

CA125 après cancer de l'ovaire

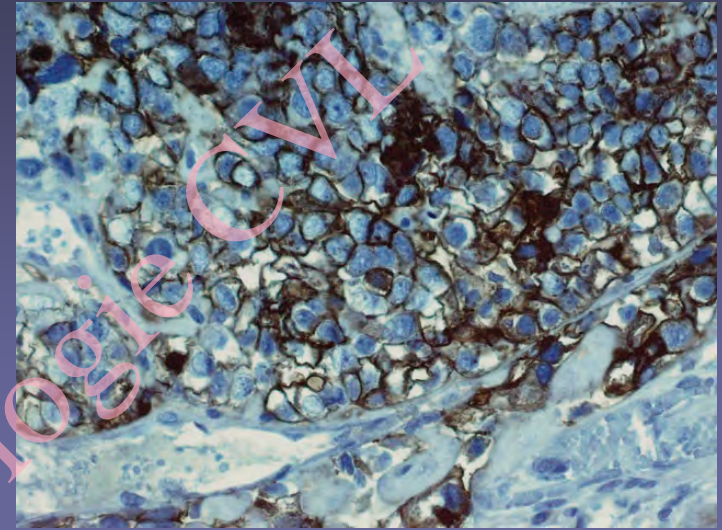
Pr Henri Marret

Tours 2010



Pole de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction
Hôpital Bretonneau 37044 Tours Cedex

CA 125



- Décrit par Bast et al en 1981
- L'antigène CA 125 est élevé pour plus de 88% des cancers de l'ovaire épithéliaux mucineux ou séreux
- Normale à 35 U/ml soit 1% des patientes normales
- L'ascension du CA 125 après traitement précède la récurrence clinique et les symptômes de 4/5 mois

Prédiction de cytoréduction

- CA 125 à moins de 500 U/ml
- Alors 73% de cyto réduction optimal
- Si CA 125 à plus de 500U/ml
- 22% de cytoréduction lors de la chirurgie initiale
- Indication à une coelioscopie de faisabilité
- D CHI Gynecol Oncol 2000

Monitoring et CA 125

- Nadir: la plus basse valeur du CA 125 obtenue avant ou après la fin de la chimiothérapie
- Demi vie du CA 125
- Par exemple Nadir 16 KU/L, obtenu en moyenne en 85 jours (0-361), $\frac{1}{2}$ vie à 16 jours
- CA 125 de base avant la chirurgie lié à la quantité de résidus tumoraux 78/165/915 KU/L pour absence, < 1 cm, > 1 cm
- Facteur pronostic, demi vie à 14 et nadir à 20 pour efficacité sur survie globale et DFS
- Riedinger JM annal oncol 2006

Méta analyse prédiction de récurrence et survie

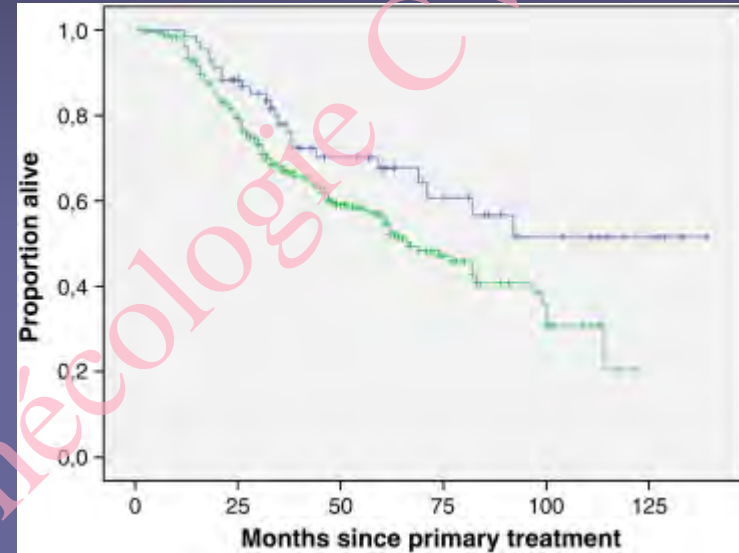
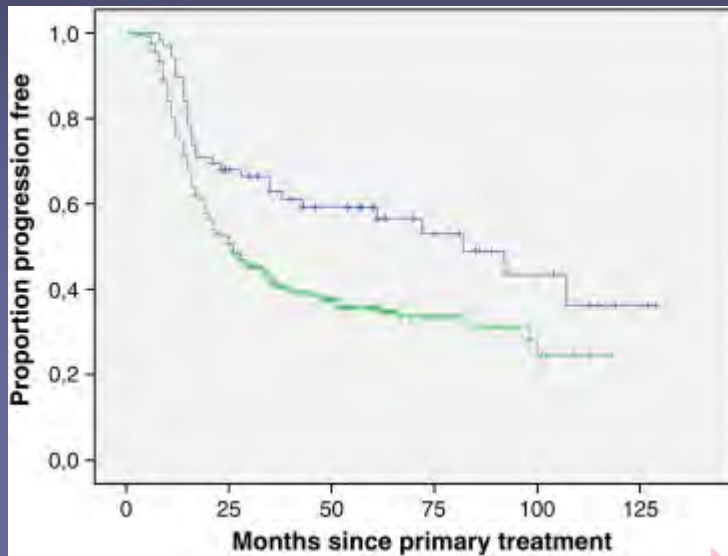
- R Bristow JCO 2002
- Cytoréduction maximale entraîne la meilleure survie
- Chaque augmentation de cyto réduction de 10% entraîne un gain de survie médian de 5.5%
- 23 mois de survie si $< 25\%$ de réduction maximale
- 34 mois de survie si $> 75\%$ de réduction maximale
- Stade et type histologique (cellule claire)

Efficacité de la réponse thérapeutique

- Une définition a été proposé pour évaluer la réponse thérapeutique par le CA125 par le Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG)(JNCI2004 Rustin et al).
- Selon le dosage de CA125 , il y a réponse s'il y a au minimum une réduction de 50% du taux de CA125 basé sur un dosage préthérapeutique.
- Ou si $CA125 < 35 \text{ U/L}$ à 8 semaines après début du traitement (Marman F Gynecol oncol 2006)
- 21 contre 10 mois de survie
- La réponse doit être confirmée et maintenue pendant au moins 20 jours .

Prédiction de la récurrence

- 5 études sur l'efficacité du Nadir du Ca 125 sous chimiothérapie pour prédire le risque de récurrence et la survie
- Avec un seuil de CA125 à 5 kU/l Une influence pronostique du CA125 nadir a été retrouvée sur OS 46/42 mois mais surtout la PFS 82/ 26 mois
- Van Altena AM. 2010 Gynecol Oncol



Survie sans récurrence
DFS (HR = 1.51;
95%CI 1.04-2.31)

Survie globale

Fig. 2. Kaplan–Meier estimates of PFS of patients with CA125 nadir values ≤ 5 kU/L ($n = 69$, upper line) and patients with CA125 nadir values 6–35 kU/L ($n = 262$, lower line). Vertical bars indicate patients with censored data. The log-rank test showed a significant difference in PFS ($P < 0.01$).

Prédiction du nadir

- < 10 U/l DFS : 24 mois
- Entre 11 et 20 U/l DFS 17 mois
- Entre 20 et 35 U /l DFS 7 mois

Markman j Clin oncol 2007

Valeur de l'augmentation du CA 125

- Rustin GJ et al 1996 ann oncol.
- Sur une série de 255 patientes, un élévation confirmée de CA125 à plus de deux fois la normale au cours du suivi après la 1 ère ligne de chimiothérapie permet de prédire la récurrence avec une sensibilité de 84% et un taux de faux positif de < 2%

- Même une valeur du CA 125 sous la norme mais en augmentation est un facteur de risque élevé de récurrence.
- Santillan A, J Clin Oncol 2005.

Valeur seuil ou non ?

- Valeur sous la norme, récidive
- Une croissance à trois reprises du CA 125 normalisé ou une augmentation de 10 U ou une augmentation de 100% du dosage sont prédictifs de récidive.
- Si la valeur est au dessus de la norme progression , la prédiction de l'augmentation est encore plus importante 94% de sensibilité pour 100% de spécificité Rustin et al

Deux possibilités reconnues

- Ca 125 double au dessus de la norme à deux occasions à une semaine d'intervalle si normalisé par thérapeutique chir ou chimio
- Si non normalisé , deux fois le Nadir à deux occasions
- Mais il faut probablement tenir compte de progression plus faible sous la norme
- Quelques faux positifs ? Stress et imagerie pour rien

Délai de progression

- Tuxen et al and Tuxen MK (2001) ont montré que le délai entre la croissance du CA 125 et la progression de la maladie varie de 1 - 15 mois la médiane étant à 3-4 mois.
- Devant une progression il faut la confirmer puis proposer un scanner , voir un TEP
- Zimny et al gynecol oncol 2001 96% de sensibilité de détection du TEP

Facteurs influençant le traitement devant un CA 125 en augmentation

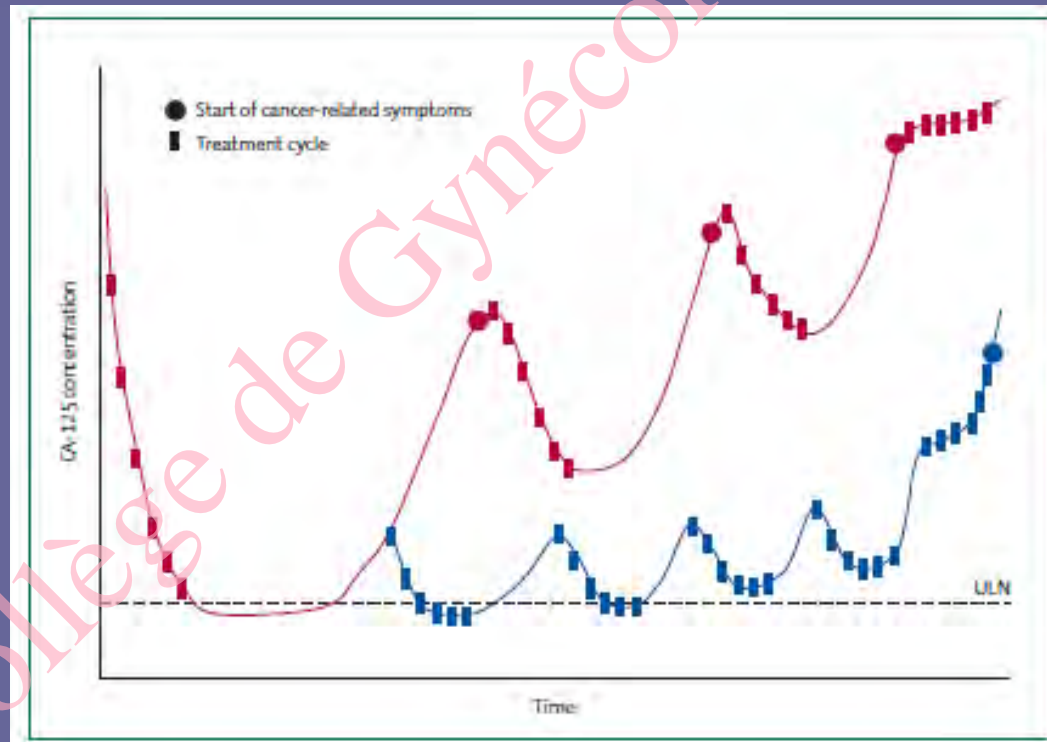
- Scanner normal ou non
- Intervalle libre de plus ou moins 6 mois après chimio à base de carboplatine
- Balance bénéfice risque , effet toxique versus efficacité
- Anxiété de la patiente si pas de traitement
- Attente des patientes et des médecins

Facteurs de survie après récurrence

- Stade Figo faible
- Délai de récurrence après première ligne de chimio au delà de 6 mois
- Taille de la récurrence peu importante
- Tumeur séreuse
- Plus la tumeur est traitée tôt meilleure est la survie?
- Un essai en cours pour la chirurgie
- Deux essais avec le tamoxifène

Comparaison traitement précoce ou tardif

Tyronne I Goonewardene, Marcia R Hall, Gordon J S Rustin



Chirurgie de récidive

- Un papier de Munkarah A du MD Anderson
- 72% de résection optimale
- 60% un site de récidive 24% 2 sites 16% 3 sites et plus
- Survie 25 mois versus 57 si résection optimale
- P= 0,08
- Gynecol Oncol 2001

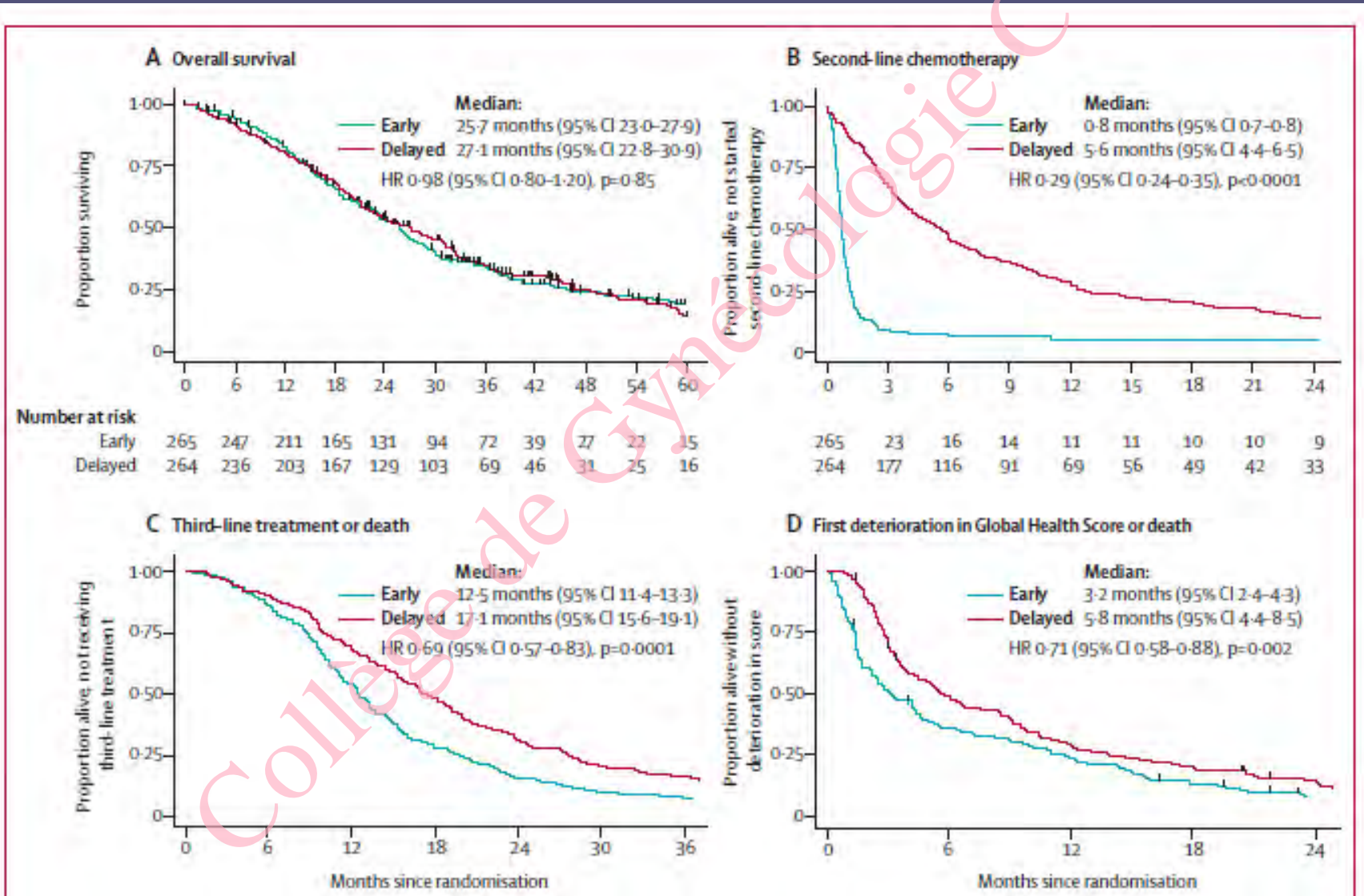
Le CA 125 post thérapeutique

- Ce qui a changé depuis l'article de Rustin G Lancet 2010 ;376:1120-2.
- 529 patientes en remissions complète randomisées devant élévation du ca125 à x2 N
- CA 125 dosé tous les 3 mois avec examen clinique
- Traitement par chimiothérapie immédiat versus traitement différé à l'apparition des symptômes
- Survie globale à 57 mois identique avec une médiane de survie de 26 mois dans les deux groupes à partir de la randomisation .

Survie identique

	Early treatment (n=265)	Delayed treatment (n=264)	All (n=529)
Overall survival			
Alive	79 (30%)	80 (30%)	159 (30%)
Dead	186 (70%)	184 (70%)	370 (70%)
Cause of death			
Disease related	180	177	357
Disease and treatment related	0	2	2
Treatment related	1	0	1
Other*	4	5	9
Unknown	1	0	1
Median survival	25.7 (23.0-27.9)	27.1 (22.8-30.9)	25.9 (23.5-28.3)

Détérioration de la qualité de vie si tt précoce



Détérioration de la qualité de vie si tt précoce

	Median time to deterioration (months)		Hazard ratio (95% CI)	p value
	Early treatment (n=174)	Delayed treatment (n=178)		
Functional				
Physical	8.7	8.6	1.01 (0.75-1.35)	0.94
Role	3.5	6.0	0.74 (0.55-0.98)	0.006
Emotional	4.2	7.5	0.77 (0.58-1.02)	0.02
Cognitive	8.3	10.0	1.01 (0.75-1.36)	0.93
Social	4.1	8.6	0.72 (0.54-0.96)	0.003
Symptom				
Fatigue	2.6	6.1	0.64 (0.48-0.85)	<0.0001
Nausea and vomiting	5.5	9.2	0.89 (0.66-1.20)	0.31
Pain	5.9	6.3	1.00 (0.75-1.34)	0.97
Dyspnoea	5.2	8.6	0.81 (0.61-1.09)	0.07
Insomnia	4.1	7.9	0.82 (0.62-1.10)	0.08
Appetite loss	7.1	8.2	0.96 (0.72-1.28)	0.69
Constipation	5.8	7.8	0.85 (0.63-1.14)	0.14
Diarrhoea	10.5	11.0	0.99 (0.74-1.32)	0.94
Financial difficulties	18.6	18.1	0.96 (0.71-1.29)	0.70

EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

Table 4: Time to first deterioration in quality of life score or death for subscales of EORTC QLQ-C30 questionnaire

Recommandation d'usage du CA 125

- Pas d'utilisation en dépistage , seul ou associé en dehors d'essai
- Dosage du CA 125 pré-opératoire chez les patientes ménopausées peut aider pour le diagnostic de bénignité ou de malignité
- Les Modifications sur une série de dosage de CA 125 au cours du traitement initial peuvent être utilisés selon des règles définies pour valider la réponse ou la progression de la maladie
- Même si plusieurs dosages de CA 125 suivant la chimiothérapie initiale peuvent permettre la détection précoce de la récurrence, la valeur clinique de ce diagnostic précoce est désormais discutable
- Le CA 125 est le marqueur du cancer de l'ovaire contre lequel les nouveaux marqueurs de cette maladie devront être comparés.

Conclusion

- Il faut utiliser le CA 125 le plus utilement possible
- Avant et après chaque traitement
- Libre au médecin et à la patiente de choisir si ils souhaitent utiliser le CA 125 pour le suivi de la maladie et pour planifier leur vie .
- Indispensable dans les essais

Conclusion

- Faut-il doser le CA 125 sans le dire aux patientes
- S'il est stable pas d'autre surveillance
- S'il monte , faire imagerie si négatif essai
- Si positif limité reprise du traitement
- Si positif diffus attendre symptôme

Toujours de nouvelles questions ?