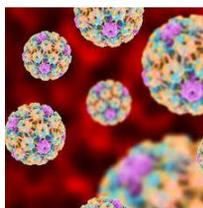




## Cancers gynécologiques liés à l'HPV : Quels traitements en 2024?

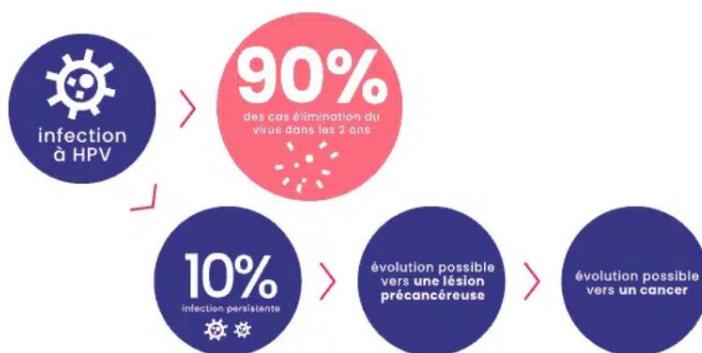


Dr Lauriane Eberst

[l.eberst@icans.eu](mailto:l.eberst@icans.eu)

JIVAAL - Samedi 1er Juin 2024

### De l'infection virale au cancer...



**Le tabagisme favorise la persistance de l'infection virale**

- HPV : grande famille de plus de 200 types de virus
- HPV à tropisme cutané : infection des cellules épithéliales cutanées
  - Verrues
  - Certaines tumeurs malignes
- HPV à tropisme muqueux : infection des cellules des muqueuses génitales et orales
  - HPV à bas risque (6 et 11 per exemple) : condylomes/verrues génitales > invalidantes !
  - **HPV à haut risque oncogène (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) : lésions précancéreuses/cancer**
- **L'infection HPV est sexuellement transmissible**



## De l'infection virale au cancer

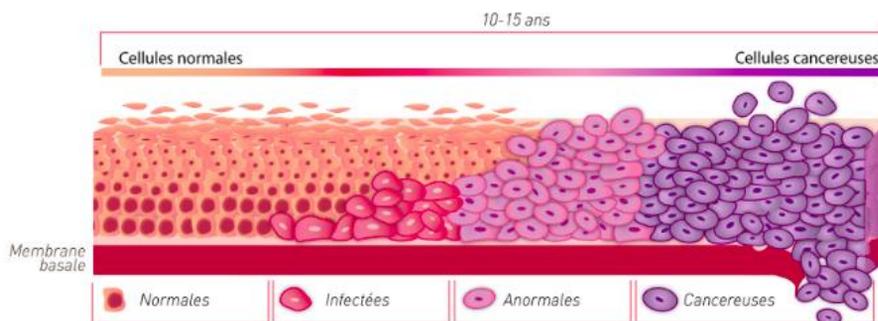
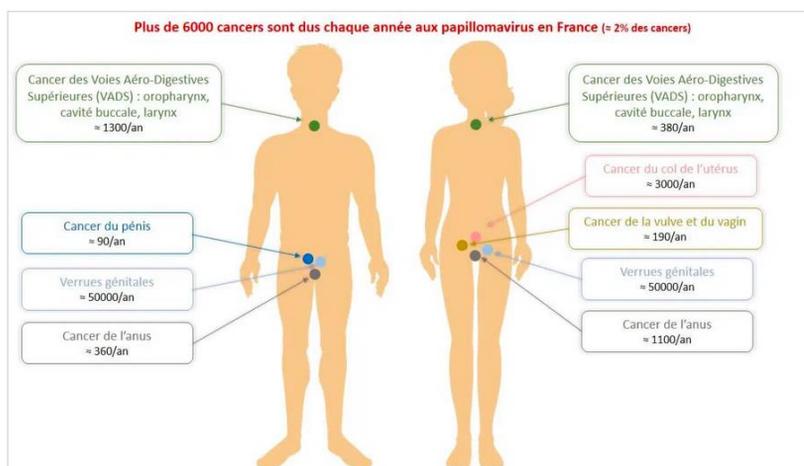


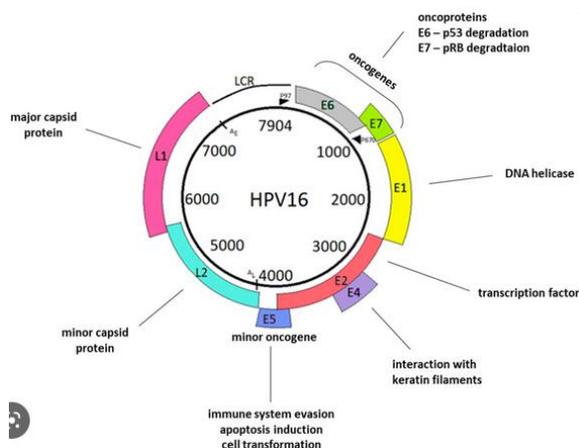
Figure 2- Devenir d'une infection à HPV oncogène

## De multiples cancers peuvent être liés à l'HPV



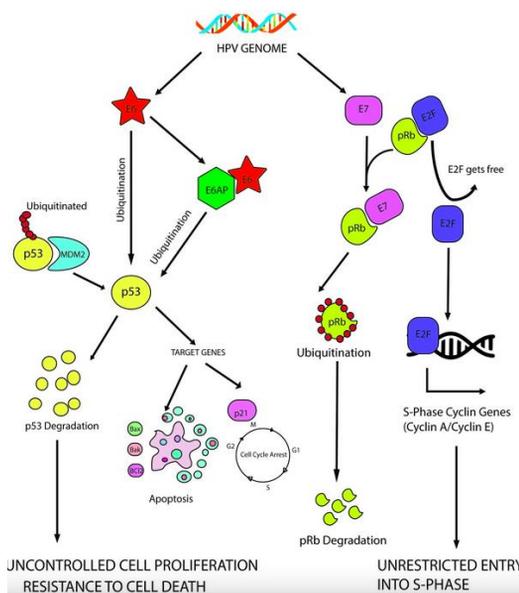
Cancers liés aux papillomavirus. Source : Données officielles du CIRC 2018 Fractions attribuables -

## Comment l'HPV provoque le cancer?



- Petit virus non enveloppé à ADN double brin
- Ne code que pour quelques protéines
- Infection des kératinocytes
- Intégration virale dans la cellule hôte
  - >Utilisation de la machinerie cellulaire de l'hôte
- Action des **protéines oncogènes E6 et E7** directement dans la cellule hôte
- Prolifération de la cellule hôte = prolifération virale!

## Comment l'HPV provoque le cancer?



Inactivation de 2 protéines clés : p53 et pRb

↓  
Perte de contrôle de la  
régulation du cycle cellulaire et  
de l'apoptose

## Le cancer du col de l'utérus

- 2ème cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde
- 4ème cancer le plus mortel chez la femme dans le monde
- En France :
  - 35 000 lésions pré-cancéreuses par an
    - Traitement parfois chirurgical
    - Conséquences sur la fertilité
  - 11ème cause de mortalité par cancer : **1100 décès par an**
    - Age médian au diagnostic : 53 ans
- La quasi-totalité des cancers de l'utérus est liée à l'HPV...
- **Maladie éradicable!!!**

## Cancer du col de l'utérus : 3 grands stades

Categorization	FIGO 2018 Stages	Description	
Early-stage	IA, IB1, IB2	Invasive cervix-only disease < 5 mm deep and deeply invasive cervix-only disease smaller than 4 cm in the greatest dimensions	Stade précoce → Chirurgie
Locally advanced	IB3, II, III, IVA	Deeply invasive cervix-only disease larger than 4 cm, disease that invades beyond the uterus, into regional lymph nodes, and into adjacent organs	Localement avancé → Radiochimiothérapie puis curiethérapie
Metastatic	IVB	Cancer that extends beyond the pelvis into distant organs	Métastatique → chimiothérapie +/- immunothérapie

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics

## Cancer du col de l'utérus : 3 grands stades

Category	FIGO 2018 Stages	Description	Survie à 5 ans
Early-stage	IA, IB1, IB2	Invasive cervix-only disease < 5 mm deep and deeply invasive cervix-only disease smaller than 4 cm in the greatest dimensions	Stade précoce → Chirurgie 80-90%
Locally advanced	IB3, II, III, IVA	Deeply invasive cervix-only disease larger than 4 cm, disease that invades beyond the uterus, into regional lymph nodes, and into adjacent organs	Localement avancé → Radiochimiothérapie puis curiethérapie 60-30%
Metastatic	IVB	Cancer that extends beyond the pelvis into distant organs	Métastatique → chimiothérapie +/- immunothérapie 15%

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics



9

## Bilan d'extension : détermination du stade de la maladie

- TEP Scanner en cas de tumeur de plus de 4 cm (au <sup>18</sup>F-FDG)
  - Atteinte ganglionnaire?
  - Présence de métastases à distance?
- Lymphadénectomie de stadification
  - Nécessaire dans certains cas de maladie localement avancée
  - Permet de vérifier si envahissement ganglionnaire lombo-aortique
  - Et de guider le radiothérapeute pour l'extension de la zone à irradier
  - Sous anesthésie générale, par le chirurgien gynéco
  - Complications spécifiques
    - Lymphocèles
    - Infection, hémorragie, douleurs...



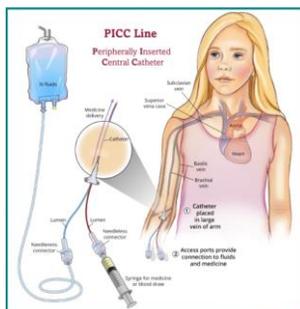
10

## Stades localement avancés : Radio-Chimio-Curiethérapie



1 séance/jour du lundi au vendredi  
Pendant 5 semaines  
En ambulatoire

Troubles cutanés, vésicaux,  
digestifs, sexuels...



Chimio : cisplatine  
1 perfusion/semaine  
Pendant toute la durée de la radiothérapie  
En hôpital de jour

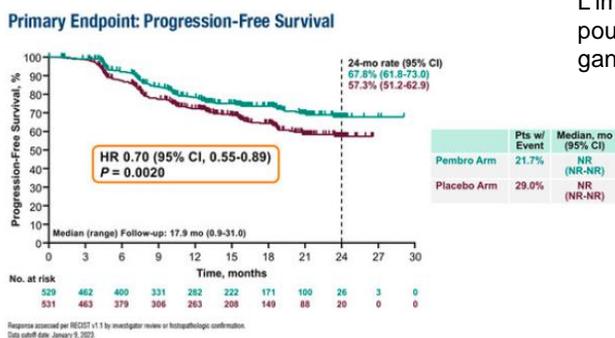
Acouphènes, nausées,  
insuffisance rénale, anémie,  
neutropénie...



Curiethérapie  
2 à 3 jours  
Hospitalisation en chambre plombée  
Position allongée

Inconfort, complications de l'alitement

## Des avancées récentes au stade localement avancé



L'immunothérapie sera bientôt disponible  
pour les patients qui ont une atteinte  
ganglionnaire

Figure. Progression-free survival was significantly improved in the pembrolizumab arm compared with the chemotherapy arm in the KEYNOTE-A18 trial (ESMO Congress 2023, LBA38)

## Stade métastatique :

# La révolution de la chimio-immunothérapie... mais ne profite qu'à peu de patientes!

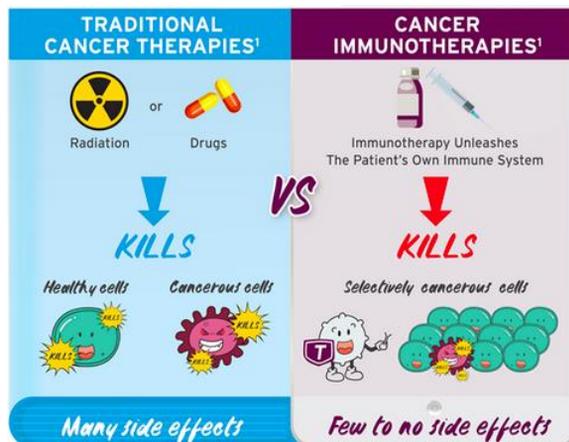
Carboplatine + Paclitaxel (chimio) 6 séances  
 + Pembrolizumab (immunothérapie)  
 +/- Bevacizumab (thérapie ciblée, de type anti-angiogénique)

Puis traitement « de maintenance »  
 Pembrolizumab +/- Bevacizumab  
 Maximum 2 ans

Immunothérapie : effets indésirables rares mais potentiellement graves et imprévisibles

Accessible depuis Octobre 2022

**Intérêt : efficacité prolongée!  
 Rémissions...voire guérisons?**



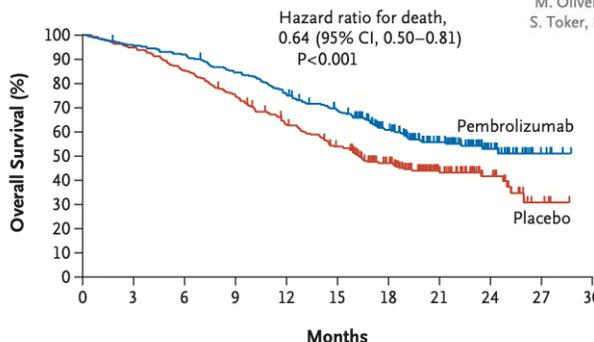
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer

N. Colombo, C. Dubot, D. Lorusso, M.V. Caceres, K. Hasegawa, R. Shapira-Frommer, K.S. Tewari, P. Salman, E. Hoyos Usta, E. Yañez, M. Gümüş, M. Olivera Hurtado de Mendoza, V. Samouëlian, V. Castonguay, A. Arkhipov, S. Toker, K. Li, S.M. Keefe, and B.J. Monk, for the KEYNOTE-826 Investigators\*

**A Patients with a PD-L1 Combined Positive Score of ≥1**



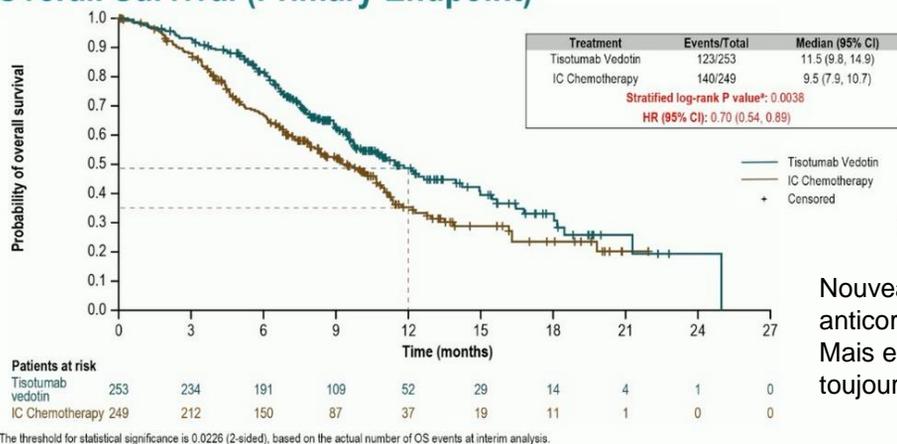
**L'ajout de l'immunothérapie (Pembrolizumab) réduit le risque de décès de 36%**

- A 24 mois :
- 53% de patientes vivantes sous immuno
  - Contre 42% sous placebo

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Pembrolizumab	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0
Placebo	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0

## Et en cas d'échec de ce traitement?

### Overall Survival (Primary Endpoint)



Nouveaux traitements par anticorps conjugués  
Mais espérance de vie toujours de **moins d'un an !**

MADRID 2023 ESMO CONGRESS

Prof. Ignacio Vergote

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use

25/06/2024

15

## Les autres cancers pelviens liés à l'HPV

- Vagin, vulve, et canal anal
- Prise en charge globalement similaire au col : combinaison de chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie
- Chirurgie : place importante dans le cancer vulvaire lié à l'HPV  
/!\ Tous les cancers de vulve ne sont pas HPV induits!
- Lourdes séquelles sur le plan génito-sphinctérien
  - Survie au prix d'une qualité de vie souvent très dégradée...
- Le pronostic dépend du stade de la maladie
- L'atteinte ganglionnaire augmente le risque de récurrence métastatique

25/06/2024 ICANS

16

## En conclusion...

- Le pronostic dépend du stade de la maladie
  - Mais les récives existent même à des stades très localisés
  - Retentissement majeur du traitement chirurgical du cancer du col sur la fertilité au stade précoce
- L'arrivée de l'immunothérapie est révolutionnaire au stade localement avancé et métastatique, mais ne profite pas à toutes les patientes
- Recherches très intenses pour l'identification de *biomarqueurs*, et augmenter l'efficacité de l'immunothérapie
- **On ne devrait pas mourir d'une maladie pour laquelle on a un vaccin et un dépistage organisé**
- **L'extension des indications de vaccination est logique au vu des données scientifiques récentes :**
  - **Au moins jusqu'à 26 ans pour les femmes et les hommes**
  - **Voire vacciner encore plus tard!**

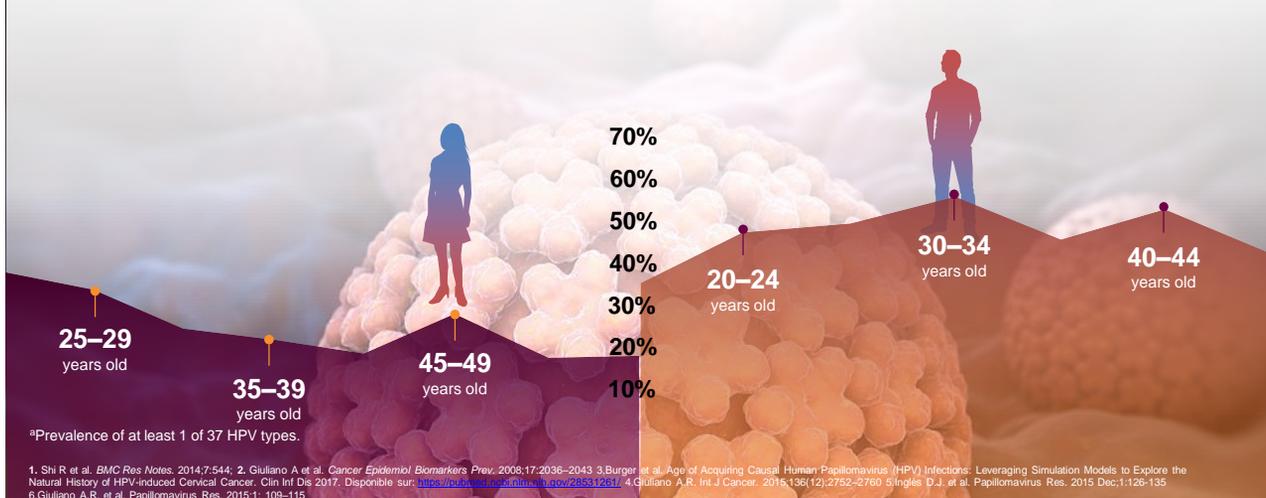


20

## Des infections fréquentes tout au long de la vie<sup>1,2</sup>

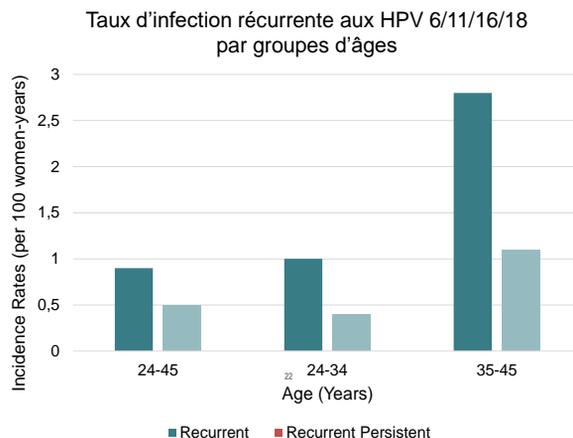
→ Le risque d'infection aux HPV perdure tout au long de la vie sexuelle

- Chez la femme : ~50% des cancers du col de l'utérus (CCU) sont dus à des types contractés après l'âge de 20 ans<sup>3</sup>
- Le taux de nouvelles infections HPV est également + élevé chez les hommes vs les femmes et reste relativement constant quel que soit l'âge (cf. figure)<sup>4,5,6</sup>



## Les individus précédemment infectés restent à risque de réinfection

- **Chez la femme** le taux de séroconversion est d'environ **50%** après une infection naturelle<sup>1</sup>
- **Les hommes** développent rarement des anticorps après une infection naturelle à HPV : **10 %** de séroconversion après une infection naturelle<sup>2,3</sup>  
Ces anticorps ne confèreraient pas de protection contre une infection ultérieure au même type<sup>4,5</sup>
- **Les personnes séropositives restent à risque de réinfection avec le même type d'HPV<sup>6</sup>**
  - Le taux de réinfection serait plus élevé parmi les personnes de 35 à 45 ans par rapport à ceux de 24 à 35 ans<sup>6</sup>



<sup>a</sup>Placebo group (n=1,858) analysis from an international efficacy trial of 4vHPV vaccine in women 24–45 years of age. Recurrent HPV infection (and recurrent persistent infection) calculated among subjects who were seropositive and PCR-negative at baseline.  
CIN=cervical intraepithelial neoplasia; PCR=polymerase chain reaction

**ICANS**  
1- Beachler G et al. J Clin Oncol 2016;34(13):1444-54; 2-Dunne E et al. J Infect Dis 2006; 194(8):1044-57 ; 3-Sichero L et al Acta Cytol 2019;63(2):109-117; 4-Lu B et al Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(2):511-6 ; 5-Beachler D et al Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018 27(4):496-502; 6-Velicer C et al Sex Transm Dis 2009;36:696-703

