5ème Séminaire interrégional de cancérologie gynécologique

15 septembre 2023
LE VILLAGE by CA REIMS BEZANNES

# Intérêt de la centralisation des tumeurs trophoblastiques gestationnelles


UNIVERSITÉ DE LYON

Lyon 1

CRMT
CENTRE de REFERENCE des MALADIES TROPHOBLASTIQUES

Hospices Civils de Lyon

**Pr François Golfier**

Centre INCa de tumeurs rares « tumeurs trophoblastiques »
Chirurgie gynécologique et cancérologique – Obstétrique

**CHU Lyon Sud**

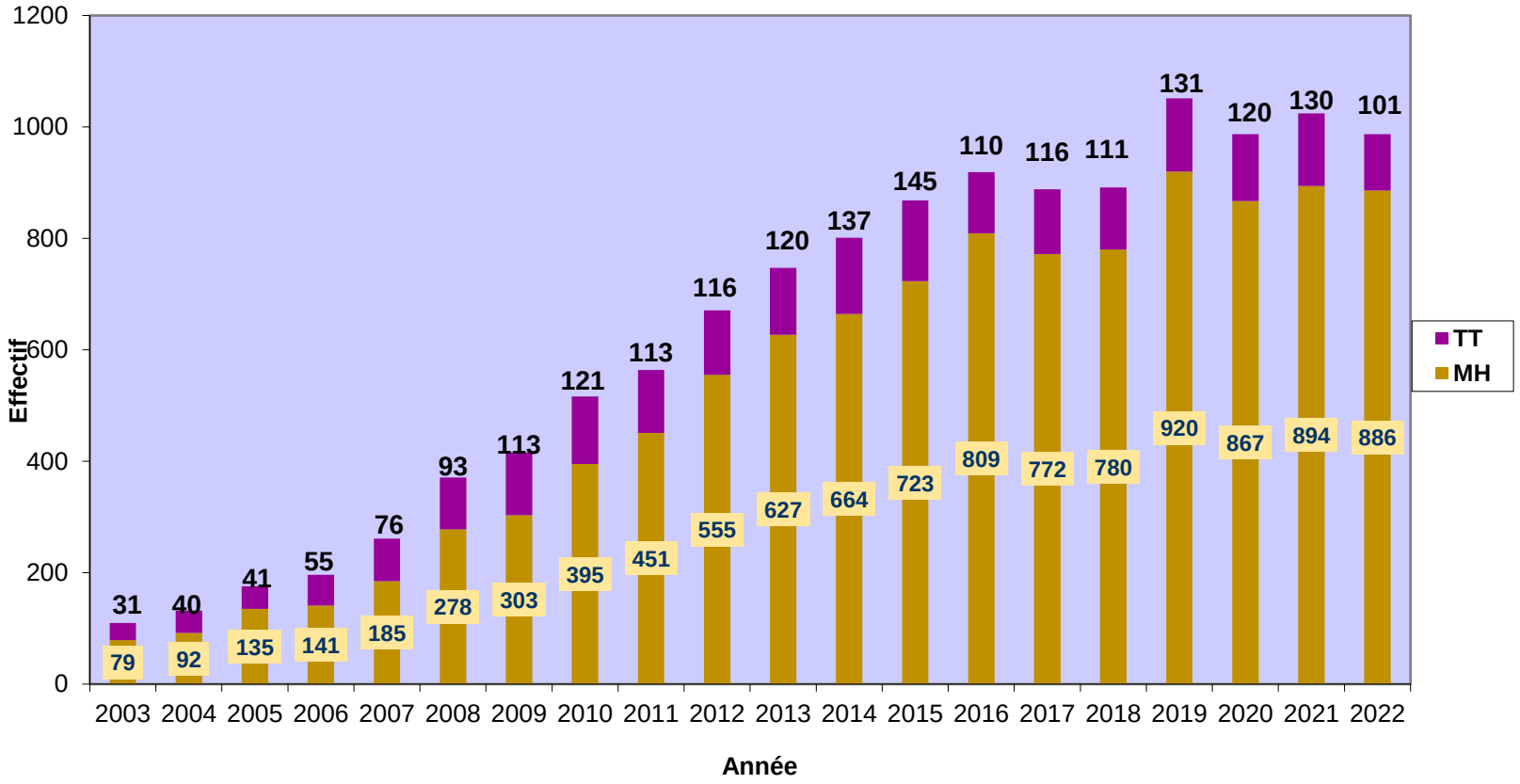

NEON
DSRC GRAND EST
Dispositif Spécifique Régional du Cancer

ONCOBFC
DISPOSITIF SPÉCIFIQUE RÉGIONAL DU CANCER
BOURGOGNE-FRANCHE-COMTÉ

1. **Rare cancer of the connective tissue (sarcomas)**
2. **Rare cancer of the female genital organs and placenta**
3. **Rare cancer of the male genital organs, and of the urinary tract**
4. **Rare cancer of the neuroendocrine system**
5. **Rare cancer of the digestive tract**
6. **Rare cancer of the endocrine organs**
7. **Rare cancer of the head and neck**
8. **Rare cancer of the thorax**
9. **Rare cancer of the skin and eye melanoma**
10. **Rare cancer of the brain and spinal cord**

# Des maladies trophoblastiques pas si rares

# Des maladies trophoblastiques pas si rares




**≈900 môles hydatiformes par année**

**≈120 tumeurs trophoblastiques gestationnelles par année**

# Redresser une confusion encore fréquente

Une môle hydatiforme
**n'est pas** une tumeur trophoblastique

Une môle hydatiforme est une grossesse anormale pouvant évoluer en tumeur trophoblastique

**Toutes les grossesses peuvent évoluer en tumeur trophoblastique « gestationnelle »:**
môles, FCS, IVG, GEU, accouchements

# Eviter un surtraitement des môles hydatiformes

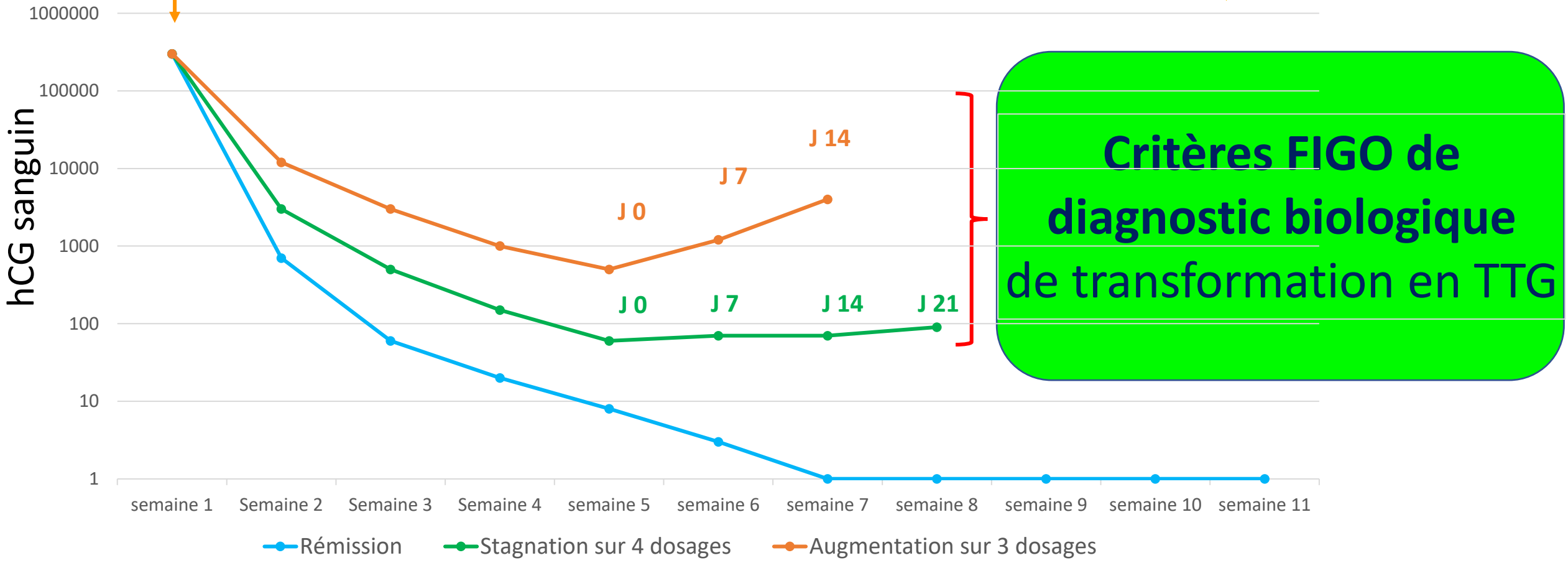
**Aspiration utérine**
**sous contrôle échographique**

**Aucune place pour l'hystérectomie**
**chez la femme gardant un désir de grossesse**

# Eviter les surdiagnostics de transformation tumorale d'une môle

**Aspiration curetage**

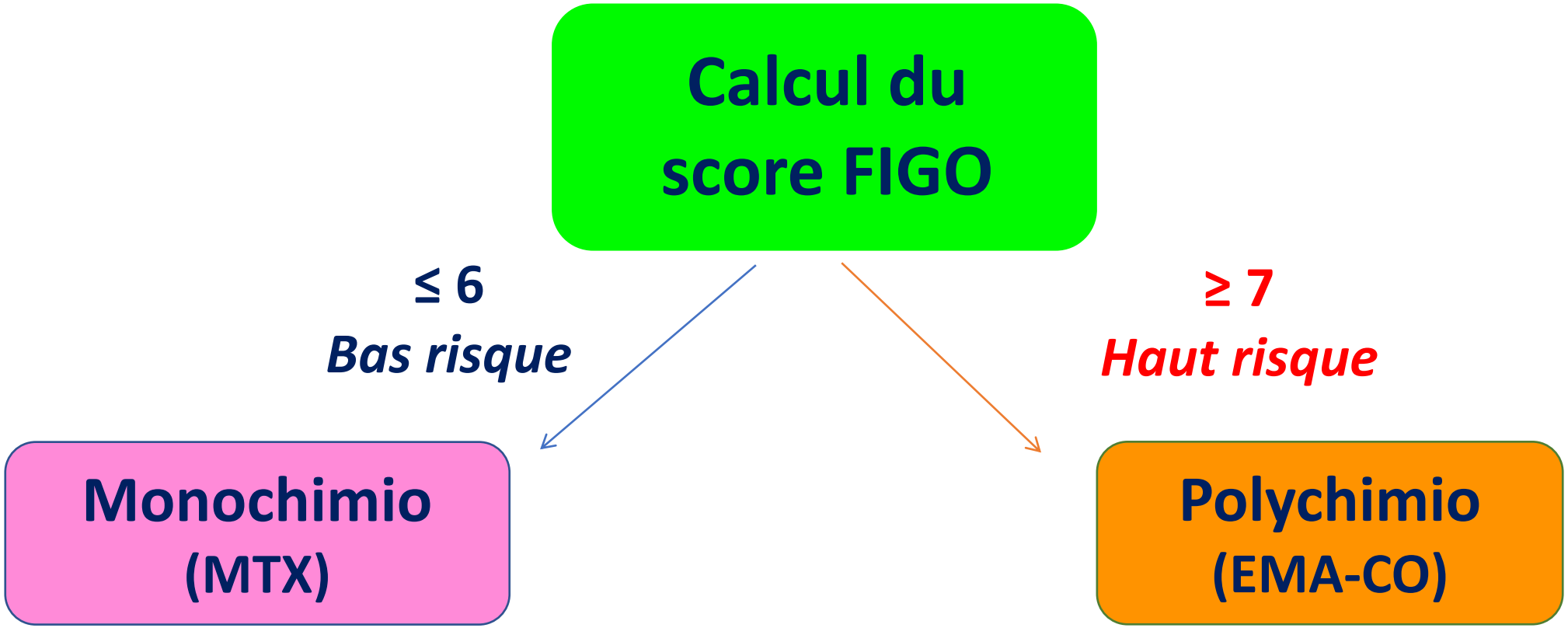
Suivi hCG **hebdomadaire**




**Critères FIGO de diagnostic biologique** de transformation en TTG

***FIGO Oncology Committee*** *(2000), Int J Gynecol Obst*

# S’assurer de la bonne chimiothérapie pour la bonne TTG




**Pas de place pour l’hystérectomie**

chez la femme gardant un désir de grossesse

# S’assurer de la bonne chimiothérapie pour la bonne TTG

## Calcul d’un score FIGO juste

**1) SCORE FIGO 2000 :**

(pour chaque ligne entourer la réponse)

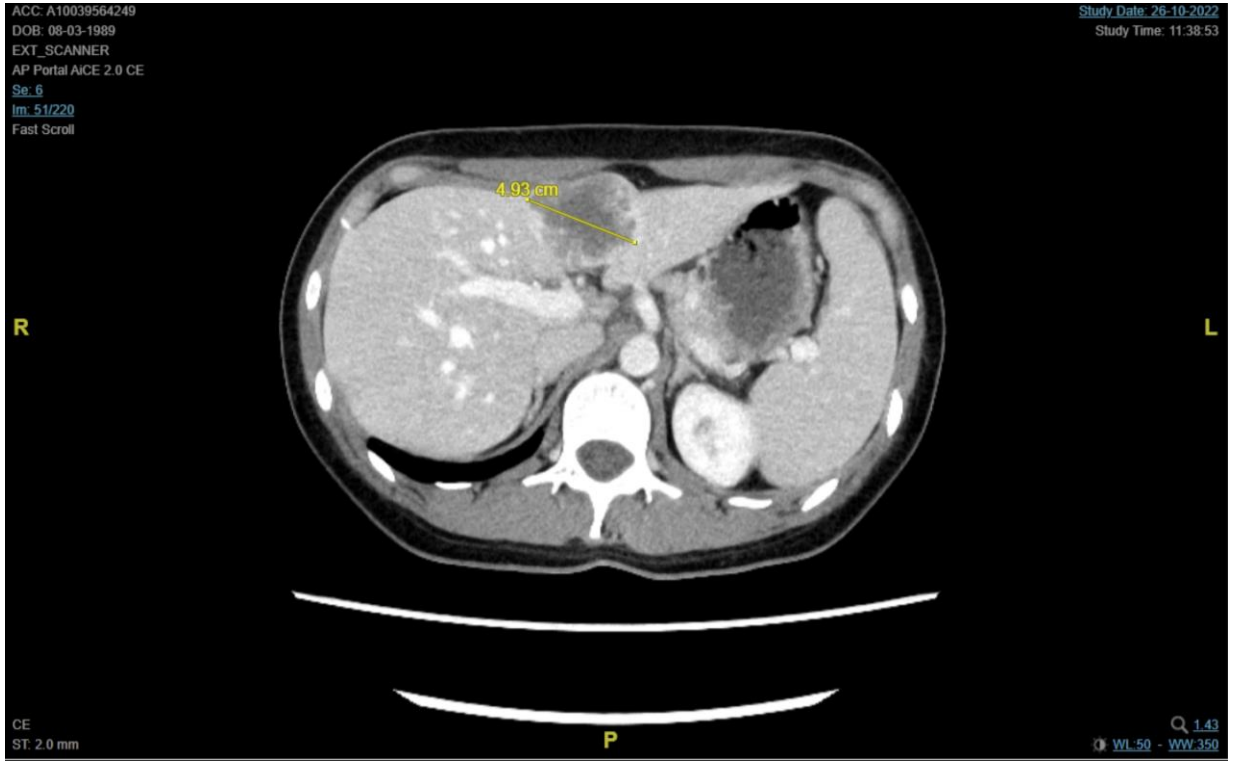
| Score[a,b] | 0 | 1 | 2 | 4 | |
|---|---|---|---|---|---|
| Age (années) | ≤ 39 | > 39 | | | 0 |
| Grossesse précédente | Môle | Avortement | Accouchement | | 2 |
| Intervalle[c] : Grossesse précédente - Début de chimio (mois) | < 4 | 4-6 | 7-<13 | ≥ 13 | 0 |
| hCG plasmatiques (UI/l) | $< 10^3$ | $10^3$ à $10^4$ | $10^4$ à $10^5$ | $> 10^5$ | 4 |
| Nombre de métastases identifiées[d] | 0 | 1-4 | 5-8 | > 8 | 2 |
| Sites métastatiques | … | Rate<br>Rein | Tube digestif | Cerveau<br>Foie | 4 |
| Taille tumorale maximale (dont utérine) | | 3 à <5 cm | ≥ 5 cm | | 2 |
| Echec d'une chimiothérapie préalable | … | | Monochimiothérapie | Polychimiothérapie | 0 |

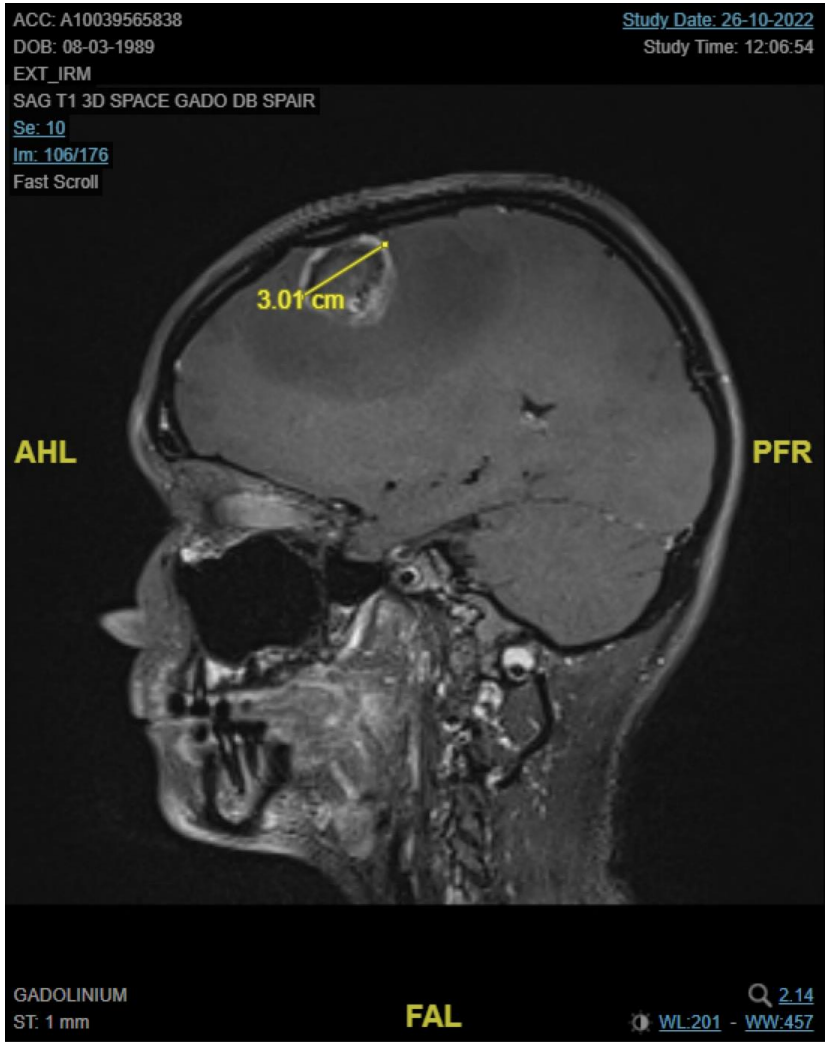
**≤ 6 Faible risque** **≥ 7 Haut risque**

**SCORE FIGO 2000 : ……14….**

# Se méfier des TTG à très haut risque

(score FIGO≧ 13 – 20% des TTG à haut risque)



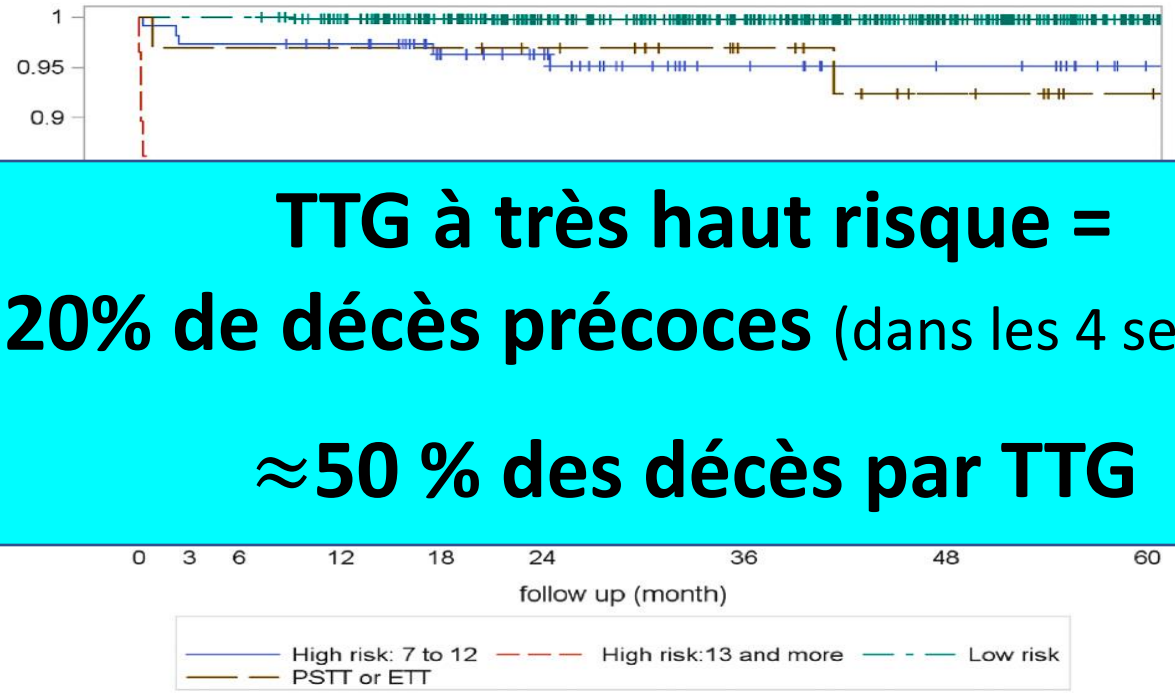



# Se méfier des TTG à très haut risque

(score FIGO≥ 13)

Taux de décès à 5 ans des TTG à haut risque: **12%**

**Taux de décès à 5 ans des TTG à très haut risque: 38%**




**TTG à très haut risque =**

**20% de décès précoces** (dans les 4 semaines)

**≈50 % des décès par TTG**

**Five-year overall survival of patients with gestational trophoblastic neoplasia from the French cohort from 1999-2015**

**2016**

**Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥13** **Bolze PA, Golfier F** *Am J Obstet Gynecol*

# Se méfier des TTG à très haut risque

(score FIGO≥ 13)

**Prise en charge urgente en centre expert**
**des TTG à très haut risque**
**EMA-CO interdit ! Risque de décès précoce > EP low-dose**

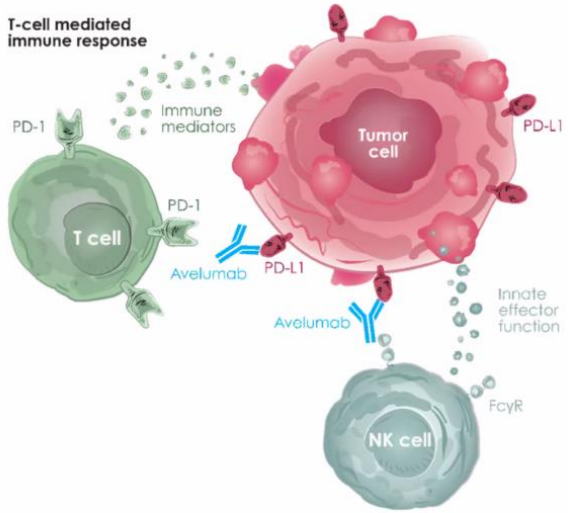
Disponibilité de :
gynécologues et oncologues experts,
réanimation adulte,
radiologie interventionnelle,
neurochirurgie

# Les nouveautés de l'immunothérapie dans les TTG

## Avelumab dual tumor cell-killing capacities

a) Avelumab binds to PD-L1 on tumour cells, blocking its interaction with PD-1 on T cells and activating antitumor immune responses
b) Avelumab engaged NK and myeloid cells via its native Fc effector region enabling ADCC/ADCP activity and consequently tumor cell killing

Avelumab binds PD-L1, inhibiting its interaction with PD-1[1–4]



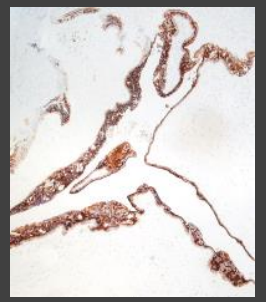

In the absence of PD-L1-induced inhibition, T cell-mediated responses are stimulated against tumor cells[2–4]

Avelumab also has a wild-ty Fc region, which can induc innate effector functions against tumor cells[2–4]

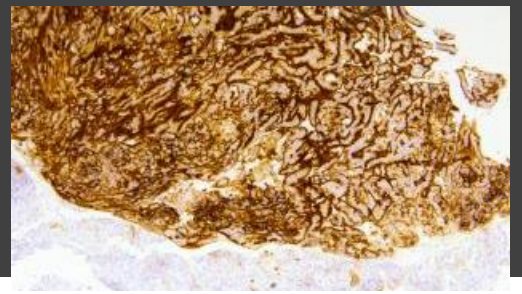

1. Heery CR, et al. Lancet Oncol 2017;18:587-598.
2. Collins JM and Gulley JL. Hum Vaccin Immunother 2019;15:891-908.
3. Vandeveer AJ, et al. Cancer Immunol Res 2016;4:452-462.
4. Grenga I, et al. Clin Transl Immunol 2016;5:e83.


Merck KGaA Darmstadt, Germany

Pfizer



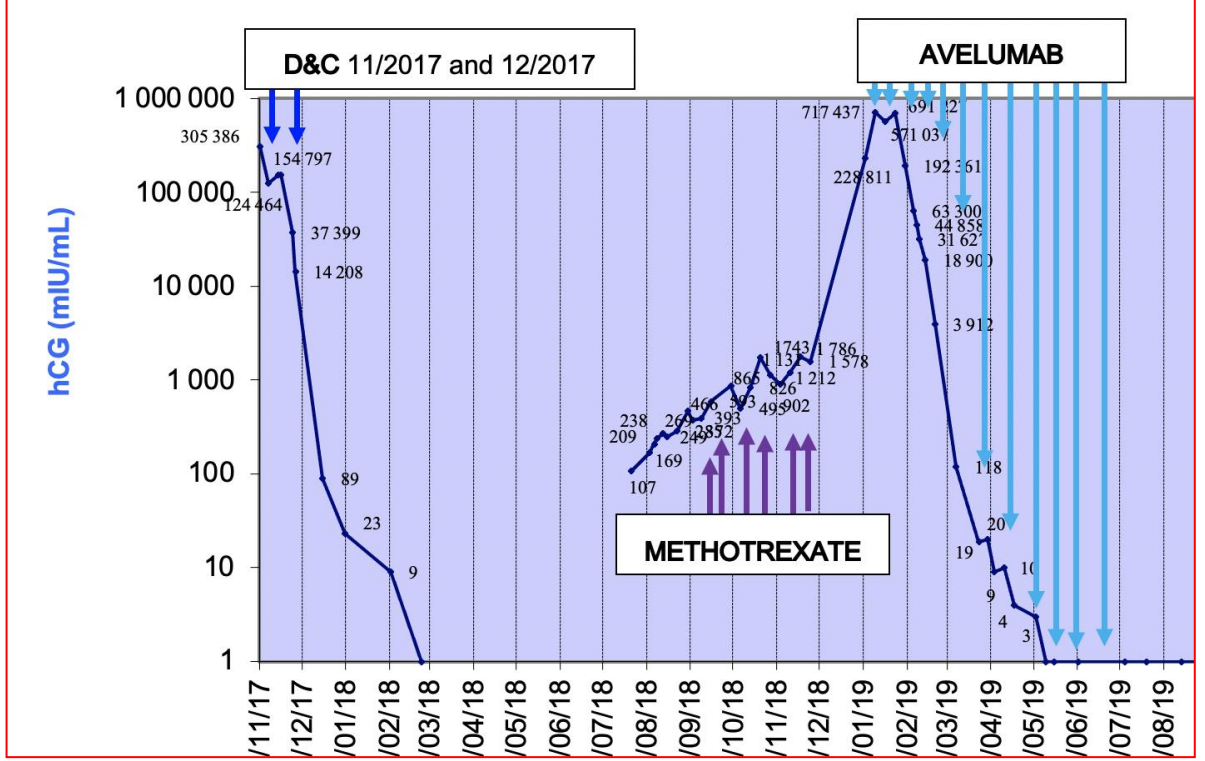
Avelumab – anti PD-L1

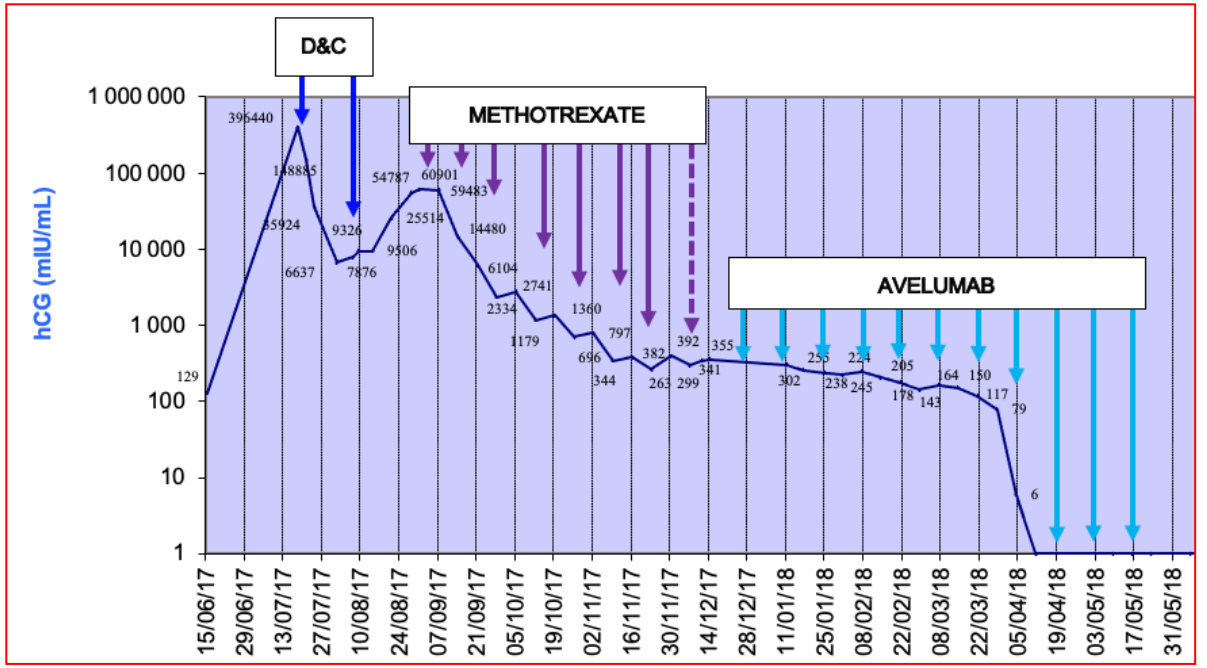


**Bolze, Golfier *et al.*** 2017 Int J Gynecol Cancer

# Essai TROPHIMMUN – cohort A

| Primary endpoint | N=15 |
|---|---|
| **hCG normalization, n (%) (median 9 cycles [6-11])** | **8 (53.3)** |
| During treatment | 7 (87.5) |
| After treatment discontinuation | 1 (12.5) |
| Relapse after normalization (Follow-up = 32 months) | 0 |
| **No hCG normalization, n (%) (median 4.5 cycles [2-8])** | **7 (46.6)** |
| Subsequently received single-agent chemotherapy | 6 (85.7) |
| Subsequently received combination chemotherapy | 2 (28.5) |
| Subsequently underwent hysterectomy | 1 (14.3) |



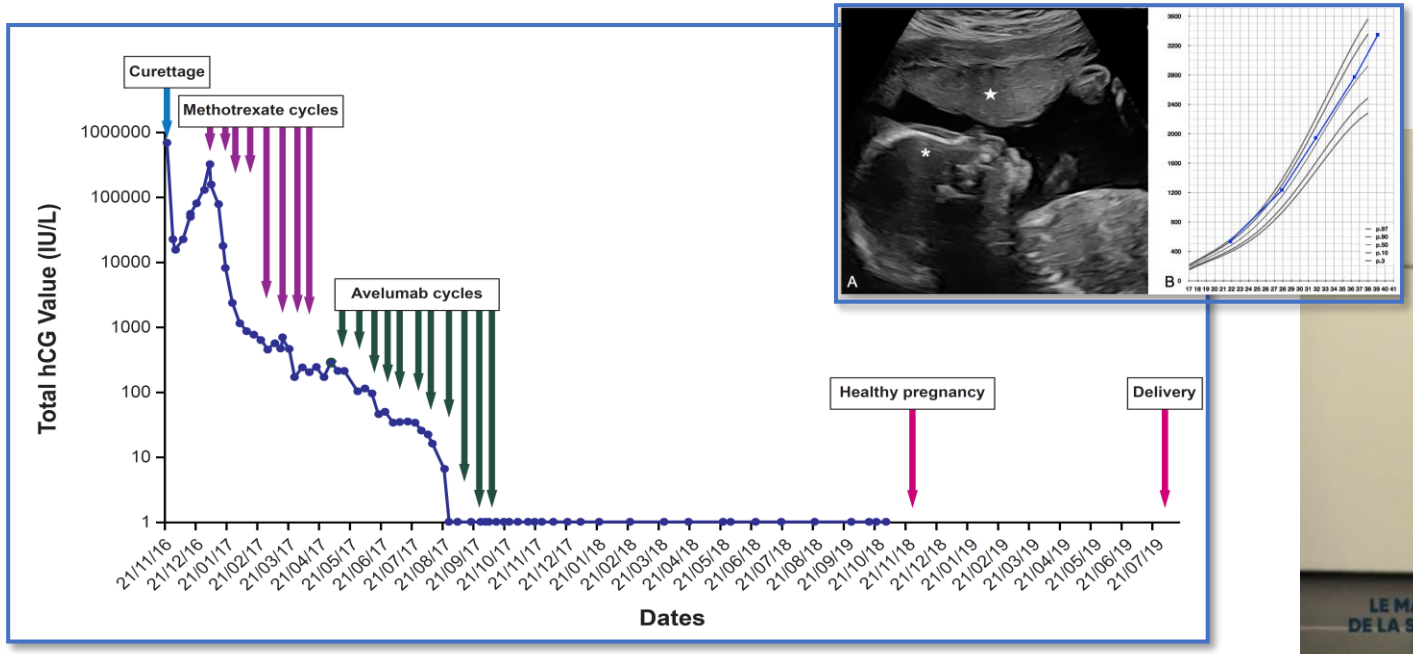




You B, Bolze PA, Golfier F *et al.*
2020 *J Clin Oncol*

# FERTILITE APRES AVELUMAB pour TTG

- A ce jour en France: 16 grossesses
- ➔ 7 accouchements normaux, 4 grossesses en cours, 5 FCS

MTX / AVELUMAB: 3380g, 39SA



**Bolze, You, Golfier *et al.* 2020** *Ann Oncol*

# Essai TROPHIMMUN – cohort B

Gynecologic Oncology 168 (2023) 62–67

Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

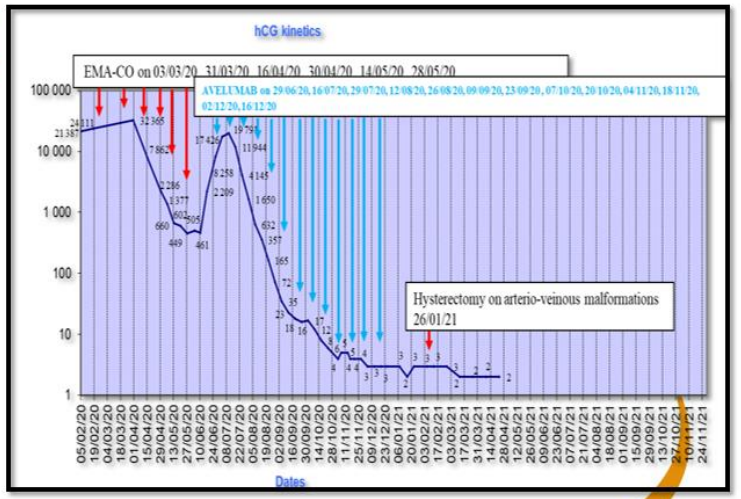
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno

## Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to polychemotherapy: Cohort B of the TROPHIMMUN phase 2 trial

Benoit You [a,b,c,*], Pierre-Adrien Bolze [a,b,d], Jean-Pierre Lotz [a,e], Jérome Massardier [a,f], Laurence Gladieff [g], Anne Floquet [h], Touria Hajri [a], Pierre Descargues [a,b,d], Carole Langlois-Jacques [i,l], Sylvie Bin [j], Laurent Villeneuve [j], Adeline Roux [j], Marine Alves-Ferreira [j], Daniele Grazziotin-Soares [a,e], Guillemine Dherret [c], Christine Gerentet [c], Pascal Rousset [b,k], Gilles Freyer [b,c], Francois Golfier [a,b,d]

## Results: Primary efficacy endpoint: hCG normalization

| Primary endpoint | N=7 |
|---|---|
| **Successful hCG normalizations, n (%) (13 cycles including 3 for consolidation)** | **1 (14.3)** |
| **No hCG normalizations, n (%) (median 3.5 cycles, range [1-10])** | **6 (85.7%)** |
| ↳ Stopped treatment before hCG outcome | 2 † |
| Subsequently received polychemotherapy | 2 |
| Subsequently received intensive chemotherapy and ABMT | 1 (14.3) |
| Subsequently received surgery | 3 (42.8) |
| Subsequently received pembrolizumab | 1 (14.3) |
| Current status (September 2021) | |
| - Dead | 2 |
| - Cured of disease | 3 |
| - Still on treatment | 2 |




† : One patient died of brain hemorrhage due to arterio-veinous malformations

# Camrelizumab (anti-PD1) + apatinib (anti-VEGF)

| | Treatment cycles | Patients (n=20) |
|---|---|---|
| **Response to camrelizumab plus apatinib** | | |
| Complete response | 3·0 (1·5–5·8) | 10 (50%) |
| Relapse after complete response | .. | 0 |
| Partial response* | 3·0 (3·0-3·0) | 1 (5%) |
| Progressive disease | 2·0 (1·5–3·0) | 9 (45%) |
| Objective response rate | .. | 11 (55%; 95% CI 32–77) |

## Camrelizumab plus apatinib in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia (CAP 01): a single-arm, open-label, phase 2 trial

*Hongyan Cheng, Liju Zong, Yujia Kong, Xiaoyu Wang, Yu Gu, Wei Cang, Jun Zhao, Xirun Wan, Junjun Yang*, Yang Xiang**

**Summary**

**Background** Treatment options for patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia are scarce. The synergistic antitumour effect of immunotherapy and antiangiogenic drugs has been shown in many solid tumours. This phase 2 trial evaluated the activity and safety of camrelizumab (PD-1 inhibitor) plus apatinib (VEGF receptor inhibitor) in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia.

*Lancet Oncol* 2021
Published Online
October 5, 2021
https://doi.org/10.1016/
S1470-2045(21)00460-5
See Online/Comment

Cheng et al . Lancet Oncol 2022

# Patientes à haut risque – Pembrolizumab (anti PD-1)

- Pas d'étude prospective

- Séries rétrospectives

| Author | Complete response | Reported adverse events |
|---|---|---|
| Huang, 2017 | 1/1 | Grade 3 liver enzymes |
| Ghorani, 2017 | 3/4 | mild (grade-1-2) toxicities managed conservatively |
| Choi, 2019 | 2 (#2 still under ttt)/2 | Grade 1 liver enz., grade 2 skin rash |
| Golfarb, 2020 | ? (still treated for relapsed disease)/1 | grade 3 neuropathy requiring discontinuation |
| Clair, 2020 | 1/1 | Not AE reported |
| Cheng, 2020 | 5/8 (1 relapse) | 6 pts reported immune related AE , no severe AE |
| Bolze, unpublished | 2/5 (3 deaths) | |

# Validation du traitement en RCP nationale de recours

« II. – Le titulaire d'une autorisation de traitement du cancer qui dispose sur son site d'un centre de référence ou d'un centre de compétences de cancer rare labellisé par l'Institut national du cancer en application de l'article L. 1415-2 assure l'organisation de la concertation pluridisciplinaire de recours sur le cancer rare traité par l'établissement. Cette organisation est mise en place dans le respect des dispositions du 2º de l'article R. 6123-91-1.

« Les propositions thérapeutiques relèvent systématiquement d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de cancers rares mise en place dans les conditions prévues au précédent alinéa.

« *Art. R. 6123-92-8.* – La prise en charge chirurgicale oncologique d'un patient atteint d'un cancer rare est réalisée au sein d'un établissement titulaire d'autorisation d'exercer l'activité de traitement du cancer par chirurgie oncologique disposant sur son site d'un centre de référence ou d'un centre de compétences cancers rares labellisé par l'Institut national du cancer.

# Intérêt scientifique de la centralisation

60 publications scientifiques

Création de la société européenne en 2009 (EOTTD)

Organisation du congrès de la société internationale (ISSTD) en 2024 à Lyon

# Conclusions: intérêt de la centralisation des tumeurs rares

**Les RCP de recours des cancers rares deviennent incontournables**

**La centralisation des décisions n'inclut pas forcément la centralisation des soins**

**La centralisation des tumeurs rares optimise soins et recherche scientifique**

Pr Véronique Trillet-Lenoir

**Pr F Golfier,**

**Pr PA Bolze,**

**Pr B You,**

**Pr JP Lotz,**

**Pr P Rousset,**

**Dr P Descargue**

**Dr J Massardier**

**Dr M Massoud**

**osco,**

**lletta**

# 19èmes Journées Daniel Dargent

## de Chirurgie Gynécologique, Cancérologique et Mammaire

# 23 et 24 novembre 2023

## Lyon – Cité Internationale

Comité d'Organisation : services de gynécologies des CHU de Lyon Sud, HFME, Clermont Ferrand, Saint Etienne et Grenoble

François GOLFIER, Pierre Adrien BOLZE, Michel CANIS, Céline CHAULEUR,

Gautier CHENE, Nicolas BOURDEL, Géry LAMBLIN, Thierry MICHY et le Cercle Daniel Dargent

Secrétariat d'Organisation : virginie.mavridis@chu-lyon.fr

# 31E CONGRÈS DE LA SFOG

société française d'onco-gynécologie

**13, 14 & 15 DÉC. 2023**

LYON

## FENÊTRE SUR L'ONCO-GYNÉCOLOGIE DE DEMAIN : LA VIE EN RÉSEAU