

Gunaïkeia

Extrait de Gunaïkeia
Vol 14 • N°10 • 2009

**La prise en charge du cancer ovarien:
quels nouveaux standards de soins?**
Rapport du congrès de l'ESGO 2009

La prise en charge du cancer ovarien: quels nouveaux standards de soins? Rapport du congrès de l'ESGO 2009

Frédéric Goffin¹, Jean-Michel Foidart¹, Frédéric Kridelka²

1. Unité de Gynécologie oncologique, Service Universitaire de l'Hôpital de la Citadelle,

2. Unité de Gynécologie oncologique, Service Universitaire Notre Dame de Bruyère, CHU Sart-Tilman

Le congrès bisannuel de la Société Européenne de Gynécologie Oncologique (ESGO) s'est déroulé à Belgrade du 11 au 14 octobre 2009. Plusieurs mises à jour y ont été révélées, susceptibles de modifier notre pratique quotidienne.

Nous vous proposons un résumé d'informations sélectionnées qui nous semblent «les plus pertinentes» concernant la prise en charge du cancer ovarien.

Stratégie de traitement de première ligne pour le cancer épithélial avancé de l'ovaire: cytoréduction initiale ou intercalée?

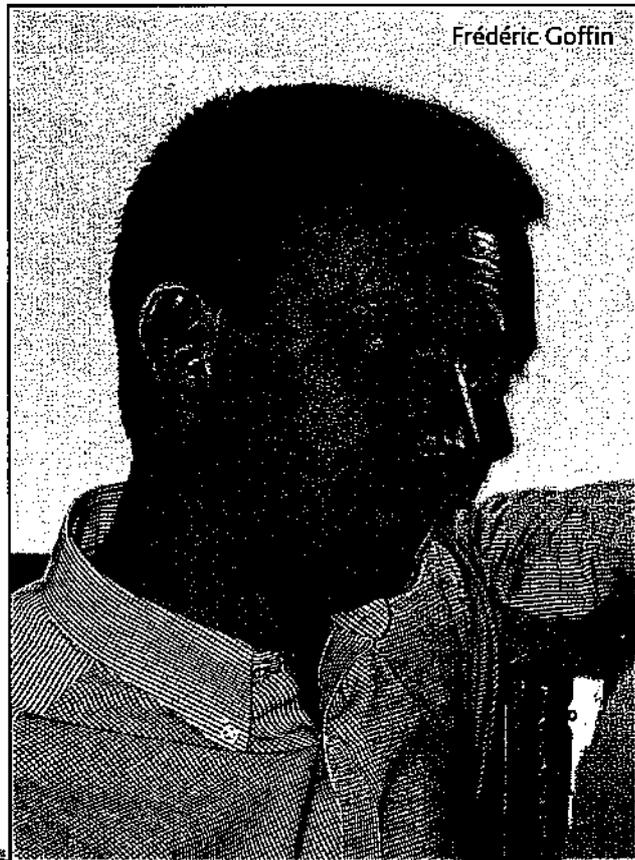
Le Pr. Vergote présente les résultats d'une étude déterminante de l'EORTC et du NCIC, évaluant le moment idéal de la chirurgie de

cytoréduction des cancers ovariens avancés: «*Randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking in stage IIIc-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer*» (1).

Cette étude randomisée de phase III compare l'intérêt d'une chirurgie de cytoréduction initiale (*primary debulking*) suivie d'une chimiothérapie adjuvante standard (à base de platine, pour 6 cycles) par rapport à une chimiothérapie néoadjuvante à base de platine (3 cycles) suivie d'une cytoréduction intercalée (*interval debulking*) puis d'une chimiothérapie adjuvante (à base de platine, 3 cycles).

Cet essai randomise 718 patientes développant un cancer ovarien de stade FIGO IIIc ou IV, dont le diagnostic est prouvé par biopsie ou ponction à l'aiguille fine. Les deux bras de l'étude sont adéquatement équilibrés en ce qui concerne le stade, l'histologie, l'âge, le taux de CA-125 ou la taille de la plus grande métastase. Il s'agit d'une étude de non-infériorité. Le recrutement a eu lieu dans 60 institutions de 1998 à 2006. Le taux de cytoréduction complète et inférieure à 1cm est de 21% et 46% après cytoréduction initiale et de 53% et 82% après cytoréduction intercalée. Les taux de mortalité post-opératoire, de fièvre post-opératoire, de fistules digestives et d'hémorragies post-opératoires sont supérieurs dans le bras «cytoréduction initiale». Après un suivi médian de 4,8 ans, la survie sans progression (PFS) est équivalente dans les deux bras (12 mois, HR = 0,99; 0,87; 1,113) et la survie globale (OS) est de 29 mois (HR = 0,98; 0,85; 1,14). Ces résultats sont identiques selon que l'analyse est réalisée «en intention de traiter» ou «selon le protocole». Dans l'analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'une meilleure survie sont: la cytoréduction complète, le type histologique, le volume tumoral initial et l'âge. Le moment de la cytoréduction (initiale ou intercalée) n'est pas prédictif de la survie globale.

D'après les résultats de cet essai, il apparaît que la cytoréduction complète reste un des facteurs pronostiques les plus importants dans le cancer ovarien avancé. Le moment de cette cytoréduction ne semble pas prédominant. En raison d'une morbidité post-opératoire diminuée dans le bras «cytoréduction intercalée», la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une



Frédéric Goffin

cytoréduction intercalée peut être considérée comme la méthode de choix pour les patientes dont la cytoréduction COMPLETE semble aléatoire initialement. (Niveau d'évidence = 1)

Le suivi des patientes en rémission d'un cancer ovarien: d'abord la qualité de vie!

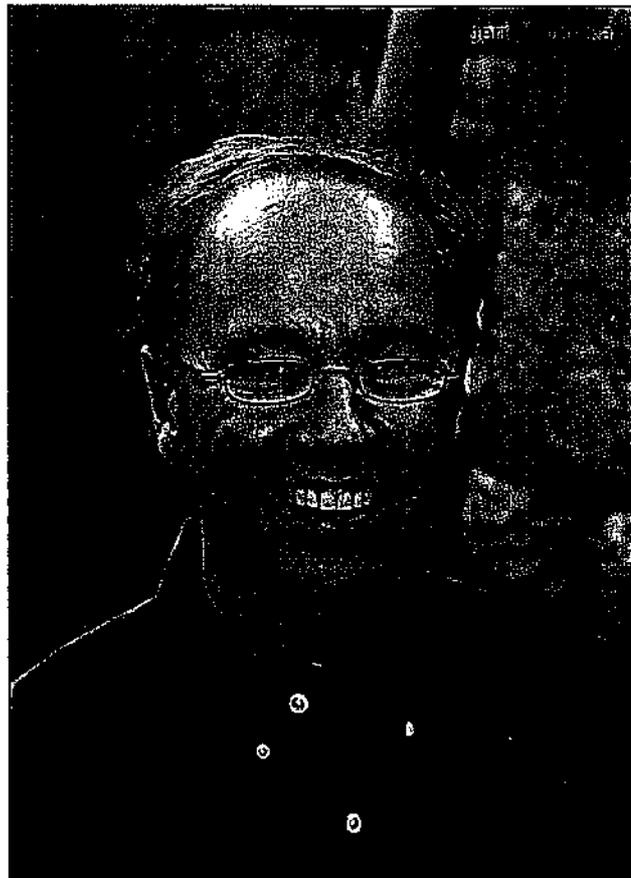
Le Pr. Rustin a présenté les données très attendues de l'étude menée conjointement par le MRC et l'EORTC.

Early treatment of relapsed ovarian cancer based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators:

Results of the randomized MRC OV05 and EORTC 55955 trials (2).

Cet essai randomisé de phase III compare l'évolution oncologique des patientes traitées précocement pour récurrence d'un cancer ovarien (diagnostic de récurrence basé sur l'élévation du CA-125) et des patientes traitées lors d'une rechute cliniquement décelée. Cette étude a enregistré 1.442 patientes en rémission clinique (et CA-125 normalisé) après une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Tous les trois mois, le CA-125 est mesuré et le taux est inconnu de la patiente et du médecin. Lorsque le taux de CA-125 atteint plus de 2 fois la limite supérieure de la norme, la patiente est randomisée dans le bras «traitement précoce» ou traitement retardé au moment de la manifestation clinique de la rechute. Cinq cent vingt-neuf patientes ont été randomisées. Les autres patientes ont été écartées, soit en raison d'un taux de CA-125 resté inférieur au seuil de «deux fois la norme», soit que la patiente n'ait pas récidivé au moment de la fin de l'essai, ou encore que la récurrence ait eu lieu alors que le CA-125 reste inférieur à la valeur seuil. Les caractéristiques des patientes sont également distribuées dans les deux groupes en ce qui concerne l'histologie, le stade FIGO et le statut de performance. La survie médiane de l'ensemble des patientes enregistrées est de 70,8 mois. Le délai entre la randomisation et la reprise de la chimiothérapie est plus court de 4,8 mois dans le bras «traitement précoce» par rapport au bras «récurrence clinique». Après un suivi médian de 56,9 mois, 28% des patientes sont en vie et le nombre «d'événements» autorise l'analyse statistique suivante: la survie globale est strictement similaire dans les deux groupes de patientes (HR = 1; 95% CI 0,8 - 1,2; p = 0,98).

Il est donc important de souligner que la mesure systématique du CA-125 ET la prescription d'une chimiothérapie sur la seule base de son ascension engendrent la reprise d'un traitement de deuxième ligne 5 mois plus tôt, mais également la reprise d'une troisième ligne de chimiothérapie 5 mois plus tôt en comparaison avec le traitement d'une «récurrence clinique». Ces traitements précoces ont un impact négatif sur la qualité de vie des patientes sans en améliorer la survie globale... (Niveau d'évidence = 1).



Chimiothérapie de consolidation en première ligne pour cancer ovarien avancé: la fin d'une stratégie inutile, voire délétère...

Le traitement standard d'une néoplasie ovarienne avancée combine une *chirurgie de cytoréduction maximale* et six cycles d'une *chimiothérapie systémique intraveineuse à base de platine*. Malgré un haut taux de rémission clinique complète (> 70%), la majorité des patientes développeront une récurrence, le plus souvent fatale. Ce constat accablant est à la base de nombreuses tentatives d'intensification du traitement de première ligne: chimiothérapie intra-péritonéale, utilisation de nouveaux doublets, chimiothérapie de maintenance ou utilisation de triplets.

L'essai randomisé de phase III (ICON 5) testant l'intérêt de tri-plets (carboplatine-paclitaxel-DLP, carboplatine-paclitaxel-gemcitabine, carboplatine-paclitaxel-topotécan) ou de doublets séquentiels (carboplatine-topotécan suivi de carboplatine-paclitaxel; carboplatine-gemcitabine suivi de carboplatine-paclitaxel) n'a démontré aucun avantage en terme de survie globale ou sans récurrence (3).

Un autre volet de ce chapitre vient d'être rapporté par le groupe international (GCI): le triplet carboplatine (AC = 5, J1) - paclitaxel (175mg/m², J1) - gemcitabine (800mg/m², J1 & J8) pour 6 cycles en comparaison du doublet contrôle carboplatine (AC = 5, J1) - paclitaxel (175mg/m², J1).

Final results of the GCG Phase III study (AGO-OVAR-9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102): Gemcitabine-Paclitaxel-Carboplatin versus Paclitaxel-Carboplatin as first-line treatment of ovarian cancer (4).

1.742 patientes sont randomisées dans cet essai de 2002 à 2004. Le bras expérimental est associé à une toxicité accrue, essentiellement hématologique. La survie médiane est de 52,5 mois et 49,3 mois pour le bras contrôle et expérimental, respectivement.

En conclusion, cet essai évaluant l'intérêt de la chimiothérapie de consolidation en première ligne d'un cancer ovarien avancé ne contredira pas les résultats préalables: pas d'avantage en terme de PFS ou OS mais une toxicité de grade 3/4 accrue... Niveau d'évidence = 1.

La chimiothérapie de deuxième ligne dans le cancer ovarien en récurrence à > 6 mois: un nouveau standard?

Les résultats d'une autre étude très attendue ont également été présentés:

CALYPSO Trial: Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (5).

Cet essai randomisé de phase III compare deux schémas de chimiothérapie en cas de récurrence de cancer ovarien, récurrence intervenant plus de six mois après une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Le bras expérimental propose l'association carboplatine (AUC 5, IV, au J1) et doxorubicine liposomale pegylée (DLP, 30mg/m², IV au J1), association prescrite toutes les 4 semaines pour 6 cycles et le bras contrôle associe le carboplatine (AUC 5, IV, au J1) et le paclitaxel (175mg/m², IV au J1), toutes les 3 semaines pour 6 cycles. Il s'agit d'une étude de «non-infériorité» dont le critère principal est le délai sans récurrence (PFS: *Progression Free Survival*). Les neuf cent septante quatre patientes ont été recrutées entre 2005 et 2007 par le GCG (*Gynecologic Cancer InterGroup*). Les deux bras sont comparables en ce qui concerne l'âge des patientes, le statut de performance (ECOG), l'histologie de la tumeur, le stade FIGO, la taille du résidu tumoral post-opératoire, le nombre de lignes de chimiothérapie, l'exposition aux taxanes, le délai de la récurrence (entre 6-12 mois et > 12 mois), la présence de maladie mesurable (RECIST). En moyenne, le nombre de cycles prescrit est équivalent pour les deux doublets (6,1 cycles de carboplatine-DLP et 5,8 cycles pour le doublet de référence). En ce qui concerne la durée de la chimiothérapie de rattrapage, on rapporte une durée médiane de chimiothérapie de 21 semaines dans le bras carboplatine-DLP (prescrit toutes les 4 semaines) versus 16 semaines dans le bras carboplatine-paclitaxel (prescrit toutes les 3 semaines). L'arrêt de la chimiothérapie attribué à une toxicité est noté chez 6% des patientes recevant le doublet carboplatine-DLP contre 15% d'arrêt dans le bras standard, carboplatine-paclitaxel. La toxicité varie significativement selon le doublet prescrit: on note plus de neutropénie de grade 3/4, plus de toxicité non hématologique,



notamment plus d'alopecie, de neuropathie et d'hypersensibilité dans le bras carboplatine-paclitaxel. Par contre, on dénombre plus de thrombopénie de grade 3/4, plus de nausées/vomissements, de syndrome pieds/mains et de mucosite dans le bras carboplatine/DLP. Après un suivi médian de 22 mois, la PFS est de 11,3 mois pour le bras carboplatine/DLP versus 9,4 mois pour le bras carboplatine-paclitaxel (HR = 0,82; p < 0,001).

Une analyse de sous-groupe a également été réalisée, étudiant les patientes récidivant entre 6 et 12 mois de rémission complète («récurrence partiellement sensible»). Pour ce sous-groupe, la PFS est de 9,4 mois pour le bras carboplatine-DLP versus 8,8 mois dans le bras carboplatine-paclitaxel (HR = 0,73; p < 0,001). En conclusion, pour les patientes récidivant plus de 6 mois après une chimiothérapie à base de platine, le doublet carboplatine-DLP est au moins équivalent à l'association carboplatine-paclitaxel en terme de PFS et présente un ratio bénéfice/toxicité favorable. Niveau d'évidence = 1.

La doxorubicine liposomale pegylée est commercialisée par Schering-Plough sous le nom Caelyx®.

Références

1. Vergote I, NCIC OBoE. Randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking in stage IIIc-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. IGCS, Bangkok, Thailand, 2008.
2. Rustin G, van der Burg ME, MRC OV05/EORTC 55955 Ovarian cancer trial of early treatment of relapse based on CA 125 level alone versus delayed treatment. ESGO, Belgrade, Serbia, 2009.
3. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:1419-25.
4. Hardy-Bessard AC, Wollschlaeger K, Jelic S, et al. Final results of the GCG phase III study (AGO-OVAR-9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102): gemcitabine-paclitaxel-carboplatin as first-line treatment of ovarian cancer. ESGO, Belgrade, Serbia, 2009.
5. Heywood M, Fabbro M, Staehle A, et al. Carboplatin & Pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin & paclitaxel in relapse platinum-sensitive ovarian cancer: CALYPSO Phase III study of GCG. ESGO, Belgrade, Serbia, 2009.