À cause de la rareté de ces tumeurs, aucune étude n'a étudié prospectivement la question de la chimiothérapie adjuvante.

Dans cette analyse, 101 patientes ont été incluses. Environ deux tiers présentaient un stade Ia, et une

évaluation péritonéale adéquate a été réalisée chez trois quarts des patientes. Environ 60 % des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante, les autres n'ayant été traitées que par chirurgie. Le pronostic est excellent, avec 99 % de survie globale. Cependant, presque 40 % des patientes (exclusivement des cas de stade IA) n'avaient pas reçu de chimiothérapie initialement.

Toutes ont été guéries après un traitement par chimiothérapie, sauf 1 (décès toxique au cours du traitement). À noter que l'histologie est un facteur important dans le risque de rechute en l'absence de chimiothérapie adjuvante : le taux de rechutes pour les tératomes immatures était de 20 %, contre presque 40 % pour les dysgerminomes et 100 % pour les tumeurs du sac vitellin. Ces résultats pourraient aider à décider de proposer ou non une chimiothérapie adjuvante. Ces hypothèses n'ayant cependant pas encore été validées, il faut pour l'instant continuer à suivre les référentiels du TMRO (5) pour les traitements que nous proposons à nos patientes.

Cancers de l'endomètre

(Oaknin A et al., abstr. 935PD)

L'étude rapportée ici est une étude de phase I évaluant l'efficacité d'un inhibiteur de point de contrôle de l'immunité, le dostarlimab (TSR-042), dans une cohorte de 25 patientes ayant un cancer de l'endomètre avec tumeur MSI-H (*MicroSatellite Instability-High*). Les patientes ont reçu du dostarlimab à la dose de 500 mg toutes les 3 semaines pendant les 4 premiers cycles et de 1000 mg toutes les 6 semaines par la suite. L'évaluation de la réponse tumorale a été réalisée selon les critères irRECIST. L'âge médian était de 66 ans, et 56 % des sujets avaient déjà reçu un traitement pour une maladie métastatique ou récurrente.

Des réponses partielles (confirmées ou non confirmées) ont été observées chez 9 patientes (53 %), 1 (6 %) avait une maladie stable et 6 (35 %) avaient une maladie évolutive. Pour ce qui est des EI considérés comme reliés au traitement, seule 1 patiente a présenté un EI de grade ≥ 3 (une neutropénie). Ces résultats préliminaires montrent une activité clinique du dostarlimab chez les patientes ayant déjà reçu un traitement au stade avancé, avec une toxicité qui semble acceptable. Des études de phase III sont déjà lancées dans cette indication avec des traitements concurrents, comme le pembrolizumab (étude KN-0826).

Références bibliographiques

1. Moore K, Colombo N, Scambia G et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018 Oct 21. doi: 10.1056/NEJMoa1810858 [Epub ahead of print].
2. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or Fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039-45.
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.
4. Berek JS, Matulonis UA, Peen U et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol* 2018;29(8):1784-92.
5. www.ovaire-rare.org.

Conclusion

Cette édition 2018 de l'ESMO consacre l'olaparib, qui entraîne une modification majeure de la prise en charge des cancers de l'ovaire avancés présentant une mutation de BRCA en première ligne de traitement. Que faire de ces résultats dans notre pratique immédiate ? Il faut envisager dès que possible l'utilisation de l'olaparib pour nos patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et présentant une mutation de BRCA1/2. Pour cela, 2 conditions sont nécessaires :

- la présence d'une mutation de BRCA dès le diagnostic de cancer de l'ovaire ;
- la possibilité d'utiliser l'olaparib dans cette situation.

Pour la détection de la mutation de BRCA, il faudra soit disposer d'un circuit d'oncogénétique (consulta-

tion + laboratoire) extrêmement rapide, soit proposer la détection de la mutation de BRCA directement sur la tumeur. Ce dernier point doit faire l'objet du programme GREAT, qui aura pour but d'établir la recherche de mutation et évaluer la recherche de mutations de BRCA au niveau tumoral. GREAT devrait débuter au premier trimestre 2019. Les modalités d'accès à l'olaparib avant l'obtention de l'AMM restent à définir. Enfin, l'avenir de l'olaparib ne devrait probablement pas s'arrêter là : les résultats de l'étude PAOLA-1, menée par le groupe GINECO, devraient être disponibles d'ici 1 an environ : si la synergie entre antiangiogénique et inhibiteur de PARP observée chez les patientes sans mutation de BRCA est confirmée en première ligne, c'est alors la majorité des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui bénéficieront de l'olaparib en première ligne. ■

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

 **ejournal**
en direct d'**EUROGIN 2018**
International multidisciplinary HPV congress
Lisbonne, 2-5 décembre 2018

Sous l'égide de

la lettre
DU GYNÉCOLOGUE

Avec le soutien institutionnel de

MSD
Vaccins

RETROUVEZ LE E-JOURNAL SUR

 www.edimark.fr/EUROGIN/2018/ej

SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Coordonnateur

Dr Olivier Jourdain (Bordeaux)

Rédacteurs

Dr Katy Ardaens (Lille)

Pr Robert Cohen (Saint-Maur-des-Fossés)

Dr Jean-Philippe Madiou (Paris)

Pr Christopher Payan (Brest)

Pr Jean Lacau Saint-Guilly (Paris)

Pr Catherine Weil-Olivier (Paris)

DIMANCHE
2 DÉCEMBRE

LUNDI
3 DÉCEMBRE

MARDI
4 DÉCEMBRE



Sous l'égide de **La Lettre du Gynécologue** - Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteur en chef : Pr Philippe Descamps (Angers)

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.

Ce e-journal est édité par Edimark SAS, 44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris - Tél.: 01 46 67 63 00 - Fax: 01 46 67 63 10