Place de la chirurgie dans la prise en charge de la première récidive de cancer de l'ovaire

Role of Surgery for the Treatment of Ovarian Cancer First Relapse

Jean-Marc Classe

Département de chirurgie oncologique - ICO Site René Gauducheau - Saint Herblain.

Mots clés

- Cancer de l'ovaire
- Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale
- Rechute

Résumé

Les deux tiers des patientes traitées pour un cancer avancé de l'ovaire vont présenter une récidive. Cette évolution est le plus souvent confinée dans la cavité péritonéale.
De nombreuses publications de cohortes de patientes ainsi qu'une méta analyse, ont montré l'impact positif de la chirurgie de la première récidive en termes d'amélioration de la survie globale. L'essai DESKTOP III du groupe allemand AGO a pour objectif de démontrer ce bénéfice de la chirurgie de la récidive dans un contexte prospectif randomisé.
La chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) est un traitement innovant combinant la chimiothérapie intra péritonéale à la chirurgie complète. Les séries de patientes publiées montrent la faisabilité de la CHIP en termes de morbidité avec des résultats encourageants en termes de survie. Mais en l'absence de groupe contrôle dans ces études, la CHIP reste un traitement qui doit être proposé dans le cadre d'un essai clinique. Au moins deux essais prospectifs randomisés sont en cours en Europe pour démontrer le bénéfice en survie, l'essai Français CHIPOR et l'essai italien HORSE.

Keywords

- Ovarian cancer
- Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy
- Relapse

Abstract

Two third of patients treated for an Advanced ovarian cancer experience a relapse during the first two years after the end of initial treatment. This relapse appears as a peritoneal carcinomatosis.
Severel published series and a Meta-analysis have shown survival encouraging results in terms of survival. The German Desktop III trial is a prospective randomized trial aimed to demonstrate survival improvement.
Hyperthermic Intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is an innovative combined treatment with complete surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. Several series have demonstrate feasibility, an acceptable rate of complication and encouraging survival results when HIPEC is performed for selected patients, by an experienced team. Only Small clinical series have a control group. Two prospective randomized trials are ongoing in Europe to demonstrate survival improvement: HORSE trial in Italy and CHIPOR trial in France.

Le cancer de l'ovaire représente la première cause de décès féminin par cancer gynécologique (1). En France l'incidence est de 4 615 nouveaux cas en 2012, selon l'estimation du réseau FRANCIM. Le diagnostic est fait le plus souvent à un stade avancé du fait de l'absence de dépistage (2). Le traitement initial comporte une chirurgie complète suivie d'une bi chimiothérapie intraveineuse à base de platine et de paclitaxel avec l'option récente d'un traitement anti-angiogénique d'entretien pendant un an.
La survie globale des patientes atteintes d'un stade FIGO III-IV est de 30-31 mois (3).
La chirurgie est la pierre angulaire du traitement. Il s'agit d'une chirurgie multiviscérale emportant l'utérus et les annexes, l'épiploon, l'appendice, les ganglions pelviens et aortico caves. En cas de forme avancée des résections digestives, des péritonectomies notamment des coupoles diaphragmatiques, sont nécessaires pour aboutir à l'objectif de chirurgie complète sans résidu macroscopique. La qualité de la prise en charge chirurgicale impacte directement la survie globale des patientes justifiant des efforts de centralisation de ces patientes dans des centres experts (4).
Malgré un traitement bien conduit les deux tiers des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire vont présenter une récidive.
La diffusion métastatique du cancer de l'ovaire est rare. La plupart des récidives se fait sur un mode de carcinose péritonéale.
Le traitement standard de la première récidive du cancer de l'ovaire est basé sur la chimiothérapie de seconde ligne en fonction du délai de survenue de la récidive par rapport à la fin du traitement initial (5). En cas de récidive précoce, de moins bon pronostic, la récidive est réfractaire au platine. En cas de récidive tardive, plus de six mois, voire plus d'un an après le traitement initial, la récidive est de meilleur pronostic et le platine est à nouveau la base du traitement.
La place de la chirurgie dans le traitement de la première récidive du cancer de l'ovaire est controversée. Dans l'essai Calypso, qui définit le traitement standard actuel de la pre-

Correspondance :
Jean-Marc Classe
Département de chirurgie oncologique - ICO Site René Gauducheau - Boulevard Jacques Monod - 44805 Saint Herblain cedex.
Tél : 02 40 67 99 10 / E-mail : jean-marc.classe@ico.unicancer.fr

Disponible en ligne sur www.acad-chirurgie.fr
1634-0647 - © 2016 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.
DOI : 10.14607/emem.2016.3.016

mière récidive tardive de cancer de l'ovaire, il n'y a que 20 % des patientes qui ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale. Pourtant 80 % des patientes avaient des masses tumorales de moins de 5 cm (6).

La place de la chirurgie de la récidive à travers les cohortes

Dès 2009, Robert Bristow a montré l'impact pronostique d'une chirurgie complète de la première récidive à travers une méta analyse portant sur quarante cohortes et 2019 patientes (7). Dans cette étude l'auteur a montré que le caractère complet de la chirurgie était le seul facteur pronostic indépendant avec une amélioration de la survie globale de trois mois à chaque augmentation de 10 % du taux de chirurgie optimale.
Le consensus du Gynecologic Cancer Inter Group a défini en 2010 l'intérêt en terme de survie globale, de la chirurgie de la récidive pour des patientes sélectionnées, avec notamment une récidive tardive et surtout une chirurgie complète (8).

La place de la chirurgie à travers les essais randomisés

Depuis 2006, le groupe allemand AGO publie la série d'études cliniques DESKTOP qui aboutira à un essai randomisé international.
L'essai DESKTOP I est une étude rétrospective permettant de définir un score prédictif de résécabilité. Ce score comporte quatre éléments : l'absence d'ascite au moment de la récidive, un bon état général, une récidive tardive et une prise en charge initiale complète (9). Les patientes atteintes d'une première récidive de cancer de l'ovaire présentant ce score ont, dans 70 % des cas, une chirurgie complète de cette récidive. Cette étude retrouve l'impact de la qualité de la chirurgie sur la survie avec une survie globale médiane de 45 mois en cas de chirurgie complète et de 19,7 mois en cas de chirurgie incomplète.
L'essai DESKTOP II a été publié en 2011 (10). Il s'agit de la confirmation prospective du score prédictive de résécabilité de la récidive. Les patientes présentant le score de résécabilité ont 75 % de chance d'avoir une chirurgie complète. Cette étude montre qu'il s'agit d'une chirurgie lourde avec 0,8 % de mortalité, 33 % de morbidité sévère dont 11 % de réinterventions.
La dernière étape est l'essai DESKTOP III qui correspond à un essai prospectif, randomisé de phase III, évaluant, pour des patientes présentant le score de résécabilité, l'impact sur la survie globale d'une chirurgie complète de la récidive suivie d'une chimiothérapie à base de platine. Cet essai international, auquel les équipes françaises ont largement participé, a terminé ses inclusions en 2014.
L'essai Néerlandais SOCCER est un essai randomisé de phase III qui concerne aussi les patientes présentant une première récidive tardive, sans utilisation d'un score de résécabilité, en comparant l'impact sur la survie sans récidive d'une chirurgie première suivie de chimiothérapie de seconde ligne à base de platine à la chimiothérapie seule. Les inclusions seront terminées en juin 2017.

Place de la Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale

Les récidives du cancer de l'ovaire correspondent généralement à une diffusion intra abdominale sous forme de carcinose péritonéale. Le développement des traitements intra péritonéaux est une réponse logique à cet échec péritonéal du traitement standard.
La chimiothérapie intra péritonéale a été testée dans un nombre réduit de cohortes cliniques (11).
Le contexte des cohortes rétrospectives permet d'explorer des hypothèses pour aboutir à des essais randomisées de phase III.
La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) suit cette logique du raisonnement scientifique. La plus importante cohorte multicentrique a été publiée récemment (12). Cette cohorte rétrospective sans groupe contrôle a montré que l'association d'une chirurgie avec résidu microscopique à une chimiothérapie intrapéritonéale à base de cisplatine chauffée à 41°C permettait d'obtenir une survie globale de 56 mois, sans différence entre une récidive précoce, de moins de six mois après la fin du traitement initial, et une récidive tardive.
De petites séries rétrospectives non randomisées avec groupe contrôle ont confirmé cette impression bénéfique de la CHIP dans le traitement de la première récidive du cancer de l'ovaire (13).
Deux essais randomisés sont en cours de recrutement en Europe pour analyser l'impact de la CHIP à base de cisplatine chez les patientes traitées pour une première récidive tardive d'un cancer de l'ovaire. L'essai italien HORSE (14) et l'essai français CHIPOR (15). La position de la chirurgie avec CHIP est différente dans ces deux essais. Dans l'essai HORSE, le traitement commence par la chirurgie avec une randomisation per opératoire entre CHIP et non CHIP, suivie de la chimiothérapie de seconde ligne à base de platine. Dans l'essai CHIPOR le traitement commence par la chimiothérapie de seconde ligne à base de platine et la chirurgie, plus ou moins CHIP, est positionnée en fin de traitement avec également une randomisation per opératoire. L'objectif principal de l'essai HORSE est la survie sans récidive et celui de CHIPOR est la survie globale.

Conclusion

Aujourd'hui la chirurgie de la récidive de cancer de l'ovaire a d'ores et déjà sa place pour des patientes sélectionnées avec une première récidive tardive résécable de façon complète.
Des essais randomisés multicentriques apporteront la preuve de l'impact de la chirurgie seule ou associée à la CHIP, sur la survie globale et sans récidive des patientes atteintes d'une première récidive tardive de cancer de l'ovaire.

Références

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
2. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. Lancet 2009;374:1371-82.
3. Vergote I, Trope CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010;363:943-53.
4. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011;121:615-9.
5. Markman M. "Recurrence within 6 months of platinum therapy": an adequate definition of "platinum-refractory" ovarian cancer? Gynecol Oncol 1998;69:91-2.
6. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010;28:3323-9.
7. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2009;112:265-74.
8. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer 2011;21:750-5.
9. Harter P, du Bois A, Hahmann M et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie

(AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006;13:1702-10.
10. Harter P, Sehouli J, Reuss A et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer 2011;21:289-95.
11. Boisen MM, Lesnock JL, Richard SD et al. Second-line Intraperitoneal Platinum-based Therapy Leads to an Increase in Second-line Progression-free Survival for Epithelial Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer 2016.
12. Classe JM, Glehen O, Decullier E et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for First Relapse of Ovarian Cancer. Anticancer Res 2015;35:4997-5005.
13. Le Brun JF, Campion L, Berton-Rigaud D et al. Survival benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multi-institutional case control study. Ann Surg Oncol 2014;21:3621-7.
14. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in relapse ovarian cancer treatment (CHIPOR): ClinicalTrials.gov identifier: NCT01376752.
15. Hyperthermic Intra-peritoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer Recurrence (HORSE): ClinicalTrials.gov identifier: NCT01539785.