

Thérapies ciblées dans le cancer de l'ovaire chez la patiente de plus de 70 ans: inhibiteurs de PARP

Dr Camille Chakiba-Brugère
oncologue médicale
Institut Bergonié Bordeaux

Cancer de l'ovaire

- 4600 nouveaux cas par an en France
- 4^{ème} cause de décès par cancer chez la femme
- 75 % des cas diagnostiqués à un stade avancé
- Survie globale à 5 ans <20% en cas de stade avancé au diagnostic malgré bonne chimiosensibilité initiale
- Âge médian au diagnostic : 66 ans
 - Âge >70 ans = facteur de risque de surmortalité (maladie plus avancée, sous-traitement chirurgical, chimiothérapie non optimale – non respect de la dose-intensité, incomplète ou non faite)

Mme BRAS K.

- 79 ans en 2019
- Antécédents chirurgicaux :
 - Hystérectomie pour fibrome.
- Comorbidités :
 - Arthrose.
 - HTA.
- Score G8 à 15/17
- Autonome à domicile, vit seule, pas d'enfants, nièce présente
- Traitements en cours : omeprazole
- Pas d'antécédents familiaux de cancer

2018

- **Septembre** : diagnostic d'un carcinome séreux ovarien de haut grade stade IIIC FIGO non opérable d'emblée
 - Carboplatine Taxol x4 cycles

2019

- **Janvier**: chirurgie de type ovaire CCO
- **Février** : reprise d'une chimiothérapie par **Carboplatine Taxol** 3 cycles

Quelle information indispensable à la prise en charge thérapeutique manque-t-il dans cette observation ?



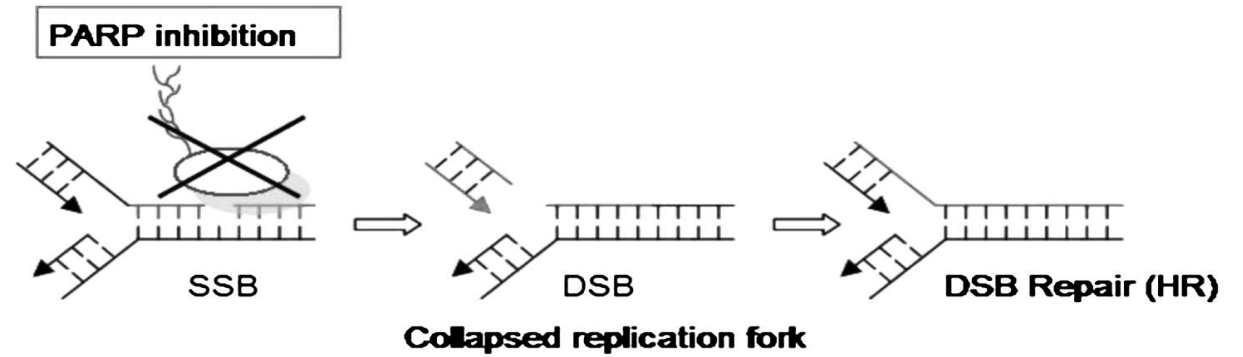
Statut BRCA somatique et germinale

- Consultation d'oncogénétique en vue d'un diagnostic rapide le 15/03/2019 : **pas de mutation germinale de BRCA 1 ou 2 identifiée.**
 - En parallèle: recherche d'une mutation somatique (anatomopathologie/ biologie moléculaire): **mise en évidence d'une mutation somatique de BRCA 1.**
- Disparition du critère d'âge pour la recherche de mutation germinale et somatique de BRCA dans les carcinomes ovariens épithéliaux séreux et endométrioïde de haut grade, même en l'absence d'antécédents familiaux**

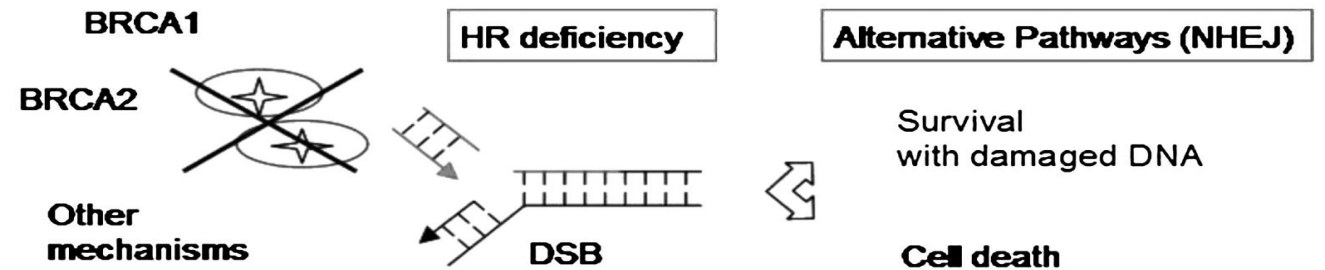
BRCA, cancer de l'ovaire et PARPi

- Mutation germinale de BRCA 1/2 : transmission autosomique dominante
- Population générale: environ 1/400
- Risque de cancer de l'ovaire 11-40%
- 14-20 % de mutations germinales en cas de carcinome ovarien de haut grade, trompes, péritoine
- 5 à 11% de mutations somatiques

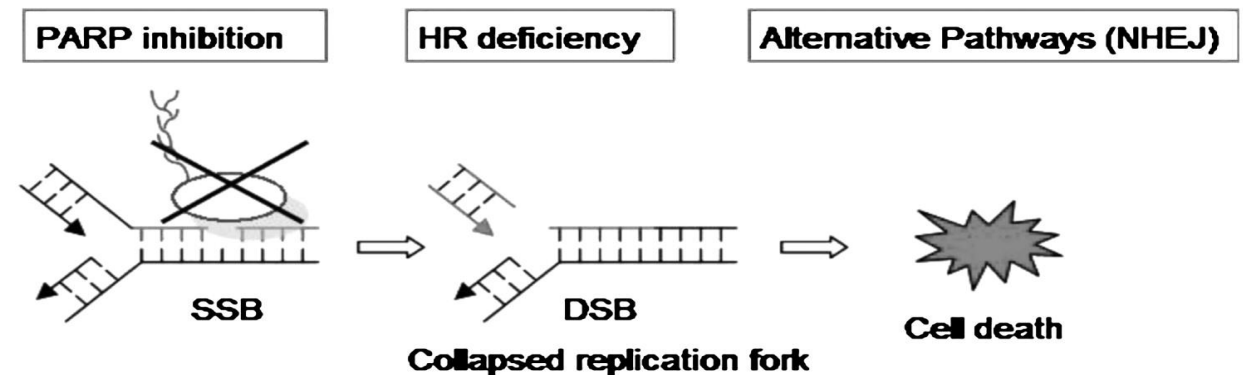
A. Abnormal SSBs repair and PARP deficiency



B. DSBs repair in BRCA-deficient cells



C. PARP1 deficiency becomes essential only in BRCA-deficient cells

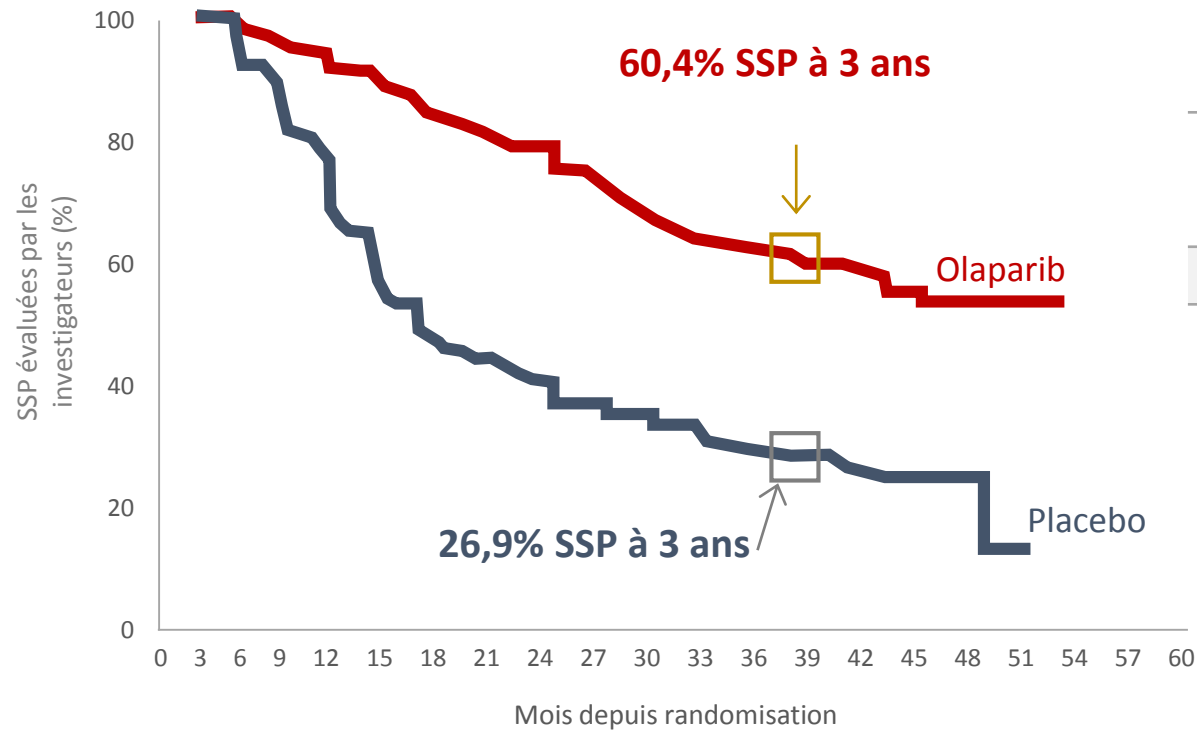


Underhill et al. Ann Oncol 2011

BRCA, cancer de l'ovaire et PARPi

- Jusqu'en 2018: AMM: **rechute** platine sensible patientes mutées BRCA germinale ou somatique, en réponse à une nouvelle ligne à base de sels de platine
- Septembre 2018: publication des résultats de l'étude SOLO-1 qui évaluait le traitement en maintenance par OLAPARIB **en primo-traitement** du cancer de l'ovaire chez les patientes mutées BRCA germinale ou somatique

Essai SOLO 1: critère de jugement principal : Survie Sans Progression



	Olaparib (N = 260)	Placebo (N = 131)
Evénements (%) [maturité 50,6%]	102 (39,2)	96 (73,3)
Médiane SSP	NR	13,8
HR 0,30		
95% CI 0,23 – 0,41; p <0,0001		

No. At risk

Olaparib	260	240	229	221	212	201	194	184	172	149	138	133	111	88	45	36	4	3	0	0	0
Placebo	131	118	103	82	65	56	53	47	41	39	38	31	28	22	6	5	1	0	0	0	0

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : place des inhibiteurs de PARP

Pour les patientes mutées BRCA, mutation constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique), un traitement de maintenance par olaparib comprimés 600 mg par jour (2 cps à 150 mg matin et soir)* sera proposé :

- Si carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade, de stade FIGO III ou IV
- Après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par carboplatine paclitaxel **SANS bévacicumab**
- En réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie
- Pour une durée de 2 ans en cas de réponse complète

Niveau 1, grade A

La même recommandation s'applique pour toutes les tumeurs ovariennes malignes mutées BRCA

Avis d'experts

* ATU de cohorte d'extension d'indication pour Olaparib en Mars 2019

Mme BRAS K.

- 79 ans en 2019
- Antécédents chirurgicaux :
 - Hystérectomie pour fibrome.
- Comorbidités :
 - Arthrose.
 - HTA.
- Traitements en cours : omeprazole
- Pas d'antécédents familiaux de cancer
- GPO
- OMS 1

2018

- **Septembre** : diagnostic d'un carcinome séreux ovarien de haut grade stade IIIC FIGO non opérable d'emblée
 - Carboplatine Taxol x4 cycles

2019

- **Janvier**: chirurgie de type ovaire CCO
- **Février** : reprise d'une chimiothérapie par **Carboplatine Taxol** 3 cycles

**À l'issue de la séquence thérapeutique :
réponse complète (clinique, biologique,
scannographique)**

Initiation d'un traitement par olaparib dans le cadre de l'ATU

- Suivi téléphonique régulier par infirmières de coordination
- Suivi oncologique régulier (tous les mois pendant les 3 à 6 premiers mois) avec surveillance régulière NFS et fonction rénale
- Bonne observance du traitement, tolérance initiale correcte marquée par asthénie de grade 1 et neuropathie de grade 1, séquellaire de la séquence thérapeutique initiale

Effets secondaires de l'olaparib

- Toxicité hématologique (anémie, neutropénie)
- Nausées et vomissements
- Toxicité rénale
- Myélodysplasie et leucémies aiguës...



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Geriatric Oncology



Physiology in aging

PARP inhibitors in older patients with ovarian and breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper



Gabor Liposits ^{a,*}, Kah Poh Loh ^b, Enrique Soto-Perez-de-Celis ^c, Lucy Dumas ^e, Nicolò Matteo Luca Battisti ^d, Sindhuja Kadambi ^f, Capucine Baldini ^g, Susana Banerjee ^h, Stuart M. Lichtman ⁱ

Olaparib et niraparib: toxicité comparable aux patientes jeunes

Table 1
Age-specific data on toxicities associated with olaparib and niraparib in clinical trials.

Age group (n)	Olaparib – pooled data from eight phase 1/2 trials								Niraparib – phase 3 NOVA			
	< 65 years (n = 320)		65–69 years (n = 38)		70–74 years (n = 23)		≥75 years (n = 17)		< 65 years (n = 240)		≥ 65 years (n = 132)	
Adverse events n (%)	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
Anemia	84 (26%)	40 (13%)	14 (37%)	5 (13%)	5 (22%)	2 (9%)	7 (41%)	4 (24%)	*	65 (27%)	*	26 (20%)
Nausea	223 (70%)	7 (2%)	16 (42%)	1 (3%)	12 (52%)	1 (4%)	13 (76%)	0 (0%)	*	*	*	*
Fatigue	183 (57%)	22 (7%)	25 (66%)	2 (5%)	14 (61%)	2 (9%)	11 (65%)	4 (24%)	*	*	*	*
MDS/AML	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n/a	n/a	n/a	n/a

Abbreviations: MDS/AML: myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia; n/a: not available.

* Similar incidence – not otherwise specified.

Niraparib et rucaparib : efficacité comparable aux sujets jeunes

Table 2
Age-specific data on efficacy of selected trials of PARP inhibitors (when available).

Drug/Study	Progression-Free Survival by age group (Hazard Ratio, 95% Confidence Interval)			
	All patients	Aged < 65 years	Aged 65–74 years	Aged ≥ 75 years
Olaparib Phase 3 SOLO2	0.30 (0.22–0.41)	0.30 (0.22–0.41)	No patients were included in these age groups	
Niraparib Phase 3 NOVA	Germline BRCA mutations: 0.27 (0.17–0.41) Non-germline BRCA mutations: 0.45 (0.34–0.61)	Germline BRCA mutations: 0.27 (0.16–0.44) Non-germline BRCA mutations: 0.54 (0.37–0.80)	Germline BRCA mutations: 0.27 (0.09–0.81) Non-germline BRCA mutations: 0.38 (0.23–0.61)	
Rucaparib Phase 3 ARIEL3	0.36 (0.30–0.45)	0.33 (0.25–0.43)	0.43 (0.29–0.64)	0.47 (0.16–1.35)
Olaparib Phase 3 OlympiAD	0.58 (0.43–0.80)	0.66 (0.49–0.88)	Not calculated, only 11 were included patients in these age groups	

Abbreviations: BRCA: breast cancer susceptibility genes.

Conclusions :

- Importance de la détermination du statut BRCA germinale (consultation d'oncogénétique) et somatique (labo anapath) pour tout carcinome ovarien de haut grade quel que soit l'âge
- Inhibiteurs de PARP: traitement bien toléré, mais thérapie orale: importance d'un suivi régulier
- Peu de données chez les sujets âgés d'efficacité et de tolérance, et encore moins chez les sujets fragiles...