



COURS
ST-PAUL



Nouveautés dans le cancer du col de l'utérus : **INTERLACE** *versus* **ENGOT-cx11**.

Dr Laurence GLADIEFF

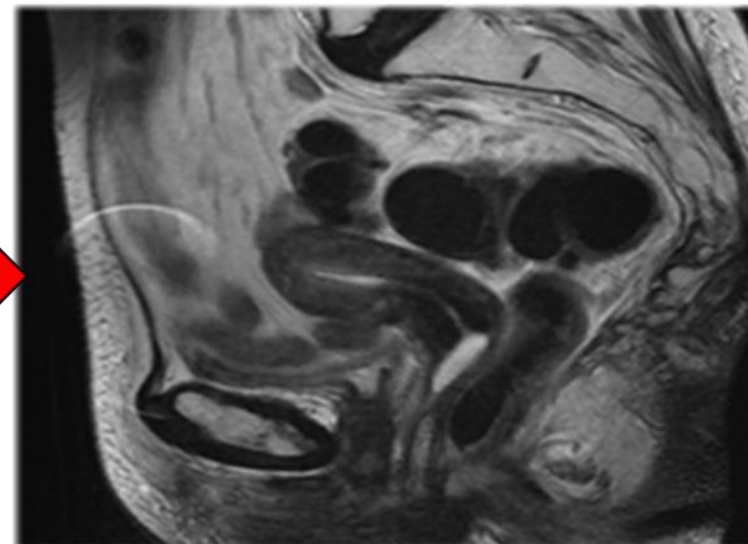
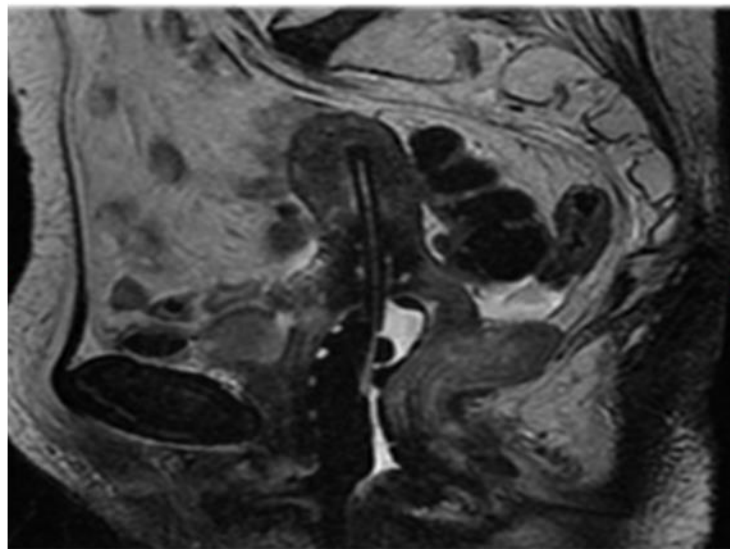
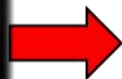
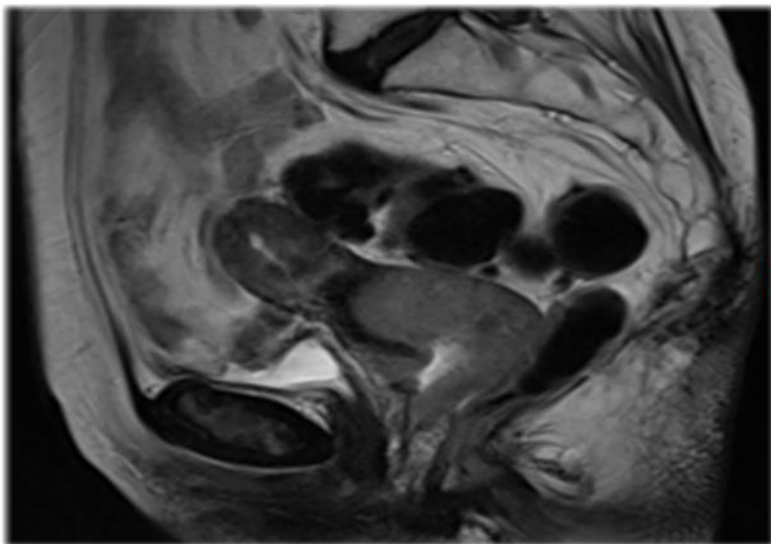
Département d'oncologie médicale
Oncopole CLAUDIUS REGAUD,
IUCTO
TOULOUSE

Pr Cyrus CHARGARI

Service d'Oncologie Radiothérapie
Hôpital Pitié-Salpêtrière
PARIS



Rappel du standard



Radiochimiothérapie

45 Gy, 25 fractions
Pelvis +/- LA
Surimpression GG
CDDP 40 mg/m²/sem

Curiethérapie
Guidée par l'image

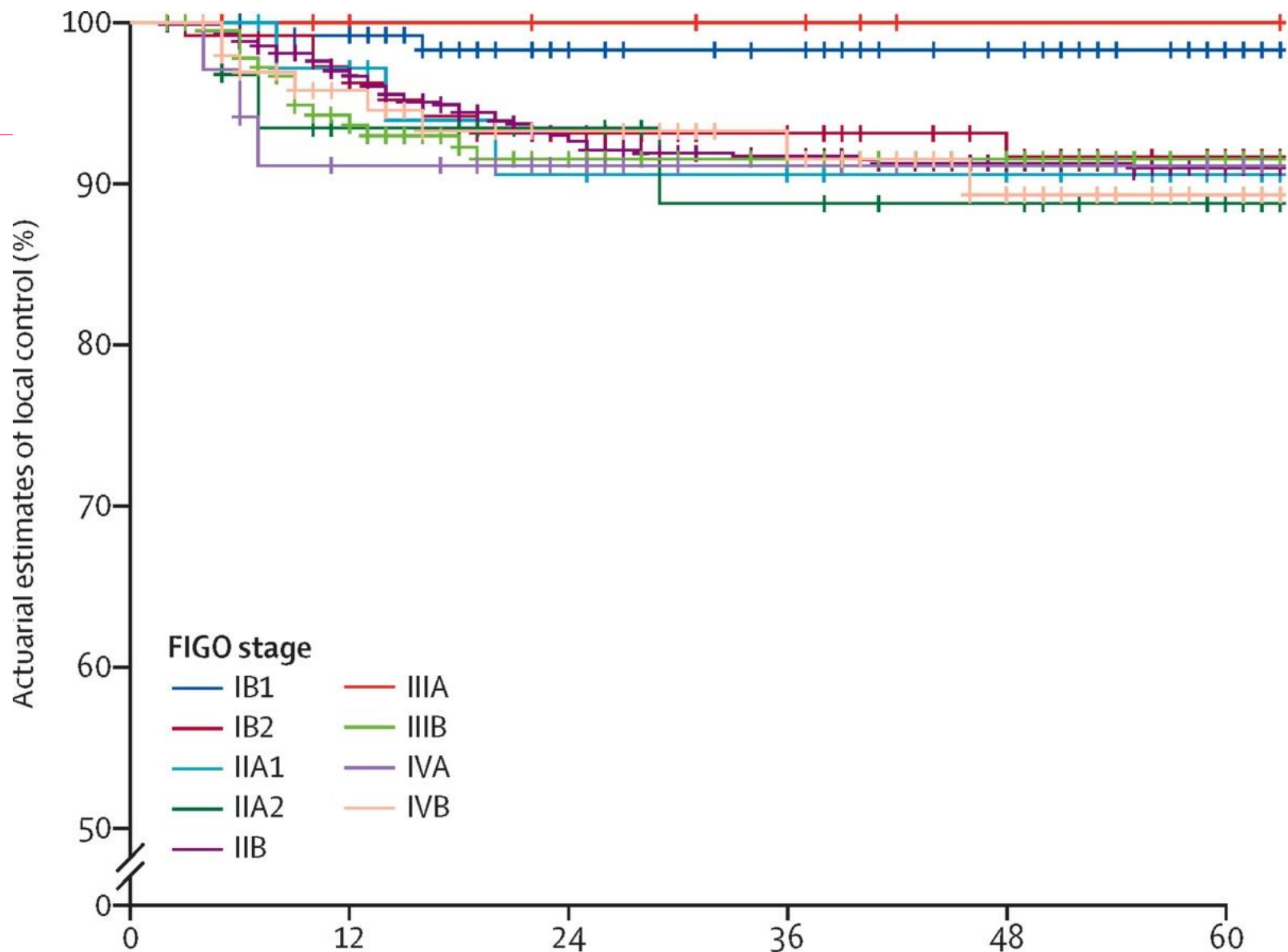
Réévaluation à
3 mois



Embrace

1416 pts
CurieT adaptative IRM
Suivi median 51 mois
CL 5 ans : 92%
DFS 5 ans: 68%
OS 5 ans: 74%

25% stades III-IV
52% N1

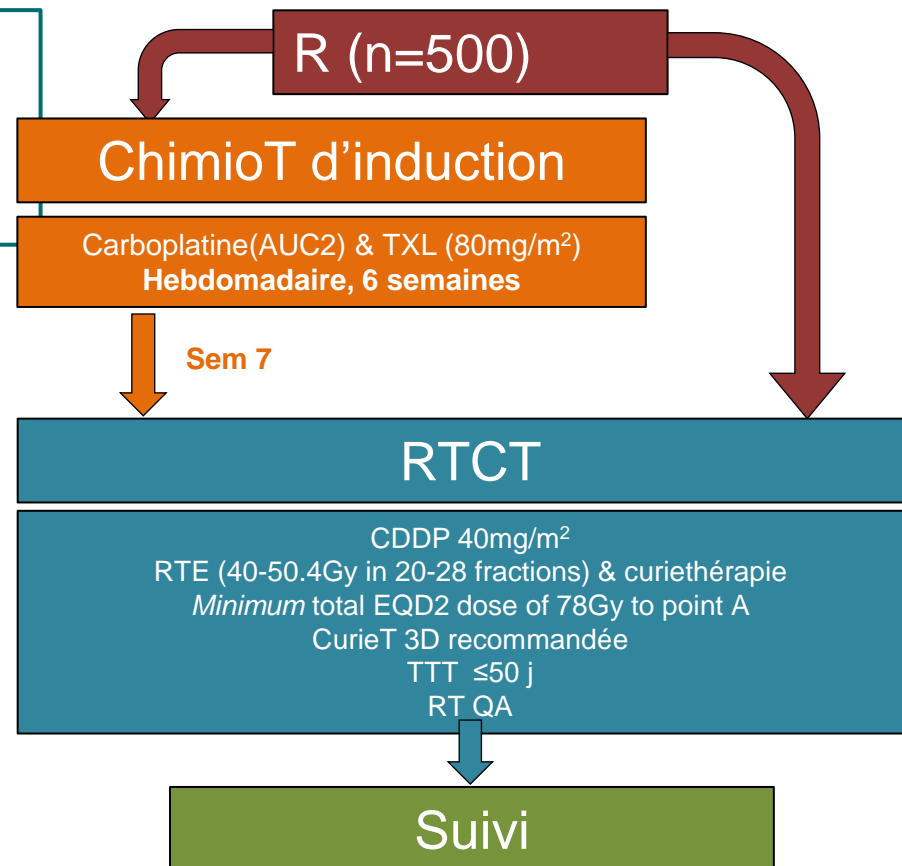


Interlace

Inclusion

- FIGO (2008) IB1 N+, IB2, II, IIIB, IVA
- SCC / adenosquameux
- Pas d'atteinte LA

INTERLACE



Stratification

- Site
- Stade
- N
- 3D vs RCMI
- 2D v 3D BT
- Taille
- SCC v autre

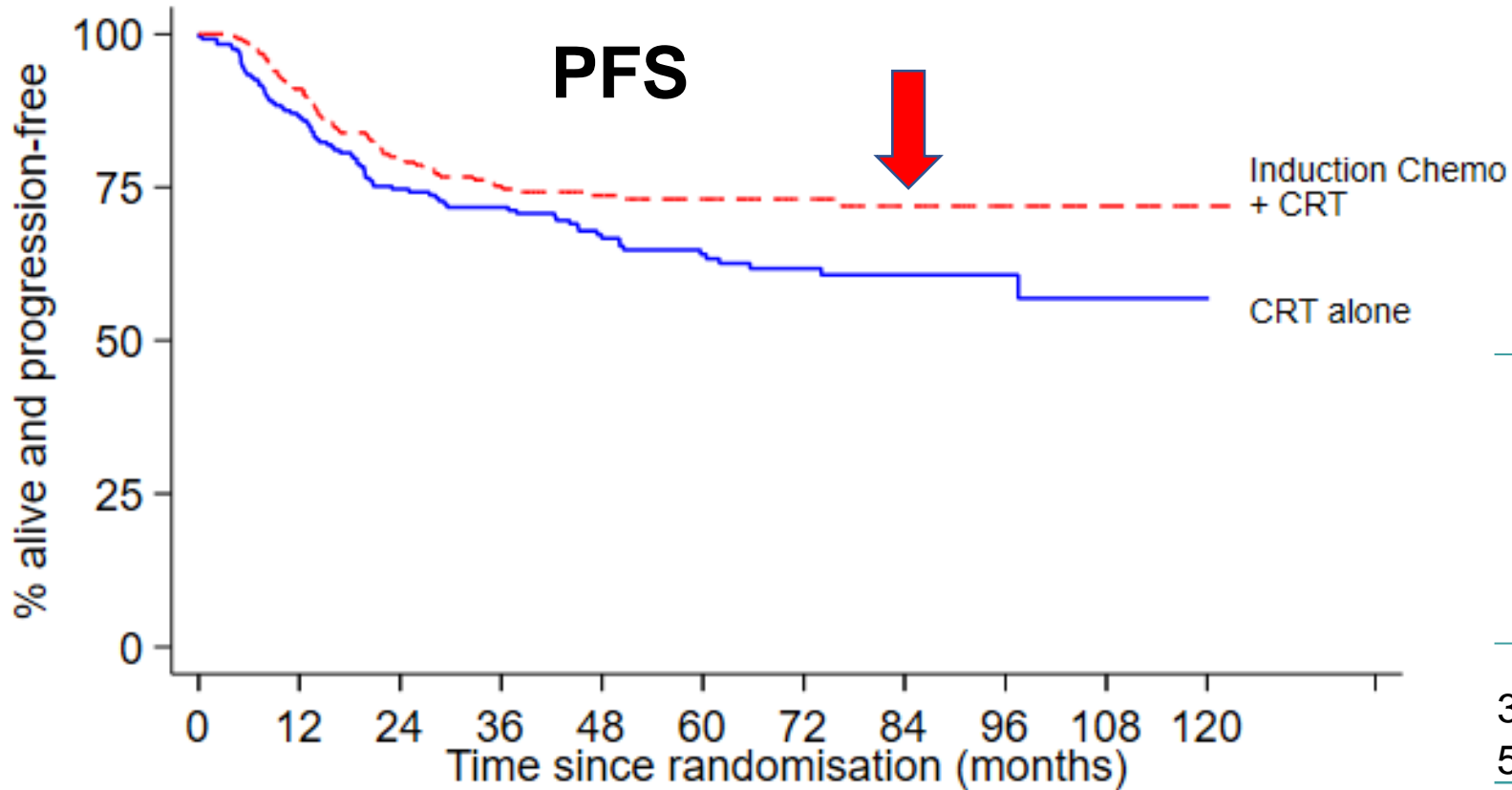
Objectifs principaux

- PFS
- OS

Principales caractéristiques

	CRT alone (n=250)	C/T + CRT (n=250)
Age (médian)	46	46
Epidermoïde (%)	82	82
Stade III – IVA (%)	17	13
<u>Atteinte ganglionnaire (%)</u>		
Pelvienne seule	43	42
Para-aortique	exclues	exclues

Interlace



Suivi médian 64 mois

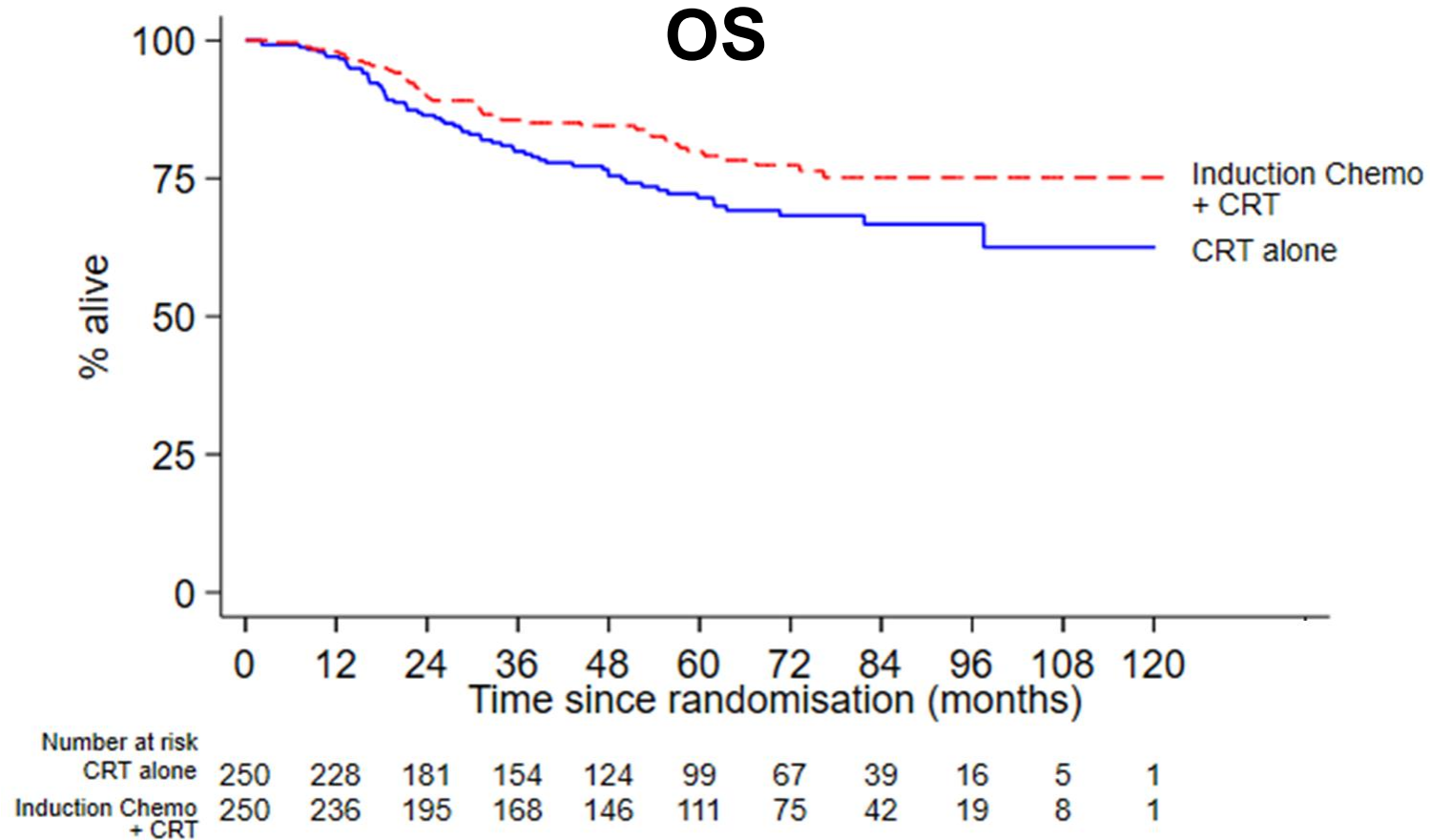
HR 0.65; 95% CI: 0.46 - 0.91
P=0.013

	C/T+ CRT (n=250)	CRT (n=250)
3yr PFS	75%	72%
5yr PFS	73%	64%

Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
CRT alone	250	204	157	140	110	88	63	36	16	5	1
Induction Chemo + CRT	250	220	178	152	132	105	72	40	19	8	1

5-y DFS EMBRACE: 68%

Interlace



Suivi médian 64 mois

HR 0.61; 95% CI: 0.40-0.91
P=0.04

	Induction Chemo + CRT (n=250)	CRT alone (n=250)
3yr OS	86%	80%
5yr OS	80%	72%

5-y OS EMBRACE: 74%

Interlace

	RT/CT (n=250)	C/T + RT/CT (n=250)
	(%)	
Local/pelvic	21 (8)	26 (10)
Local/pelvic & distant	20 (8)	14 (6)
Distant	30 (12)	16 (6)
Total local/pelvic relapses	41 (<u>16</u>)	40 (<u>16</u>)
Total distant relapses	50 (20)	30 (12)



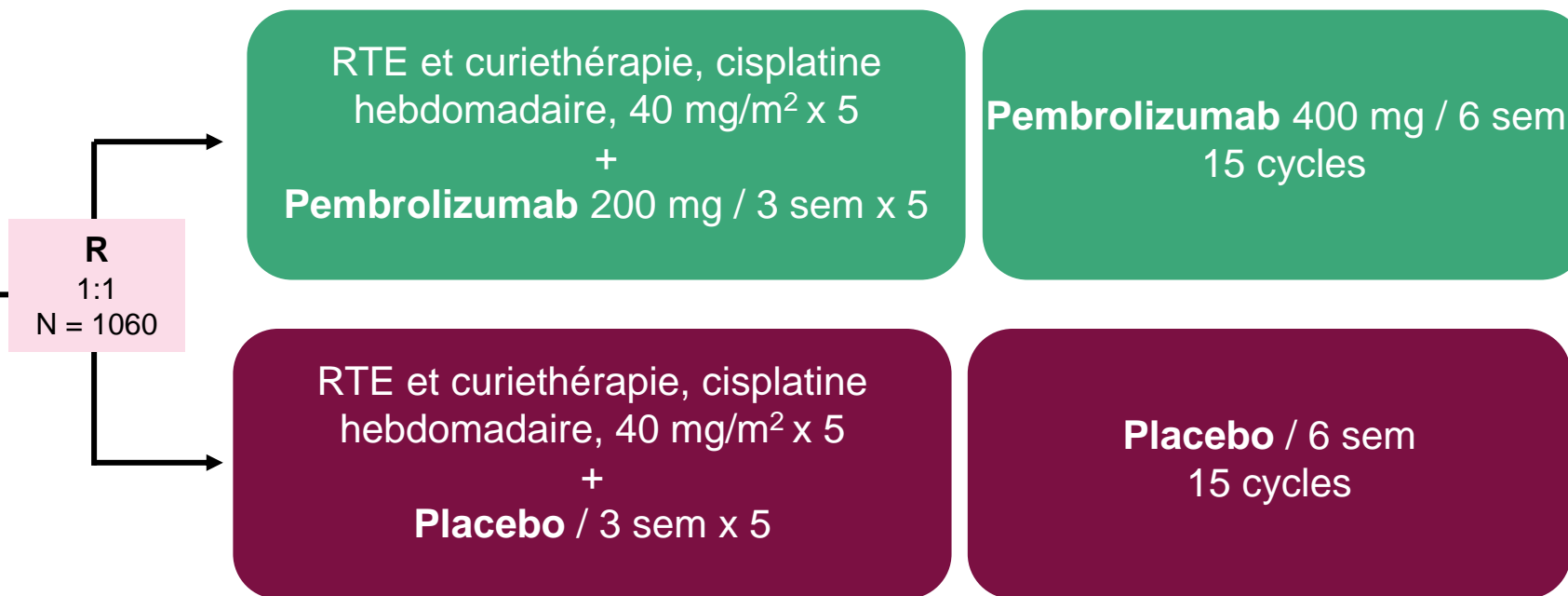
Etude ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18

Principaux critères d'inclusion

- FIGO 2014 stade IB2-IIB (N+) ou stade III-IVA (N+ ou N-)
- Epidermoïde, adénocarcinome ou adénosquameux
- Maladie mesurable (RECIST 1.1) ou non mesurable
- Aucun traitement antérieur

Facteurs de stratification

- Type de RTE (IMRT ou VMAT vs non)
- Stade à l'inclusion (IB2-IIB vs III-IVA)
- Dose totale de RT planifiée (<70 Gy vs ≥ 70 Gy (EQ2D))



Objectif principal : SSP (investigateur) et SG

Objectifs secondaires principaux : SSP à 2 ans, ORR, PROs, tolérance



Etude ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18

Principales caractéristiques de la population

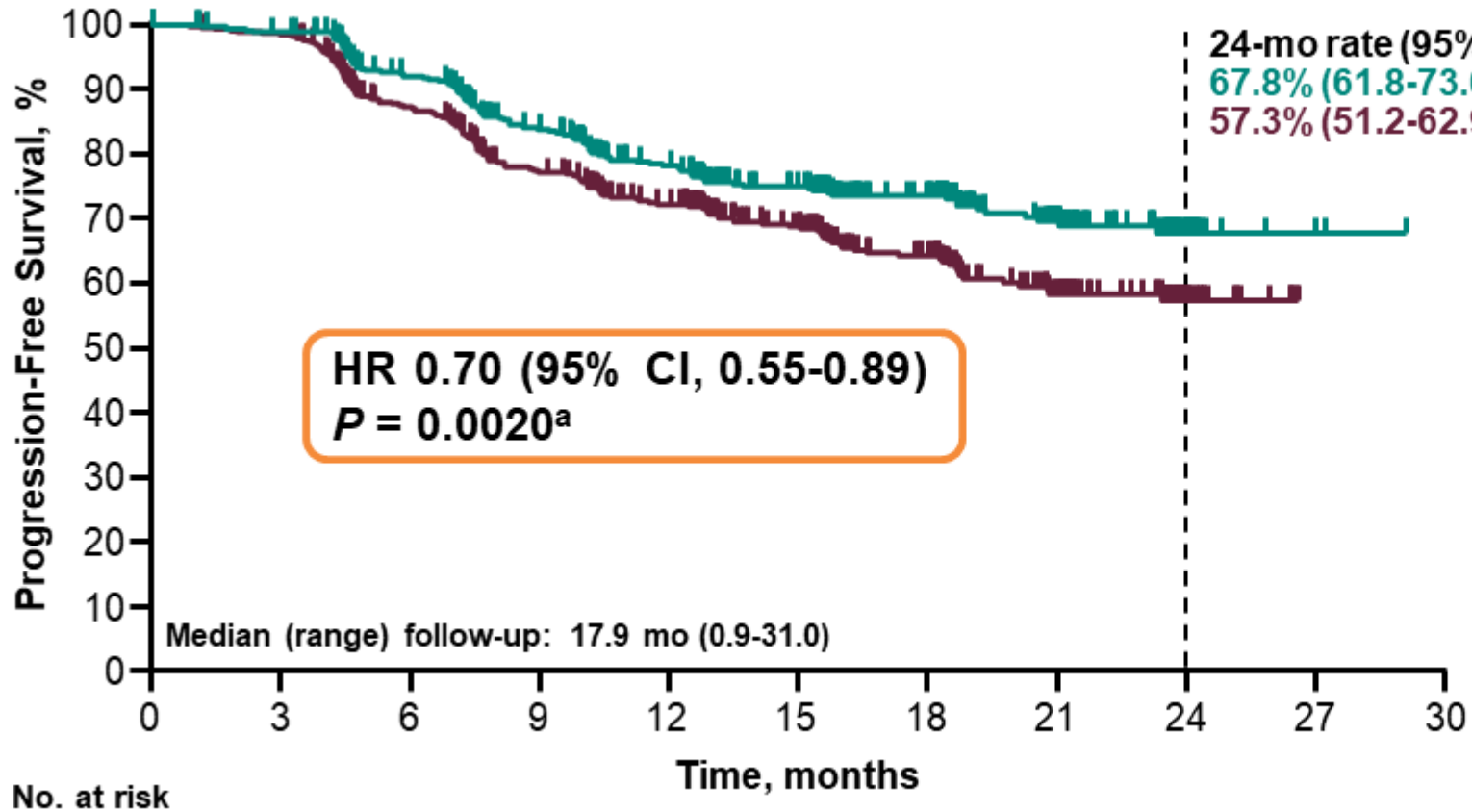
	PEMBRO (n=529)	PLACEBO (n=531)
Age (médián)	49	50
Epidermoïde (%)	82	85
PD-L1 : CPS \geq 1 (%)	95	94
Stade III – IVA (%)	56	57
<u>Atteinte ganglionnaire (%)</u>		
Pelvienne seule	62	61
Para-aortique seule	3	2
Pelvienne et para-aortique	20	20



Etude ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18

Durée médiane de la RTE : 52 jours dans les 2 bras

SSP

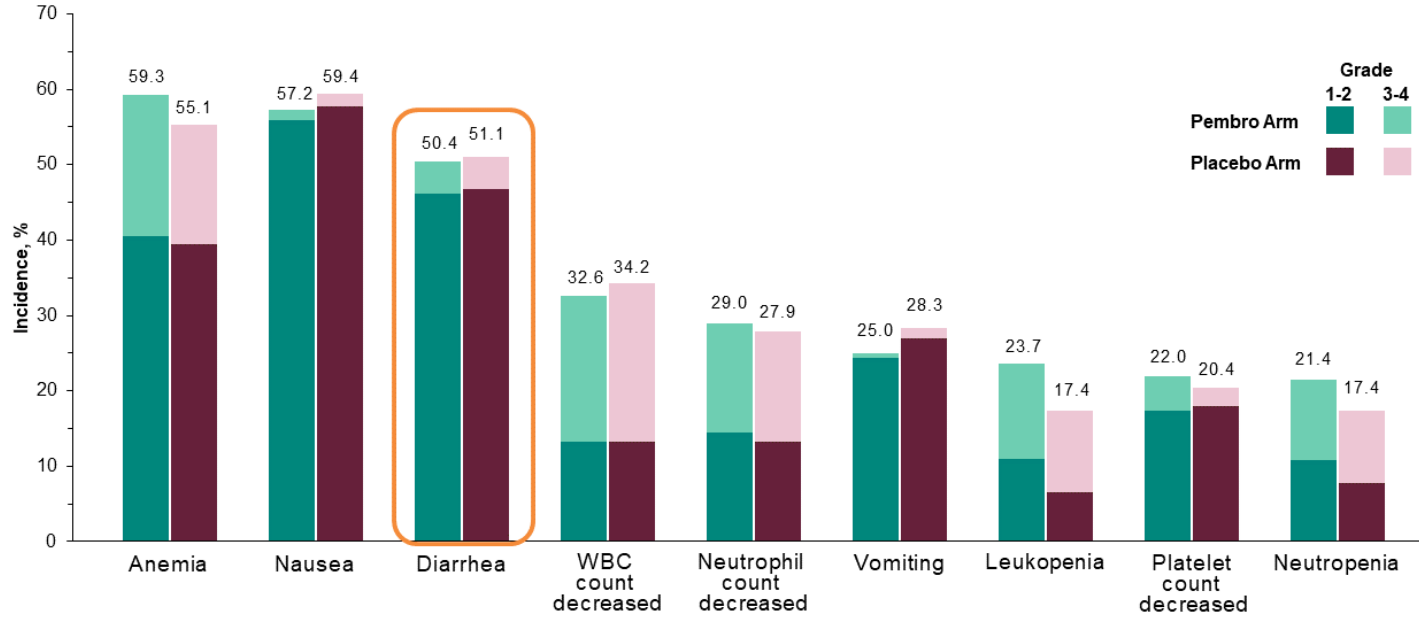


	Pts w/ Event	Median, mo (95% CI)
Pembro Arm	21.7%	NR (NR-NR)
Placebo Arm	29.0%	NR (NR-NR)

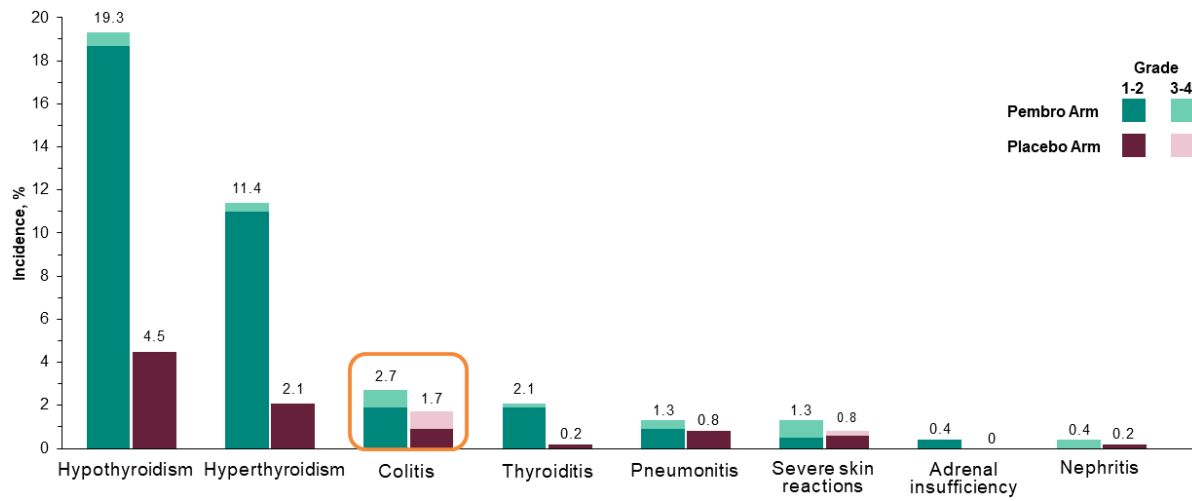
	PEMBRO	PLACEBO
Taux de réponse (%)	79	76



Etude ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18



Effets secondaires
incidence $\geq 20\%$



Effets secondaires immuno-induits



INTERLACE vs ENGOT-cx11 : les mêmes maladies ?

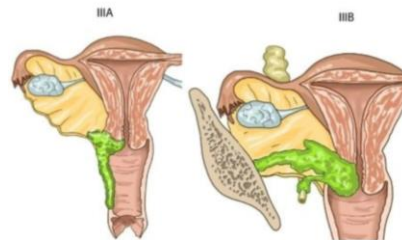
**INTERLACE : FIGO
2008**

IB1 N+, IB2

II

IIIB

IVA



**ENGOT-cx-11 : FIGO
2014**

IB2 N+

II N+

III

IVA



INTERLACE vs ENGOT-cx11 : les mêmes maladies ?

	INTERLACE		ENGOT-cx11	
	RTCT	CT - RTCT	PLACEBO	PEMBRO
IB – IIB¹	86 %	86 %	43 %	44 %
III - IV¹	14 %	13 %	57 %	56 %
N+	43 %	42 %	82 % (21% PA)	84 % (22% PA)
N-	57 %	58 %	17 %	16 %

Pas de ganglion au-dessus de la bifurcation aortique en imagerie

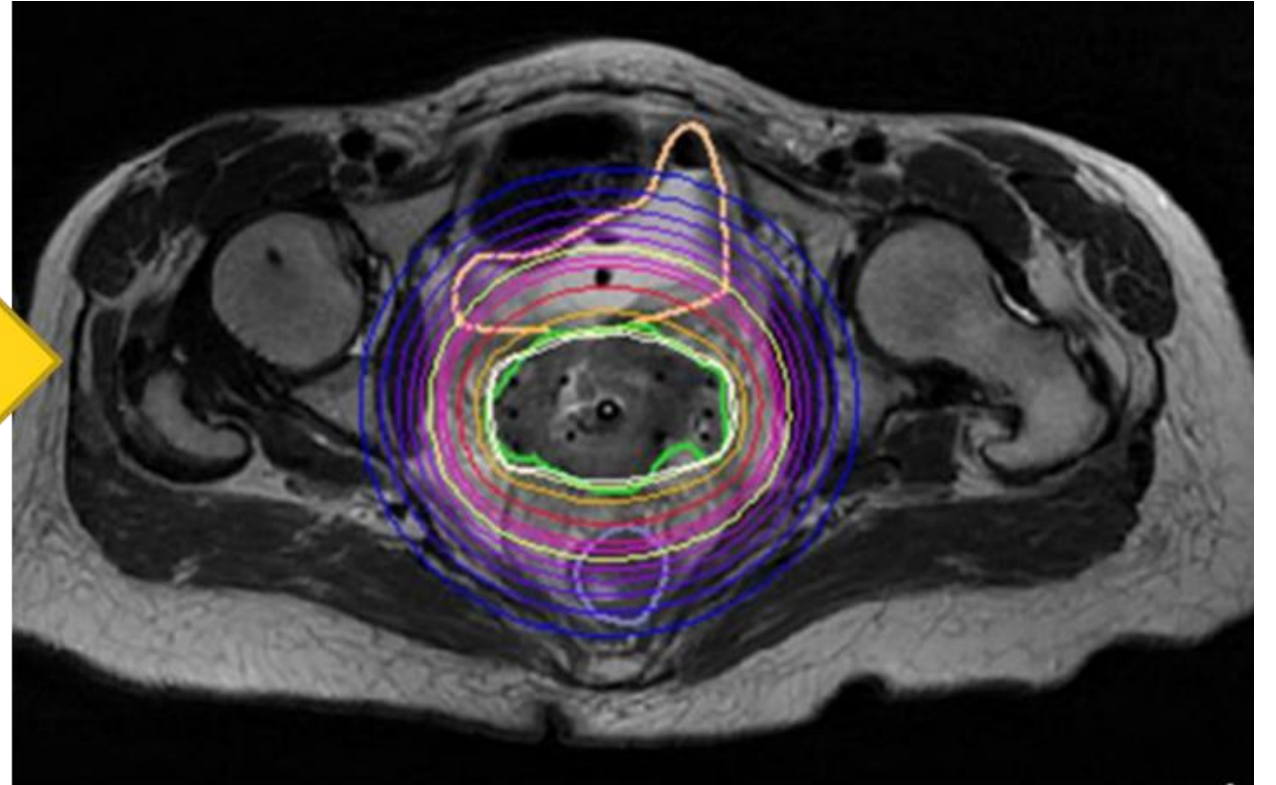
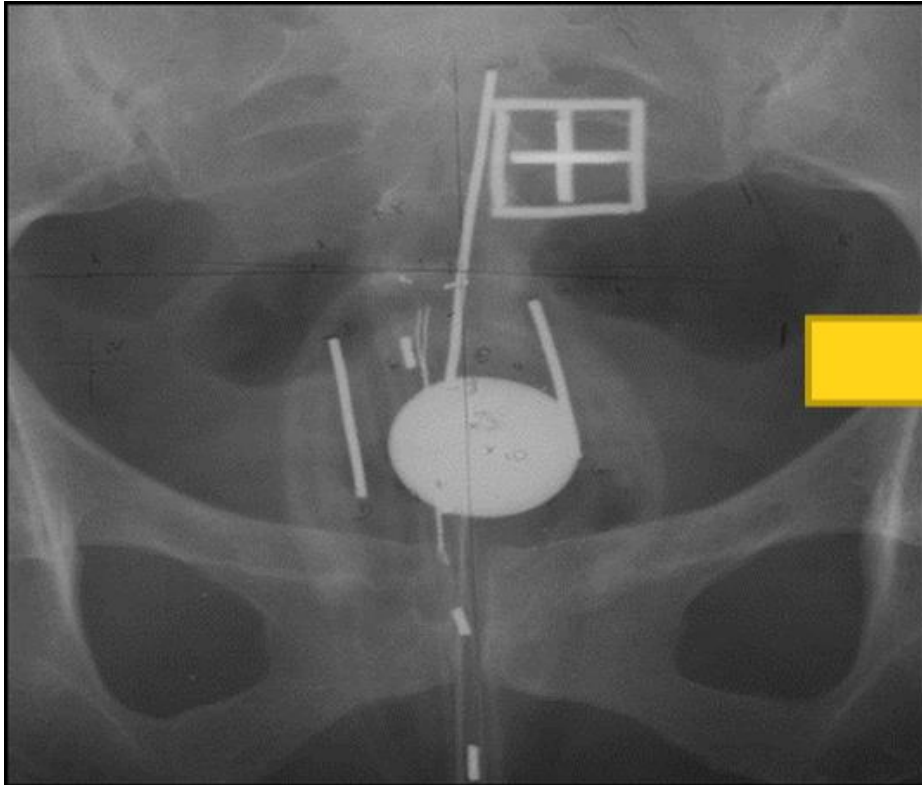
Histologiquement prouvé ou en imagerie :

Pelvis : ≥ 2 ggs ≥ 15 mm de petit axe en IRM/TDM ou ≥ 2 ggs TEP avec SUV max ≥ 2.5

Para-aortique : ≥ 1 gg ≥ 15 mm de petit axe en IRM/TDM ou ≥ 1 gg TEP avec SUV max ≥ 2.5



Les caractéristiques techniques



Les caractéristiques techniques

INTERLACE

RT/CT
(n=250)

C/T+ RT/CT
(n=250)

No. of patients (%)

Ont reçu la RTE

231 (92)

? ?

242 (97)

RCMI

93 (40)

102 (42)

3D

138 (60)

140 (58)

Ont reçu la curiethérapie

223 (97)

238 (98)

2D point A

49(22)

46 (19)

3D point A

106 (48)

120 (51)

3D HRCTV D90

68 (30)

72 (30)

TTT en jours (range)

45 (37-88)

45 (36-70)

5 cures de CDDP

79

68

Les caractéristiques techniques

	EMBRACE	INTERLACE	KEYNOTE 18
% Stades III-IV	18	14	56
% N1	52	43	61
% N2	7	0	23
OS	74 (5-y)	80 / 72 (5-y)	87 / 81 (2-y)
PFS	68 (5-y)	73 / 64 (5-y)	68 / 57 (2-y)
Rechutes locales	7	16 / 16	---

Les caractéristiques techniques

ENGOT-CX-11

	Pembro arm (n= 528)	Placebo arm (n= 530)
IMRT/VMAT	88.7%	88.5%
Nb of cisplatin cycles	5	5
Median OTT	52 d (12-139)	52 d (2-166)
Total cervix dose (Gy)	76 (14-94)	76 (3-125)
Total cervix EQD2 dose	87 (14-118)	87 (3-207)

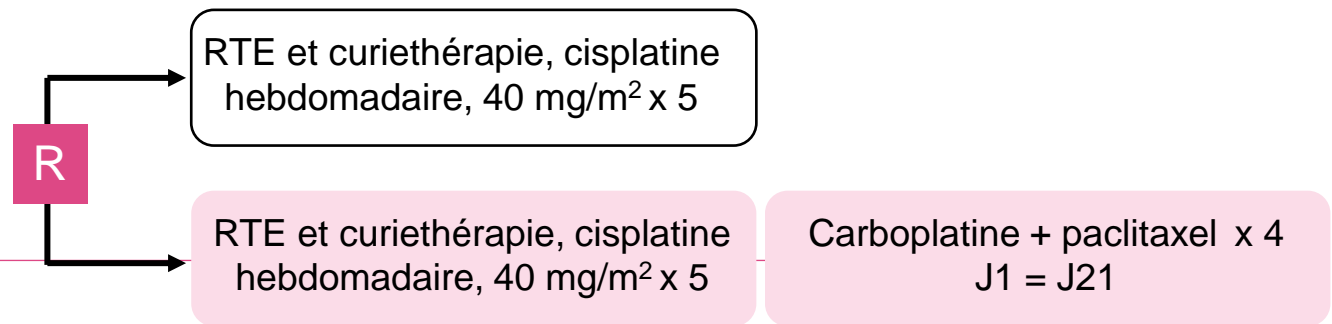
Clinicaltrial.gov: *“BT given as a total radiotherapy dose of 80 Gy for volume-directed and 75 Gy for point-directed”*

Etude OUTBACK

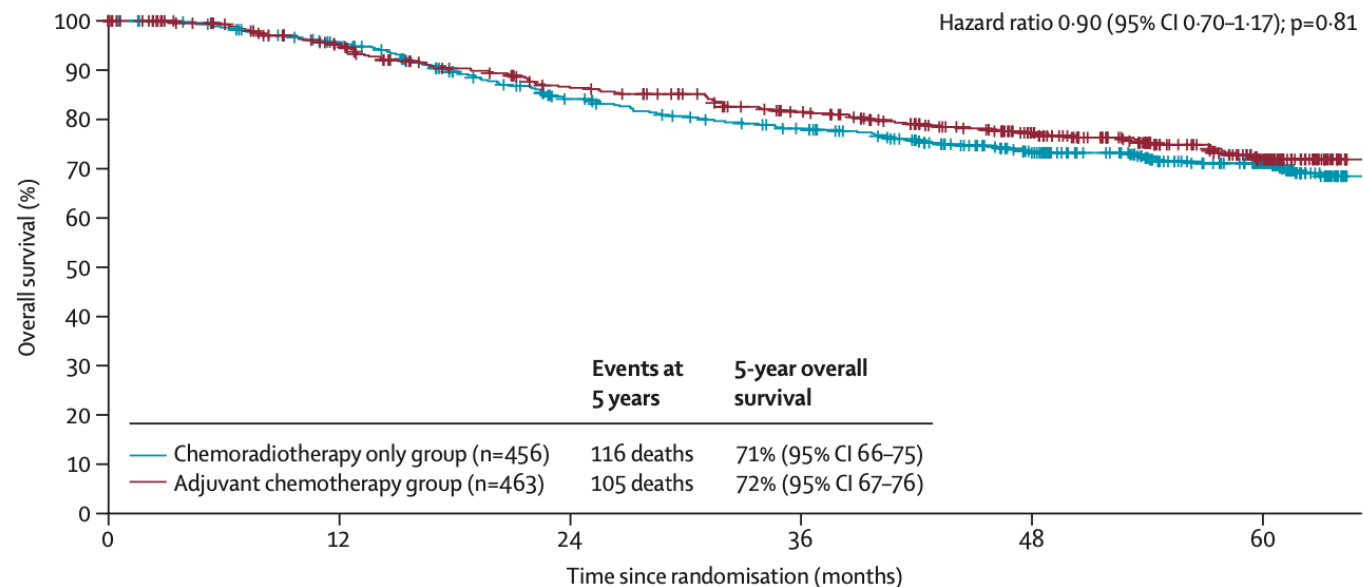
	RTCT (n=456)	RTCT - CT (n=531)
Age (médian)	45	46
Epidermoïde (%)	79	83
Stade FIGO 2008 (%)		
IB1(N+), IB2, IIA	33	33
IIB	43	43
IIIB ou IVA	24	24
Atteinte ganglionnaire (%)		
Pelvienne seule	32	32
Iliaque commune	7	7
Pelvienne et iliaque commune	10	10
Taille tumorale (cm)	5	5

Durée RTCT < 56 jours : 63/64 %

22% des patientes ont refusé la chimiothérapie



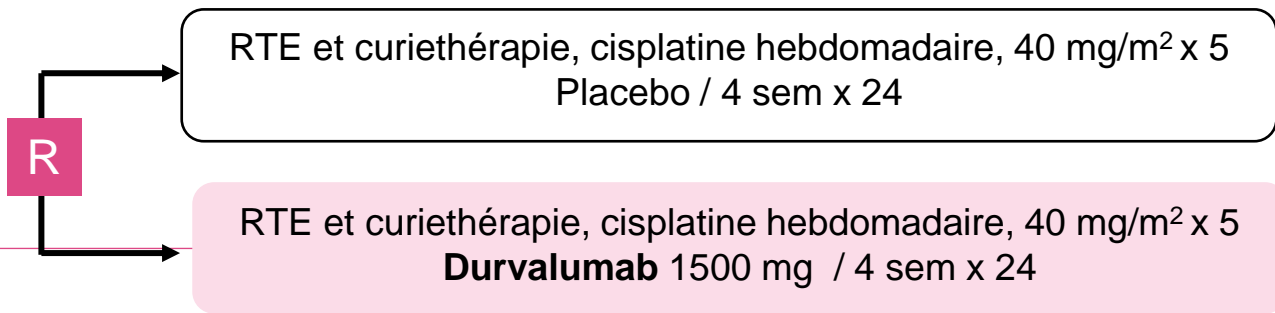
Objectif Principal : Survie Globale



Effets secondaires ≥ Grade 3 : 62% vs **81%**
(p<0.0001)

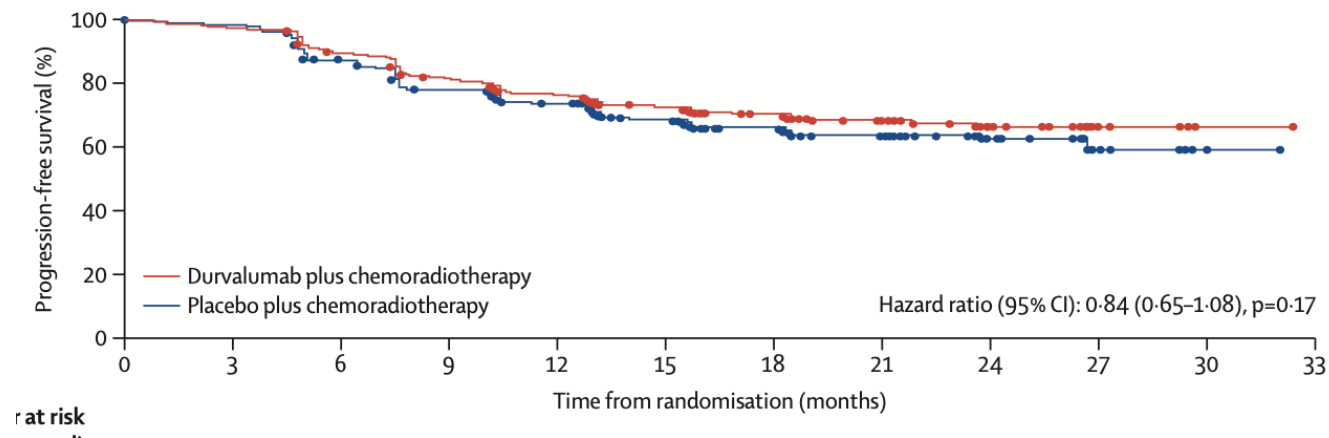


Etude CALLA



	RTCT-P (n=385)	RTCT - D (n=385)
Age (médian)	48	50
Epidermoïde (%)	83	84
<u>Stade FIGO 2009</u> (%)		
IB2- IIB	33	36
III	62	58
IVA	5	7
<u>Atteinte ganglionnaire</u> (%)		
Pelvienne	67	64
Para-aortique	10	12
PD-L1, TAP ≥ 1 (%)	92	92

Objectif Principal : Survie Sans Rechute



Durée RTCT < 59 jours : 72 %

Effets secondaires graves : 23 % v **28 %**



CALLA vs ENGOT-cx-11 : les mêmes maladies ?

	CALLA		ENGOT-cx11	
	PLACEBO	DURVA	PLACEBO	PEMBRO
IB2 ¹ - IIB	34 %	35 %	43%	44%
III - IV	66 %	64 %	57%	56%
N+	76% (10% PA)	73% (12% PA)	82% (21% PA)	84% (22% PA)
N-	24 %	28 %	17%	16%

Histo ou en imagerie : plus petit
axe ≥ 10 mm

Histologiquement prouvé ou en
imagerie :
Pelvis : ≥ 2 ggs ≥ 15 mm de petit axe
en IRM/TDM ou ≥ 2 ggs TEP avec
SUV max ≥ 2.5
Para-aortique : ≥ 1 gg ≥ 15 mm de
petit axe en IRM/TDM ou ≥ 1 gg TEP
avec SUV max ≥ 2.5



Conclusion

- › Nombreuses données attendues
 - › RTE
 - › Modalités de curiethérapie (2D? 3D? Curiothérapie interstitielle? Dose?)
 - › Temps total de traitement
 - › Place de l'immunothérapie:
 - › Prometteur pour les stades les plus avancés
 - › Bénéfice en PFS
 - › Contrôle local? OS?

- › Dans l'attente des publications...
 - › Un standard inchangé