

Recommandations pour la Pratique Clinique 2023

Prise en charge du cancer du col de l'utérus métastatique et/ou en rechute



**COURS
ST-PAUL
RPC 2023**



Groupe de travail

Patricia Pautier, Catherine Genestie, Christophe Hennequin
Laurence Gladieff, Jean-Emmanuel Kurtz, Alain Lortholary
Thibault de La Motte Rouge, Anne-Lise Gaillard
Anne Ducassou, Coraline Dubot , Etienne Rouleau
Fabrice Narducci, Sylvain Demontoy

Définition de la population concernée

- › Récidive en zone traitée (pelvienne +/- lombo-aortique)
- › Récidive en zone traitée + métastatique
- › Récidive métastatique isolée
- › Maladie métastatique d'emblée

Par maladie métastatique, il est entendu la présence de lésions viscérales et/ou d'une récurrence ganglionnaire non pelvienne et non lombo-aortique.

Quel bilan ?

- › Au stade métastatique
 - › Bilan d'extension complet
 - › TEP-TDM ou TDM TAP avec injection
 - › IRM pelvienne à discuter si traitement local envisagé
- › En cas de rechute locale associée
 - › Bilan d'extension complet (cf supra)
 - › IRM pelvienne à discuter si traitement local envisagé
 - › au minimum deux plans orthogonaux en pondération T2
 - › une séquence sagittale et une séquence oblique perpendiculaire au col utérin
 - › une séquence pondérée en diffusion (préférentiellement avec les mêmes caractéristiques en terme de plan, de FOV et d'épaisseur de coupe que la séquence oblique T2)
 - › séquence abdominale pour exploration ganglionnaire lombo-aortique jusqu'en sous rénal
- › Si chirurgie (type exentération) envisagée : après discussion au cas par cas en RCP
 - › TEP-TDM
 - › Examen sous AG dans un centre de recours
 - › pour définir les possibilités d'exentération
 - › pour réaliser des biopsies (s'assurer de la progression, et pour éventuelle prise en charge ultérieure (essai))

Avis d'experts

Avis d'experts

Définition du statut PD-L1

- › Quel tissu?
 - › Tissu archivé
 - › Si impossible : nouvelle biopsie
- › Quel anticorps ? clone 22C3 ou clone SP263
- › Recherche de l'expression
 - › Cellules tumorales : marquage membranaire complet ou incomplet, quelque soit l'intensité
 - › Cellules immunitaires mononuclées (lymphocytes et macrophages) : marquage membranaire et/ou cytoplasmique
- › Définition CPS (Combined Positive Score)
 - Cellules tumorales marquées + lymphocytes marqués+ macrophages marqués
 - Cellules tumorales viables (marquées ou non, un minimum de 100 cellules est recommandé)
- › Seuil de positivité (approbation de la FDA, avis favorable EMA) : 1

Traitement de première ligne

Tumeur exprimant PD-L1 (CPS ≥ 1)

- › Dans tous les cas : il est recommandé d'inclure les soins de support dans la prise en charge initiale et de favoriser les inclusions dans les essais cliniques

Standard

- › Sel de platine* (carboplatine AUC 5 ou cisplatine 50 mg/m²) + paclitaxel 175mg/m² /3 h + pembrolizumab 200 mg +/- bevacizumab 15mg/kg J₁ q21 pour 6 cycles
- › Suivi de : pembrolizumab 200 mg (au moins 2 cycles si RC, max 35 cycles) +/- bevacizumab 15mg/kg J₁ q21 (jusqu'à toxicité ou progression)

* : voir diapo 7 pour le choix

Niveau 1, grade A

Traitement de première ligne

Tumeur n'exprimant pas PD-L1 (CPS < 1)

- › Dans tous les cas : il est recommandé d'inclure les soins de support dans la prise en charge initiale et de favoriser les inclusions dans les essais cliniques

Standard

- › Sel de platine* + paclitaxel 175mg/m² /3 h + bevacizumab J₁ q21
- › Jusqu'à progression
- › À ajuster selon la toxicité

Options

- › Cisplatine 50mg/m² J₁ + paclitaxel 135mg/m²/24h J₁ q21
- › Cisplatine 50mg/m² J₁ + topotécan 0,75mg/m²/j J₁₋₃ q21
- › Paclitaxel 175mg/m² /3h J₁ + topotécan 0,75mg/m²/j J₁₋₃ q21 +/- bevacizumab

* : voir diapo 7 pour le choix

Niveau 1, grade A

Quel sel de platine en association?

- › Si exposition préalable au cisplatine
Standard : carboplatine AUC5
 - › Non-infériorité démontrée (HR=0,99 [IC 95% : 0,79-1,25] p=0,032)
 - › L'association carboplatine topotécan n'est pas recommandée

- › Si pas d'exposition préalable au cisplatine
Standard : cisplatine 50 mg/m²
 - › Les patientes non antérieurement traitées par CDDP ont une survie plus courte sous carboplatine (13 vs 23,2 mois; HR=1,57)

Niveau 1, grade B

Avis d'experts

Niveau 1, grade B

Place du bevacizumab*

En l'absence d'indication au pembrolizumab (score CPS<1, ou contre indication, ou ATCD de traitement par anti PDL-1 ou PD-1)

- › En association avec la chimiothérapie de première ligne jusqu'à progression, toxicité ou réponse complète
 - › Bénéfice du bevacizumab : TR (48 vs 36%), SSP (8,2 vs 5,9 mois), SG (17 vs 13,3 mois)
 - › Pas de différence selon exposition préalable aux sels de platine
 - › Efficacité pour la maladie persistante ou en rechute en zone irradiée

Niveau 1, grade A

En association avec le pembrolizumab (CPS ≥1)

- › En association à la chimiothérapie et au pembrolizumab 6 cycles q21 puis en association au pembrolizumab q21, jusqu'à toxicité ou progression (PFS : HR=0,61 (CI 95% : 0,47-0,79) en SG : HR=0,63 (CI 95% 0,47-0,87))

Niveau 1, grade A

* AMM dans le cancer du col métastatique ou en rechute, en association à la chimiothérapie de première ligne; remboursement du générique depuis septembre 2022

Bevacizumab : recommandations

- › En association avec la chimiothérapie de première ligne
 - › Validation RCP spécialisée recommandée si localisation pelvienne
 - › Informer la patiente du risque accru de fistule sous bevacizumab
 - › Pas de bevacizumab si un geste chirurgical ultérieur est prévu

Rechute localisée/poursuite évolutive

Récidive pelvienne isolée

- › Discuter d'emblée la stratégie thérapeutique globale en RCP, toujours associée aux soins de support
- › Si radio-chimiothérapie préalable : discuter les possibilités chirurgicales locorégionales et de radiothérapie selon conditions locales et traitements antérieurs
- › Le bénéfice de la chimiothérapie en « pseudo-adjuvant » n'est pas démontré
- › Si pas de radiothérapie préalable : privilégier la radio-chimiothérapie suivie, en cas de récidive centro-pelvienne, de curiethérapie vaginale
- › Si traitement local non réalisable : discuter chimiothérapie +/- pembrolizumab +/- bevacizumab

Avis d'experts

Rechute localisée/poursuite évolutive

Métastases avec récurrence pelvienne

- › Chimiothérapie première +/- pembrolizumab +/- bevacizumab
- › Discuter au cas par cas des possibilités de traitements localisés (lésion pelvienne + métastases si accessibles)

Avis d'experts

Maladie d'emblée métastatique

- › **Indication de pembrolizumab (CPS ≥ 1)**
 - › Cisplatine + paclitaxel + pembrolizumab + bevacizumab 6 cy puis pembrolizumab + bevacizumab
- › **Pas d'indication au pembrolizumab (score CPS < 1, contre indication, ou ATCD d'anti PDL-1 ou PD-1)**
 - › Cisplatine + paclitaxel + bevacizumab q21

Avis d'experts

Maladie d'emblée métastatique

- › **Discuter au cas par cas des possibilités de traitement local**
 - › Par radio-chimiothérapie (cisplatine hebdomadaire) pelvienne (et lombo-aortique au besoin) suivie d'une curiethérapie utérovaginale et irradiation du/des sites oligométastatiques à visée de contrôle optimal, en cas de bonne réponse à la chimiothérapie (après 4 à 6 cycles)
 - › Par radiothérapie pelvienne ou utérine à visée symptomatique en cas de réponse insuffisante
 - › Après 6 cycles de chimiothérapie
 - › Avec poursuite du pembrolizumab mais suspension du bevacizumab (au moins 1 cycle avant RT-CT)
 - › Puis poursuite +/- pembrolizumab + bevacizumab

Avis d'experts

Au delà de la première ligne

- › Favoriser inclusion dans les essais cliniques +++
- › La patiente n'a pas reçu d'immunothérapie en première ligne
 - › Essai thérapeutique avec immunothérapie
 - › Cemiplimab (AMM européenne, si remboursement)
- › La patiente a reçu une immunothérapie en première ligne
 - › Pour la chimiothérapie: pas de recommandation validée en 2^{ème} ligne et au delà (options selon données de phases II)
 - › Autres options thérapeutiques à discuter
 - › Nécessité +++ de RCP spécialisée : chirurgie des métastases, radiologie interventionnelle, irradiation stéréotaxique, dans une démarche globale associant les soins palliatifs
- › Soins de support +++

Avis d'experts

Cancer du col : efficacité des chimio en 2^{ème} ligne

	N	Taux de Réponse (%)	Survie Sans Rechute (mois)	Survie Globale (mois)
Topotecan*	45	12,5	2,1	6,6
Vinorelbine*	44	13,7	-	-
Pemetrexed*	43	13,9	2,3	8
Docetaxel*	27	8,7	3,8	7
Gemcitabine*	22	4,5	2,1	6,5
Capecitabine***	23	0	-	5,7
Irinotecan**	42	21	-	6,4

* Yu et al Am J Hematol Oncol 2015

** Verschraegen et al J Clin Oncol 1997

*** Jenkins AD Gynecol Oncol 2005

Backup... Sauvegarde... Sicherungskopie...

Quelques commentaires

› Sur l'irinotecan

- › Il est proposé comme option chimio dans innovaTV 301, mais faut il en parler ?
- › Dans la REF citée, ancienne, qui est de la 2ème ligne, uniquement pour des épidermoïdes, la poso est de 125 mg/m² avec une tox conséquente : ≥ Grade 3 : 45% nausées-vts, 24% de diarrhées, 36% de neutropénies. On sait certainement mieux manipuler la molécule aujourd'hui, mais quand même !

› Sur le 5FU

- › Pour le 5FU, il faut aller fouiller dans les vieux vieux papiers, par ex Thigpen et al Semin Oncol 1995, qui rapporte 20% de réponse, mais on ne sait pas selon quel schéma ni quelle ligne...Faut il le rajouter dans le tableau malgré tout ?
- › Pour la capecitabine, les phases 2 publiées ne montrent pas de réponse

Backup : monothérapie vs associations

- › Question posée par la revue de Scatchard *et al.*
- › Méta-analyse de 10 essais randomisés hétérogènes (protocoles, doses)
- › Pas de différence en taux de réponse
- › Essais de qualité très inégale
- › La plupart : essais anciens avec agents inefficaces (taux de réponse autour de 20%)

Niveau 1, grade C

Backup : sels de platine vs pas de sels de platine

- › Question posée par la revue de Scatchard *et al.*
- › Méta-analyse sur 3 essais de qualité inégale
- › Bras MVAC stoppé prématurément dans Long 2005
- › Pas de différence, mais effectifs peu importants

Niveau 1, grade C

NB : dans l'étude GOG240, pas de différence significative (tendance en faveur des sels de platine), mais beaucoup de patientes avaient reçu un sel de platine lors de la radiochimiothérapie préalable

Backup : cisplatine seul ou associations à base de cisplatine ?

- › Cisplatine vs poly-CT avec Cisplatine; 5 essais randomisés (Scatchard et al)
 - › Avantage à la combinaison (RR 0.60; 95% CI 0.44 to 0.81), mais toxicité majorée
 - › SG avec CDDP seul : 6,5-9 mois, avec PFS autour de 3 mois
 - › SG avec combo sel de platine : 7-10 mois avec PFS 4,6-4,9 mois
 - › SG avec taxanes : 12,9-15,4 mois et PFS 5,8-7,9 mois
- Niveau 1, grade C
- › Monk a comparé 4 doublets dans l'étude GOG 204 : CIS/TAX, CIS/NVB, CIS/GEM et CIS/TOPO (Monk2009) (stoppée pour futilité)
 - › Meilleur rapport bénéfice/risque pour la bras CIS/TAX (tendance (NS) pour TR, QdV et SG)
- Niveau 1, grade B

Backup : cisplatine vs cisplatine/paclitaxel (1)

- › CDDP vs CDDP/paclitaxel Ph III GOG 169
- › Paclitaxel 135mg/m² sur 24h J1, CDDP 50mg/m² J2 q21
- › Nbre de patientes : bras C 134 vs bras CP 130
- › Taux de réponse 36% vs 19%
- › Médiane de survie sans progression 2,8 vs 4,8 mois (P <0.001)
- › Médiane de survie globale 8,8 vs 9,7 mois (P : NS)

Niveau 1, grade A

Backup : Cisplatine vs Cisplatine/Paclitaxel (2)

- › CDDP vs CDDP/paclitaxel Ph III GOG 169
- › Pas de différence de qualité de vie au cycle 4
- › Malgré l'absence d'amélioration de survie dans le groupe CP
- › Malgré une toxicité accrue dans le groupe CP (hématologique et neurologique)

Niveau 1, grade A

Backup : cisplatine vs cisplatine/topotécan (1)

- › CDDP vs CDDP/Topotécan Ph III GOG 179
- › 147 CT vs 146 CPT patientes
- › Taux de réponse 13% vs 27%
- › Médiane de survie sans progression 2.9 vs 4.6 mois ($p = 0.014$)
- › Médiane de survie globale 6.5 vs 9.4 mois ($p = 0.017$)

Niveau 1, grade A

Backup : cisplatine vs cisplatine/topotécan (2)

- › CDDP vs CDDP/topotécan Ph III GOG 179
- › Pas de différence de qualité de vie jusqu'à +9 mois après la randomisation
- › Malgré toxicité accrue de la combinaison (hématologique)

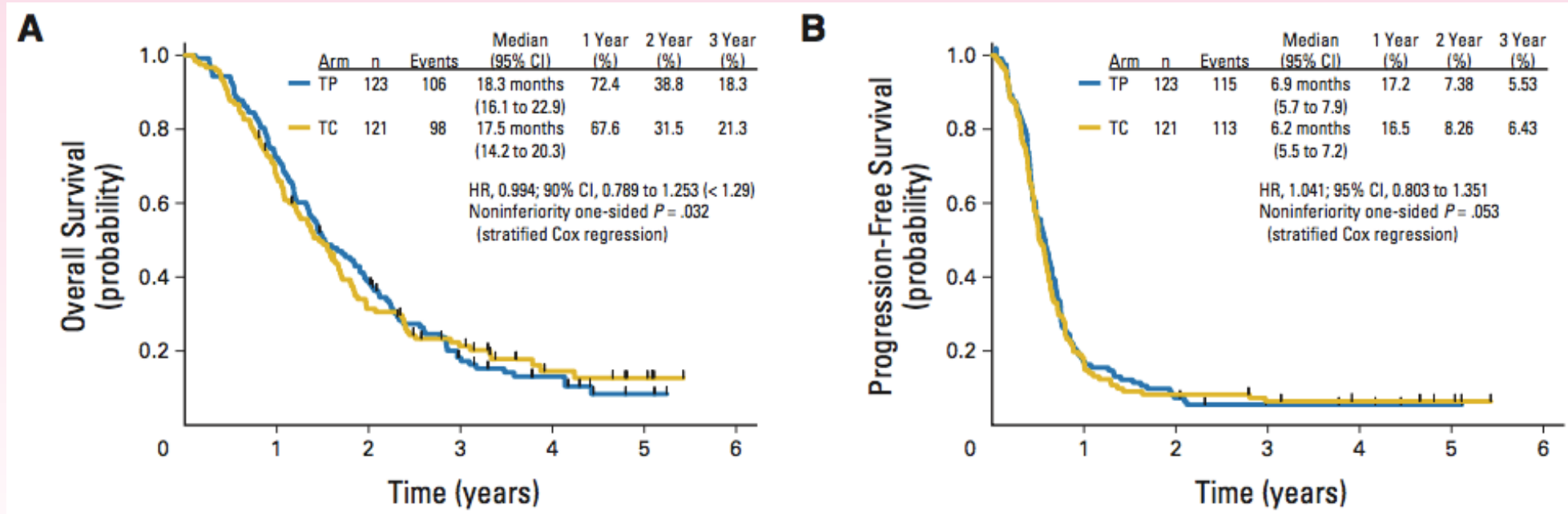
Niveau 1, grade A

Backup : cisplatine/paclitaxel vs carboplatine/paclitaxel

- › CDDP/paclitaxel vs CBDCA/paclitaxel Ph III JGOG 0505
- › 253 patientes
- › Pas de différence de survie globale (18,3 mois pour le bras cisplatine vs 17,5 mois pour le bras carboplatine)
- › Non-infériorité démontrée (HR 0,99 [0,79-1,25] p=0,032)
- › Les patientes non antérieurement traitées par CDDP ont une survie plus courte sous CBDCA (13 vs 23,2 mois; HR=1,57)

Niveau 1, grade A

Backup : cisplatine/paclitaxel vs carboplatine/paclitaxel



Prior platinum therapy	Yes (most CDDP)	No	HR	95% CI
Yes (most CDDP)	59	68	0.69	0.47 to 1.02
No	64	53	1.57	1.06 to 2.32

Backup Phase III Bevacizumab (1)

CDDP/paclitaxel ou paclitaxel/topotécan +/- BEV Ph III GOG240

1) Analyse chimiothérapie +/- Bevacizumab

Bevacizumab jusqu'à progression

- TR : bras Bev 48% vs bras sans bevacizumab 36% P=0,008
- Bénéfice en survie sans progression : 8,2 vs 5,9 mois; p= 0,002
- Bénéfice en survie globale : 17 mois vs 13,3 mois (HR 0,71 [0,54-0,95] p=0,004)
- Pas de différence selon exposition préalable aux sels de platine
- Efficacité pour la maladie persistante ou en rechute en zone irradiée

Niveau 1, grade A

Backup Phase III Bevacizumab (2)

CDDP/paclitaxel ou paclitaxel/topotecan +/- BEV Ph III GOG240

2) Analyse chimiothérapie +/- cisplatine

CDDP/paclitaxel vs paclitaxel topotécan

Bénéfice en survie sans progression : 7,6 vs 5,7 mois; $p= 0,008$

Pas de différence en survie globale : 15 mois vs 12,5 mois (HR 1,20 $p=0,88$)

Pas de différence selon l'exposition préalable aux sels de platine

Niveau 1, grade A

Backup Phase III Bevacizumab (3)

CDDP/paclitaxel ou CDDP/topotécan +/- BEV Ph III GOG240

Bras bevacizumab vs bras sans bevacizumab

HTA (Gr \geq 2 : 25 vs 2 %); thrombo embolie (Gr \geq 3 : 8 vs1 %); fistules gastro intestinales (Gr \geq 3 : 3 vs 0 %)

Qualité de vie

- › Pas de différence significative des scores de QdV (FACT-Cx TOI) (p=0.3)
- › L'ajout du bevacizumab n'altère pas la qualité de vie malgré le surcroît de toxicité induite par le bevacizumab (HTA, TEE, fistules)

Niveau 1, grade A

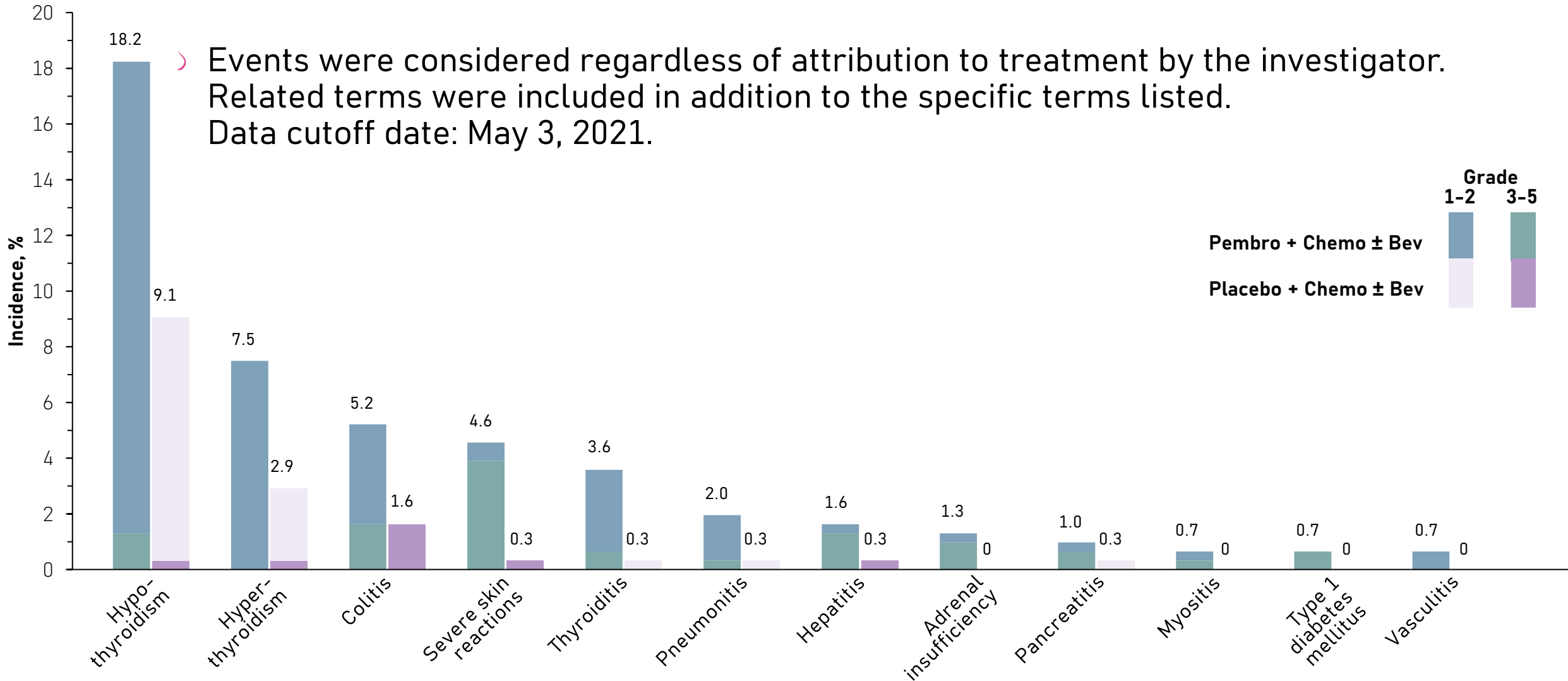
Backup pembrolizumab

- › Bénéfice en survie sans progression, population CPS ≥ 1 : HR = 0,62 (0,50-0,77);
p < 0,001
- › Bénéfice en survie globale, population CPS ≥ 1 : HR = 0,64 (0,50-0,81); p < 0,001
- › Effets secondaires essentiellement reliés à la chimiothérapie (anémie grade ≥ 3 : 30%; neutropénie grade ≥ 3 : 12%; troubles digestifs grade <3 $\approx 35\%$); asthénie grade 1-2: 30%; HTA grade ≥ 3 9% en lien avec bevacizumab

Backup pembrolizumab

Pas de toxicité immunologique limitante

Events were considered regardless of attribution to treatment by the investigator. Related terms were included in addition to the specific terms listed. Data cutoff date: May 3, 2021.





**COURS
ST-PAUL**

RPC 2023