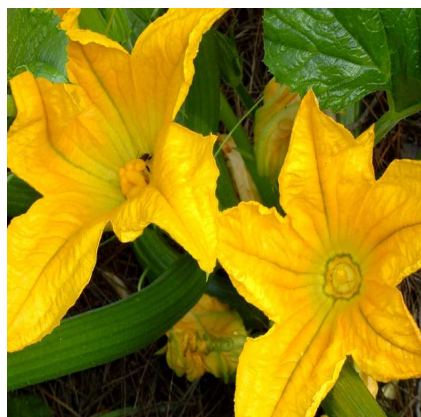




Actualités dans la prise en charge thérapeutique du cancer de l'ovaire

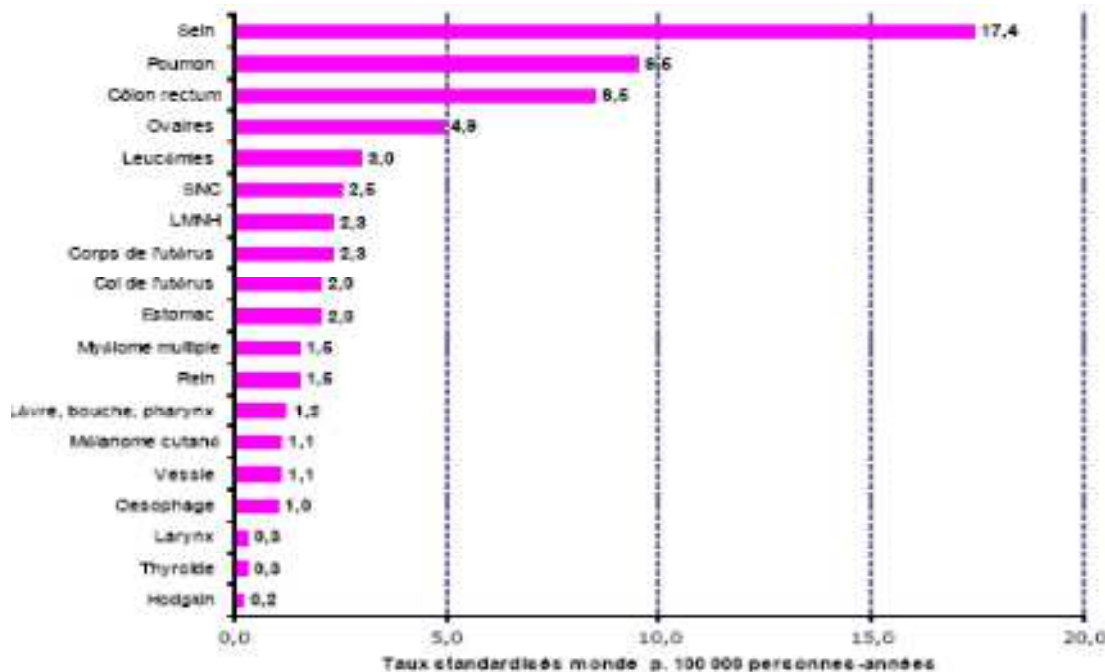
Dr Laurence GLADIEFF

Institut Claudius Regaud TOULOUSE



Données épidémiologiques

- Le taux annuel d'**incidence** standardisé est de **8,1** pour 100 000 femmes
- Durant son existence, environ une femme sur soixante dix développera la maladie
- Age médian au diagnostic : 63 ans



Taux de mortalité observé
pour la période 2003-2007

Données InCA 2010





Classification FIGO₁

I : Tumeur limitée aux ovaires

Ia : un ovaire, pas d'ascite, pas de granulation externe, capsule intacte

Ib : deux ovaires, pas d'ascite, pas de granulation externe, capsule intacte

Ic : Ia ou Ib avec granulations externes ou capsule rompue ou cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal

II : Extension pelvienne

Ila : atteinte de l'utérus ou des trompes

Ilb : atteinte du pelvis en dehors de l'utérus

Ilc : Ila ou Ilb avec granulations externes ou capsule rompue ou cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal

III : Extension en dehors du pelvis

IIla : présence de cellules tumorales sur biopsies péritonéales à l'aveugle

IIlb : présence de lésions macroscopiques extra pelviennes inférieures à 2cm

IIlc : greffes péritonéales supérieures à 2cm ou envahissement ganglionnaire rétro péritonéal ou inguinal

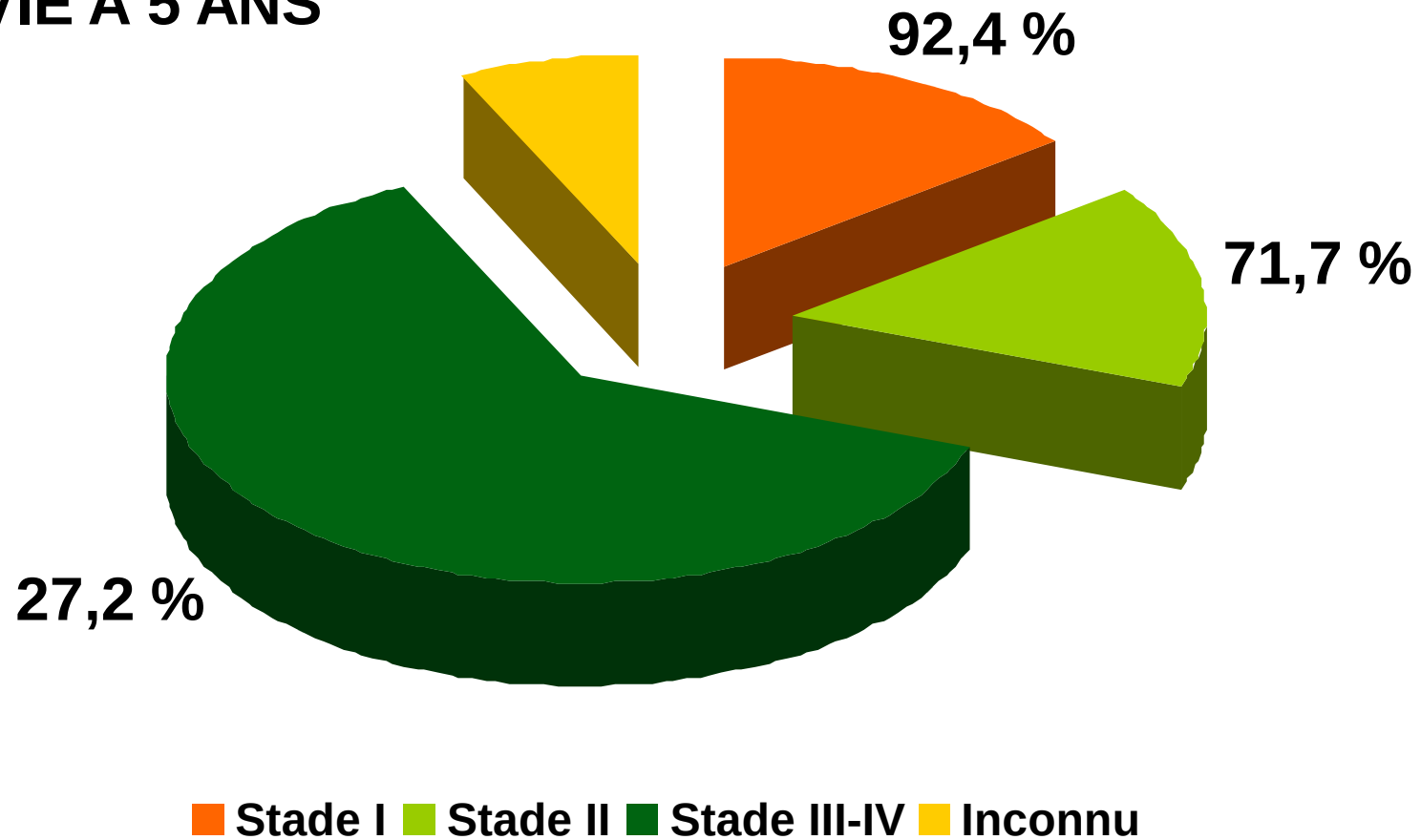
IV : Métastases à distance





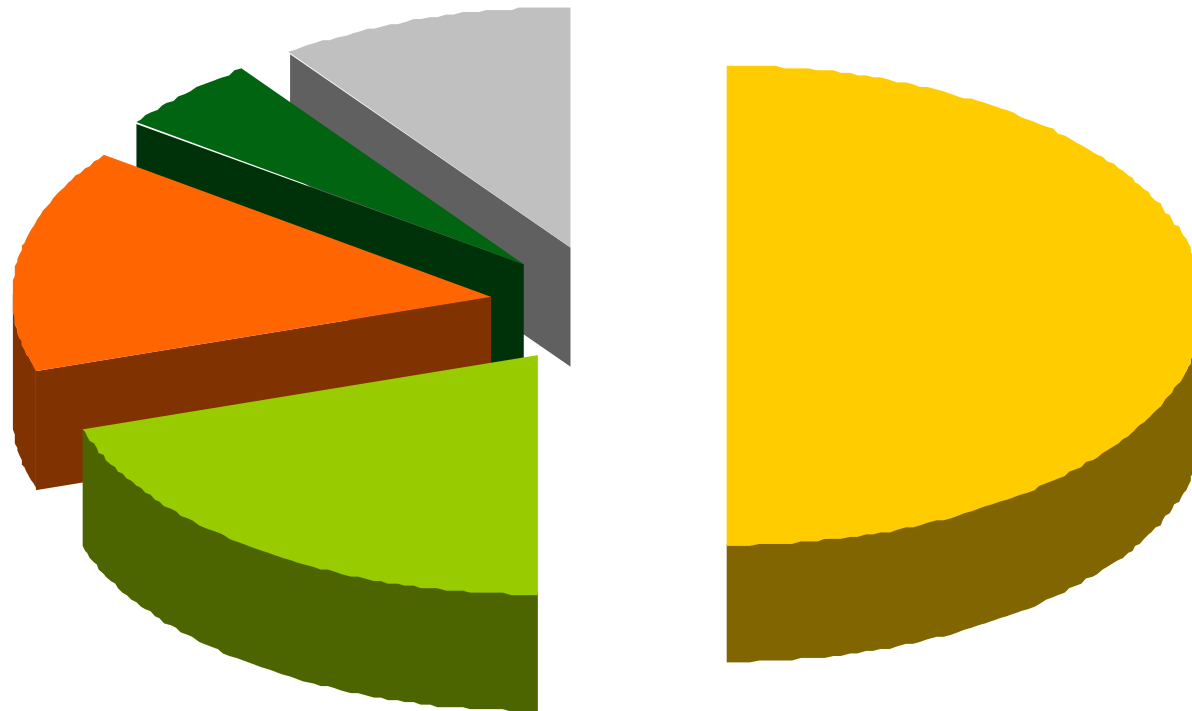
Classification FIGO₂

SURVIE A 5 ANS





Types anatomopathologiques₁



■ Séreux ■ Endométriode ■ Mucineux ■ Cellules claires ■ Autres





Types anatomopathologiques₂

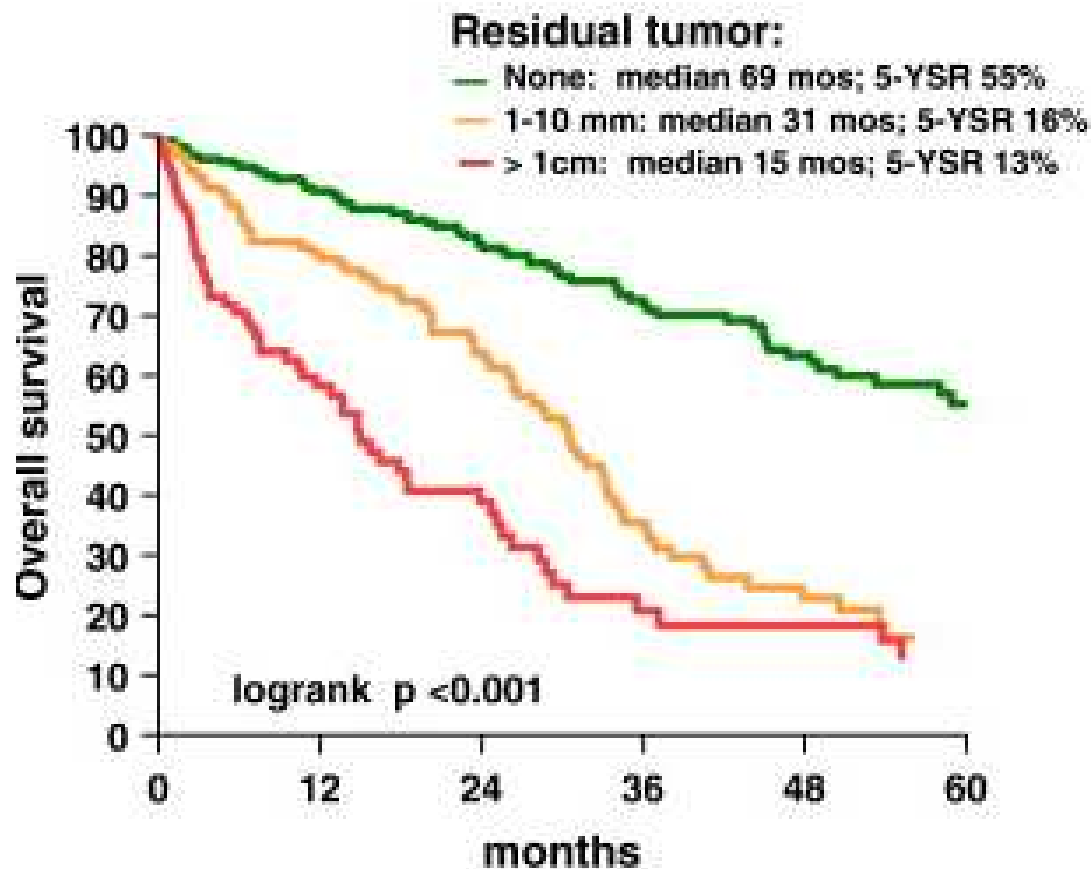
Type I	Type II
25%	75%
10% des décès	90% des décès
Stade I	> stade I
Évolution lente	Évolution rapide
Endometrioïde, CClaires (?) séreux bas grade, mucineux	Séreux haut grade, C indifférencié carcinosarcome (MMMT)
Mutations BRAF, KRAS, PTEN, βcaténine	Mutations P53 et génétiquement instable
Précurseur : endométriose T borderline	De novo

Kurman Int J Gynecol Pathol 2008



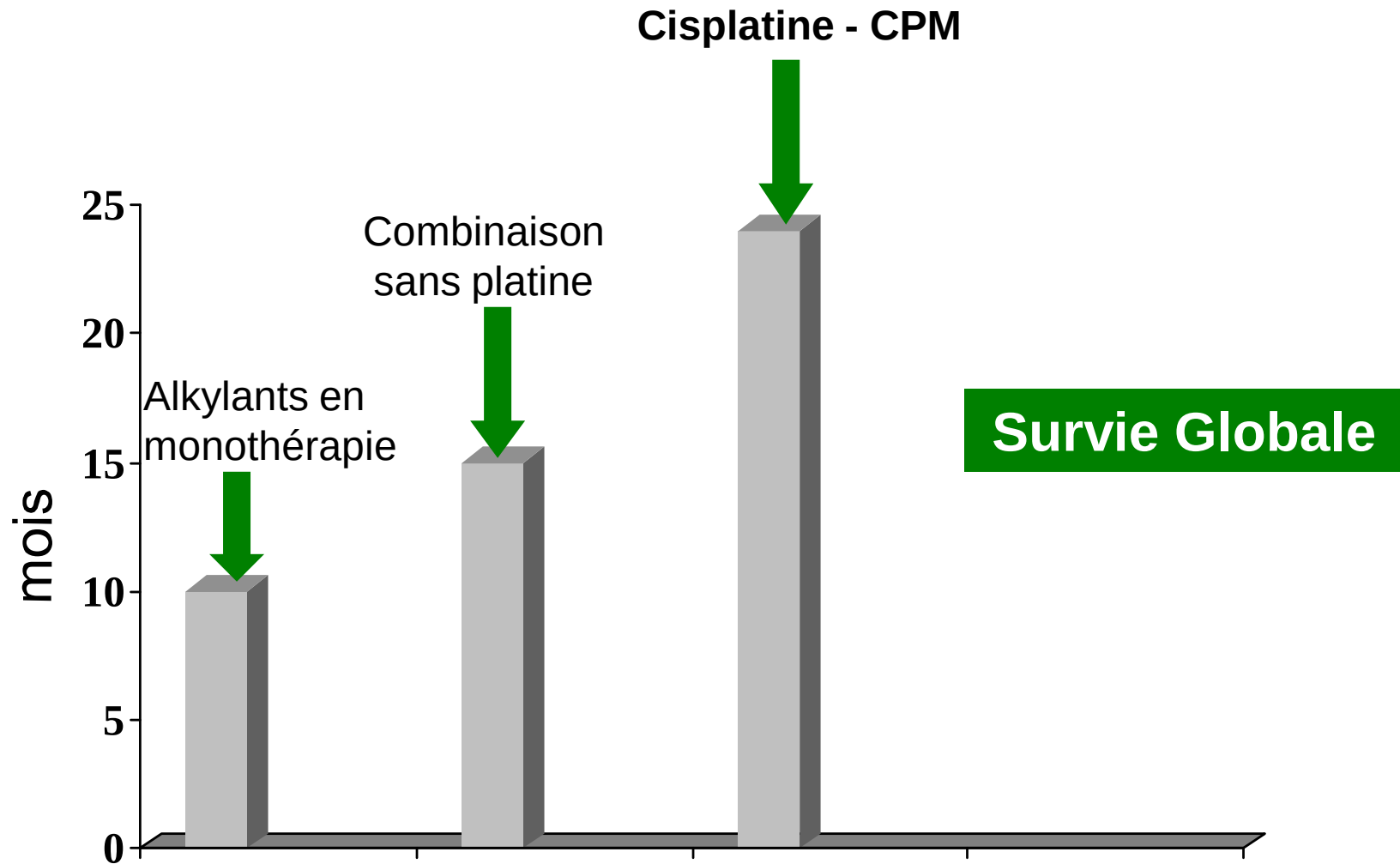


Une étape incontournable : la chirurgie





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₂

		SSR (mois)	SG (mois)
GOG 111* (n=386)	Cisplatine Cyclophosphamide	13	24
	Cisplatine Paclitaxel (135 mg/m ² /24h00)	18 <i>p.001</i>	38 <i>p.001</i>
OV-10** (n=680)	Cisplatine Cyclophosphamide	11	26
	Cisplatine Paclitaxel (175 mg/m ² /3h00)	15 <i>p.0005</i>	36 <i>p.0016</i>

*Mc Guire N Engl J Med 1996

**Piccart J Nat Cancer Inst 2000





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₃

		SSR (mois)	SG (mois)
Neijt* (n=208) IIB-IV	Cisplatine Paclitaxel (175 mg/m ² /3h00)	16	30
	Carboplatine AUC 6 Paclitaxel (175 mg/m ² /3h00)	16	32
GOG 158** (n= 792) III	Cisplatine Paclitaxel (135 mg/m ² /24h00)	19	49
	Carboplatine AUC 7,5 Paclitaxel (175 mg/m ² /3h00)	21	57
AGO*** (n=798) IIB-IV	Cisplatine Paclitaxel (185 mg/m ² /3h00)	19	44
	Carboplatine AUC 6 Paclitaxel (185 mg/m ² /3h00)	17	43

*Neijt JCO 2000 **DuBois JNCI 2003

***Ozols JCO 2003

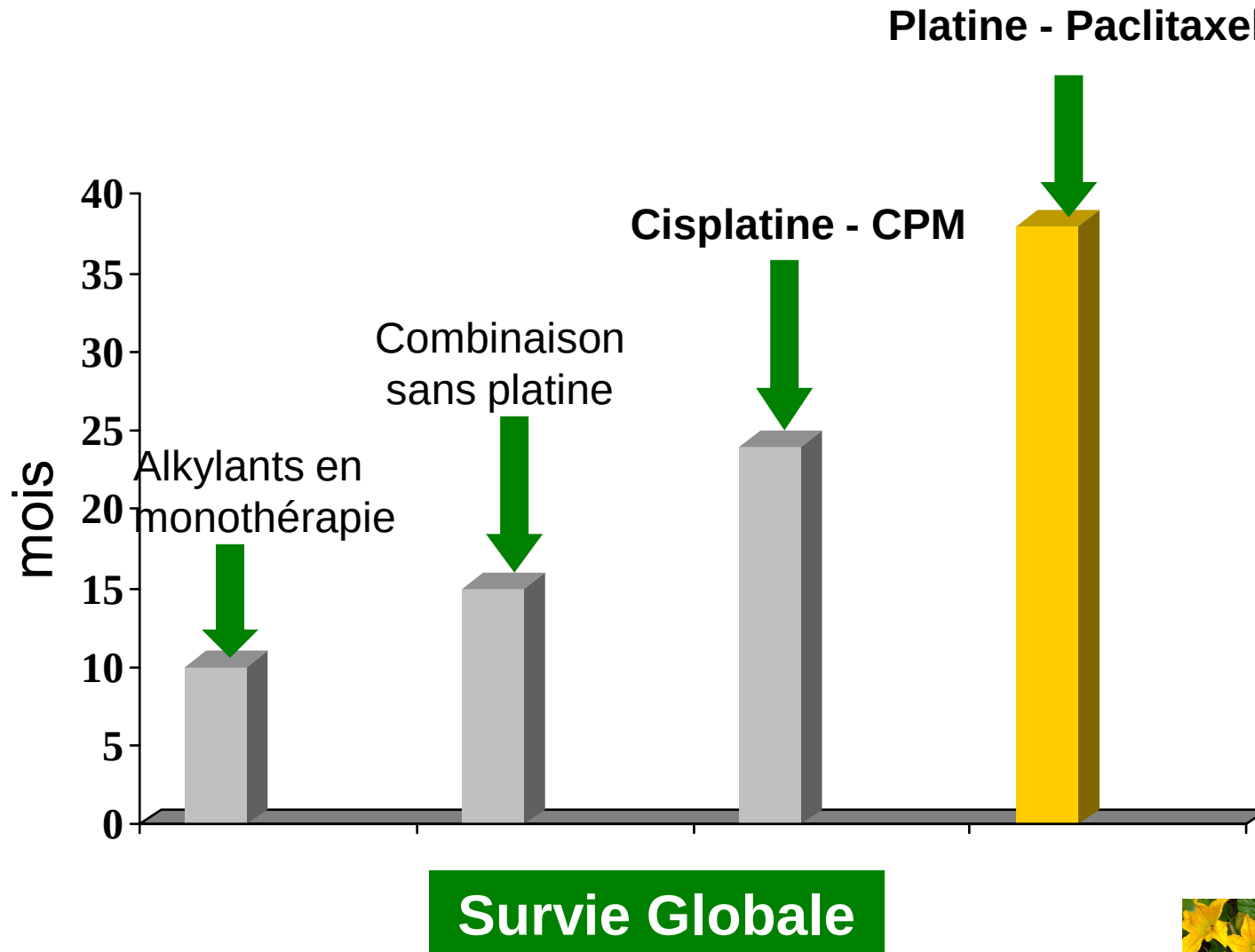




Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₄

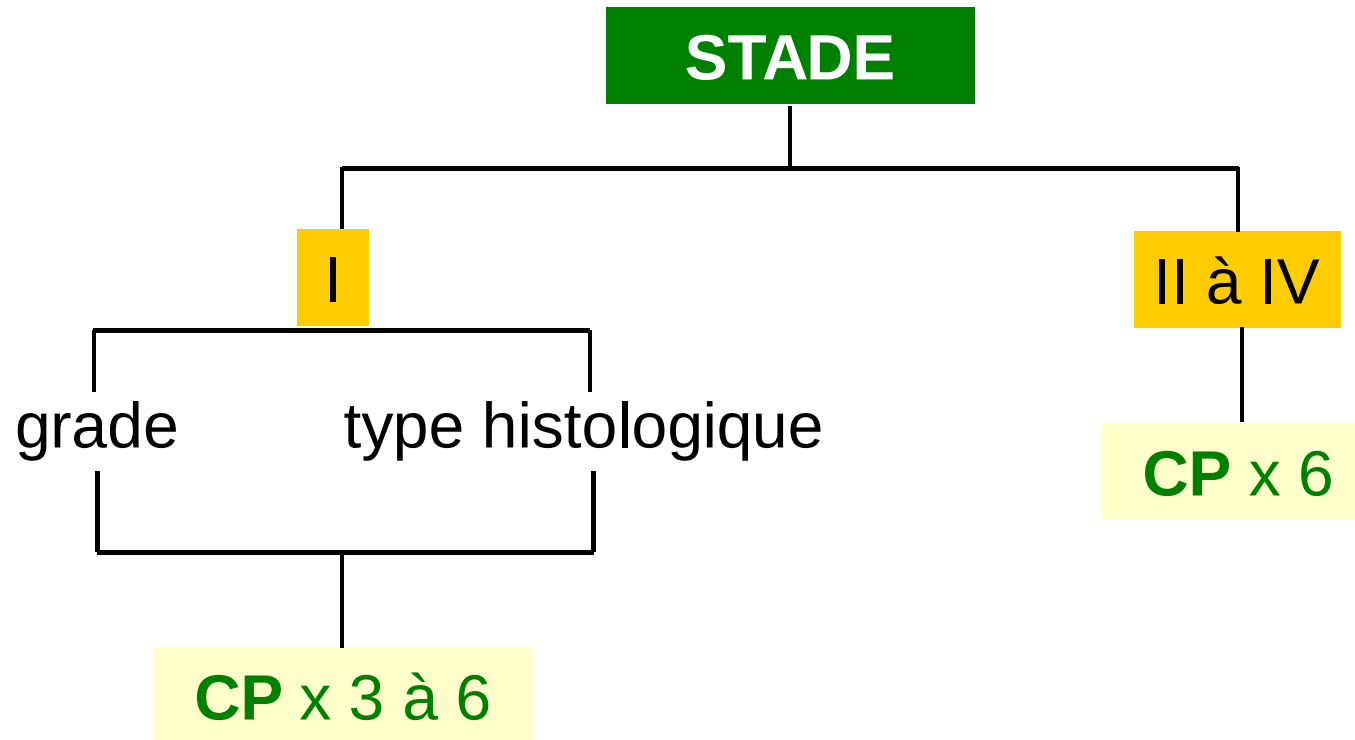
14 octobre 2011

Société Française de Pharmacie Oncologique





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₅



14 octobre 2011

Société Française de Pharmacie Oncologique



Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₆

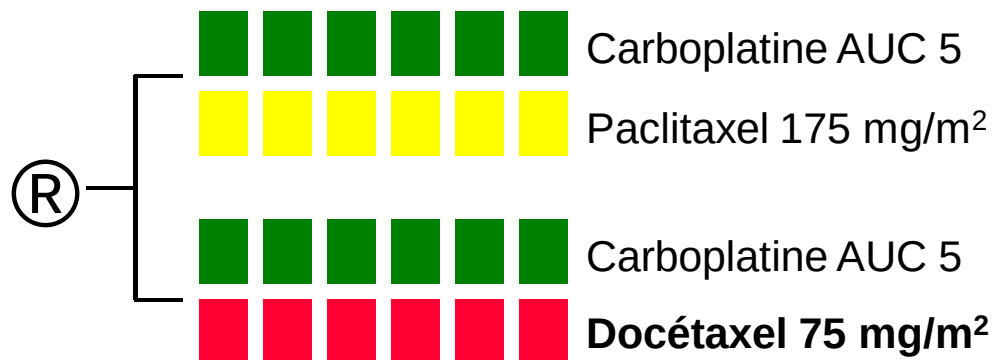
Comment améliorer les résultats ?

1. Remplacer le paclitaxel
2. Ajouter un autre médicament, en combinaison ou en séquence
3. Modifier la voie d'administration
4. Modifier la modalité d'administration





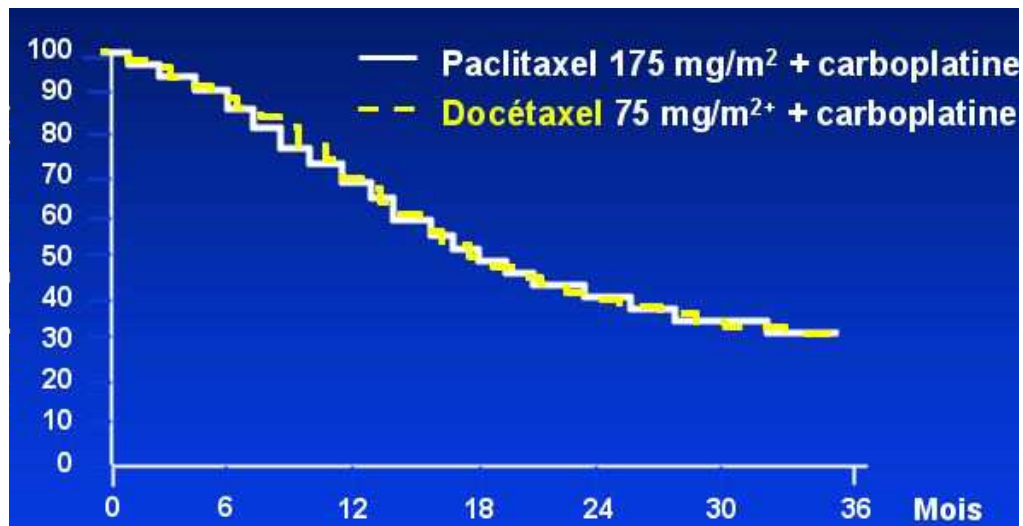
Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₇



SCOTROC

Stade Ic à IV

Vasey J Natl Cancer Inst 2003



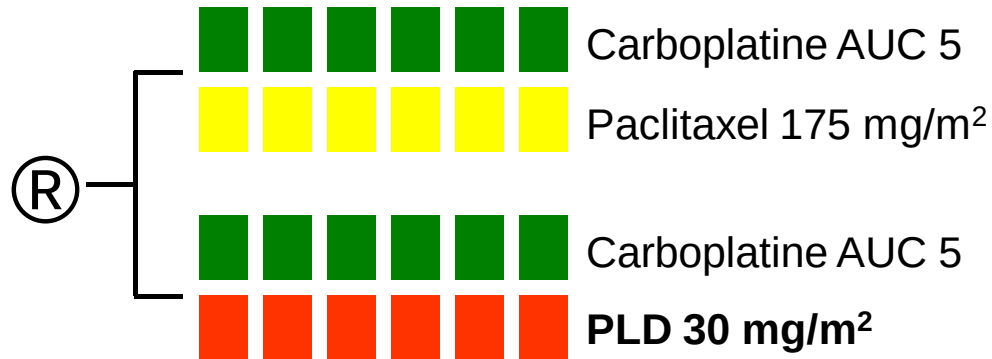
Bras paclitaxel : + de neurotox, alopécie, d'arthralgies/myalgies

Bras docétaxel : + de tox hémato, d'oedèmes, d'allergies, de mucite.





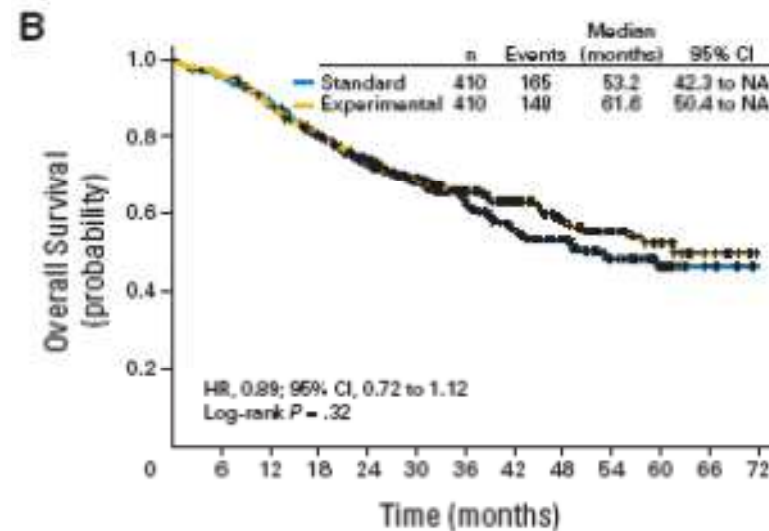
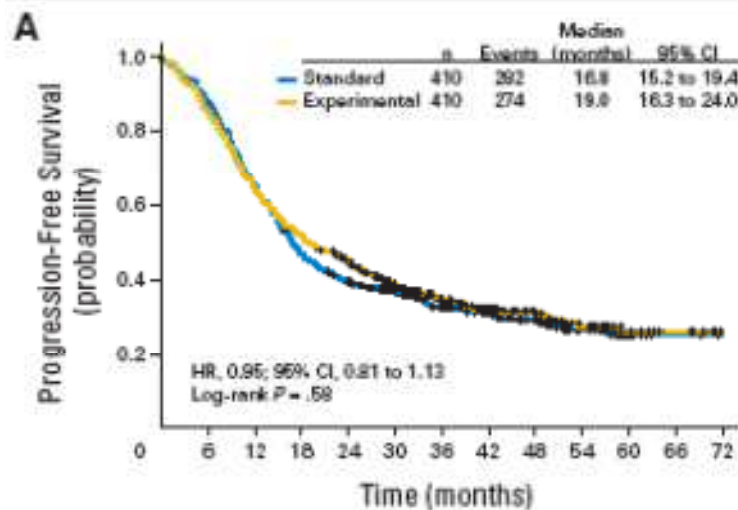
Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₈



MITO-2

Stade Ic - IV

Pignata J Clin Oncol 2011





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne,

Comment améliorer les résultats ?

1. Remplacer le paclitaxel
2. Ajouter un autre médicament, en combinaison ou en séquence
3. Modifier la voie d'administration
4. Modifier la modalité d'administration





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₀

14 octobre 2011

Société Française de Pharmacie Oncologique

®



Carboplatine AUC 6



Paclitaxel 175 mg/m²



Carboplatine AUC 5



Paclitaxel 175 mg/m²



Gemcitabine 800 mg/m² J1J8

Bookman et al J Clin Oncol 2009



Carboplatine AUC 5



Paclitaxel 175 mg/m²



PLD 30 mg/m²



Carboplatine AUC 5



Topotecan 1,25 mg/m² J1-3



Carboplatine AUC 5



Gemcitabine 800 mg/m² J1J8



Carboplatine AUC 6



Paclitaxel 175 mg/m²



Carboplatine AUC 6



Paclitaxel 175 mg/m²

GOG0182 - ICON 5

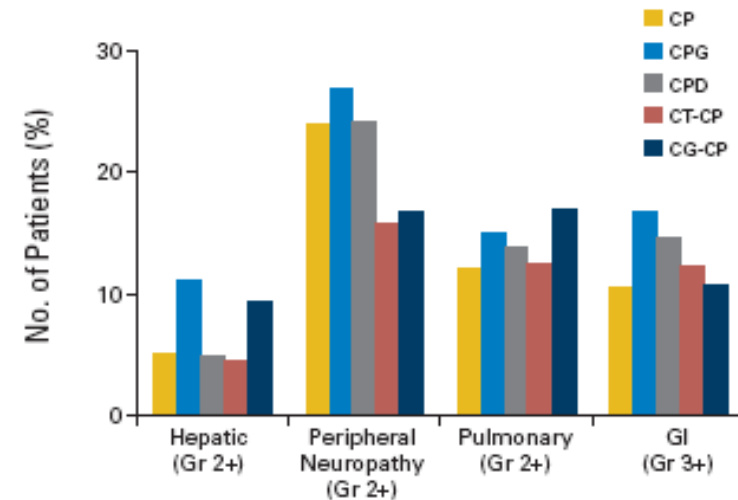
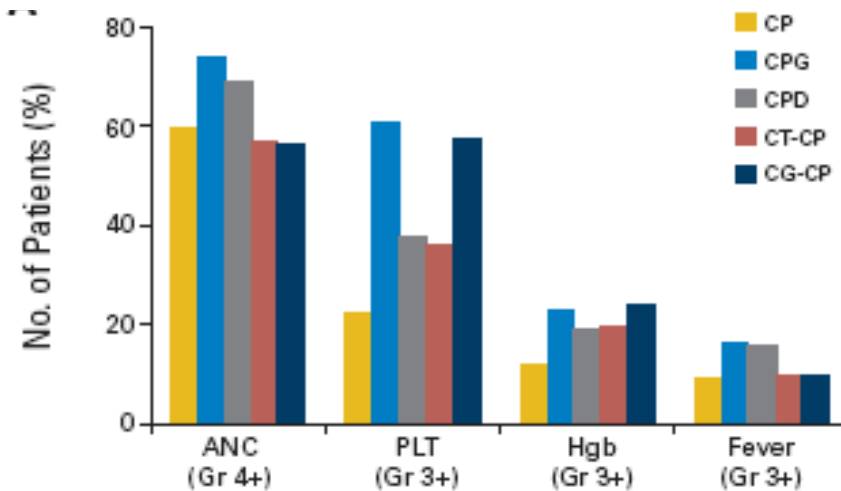
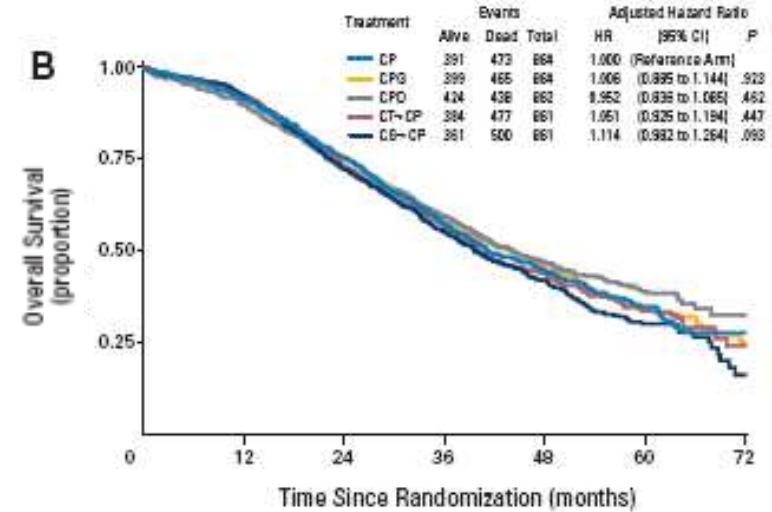
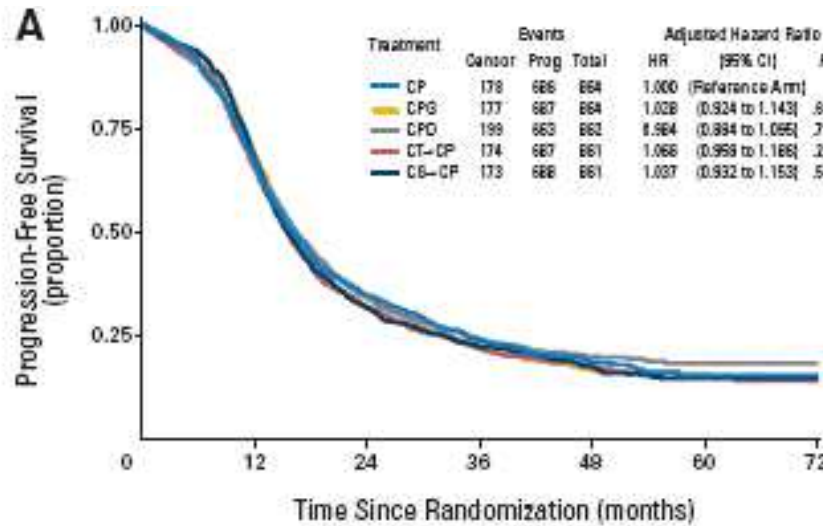
Stade III - IV





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₁

GOG0182 - ICON 5



Bookman et al J Clin Oncol 2009





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₂

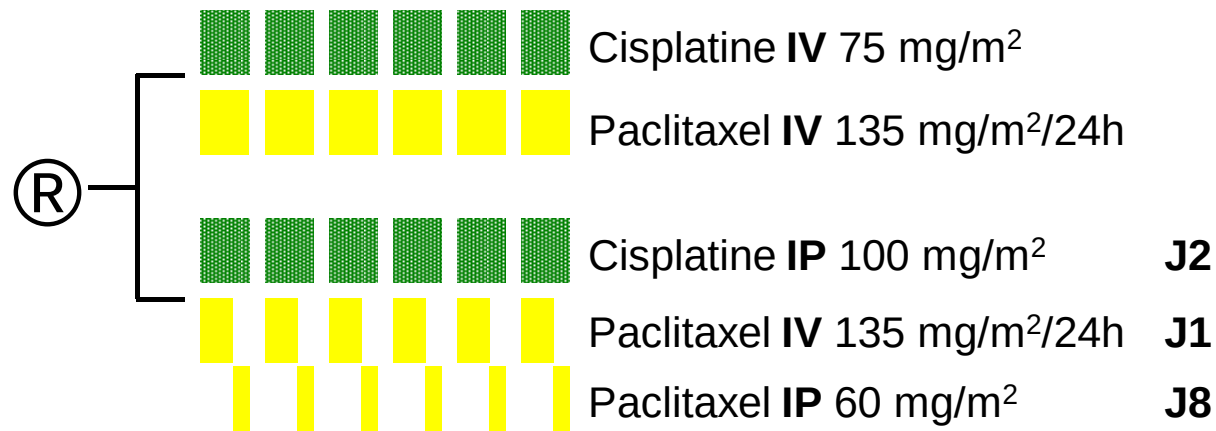
Comment améliorer les résultats ?

1. Remplacer le paclitaxel
2. Ajouter un autre médicament, en combinaison ou en séquence
3. Modifier la voie d'administration
4. Modifier la modalité d'administration





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₃



GOG-172

Stade III

Résidu < 1cm

	IV	IP	HR	p
Survie Sans Rechute	18,3 m	23,8 m	0,80	0,05
Survie Globale	49,7 m	65,6 m	0,75	0,03

Armstrong N Engl J Med 2006





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₄

GOG-172

Toxicité G 3/4	Voie IV	Voie IP
Leucocytes	64 %	76 %
Plaquettes	4 %	8 %
Gastrointestinale	24 %	46 %
Rénale	2 %	7 %
Neurologique	9 %	19 %
Infection	6 %	16 %
Asthénie	4 %	18 %
Tbles métab.	7 %	27 %
Douleur	1 %	11 %
Complications PAC		19,5 %

Armstrong N Engl J Med 2006





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₅

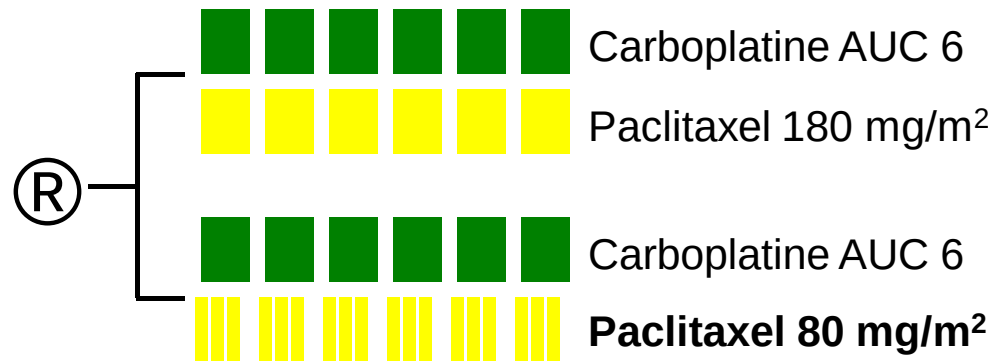
Comment améliorer les résultats ?

1. Remplacer le paclitaxel
2. Ajouter un autre médicament, en combinaison ou en séquence
3. Modifier la voie d'administration
4. Modifier la modalité d'administration





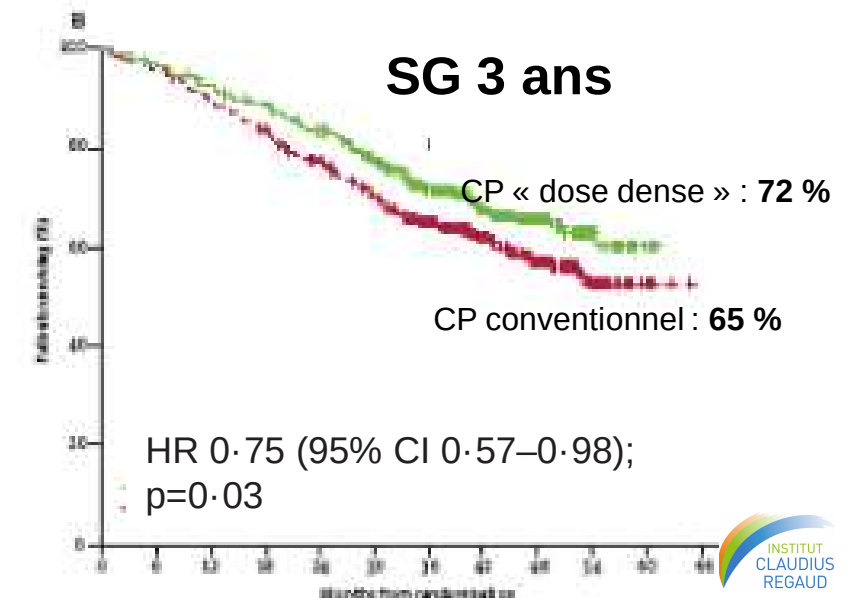
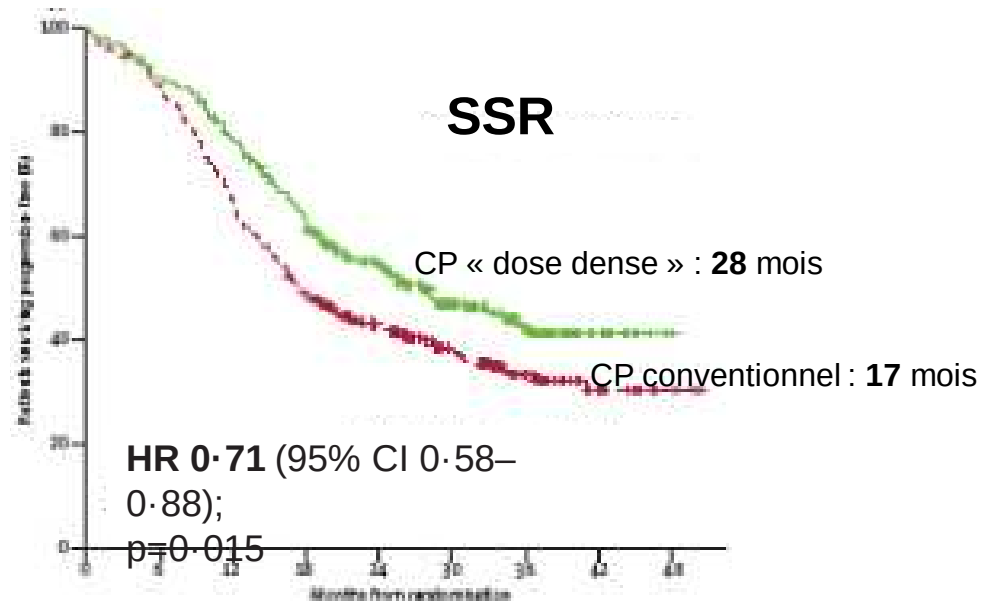
Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₆



JGOG 3016

Stade II - IV

Katsumata Lancet 2009





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₇

JGOG 3016

	CP « dose dense »	CP conventionnel	
Neutropénie	92 %	88 %	0.15
Thrombopénie	44 %	38 %	0.19
Anémie	69 %	44 %	< 0.0001
Neutropénie fébrile	9 %	9 %	1.00
Nausées	10 %	11 %	0.70
Vomissements	3 %	4 %	0.82
Diarrhées	3 %	3 %	0.64
Fatigue	5 %	3 %	0.14
Arthralgie	1 %	2 %	0.72
Myalgie	1 %	1 %	0.69
Neuropathie motrice	5 %	4 %	0.56
Neuropathie sensitive	7 %	6 %	0.87

Toxicités grade 3 - 4

Katsumata Lancet 2009

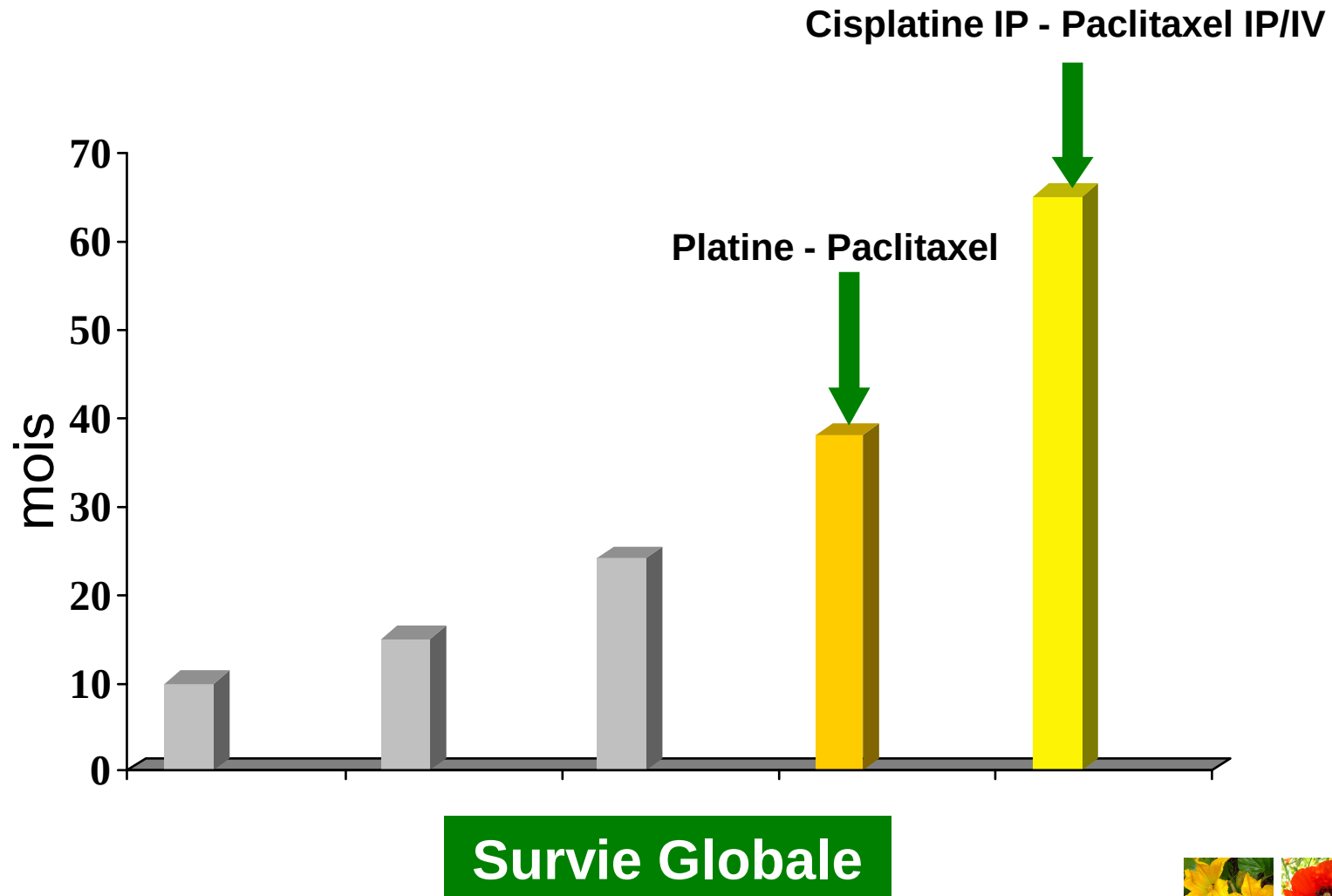




Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₈

14 octobre 2011

Société Française de Pharmacie Oncologique





Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₁₉

2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer

A3: Is the 2004 GCIg Recommended Standard Comparator Arm Still Valid?

- The standard arm must contain a taxane and a platinum agent administered for 6 cycles. **The recommended regimen is paclitaxel (175 mg/m²) and carboplatin (area under the curve, 5-6) intravenously administered every 3 weeks.**
- Acceptable additions or variations in dose, schedule, and route of delivery should be supported by at least one clinical trial demonstrating non-inferiority or superiority to a taxane/platinum.

A4: What Is the Role of Modifying Dose, Schedule, and Delivery of Chemotherapy?

- Optimizing dose, schedule, and route of delivery of available agents is under ongoing study.
- Two specific approaches, namely, the alteration of dose/ schedule and the use of intraperitoneal therapy, have been shown to be superior in at least one trial:
 - Dose-dense weekly paclitaxel plus carboplatin every 3 weeks as given in JGOG 3016
 - Intraperitoneal chemotherapy as given in GOG 172





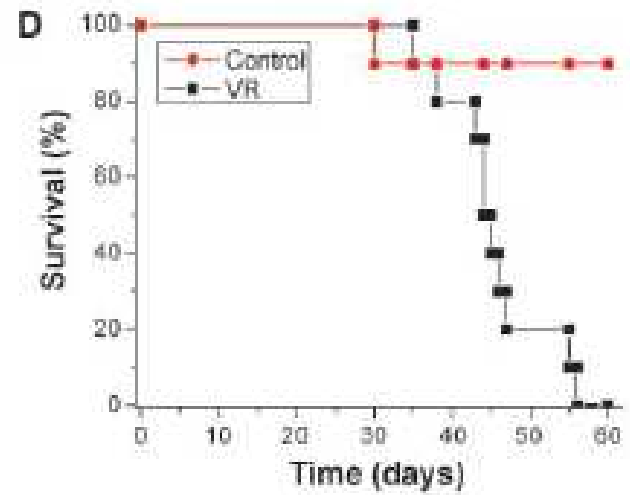
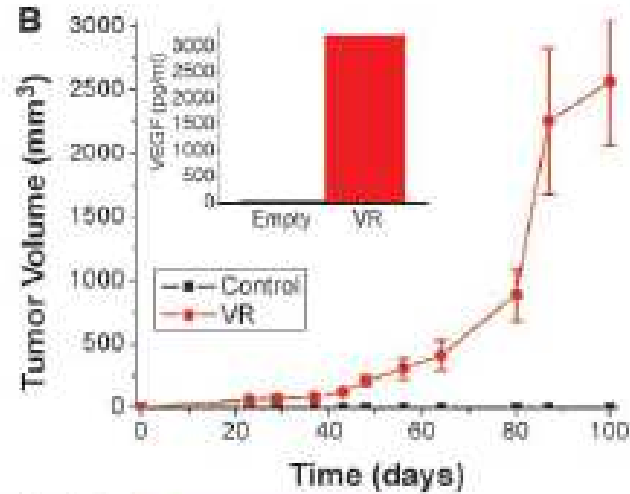
Chimiothérapie de 1^{ère} ligne₂₀

2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer

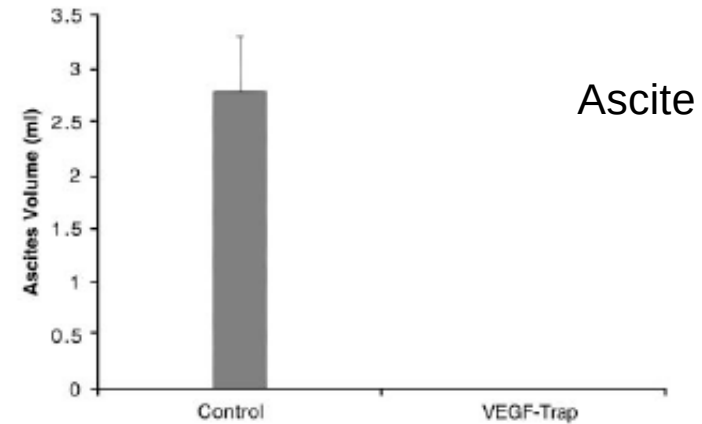
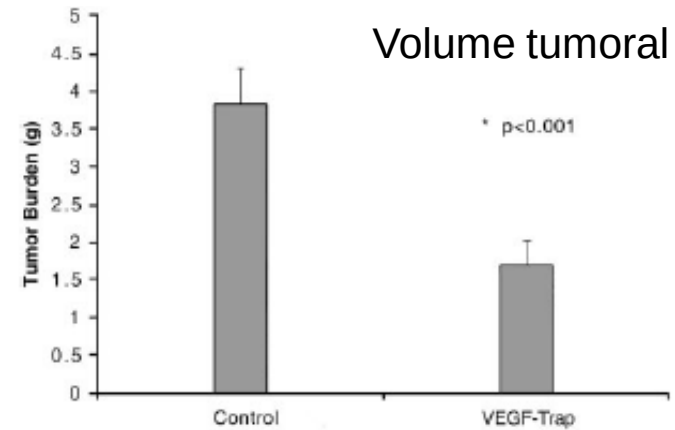
B-2 What Are the Promising Targets for Future Therapeutic Approaches?

- The most promising targets in clinical trials are those in **angiogenesis** and **homologous recombination deficiency pathways**.
- To select patients for trials investigating these targets, predictive biomarkers are required. Understanding mechanisms of resistance is a priority.
- Other promising targets currently being studied based on ovarian cancer biology include:
 - PI3-kinase and Ras/Raf pathways
 - folate receptor
 - immune targets/cytokines, notch/hedgehog, IGF merit further investigation.
- Targeted agents should be studied both as single agents and in combination based on appropriate preclinical data.

Les anti-angiogéniques₁



Schumacher Cancer Res 2007



Byrne Clin Cancer Res 2003





Les anti-angiogéniques₂

Bevacizumab monothérapie, 15 mg/kg, J1=J21

14 octobre 2011

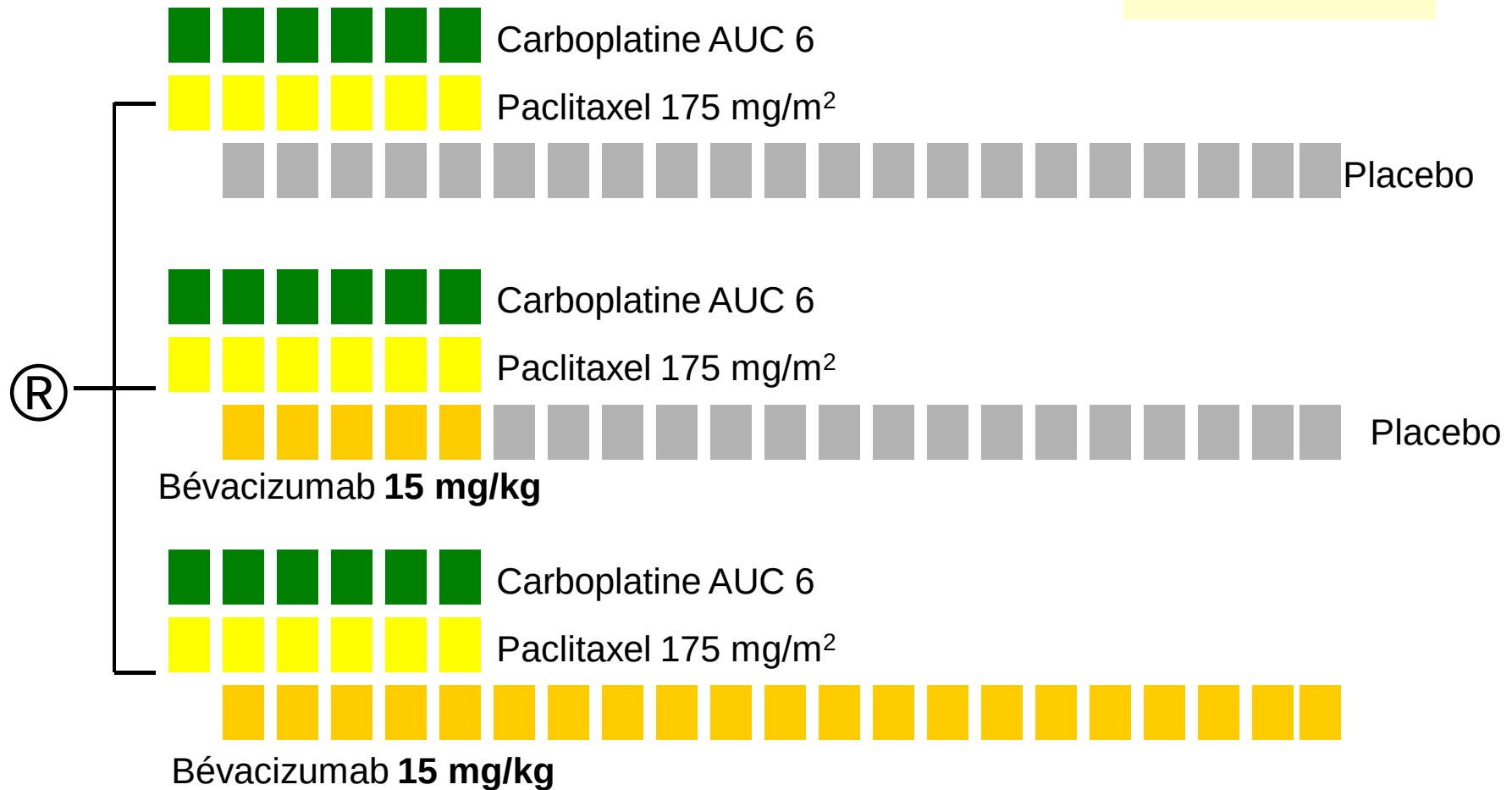
Société Française de Pharmacie Oncologique

	Phase Nb ptes	Lignes ant	Réfractaire au platine (%)	Réponse (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)	Perforations gastro intestinales (%)
<i>Burger</i> <i>J Clin Oncol</i> <i>2007</i> <i>GOG 170D</i>	II 62	≤ 2	58	21	4,7	17	0
<i>Cannistra</i> <i>J Clin Oncol</i> <i>2007</i> <i>AVF2949g</i>	II 44	≤ 3	100	16	4,4	10,7	11



Les anti-angiogéniques₃

GOG-218



Burger LBA1 ASCO 2010

Les anti-angiogéniques₄

GOG-218

Objectif principal initial : **survie globale**

→ amendement : changement d'objectif : **survie sans progression**

Stade III, chirurgie suboptimale - IV

→ amendement : stade III, chirurgie optimale

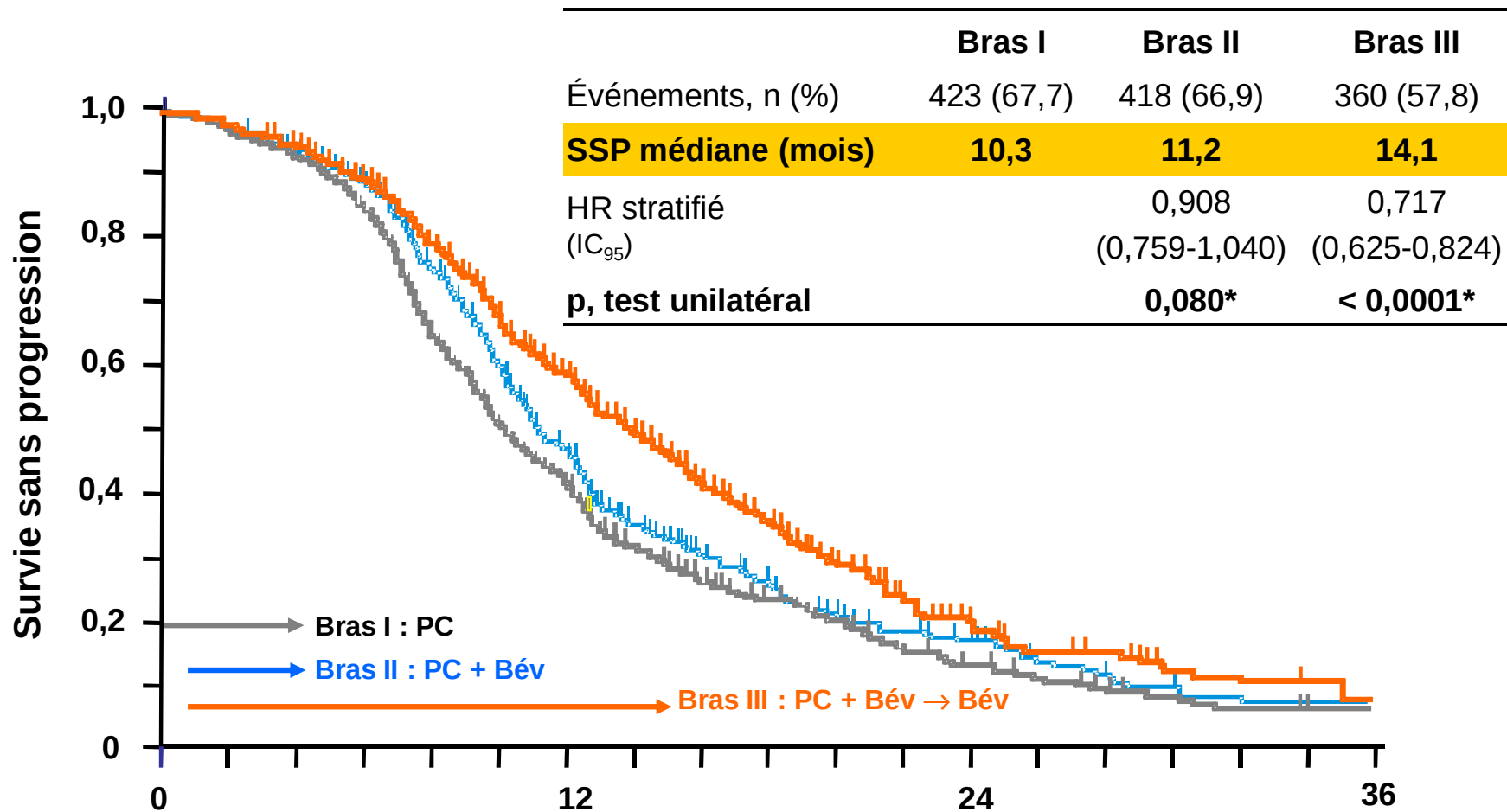
	Bras I CP (n=625)	Bras II CP-Bev (n=625)	Bras III CPBev-Bev (n=623)
III optimal (%)	35	33	35
III suboptimal (%)	41	41	39
IV (%)	25	26	27

Burger LBA1 ASCO 2010



Les anti-angiogéniques₅

GOG-218

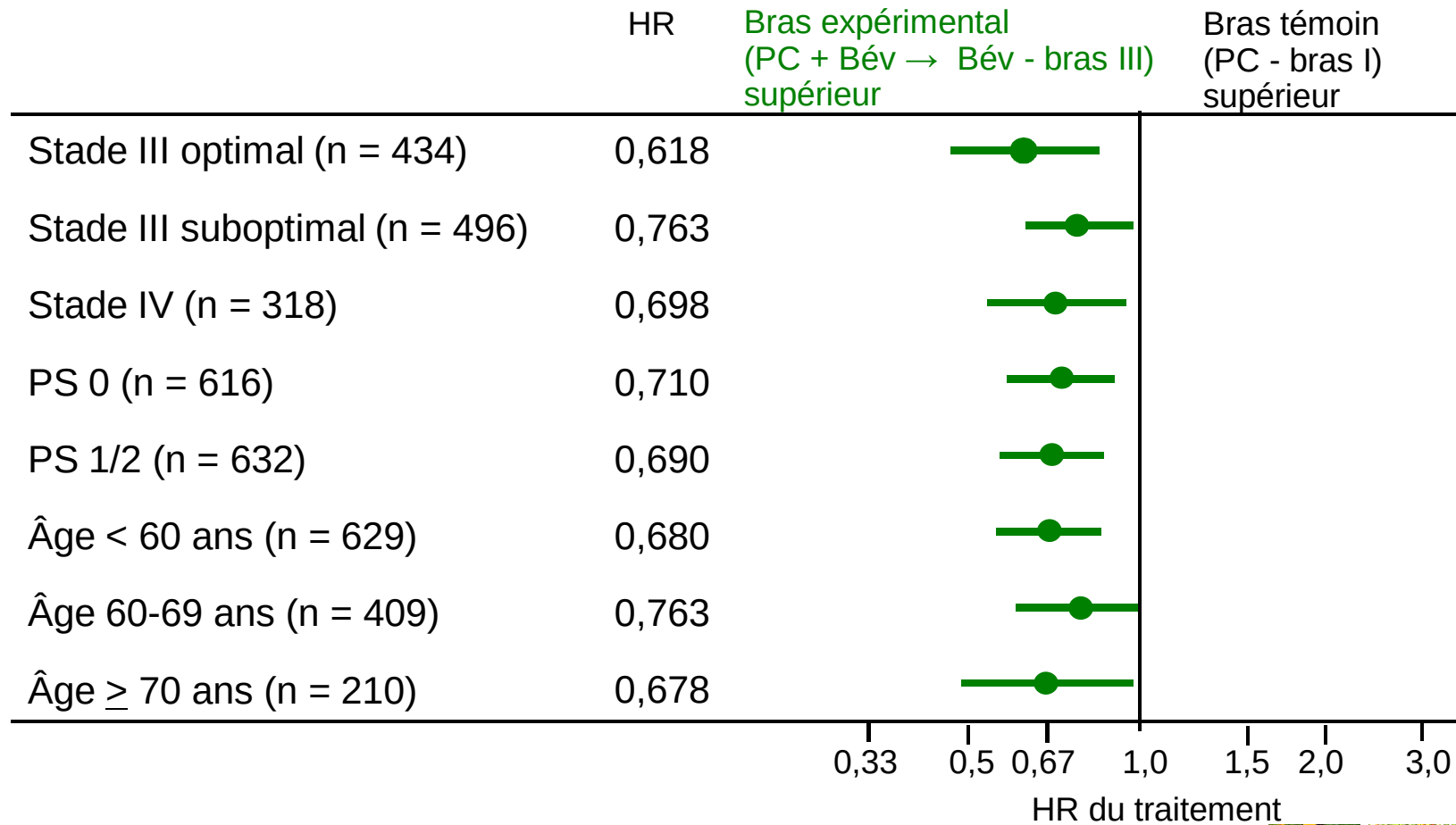


Burger LBA1 ASCO 2010



Les anti-angiogéniques₆

GOG-218



Burger LBA1 ASCO 2010



Les anti-angiogéniques₇

GOG-218

N (%)	CP (N=601)	CP-Bev (N=607)	CPBev-BEV (N=608)
Hypertension (G≥2)	7.2	16.5	22.9
Perforation GI, fistules, abcès (G≥2)	1.2	2.8	2.6
Protéinurie (G≥3)	0.7	0.7	1.6
Hémorragies (sauf SNC) (G≥3)	0.8	1.3	2.1
Hémorragie cérébrale	0	0	0.3
Acc. thromboembolique artériels	0.8	0.7	0.7
Acc. thromboembolique veineux	5.8	5.3	6.7
Neutropénies (G≥4)	57.7	63.3	63.3
Neutropénies fébriles	3.5	4.9	4.3
Leucoencéph. post réversible	0	0.2	0.2

Burger LBA1 ASCO 2010





Les anti-angiogéniques₈

GOG-218

	SSR selon protocole	SSR CA-125 censuré
SSR médiane (mois)		
CP	10.3	12
CPBev - Bev	14.1	18
Hazard Ratio	0.717	0.645
CA 125 censuré		
CP	0	20
CPBev – Bev	0	29

Burger LBA1 ASCO 2010



ICON 7

Société Française de Pharmacie Oncologique

®



Age Group	Percentage
18-24	10%
25-34	15%
35-44	20%
45-54	25%
55-64	30%
65-74	35%
75-84	40%
85+	45%

Bévacizumab 7,5 mg/kg





Les anti-angiogéniques₁₀

ICON 7

Objectif principal : **survie sans progression**

Stade I-IIA haut risque, stade IIB-IV

	CP (n=764)	CP-Bev (n=764)
Chirurgie optimale (%)	74	74
Chirurgie suboptimale (> 1 cm) (%)	26	26
Pas de chirurgie (%)	2	2

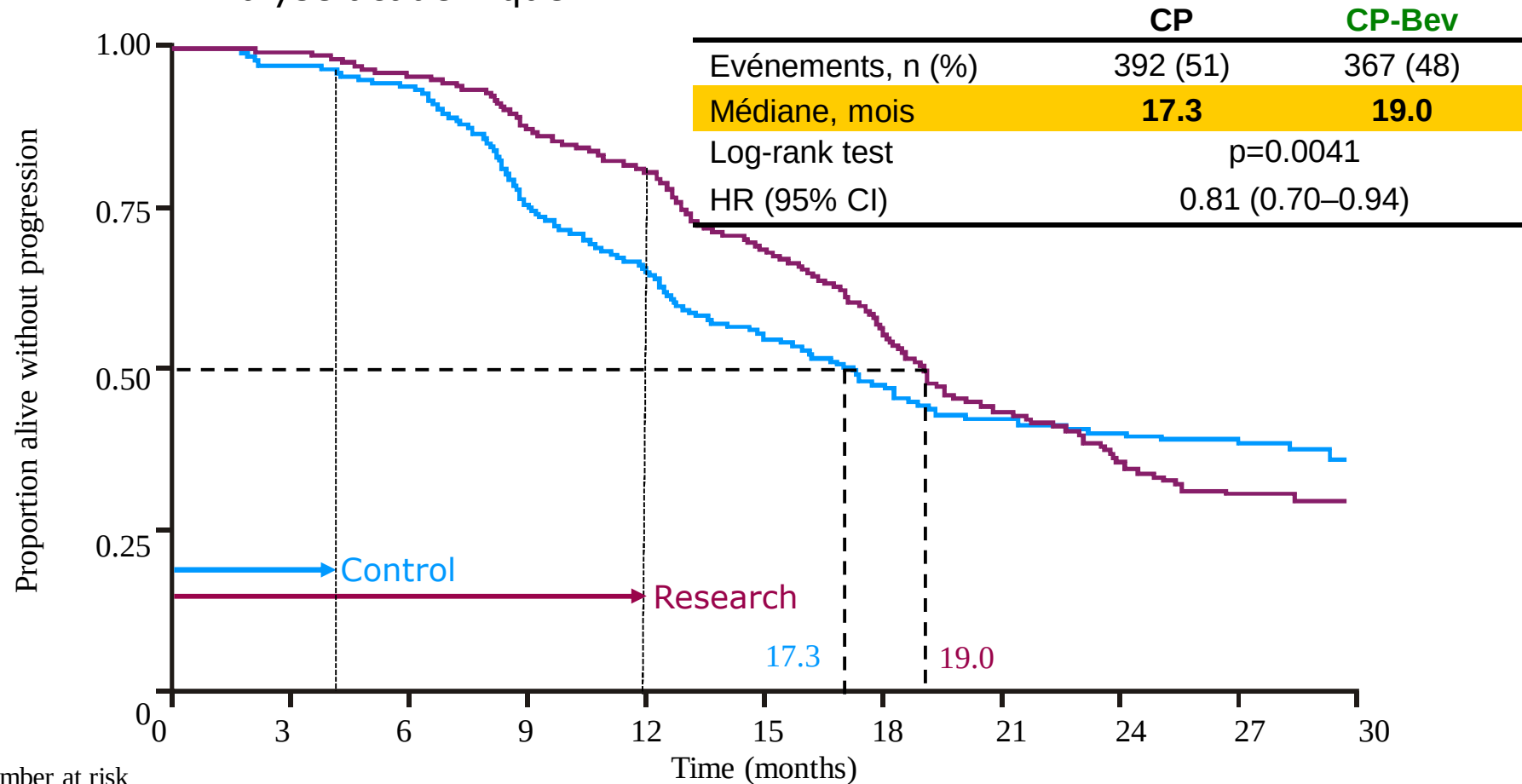
Perren ESMO 2010



Les anti-angiogéniques₁₁

ICON 7

Analyse académique



Number at risk

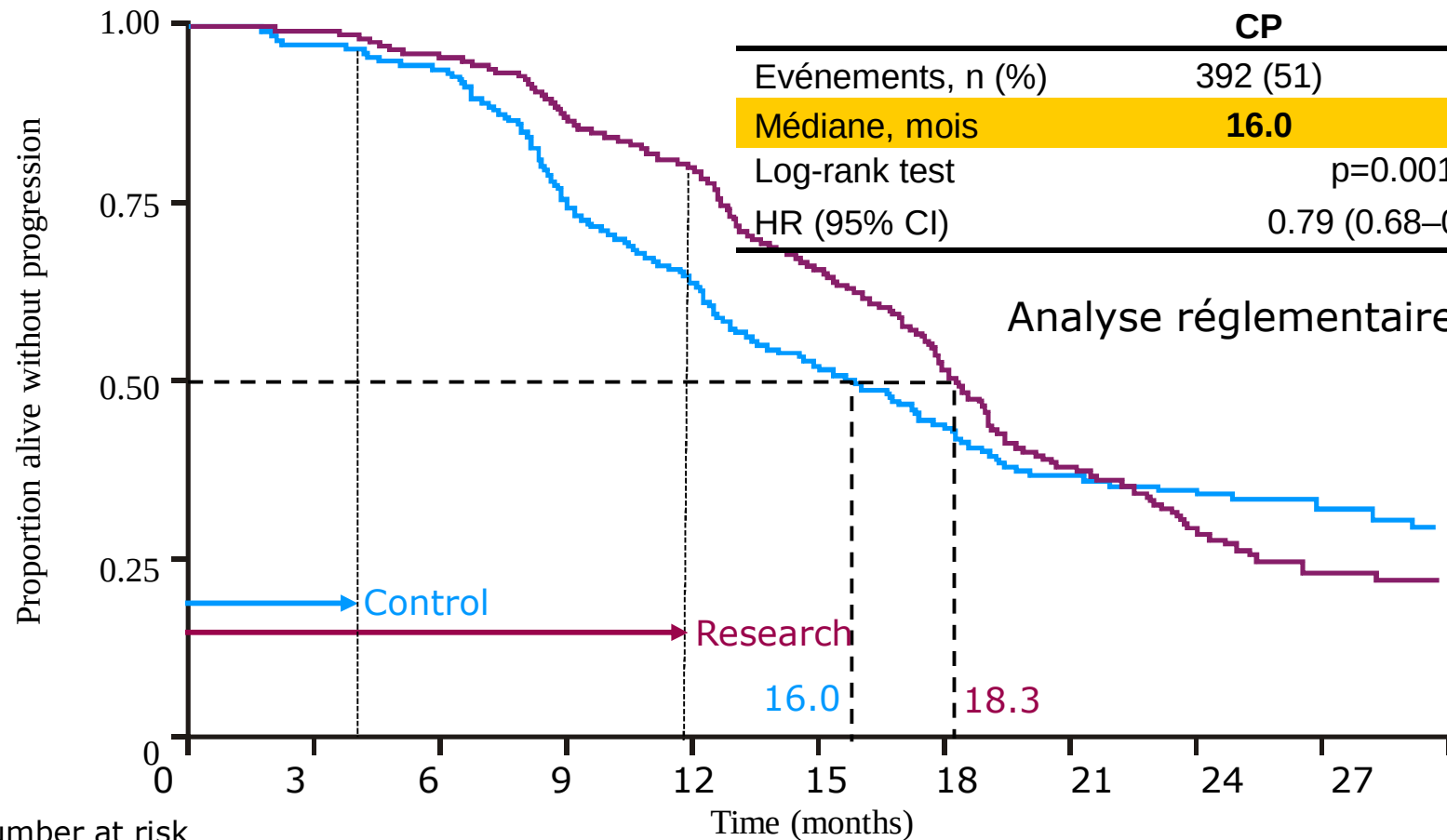
Control	764	723	693	556	464	307	216	143	91	50	25
Research	764	748	715	647	585	399	263	144	73	36	19

Perren ESMO 2010



Les anti-angiogéniques₁₂

ICON 7



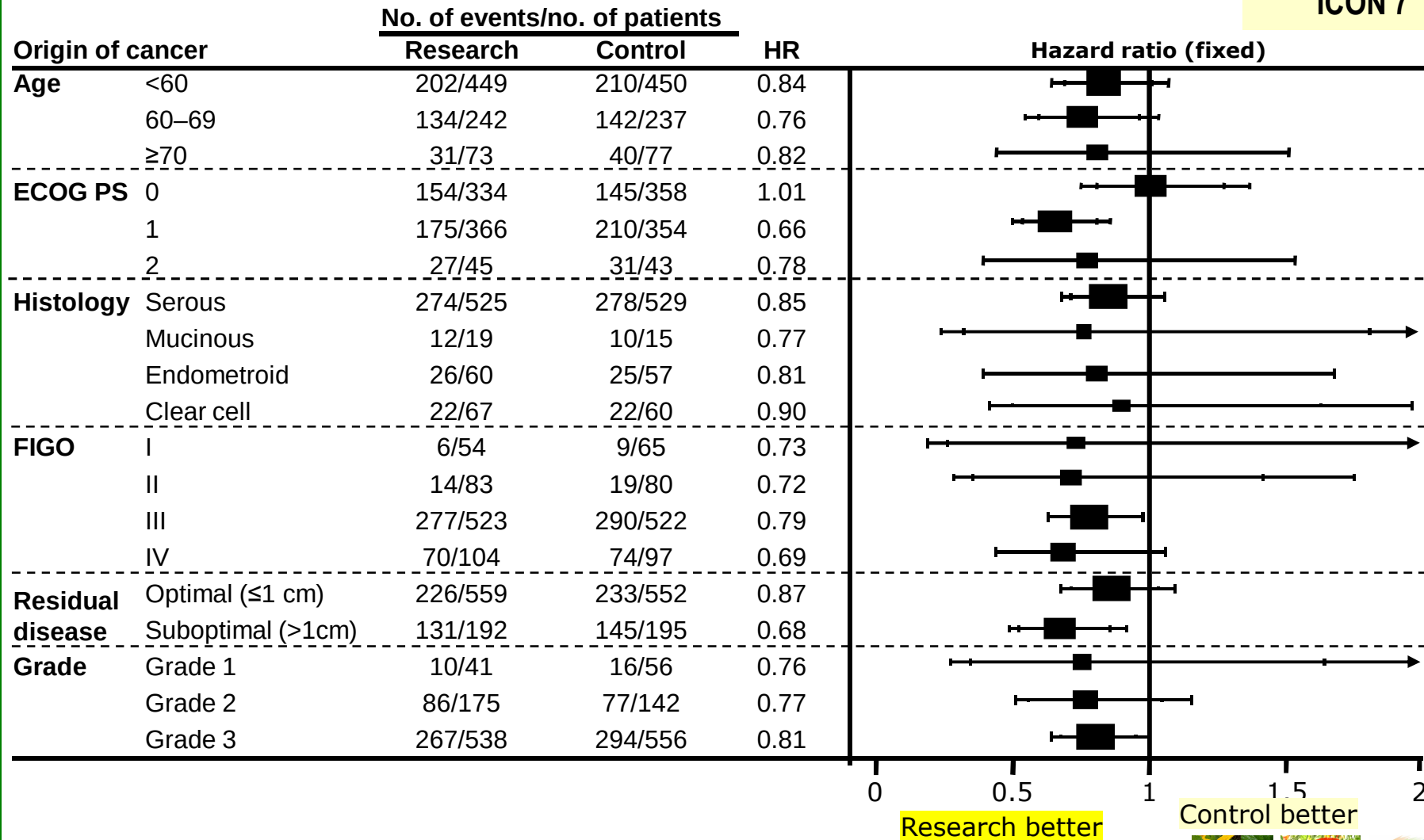
Number at risk		Time (months)										
Control	764	715	676	529	419	247	175	91	65	26	16	
Research	764	733	696	617	546	330	232	100	62	19	11	

Perren ESMO 2010



Les anti-angiogéniques₁₃

ICON 7



Perren ESMO 2010

Les anti-angiogéniques₁₄

ICON 7

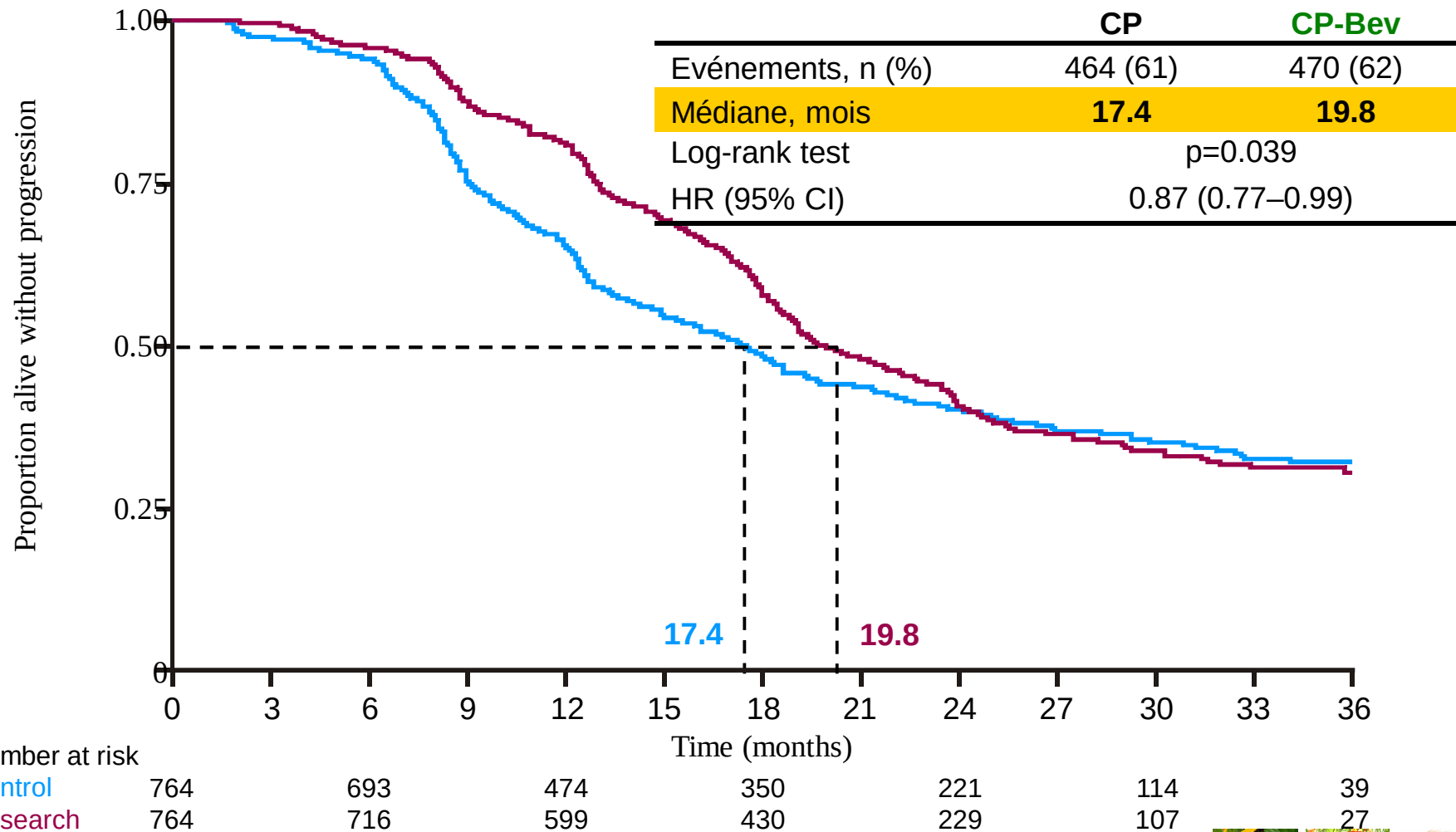
Patientes (%)	CP (N=753)	CP-Bev (N=745)
Hypertension	6.2	25.9
Perforation GI, fistules, abcès	1.7	3
Protéinurie	2.5	4.4
Complic. cicatrisation de plaie	2.1	5
Hémorragies	11.6	39.6
Acc. thromboembolique artériels	1.5	3.6
Acc. thromboembolique veineux	4.1	6.7
Neutropénies	29.1	28.3
Neutropénies Fébriles	2	2.8
Leucoencéph. post réversible	0	0

Perren ESMO 2010



Les anti-angiogéniques₁₅

ICON 7

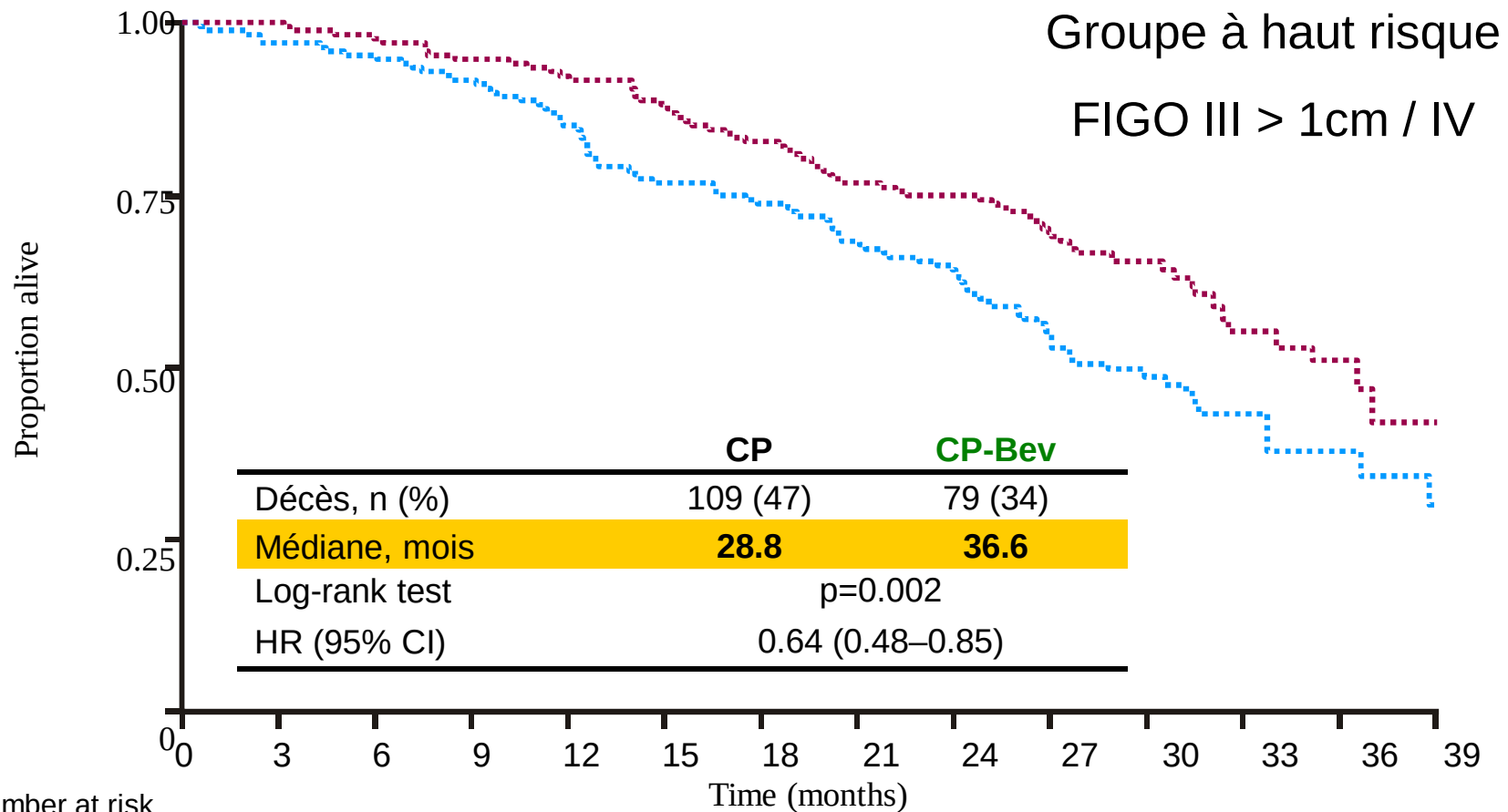


Kristensen LBA 5006 ASCO 2011



Les anti-angiogéniques₁₆

ICON 7



Number at risk

Control

234

219

194

166

107

46

15

Research

231

222

208

186

134

65

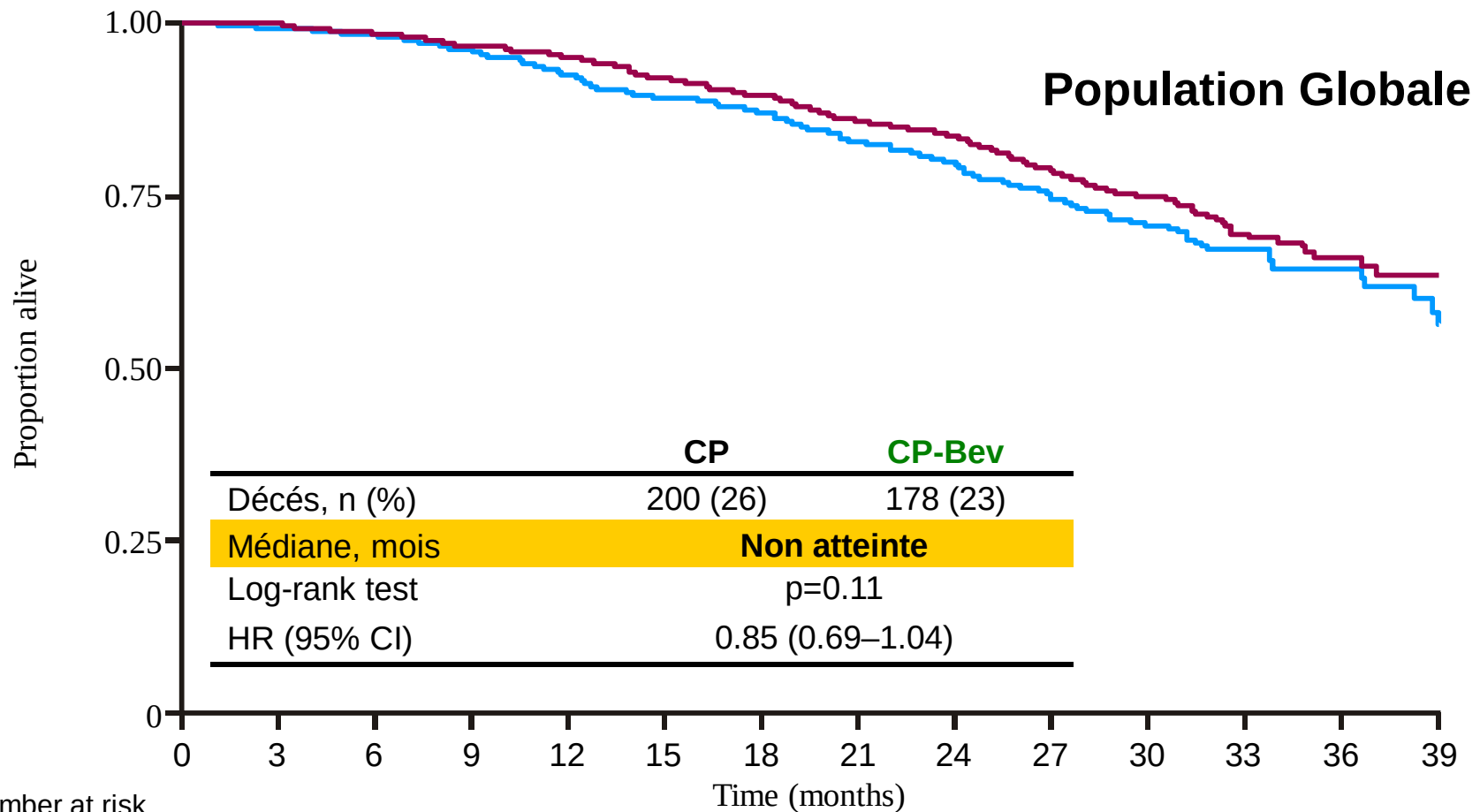
18

Kristensen LBA 5006 ASCO 2011



Les anti-angiogéniques₁₇

ICON 7



Number at risk														
Control	764	741	724	703	672	646	623	542	421	304	212	132	71	26
Research	764	753	737	717	702	680	657	592	459	329	228	129	69	19

Kristensen LBA 5006 ASCO 2011





Les anti-angiogéniques₁₈

GOG 0262 : **CP** vs **CP**hebdo ± **Bévacizumab**

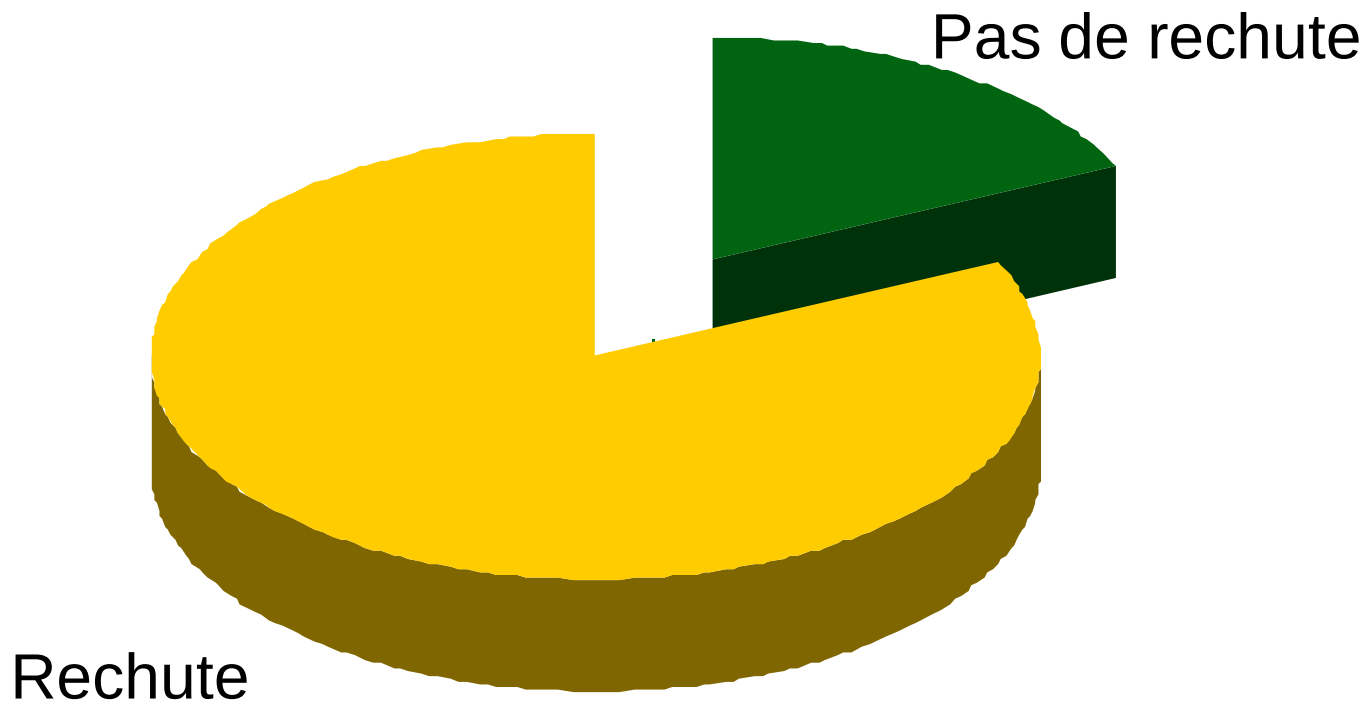
GOG 0252 : **Civ-P**hebdo vs **Cip-P**hebdo vs **CisPip-Piv/ip**
Bévacizumab de C2 à C22

OCTAVIA : **CP**hebdo + **Bévacizumab**

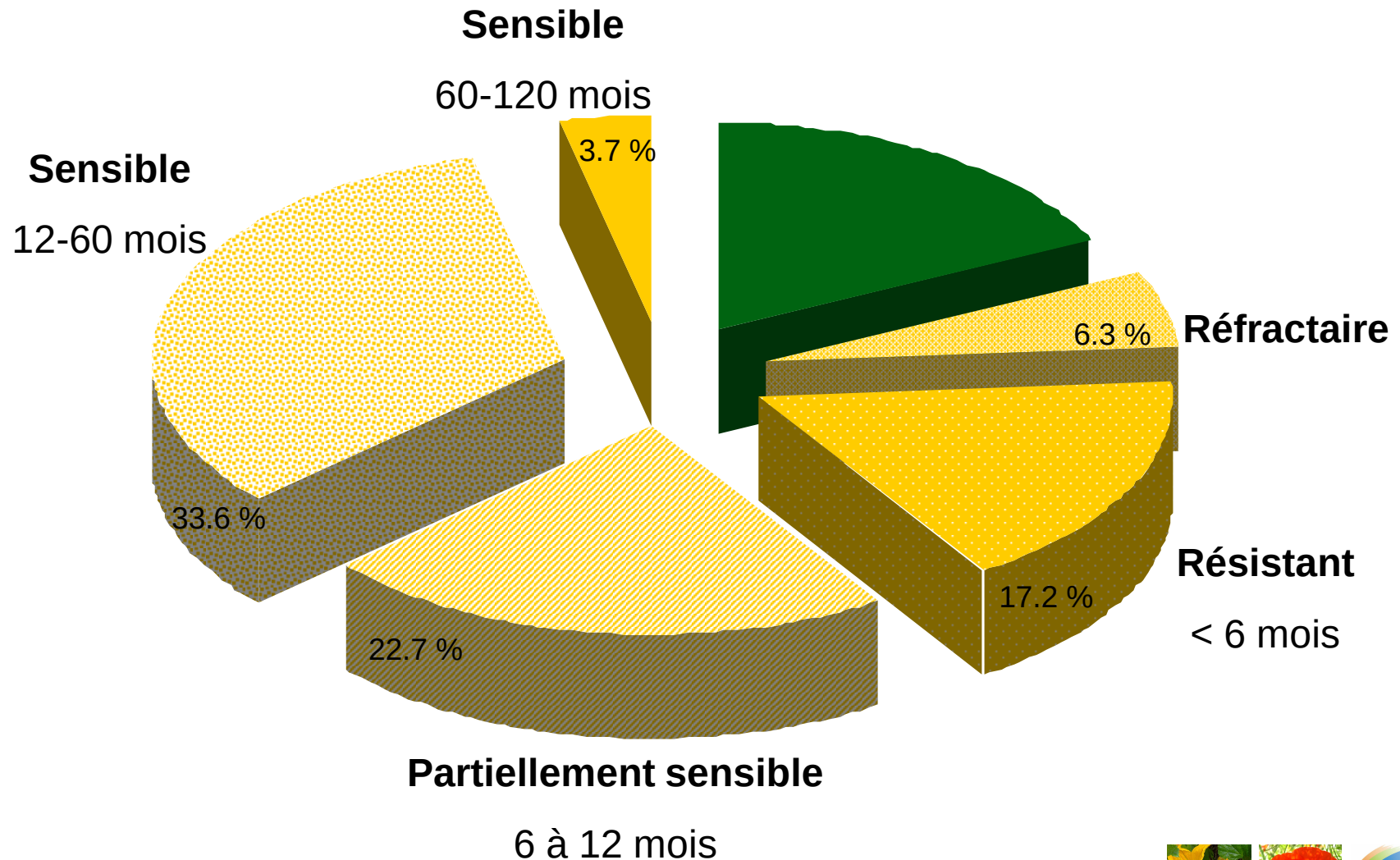
OVAR-12 : **CP**placebo → placebo vs **CPBIBF** → **BIBF**

OVAR – 16 : **CP** → placebo vs **pazopanib** (12 mois)

La rechute₁



La rechute₂



La rechute sensible₁



14 octobre 2011

Société Française de Pharmacie Oncologique

	ICON-4/ AGO-OVAR-2.2 <i>Lancet 2003</i>		Phase III AGO/NCIC/EORTC <i>J Clin Oncol 2006</i>		CALYPSO <i>J Clin Oncol 2010</i> <i>ASCO 2011</i>		OVA-301 <i>Annal Oncol 2008</i> <i>ASCO 2011</i>	
	Conv. (n=410)	C-P (n=392)	C (n=178)	C-G (n=178)	C-P (n=500)	C-PLD (n=464)	PLD (n=335)	T-PLD (n=337)
TR (%)	54	66	31	47	-	-	18.8	27.6
SSR (mois)	9	12 <i>p=0.0004</i>	5,8	8,6 <i>p=0.0031</i>	9,4	11,3 <i>p=0.005</i>	5,8	7,8 <i>p=.019</i>
SG (mois)	24	29 <i>p=0.023</i>	17,3	18 <i>p=0.73</i>	33	30,7 <i>p=0.94</i>	18,9	22,2 <i>p=0.08</i>



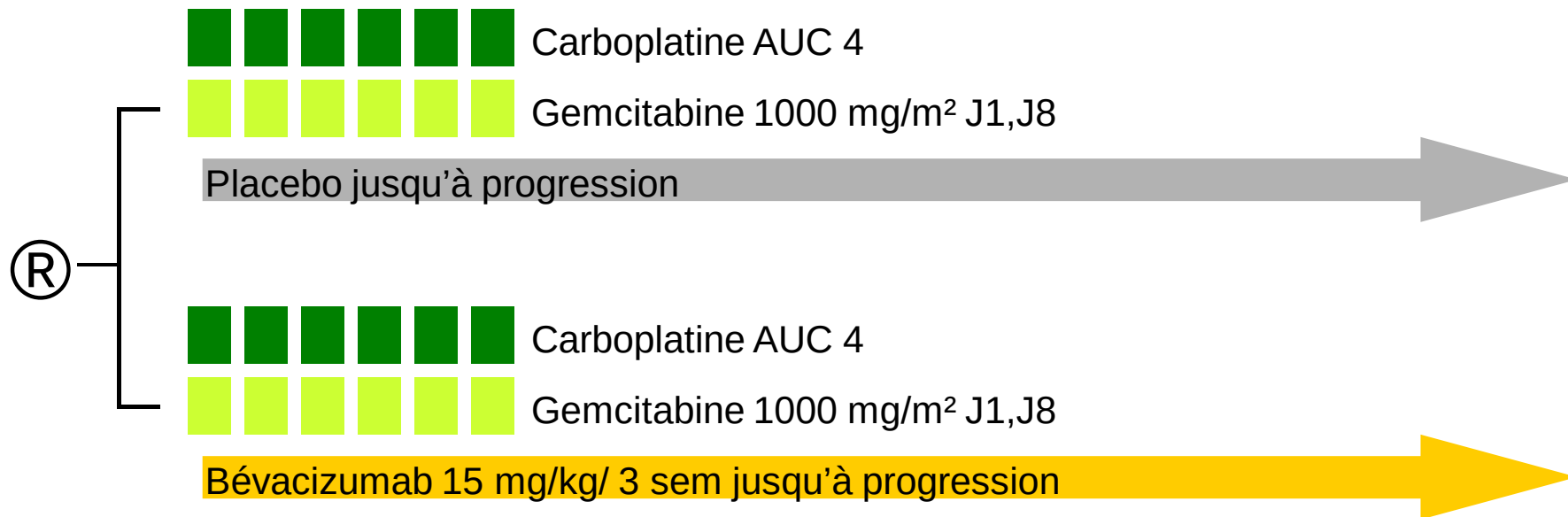
La rechute sensible₂

OCEANS

1ère récidive sensible

Maladie mesurable

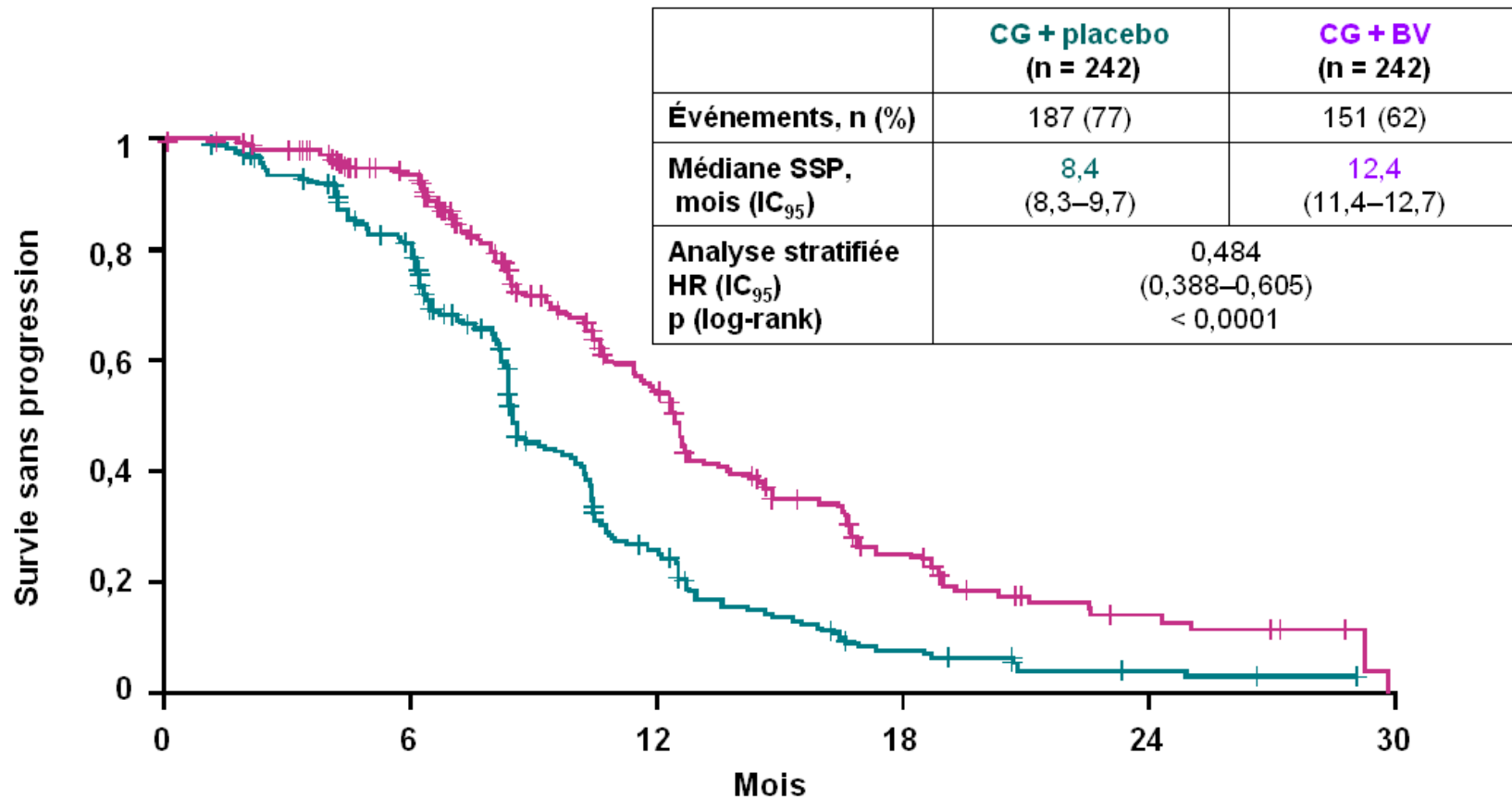
Pas de bévacizumab au préalable



Aghajanian LBA 5007 ASCO 2011

La rechute sensible₃

OCEANS



Patients à risque

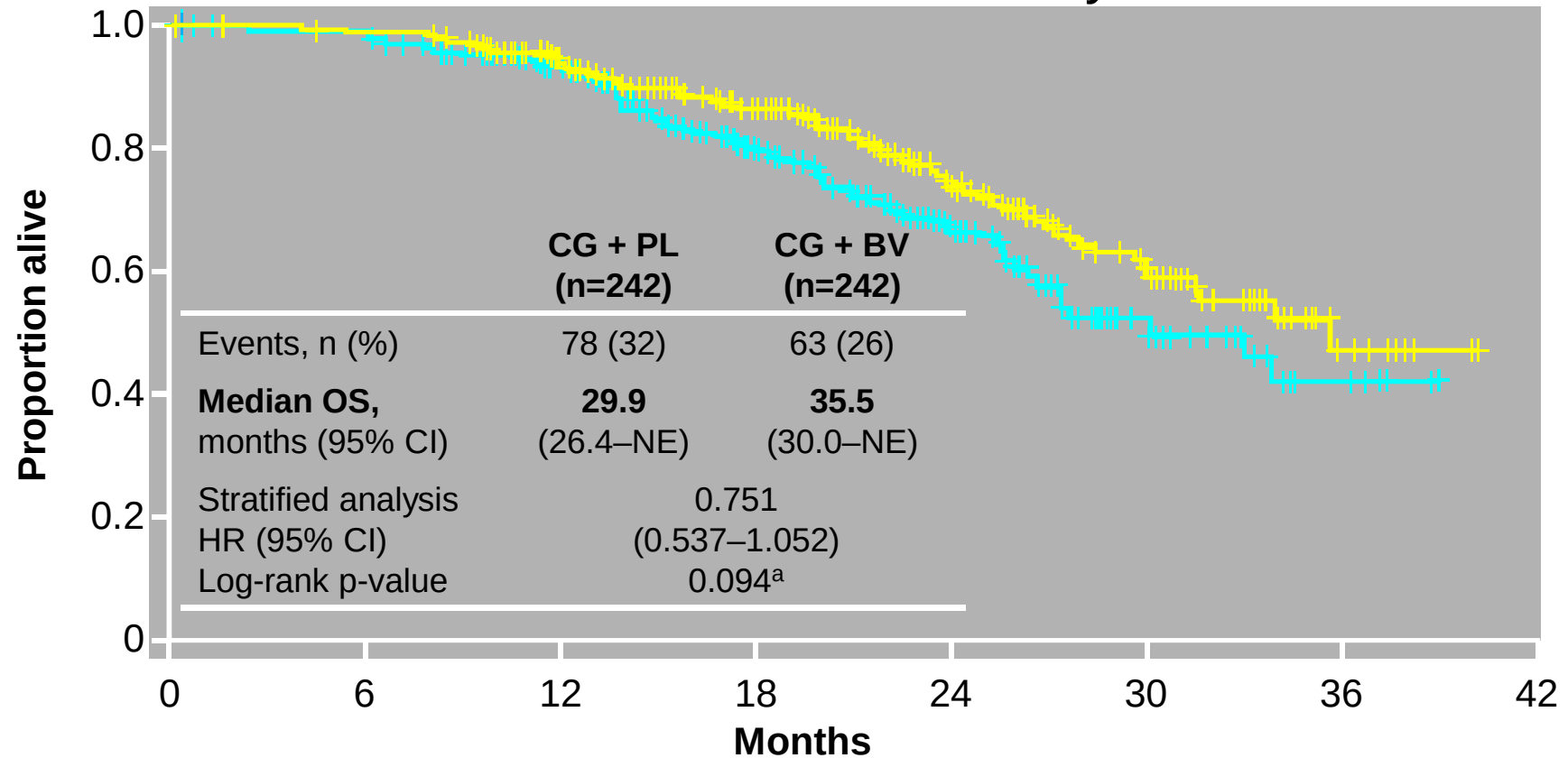
CG + PL	242	177	45	11	3	0
CG + BV	242	203	92	33	11	0

Aghajanian LBA 5007 ASCO 2011

La rechute sensible₄

OCEANS

Survie Globale : analyse intermédiaire



Aghajanian LBA 5007 ASCO 2011

La rechute sensible₅

OCEANS

Patientes (%)	CG (N=233)	CG-Bev (N=247)
Hypertension ($G \geq 3$)	<1	17
Perforation GI, fistules, abcès	< 1	2
Protéinurie ($G \geq 3$)	1	9
Complic. cicatrisation de plaie ($G \geq 3$)	0	1
Hémorragies cérébrales	<1	1
Hémorragies ($G \geq 3$)	1	6
Acc. thromboembolique artériels	1	3
Acc. thromboembolique veineux	3	4
Neutropénies ($G \geq 3$)	56	58
Neutropénies Fébriles	2	2
Leucoencéph. post réversible	0	1

Aghajanian LBA 5007 ASCO 2011



La rechute sensible₆

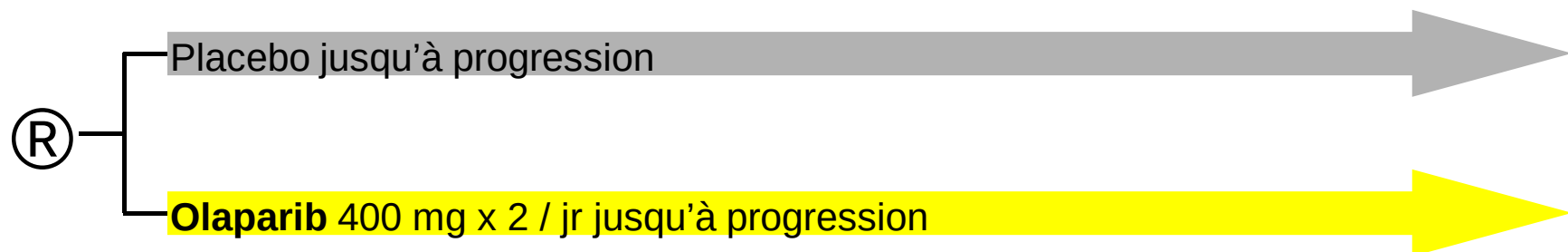
Adénocarcinome ovarien séreux de haut grade

≥ 2L avec platine

Dernière L avec platine et réponse maintenue

CA 125 stable à l'inclusion

Phase II randomisée, n=265

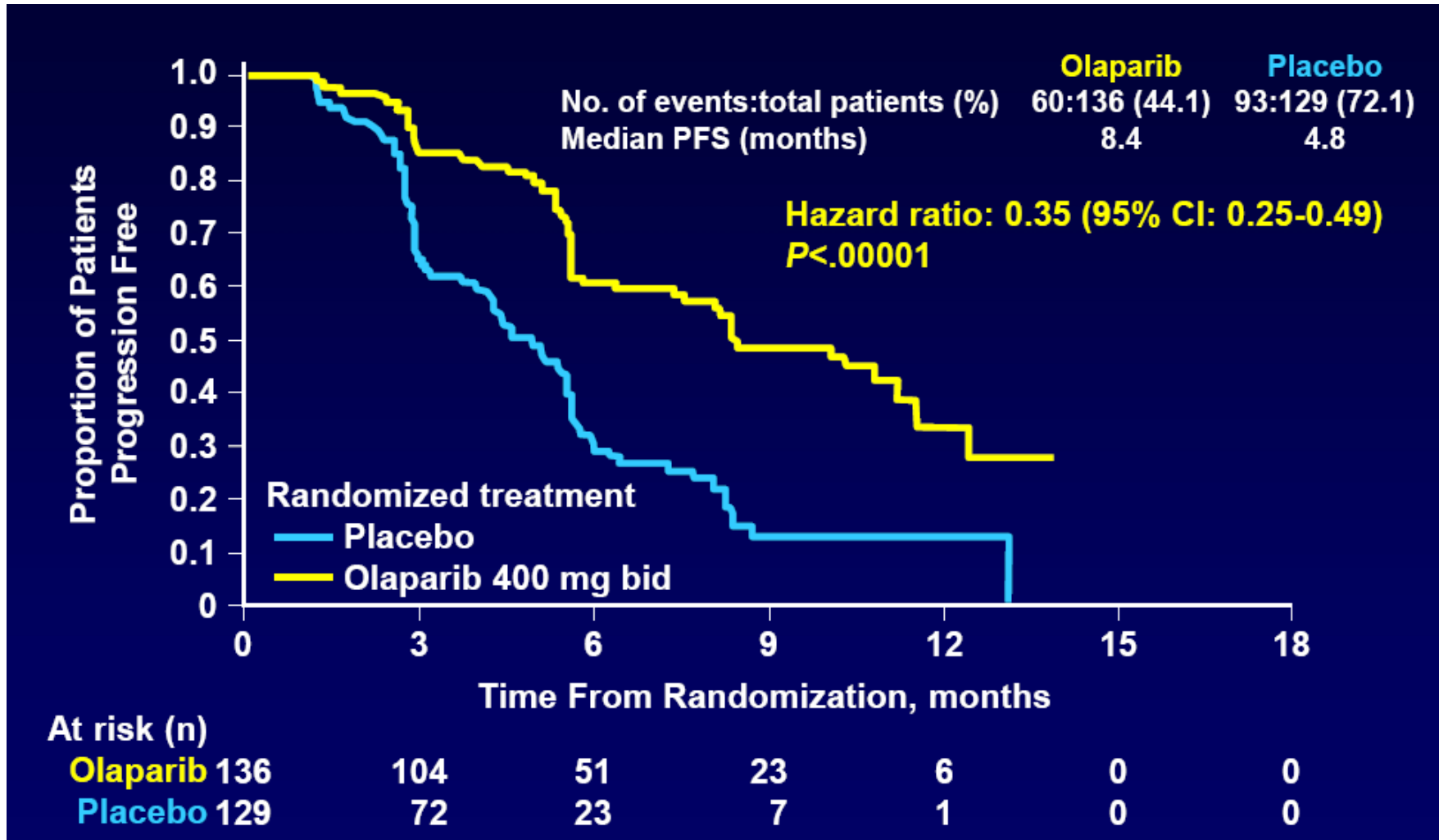


20% BRCA+ – 15% BRCA-

Ledermann A 5003 ASCO 2011



La rechute sensible₇



Ledermann A 5003 ASCO 2011

La rechute sensible₈

	Olaparib (n=136)		Placebo (n=128)	
	Pourcentage de patientes			
Effets secondaires	Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 1/2	Grade 3/4
Tous	61	35	70	20
Nausées	66	2	35	0
Fatigue	42	7	34	3
Vomissements	29	2	13	1
Diarrhées	21	2	20	2
Céphalées	18	0	11	1
Perte appétit	18	0	13	0
Douleurs abdo	16	2	23	3
Anémie	12	5	4	1
Dyspepsie	16	0	9	0

Ledermann A 5003 ASCO 2011



La rechute résistante₁

	P sensible	P réfractaire/résistant
Doxo liposomale	28 %	12 à 18 %
Gemcitabine	20 %	13-14 %
Topotécan	29 à 33 %	6 à 23 %
VP 16 oral	34 à 67 %	21 à 27 %
Docétaxel	33 %	25 %
Oxaliplatine	38 %	6 à 26 %

La rechute résistante₂

AURELIA

