



LE CANCER DE L'OVAIRE DE LA FEMME ÂGÉE

**Dr Aude-Marie Savoye
Oncologie-Gynécologique IJG
Dr Brigitte Maget
Anesthésie-Gériatrie IJG**

QUELQUES CHIFFRES EN FRANCE

- Incidence des T épithéliales (nouveaux cas):
 - 7,3-10,9/100 000 femmes
 - 4000/an
- Nombre de décès
 - 3000/an
 - 5,8% des décès par cancer (2/3 > 65 ans)
 - augmentation depuis 40 ans (x3)



- **CLASSIFICATION FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique):**
- **I T1 TUMEUR LIMITEE AUX OVAIRES**
- **I A T1 A TUMEUR LIMITEE A UN SEUL OVAIRE AVEC CAPSULE INTACTE (ABSENCE DE VEGETATIONS à LA SURFACE DE L'OVAIRE) et ABSENCE DE CELLULES MALIGNES DANS LE LIQUIDE D'ASCITE OU DE LAVAGE PERITONEAL**
- **I B T1 B TUMEUR DES DEUX OVAIRES CAPSULES INTACTES**
- **I C T1 C RUPTURE CAPSULAIRE OU TUMEUR A LA SURFACE OVARIENNE OU CELLULES MALIGNES DANS LE LIQUIDE D'ASCITE OU DE LAVAGE PERITONEAL**

- **II T2 TUMEUR OVARIENNE ETENDUE AU PELVIS**
- **II A T2 A EXTENSION A L' UTERUS ET / OU AUX TROMPES**
- **II B T2 B EXTENSION AUX AUTRES ORGANES PELVIENS**
- **II C T2 C EXTENSION PELVIENNE AVEC CELLULES MALIGNES DANS LE LIQUIDE D'ASCITE OU DE LAVAGE PERITONEAL**

- **III T3 et/ou N 1 METASTASES PERITONEALES AU DELA DU PELVIS ET / OU ADENOPATHIES METASTATIQUES REGIONALES (INGUINALES, ILIAQUES, LOMBO AORTIQUES)**
- **III A T3 A METASTASES PERITONEALES MICROSCOPIQUES**
- **III B T3 B METASTASES MACROSCOPIQUES < OU = 2 cm**
- **III C T3 C et/ou N 1 METASTASES MACROSCOPIQUES > 2 cm et / ou ADENOPATHIES METASTIQUES REGIONALES**

- **IV M1 METASTASES A DISTANCE**



RAPPEL

- Une maladie de la femme âgée
 - 60 % des cas > 65 ans
 - Pic d'incidence : 75-79 ans (54 p 100 000)
- Diagnostic au stade avancé
- Histologie : davantage de grades élevés ?



SYMPTOMATOLOGIE

- **Les petits stades souvent asymptomatiques**
- **Seulement $\leq 11\%$ sont vraiment asymptomatiques**
 - **Vagues douleurs non expliquées**
 - **Stades avancés: \uparrow de volume de l'abdomen, troubles urinaires ou digestifs, saignement vaginal inhabituel**
 - **Cancer très avancé: malaise, anorexie, perte de poids, dyspnée, syndrome sub-occlusif**



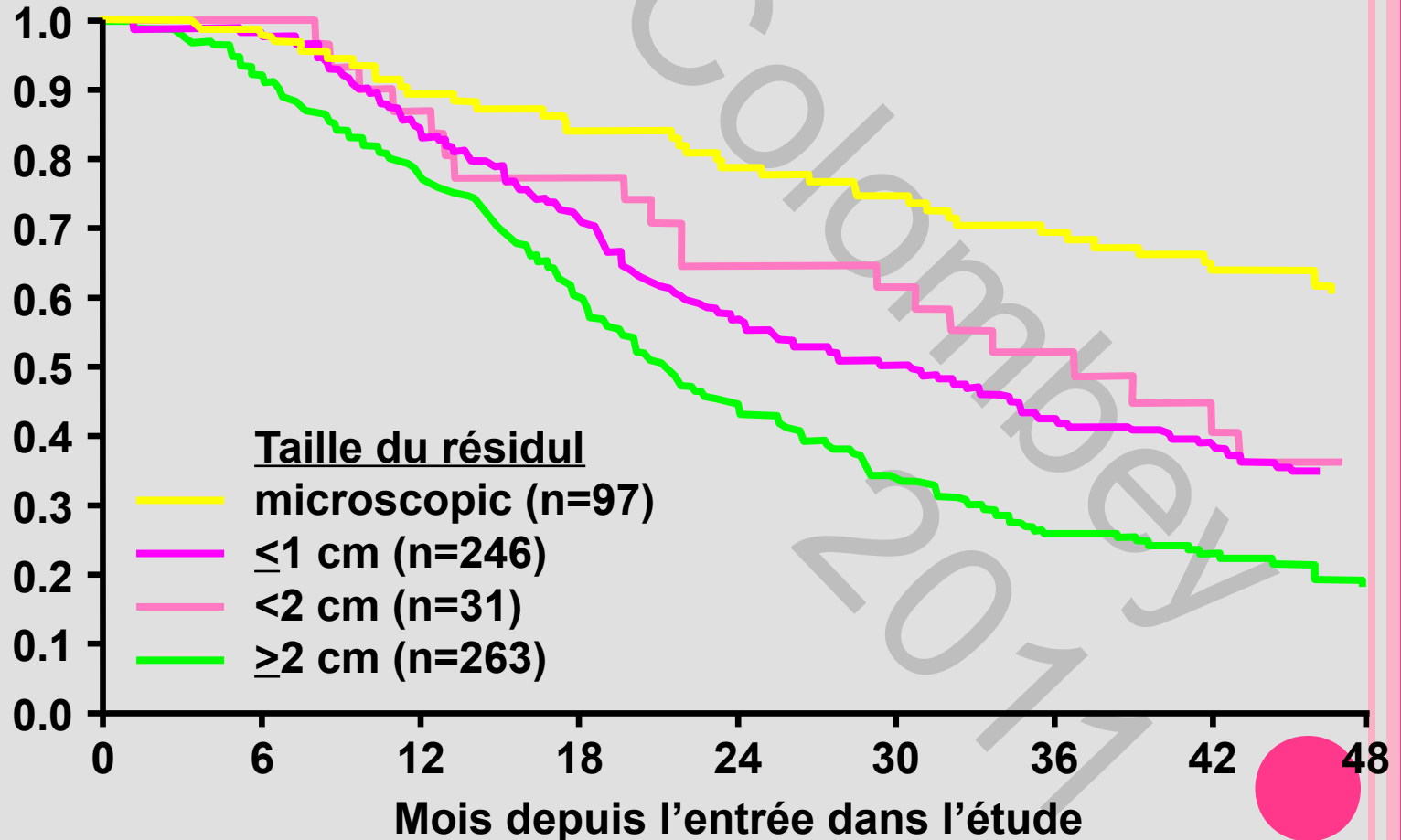
LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'OVAIRE SELON L'ÂGE

- Chirurgie initiale optimale
 - 44 % avant 60 ans
 - 30 % entre 60 et 79 ans
 - 22 % à partir de 80 ans (source : SEER)
- Chimiothérapie des stades I – II :
 - 35 % entre 55 et 75 ans
 - 15 % après 75 ans (source : NIH)



LA SURVIE EST CORRÉLÉE À LA MALADIE RÉSIDUELLE APRÈS CHIRURGIE

Proportion de survivants



Hoskins et al 1994

**CHIMIOOTHERAPIE DE 1^{ÈRE} LIGNE
=
TAXOL®-CARBOPLATINE
- TOUS LES 21 JOURS / 6 CYCLES**

**Taxol ® (paclitaxel) :
AMM 1ère ligne obtenue en octobre 1996
sur les données d'une seule étude (GOG 111)**

***Mc Guire W.P., New Engl. J.Med., 1996,
334 : 1-6***

LA CHIMIOTHERAPIE DU CANCER DE L'OVAIRE DE LA FEMME ÂGÉE

- Tendance générale au sous-traitement
- Sous-représentation dans les essais cliniques
- Aucune prise en compte des covariables gériatriques
- Pas de traitement standard après 70 ans (« *Mais CarboTaxol, ça passe très bien* »)
- Études rétrospectives ou de phase II (platine, taxane) très « rassurantes »
- Discordance avec la pratique clinique
- Rôle de l'évaluation gériatrique ?


⇒ Programme Femme AGée (FAG) au sein du GINECO

LE PROGRAMME FAG DU GINECO - OBJECTIFS

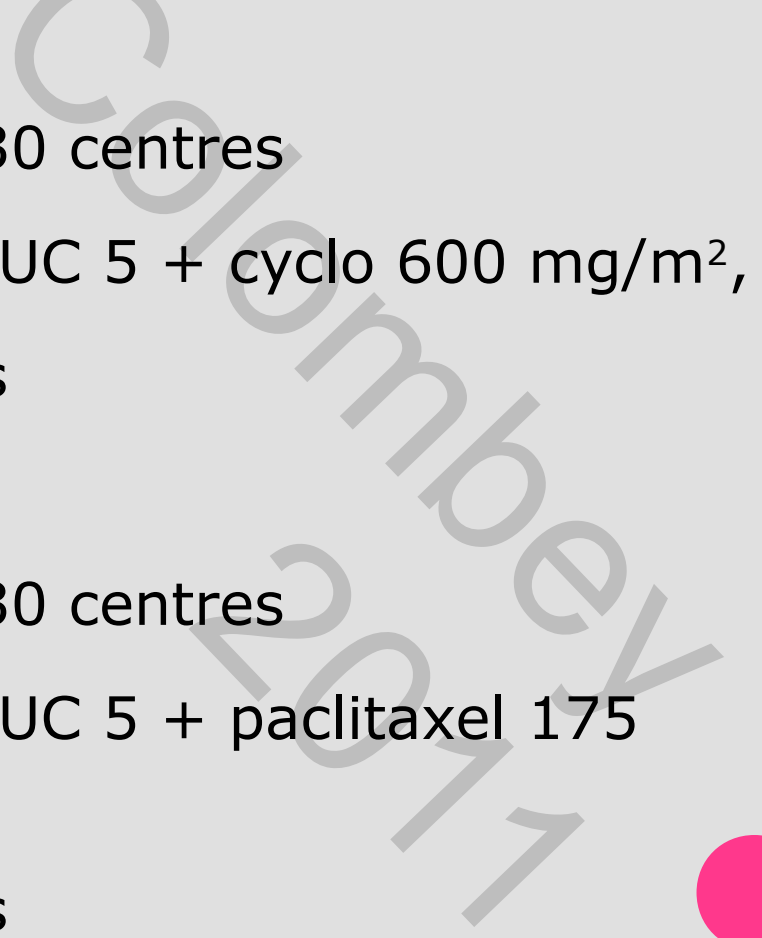
- Évaluer la faisabilité après 70 ans des chimiothérapies « standard » de première ligne des stades III-IV
- Identifier les paramètres gériatriques d'intérêt
- Préciser le rôle du paclitaxel
- Pour cela : critères d'éligibilité aussi larges que possible (> 70 ans, PS indifférent, chirurgie initiale ou non)



LE PROGRAMME FAG DU GINECO – EVALUATION GERIATRIQUE

- Comorbidités, comédications
 - Autonomie :
 - Évaluation par l'investigateur (FAG - 1)
 - Investigateur + ADL + IADL (FAG - 2)
 - Timed get up and go test (FAG - 2)
 - État nutritionnel :
 - BMI, albuminémie, lymphocytes
 - PINI = $\text{alb} \times \text{prealb} / \text{CRP} \times \text{oroso}$ (FAG - 2)
 - Fonctions cognitives : MMS (Folstein)
 - État émotionnel :
 - Dépression oui / non (FAG - 1)
 - Hospital Anxiety and Depression Scale/HADS (FAG - 2)
- 

LE PROGRAMME FAG DU GINECO – ETUDES REALISEES

- Essai FAG-1, 1997 - 2000
 - 83 patientes, 30 centres
 - Carboplatine AUC 5 + cyclo 600 mg/m²,
J1 – J28, 6 cycles
 - Essai FAG-2, 2001 – 2004
 - 72 patientes, 30 centres
 - Carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m²,
J1 – J22, 6 cycles
- 

LE PROGRAMME FAG DU GINECO - METHODOLOGIE

- Faisabilité : 6 cycles sans toxicité sévère ni progression = bénéfique clinique
- Toxicités de grade 3/4 et Toxicités Sévères (Stox)
- Stox : neutropénie fébrile ou neutropénie grade 4 > 7 jours, arrêt pour tox Gr 3/4, hospitalisation > 7 jours pour tox Gr 3/4
- Survie sans progression, survie globale
- Analyse pronostique : stade, résidus, PS, covariables biologiques, covariables gériatriques

LE PROGRAMME FAG DU GINECO - POPULATIONS

	FAG - 1	FAG - 2
Age médian	76 [70 - 90]	75 [70 - 89]
PS 0-1 / 2-3 (%)	56 / 44	74 / 26
Chirurgie optimale (%)	21	40.6
Carcinome séreux (%)	73	71.2
Stade III / IV (%)	75 / 25	78 / 22
Ascite (%)	56	45



LE PROGRAMME FAG DU GINECO - RESULTATS

TOXICITES

	FAG – 1 (%)	FAG – 2 (%)	p
Stox	29	50	< 0.01
Neutropénie G 3/4	8.1	52	< 0.01
Neutropénie fébrile	3.5	8.2	
Anémie G 3/4	5.5	10.5	
Nausées G 3/4	9.3	6.9	
Alopécie	16.3	78.1	
Neuropathie G 3/4	0	12.3	
Mucite G 3/4	3.5	0	

LE PROGRAMME FAG DU GINECO – ANALYSE PRONOSTIQUE

- Modèle de Cox – Facteurs pronostiques défavorables
 - Stade IV ($p = 0.0001$)
 - Dépression ($p = 0.0001$)
 - BMI < 19 ($p = 0.001$)
 - PS > 1 ($p = 0.044$)
 - Traitement par paclitaxel ($p = 0.021$)



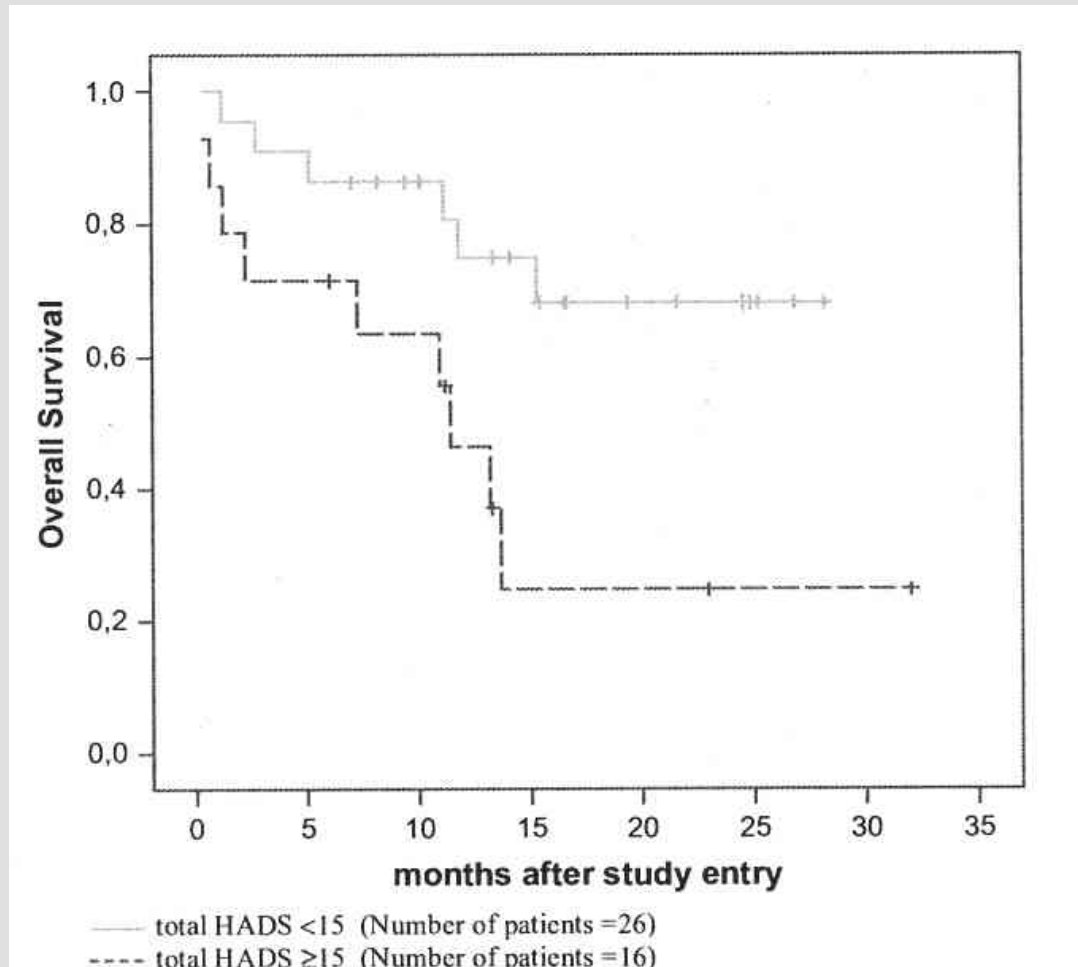
LE PROGRAMME FAG DU GINECO – ROLE DES PERTURBATIONS EMOTIONNELLES

- Dépression (évaluée par l'investigateur)
 - Influence majeure sur la survie globale
 - Indépendance du PS et du MMS
- Perturbation émotionnelle
 - Score HADS et survie globale
 - « Cut – off » à 15



LE PROGRAMME FAG DU GINECO – SCORE HADS ET SURVIE GLOBALE

SEUIL DISCRIMINANT = 15 (P= 0.01)



LE PROGRAMME FAG DU GINECO - SYNTHESE

- Carbo Taxol plus toxique et pas plus efficace chez des patientes pourtant de meilleur pronostic
- Après ajustement sur les facteurs pronostiques: *rôle possiblement délétère du paclitaxel*
- Rôle des perturbations émotionnelles sur la survie globale
- Intérêt d'une prise en charge psycho-oncologique?
Randomisation, projet FAG - 3

ETUDE MULTICENTRIQUE FAG-3 : TRAITEMENT PAR CARBOPLATINE DES PATIENTES DE PLUS DE 70 ANS ATTEINTES DE CANCER AVANCE DE L'OVAIRE : PREDICTION DE LA VULNERABILITE INDIVIDUELLE PAR UNE EVALUATION PSYCHO-GERIATRIQUE COMBINEE A UNE ETUDE EPIGENETIQUE (TELOMERES)

- **Objectif Principal** : Évaluation du rôle pronostique des désordres émotionnels (« cancer distress ») sur la survie globale

- **Objectifs Secondaires:**
 - ✓ Étude des co-variables psychologiques : évaluation des désordres émotionnels par un professionnel psycho-oncologue, par l'oncologue investigateur et par des échelles d'auto-évaluation (HAD et « Distress thermo meter ») ;
 - ✓ Étude des co-variables gériatriques : co-morbidités, ADL, IADL, MMS, état nutritionnel ;
 - ✓ Étude des co-variables épigénétiques : suivi de la taille moyenne des télomères des cellules du sang périphérique des patientes ;
 - ✓ Étude des co-variables de l'anémie (taux d'hémoglobine) et de son traitement (époïétin bêta).



PRISE EN CHARGE INITIALE : EN PRATIQUE

- Chirurgie 1^{ère} que si résécabilité (coelioscopie +/- laparotomie)
- CT de 1^{ère} ligne
 - Pas de « standard »
 - Carbo/cyclo > Carbo/Taxol
 - Carbo AUC = 5, monothérapie
 - Étude FAG - 3 ++++

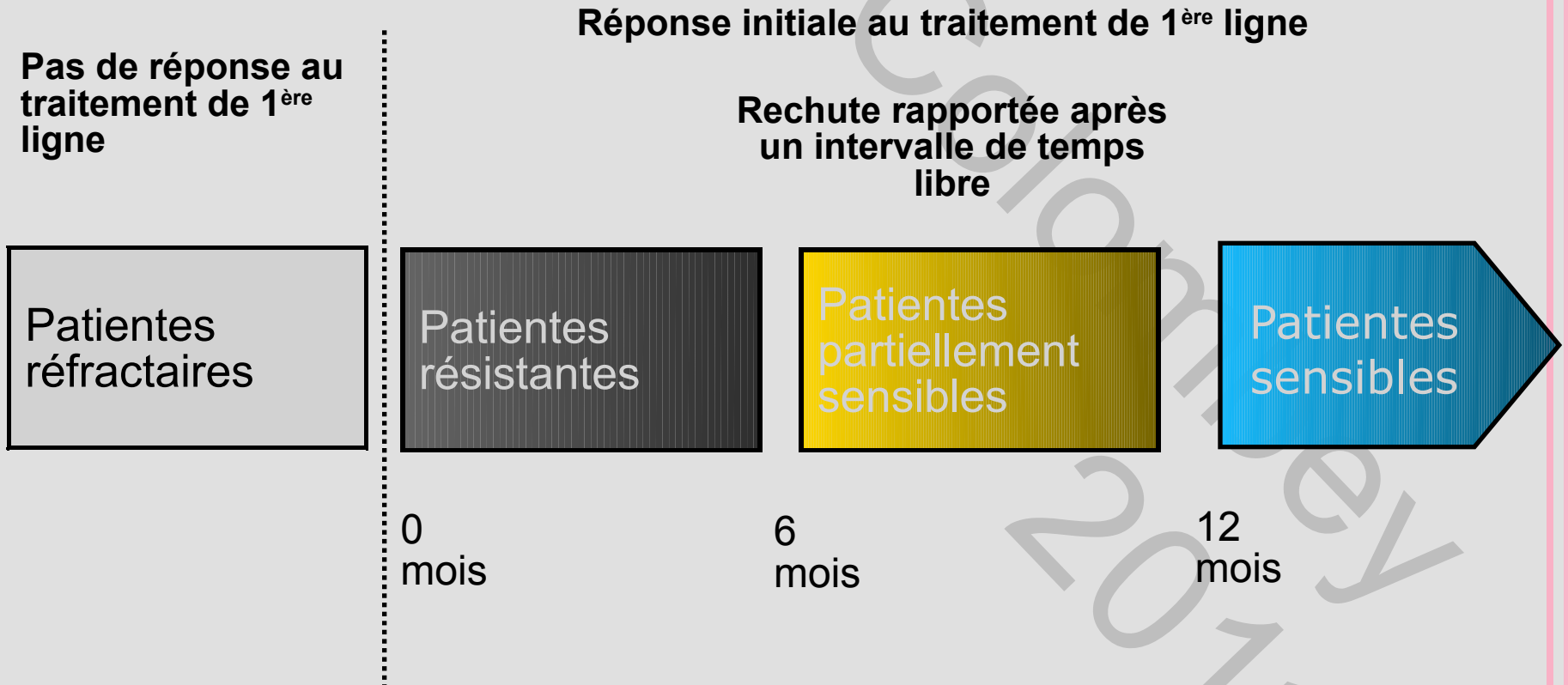


Quid de la CT de la rechute ?



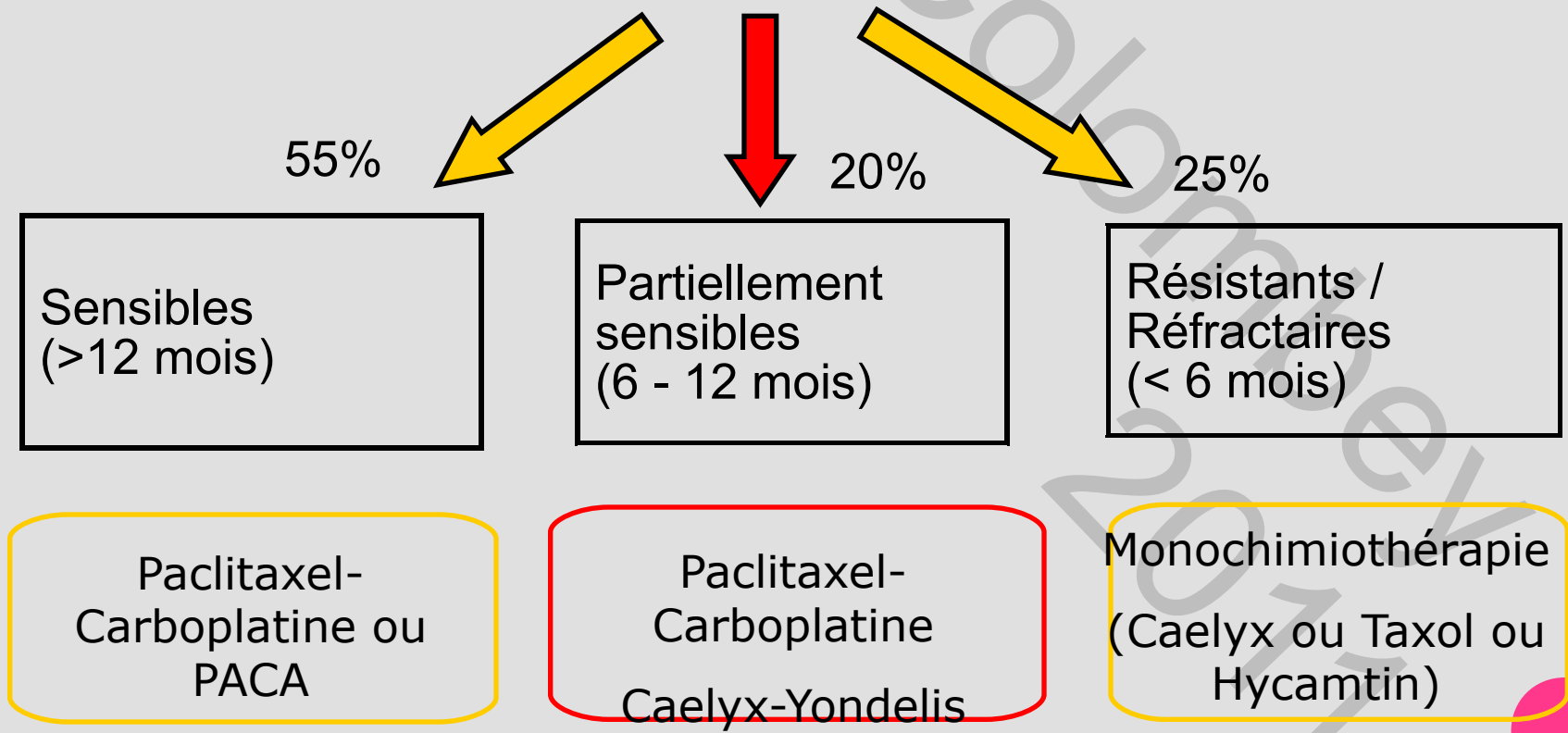
RECHUTE DES CANCERS DE L'OVAIRE : DEFINITION DE L'INTERVALLE LIBRE ET PRATIQUE

Selon le National Institute for Clinical Excellence (NICE)



RECHUTE DES CANCERS DE L'OVAIRE : GUIDELINES *NICE*

1^{ère} ligne Paclitaxel - Carboplatine



TRAITEMENT DE LA RECHUTE CHEZ LA FEMME ÂGÉE

Aucun standard

En fonction de l'évaluation gériatrique et de l'âge au moment de la rechute

En fonction du délai de la rechute par rapport au traitement initial

Aucun essai thérapeutique publié à ce jour !



CONCLUSION CONTRE LE FATALISME DU CANCER DES PERSONNES ÂGÉES...

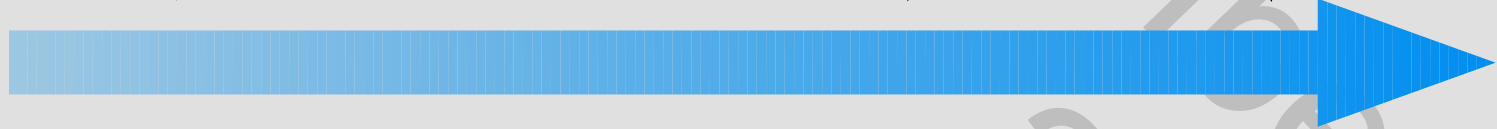
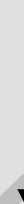
« L'espérance de vie augmente avec l'âge »

75 ans

80 ans

85 ans

90 ans



Femmes

+ 12 ans

+ 9 ans

+ 6.5 ans

+ 4.5 ans

Hommes

+ 9.5 ans

+ 7 ans

+ 5 ans

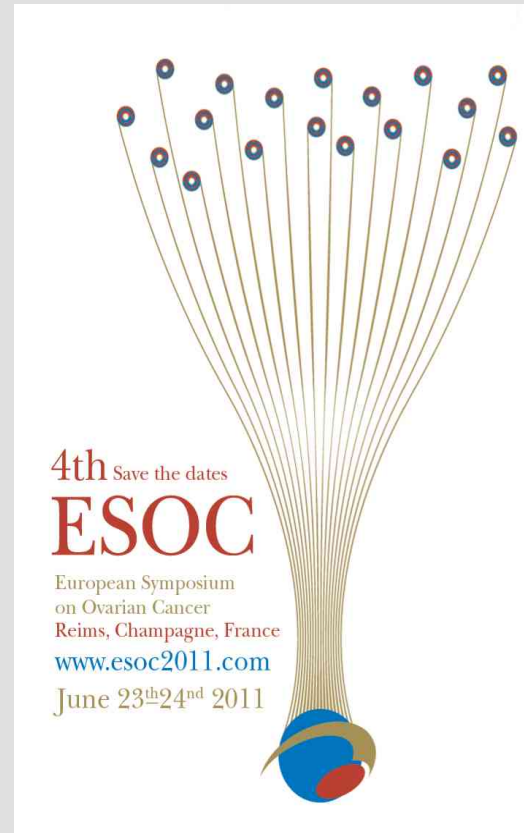
+ 3.5 ans



4TH E S O C

Honor
President :

Pr Denis
Querleu,
Toulouse



Local Organizing
Comittee :

Pr Hervé Curé,
Anti-cancer center

Dr Pierre-Hervé
Dorangeon, Courlancy
Group

Pr Olivier Graesslin,
University Hospital

Fourth European Symposium on Ovarian
Cancer

June 23th-24th 2011

REIMS France- Centre des Congrès





CAS CLINIQUE 1

Mme G. âgée de 80 ans
consulte son médecin pour
augmentation de volume de
l'abdomen associée à une
dyspnée d'apparition brutale



PRISE EN CHARGE

- Hospitalisation à l'UMG pour altération de l'état général, bilan en faveur d'un cancer de l'ovaire avec carcinose péritonéale, ascite et épanchement pleural
- Transfert à IJG pour prise charge



- OMS 3
- CA 125= 12500, ACE 240
- Ponction pleurale : 900 ml de liquide séro-hémorragique, cyto négative
- Coelioscopie : carcinose péritonéale majeure, inextirpable
- Biospies : Adénocarcinome papillaire séreux de grade 3



DONNÉES SOCIO-ENVIRONNEMENTALES

- Veuve depuis 29 ans
- Vit seule dans un appartement
- 4 enfants, contacts réguliers
- Ancienne commerçante
- Vie sociale très active
- Pas d'aide à domicile

Colombey
2011



ANTÉCÉDENTS

- Médicaux: AVC Sylvien gauche sans séquelles
- Chirurgicaux: Appendicectomie, Cholecystectomie
- Comorbidités: HTA, Dyslipidémie, Reflux gastrique



TRAITEMENT EN COURS

- Coversyl 5mg 1-0-0
- Kardégic 160mg 0-1-0
- Tahor 40mg 0-0-1
- Mopral 20mg 0-0-1
- Dafalgan 1-1-1
- Orocal D3 1-0-1
- Forlax 2-0-0

Colombey
2011



EVALUATION GÉRIATRIQUE I

- ADL 6/6
- IADL 8/8
- MMS 24/30
- Mini-GDS 0/4
- MNA score de dépistage 24/30, Alb 30 g/l
- Clearance corrigée selon la formule MDRD 107ml/min
- Carence en Vit D



EVALUATION GÉRIATRIQUE II

- Autonomie: correcte
- Cognition: correcte
- Nutrition: dénutrition, IMC 26
- Thymie: pas de syndrome dépressif
- Tissu social-environnement: bien entourée
- Comorbidité: HTA bien équilibrée



SYNTHÈSE GÉRIATRIQUE

- Niveau 2 de la classification de Balducci
- Altération de l'état général, dyspnée stade 4
- Cognition correcte
- Dénutrition modérée
- Bonne fonction rénale
- Proposition: mise en route des aides à domicile, prescription CNO, prévoir hospitalisation en SSR en cas de chimiothérapie



PROPOSITION THÉRAPEUTIQUE

- Chimiothérapie avec évaluation de la réponse à 3 cures ?
- Soins palliatifs ?

Colombey
2011



ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN TRAITEMENT

- Le cancer de l'ovaire est une pathologie extrêmement chimio-sensible
- La dégradation rapide de l'état général (induite par l'évolution du cancer)
- L'évaluation gériatrique « favorable » à un traitement
- La demande de la famille et de la patiente
- Décès rapide si pas de traitement



ARGUMENTS CONTRE LE TRAITEMENT

- OMS 3
- Evolution rapide de la maladie
- L'âge
- Les toxicités de la chimiothérapie

Colombey
2011



PRISE EN CHARGE

Finally nous avons choisi de traiter !

Traitement de chimiothérapie adapté à l'âge et aux comorbidités (carboplatine en monothérapie comme dans le FAG-3)

Soins de support adaptés : anti-émétiques, EPO, G-CSF, drainages pleuraux itératifs, maison de convalescence en inter-cure.



- 1- Pose d'un pleur-X
- 2-Chimiothérapie par Carboplatine monothérapie (comme dans les FAG du GINECO) toutes les 3 semaines
- 3-Evaluation du CA 125 à chaque cure
- 4-Scanner toutes les 3 cures



A 3 CURES

- Ablation du pleur-X
- CA 125 = 120
- Scanner : Disparition quasi-complète de l'ascite, masses ovariennes bilatérales
- OMS 1, retourne au bal !



A 6 CURES

- Normalisation du CA 125
- Chirurgie de débulking: hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie, curages pelviens et LA, biopsies péritonéales multiples
- Aucun reliquat
- Décision RCP : 3 cures de chimiothérapie complémentaire



AU FINAL

- Mme G. est actuellement en RC après 9 cures et a bénéficié d'une chirurgie type ovaire en R0
- Retour à l'état initial avec mode de vie identique (préalable à la maladie)





CAS CLINIQUE 2

Mme D. 84 ans, OMS 0, vit seule.

08/12/2009 : Augmentation du volume de l'abdomen, douleurs pelviennes.

Scanner : ascite et carcinose péritonéale

Critères de résécabilité favorables

Diagnostic radio-clinique : Carcinome ovarien de stade FIGO IIIc



PRISE EN CHARGE INITIALE

- 20/12/2009 : Coeloscopie exploratrice, puis laparoconversion (médiante xiphopubienne)
- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, appendicectomie, omentectomie infra-gastrique, biopsies péritonéales multiples, cytologie péritonéale, lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique
- Chirurgie en R0
- Anapath : adénocarcinome papillaire-séreux de grade 3, stade FIGO III c péritonéal (0 N+/8 à D, 0N+/9 à G, 0N+/10)



PRISE EN CHARGE (SUITE)

- La RCP préconise une chimiothérapie adjuvante (risque de rechute élevé)
- Consultation oncologique du 12/01/10 : proposition faite d'une chimiothérapie adjuvante car « bonne impression clinique »
- Patiente très réticente à la chimiothérapie : Est-ce utile à mon âge ?
- Consultation gériatrique le 14/01/10



ANTÉCÉDENTS

- Pas d'antécédents médicaux
- Antécédents chirurgicaux:
 - 1993 cure de varices
 - 2006/2007 cataracte bilatérale
 - 2009 chirurgie de débulking
- Comorbidités: HTA, allergie au Cébutid



DONNÉES SOCIO-ENVIRONNEMENTALES

- Veuve
- Deux filles éloignées géographiquement
- Maison particulière avec un étage
- Ouvrière, femme de ménage
- Aucune aide à domicile



TRAITEMENT EN COURS

- Aprovel 150 1-0-0
- Tanakan 1-0-1
- Dafalgan si besoin

Colombey
2011



EVALUATION GÉRIATRIQUE I

- ADL 6/6
- IADL 8/8
- MMS 27/30
- Mini-GDS 0/4
- MNA score de dépistage 12
- Clearance corrigée selon la formule MDRD
80ml/min

Columbey
2011



EVALUATION GÉRIATRIQUE II

- Autonomie: correcte
- Cognition: aucun trouble cognitif
- Nutrition: correcte, IMC 22.9
- Thymie: pas de syndrome dépressif
- Tissu social-environnement: isolement
- Comorbidités: HTA bien équilibrée



SYNTHÈSE GÉRIATRIQUE

- Niveau 1 de la classification de Balducci
- Points faible: isolement
- Aucune CI au traitement

- Proposition: mise en route d'une aide à domicile
- Chimiothérapie adjuvante adaptée à l'âge



PRISE EN CHARGE ADJUVANTE

Chimiothérapie par Carboplatine en AUC 5
selon Chatelut en monothérapie

Mme D a reçu 6 cures du 25/01/10 au
10/05/10

Aucun report de cure, aucun problème de
tolérance, aucune toxicité.

Pas d'alopécie

Support par du G-CSF



CONSULTATION DU 14/01/2011

- Rémission complète clinique et biologique
- Pas séquelles résiduelles des traitements
- Mme D a repris une activité associative identique à celle pratiquée avant les traitements



TAKE-HOME MESSAGE

- Ne pas sous-traiter
- Evaluation gériatrique
systématique préalable au
traitement

Colombes
2011



CONCLUSION

- Intérêt d'une équipe pluri-disciplinaire : le trinôme chirurgien-oncologue-gériatre et si possible de consultations groupées (HDJ) ou enchaînées
- Intérêt de discuter les dossiers en pré-thérapeutique
- Nécessité de prise en charge par une infrastructure adaptée (locaux et personnel...)
- Prévoir le relais à domicile ou en structure après l'hospitalisation : rôle majeur du médecin généraliste

