

Frédéric Goffin

La chimiothérapie intrapéritonéale dans le cancer ovarien avancé: controverses

Frédéric Goffin, Frédéric Kridelka, Jean-Michel Foidart

Gynécologie oncologique, Département de Gynécologie-Obstétrique, ULg

KEYWORDS: OVARIUM CANCER – CHEMOTHERAPY – INTRAPERITONEAL

Malgré les progrès récents de la chirurgie oncologique et des traitements par chimiothérapie systémique, le cancer de l'ovaire reste la première cause de décès lié au cancer en gynécologie.

Le traitement de première ligne des cancers ovariens avancés implique une chirurgie de cytoréduction maximale, complétée par une chimiothérapie intraveineuse associant le carboplatin et le paclitaxel. Cette association permet d'obtenir une réponse clinique complète dans environ 70 à 80% des cas. Cependant, les trois-quarts de ces patientes développeront ultérieurement une récidive, inévitablement fatale (1).

Devant ce constat implacable, de nombreux efforts sont fournis pour tenter d'améliorer le taux de survie global et le délai entre la rémission clinique et la récidive (Progression Free Survival ou PFS). Parmi les stratégies évaluées, on retiendra les stratégies intrapéritonéales (IP): anticorps, immunothérapies, radiothérapie et agents cytostatiques délivrés dans la cavité péritonéale, avant, pendant ou après la chirurgie.

Cet article a pour objectif de synthétiser les résultats des études randomisées, contrôlées, évaluant le rôle de la chimiothérapie intrapéritonéale dans le cancer ovarien avancé, cyto-réduit de manière optimale (résidu tumoral inférieur à 1cm).

Chimiothérapie intrapéritonéale: rationnelle

L'histoire naturelle du cancer épithelial ovarien présente une caractéristique particulière: durant une longue période de son évolution, le cancer ovarien reste confiné à la cavité péritonéale

et est considéré comme une «maladie de surface». En effet, après une période de développement strictement localisé au niveau de l'ovaire, les cellules malignes se répandent dans la cavité péritonéale où elles s'implantent localement ou migrent avec le fluide péritonéal vers le diaphragme droit en empruntant les gouttières pariéto-coliques.

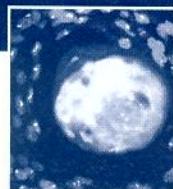
L'extension préférentiellement péritonéale de la maladie en fait donc une cible idéale pour les traitements cytotoxiques intrapéritonéaux.

Le but de cette voie d'administration intrapéritonéale est de cibler le plus directement possible les cellules malignes dans la cavité abdominale plutôt que par la voie intra-veineuse. Les études pharmaco-cinétiques ont documenté que la voie IP permettait d'obtenir une concentration plus élevée d'agents cytotoxiques avec un profil de toxicité systémique acceptable ou moindre. Par exemple, la concentration IP du cisplatin est 20 fois supérieure à la concentration IV. Qui plus est, le temps d'exposition des cellules malignes aux agents cytostatiques est supérieur lorsque la voie IP est utilisée.

Cependant, la pénétration tissulaire des agents délivrés en IP est de l'ordre du millimètre (1-2mm). Ceci implique que la cytoréduction chirurgicale doit être optimale, avec un résidu post-opératoire minimal, microscopique ou millimétrique. On définit la cytoréduction comme optimale lorsque la taille individuelle des lésions tumorales résiduelles est inférieure à 10mm.

Chimiothérapie IP: Essais de phase III, randomisés et contrôlés

A ce jour, huit études randomisées ont été publiées incluant plus de 1.800 patientes et évaluant la chimiothérapie IP en traitement



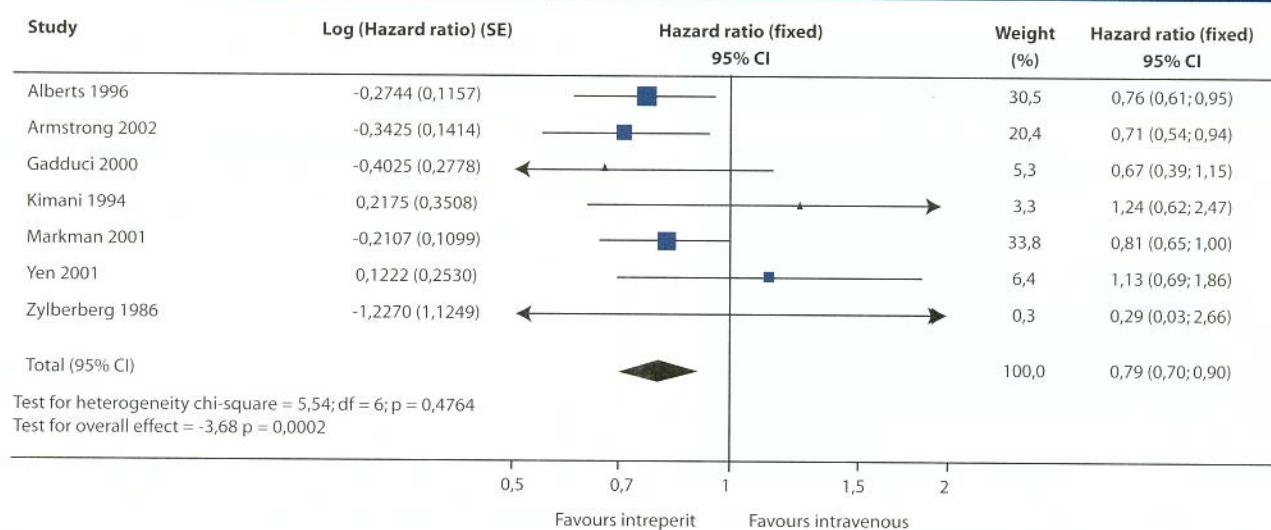
de première ligne pour le cancer ovarien avancé. Elles ont fait l'objet d'une méta-analyse récemment rapportée dans la base de données Cochrane (2). Parmi ces études, cinq essais «mineurs» ne permettent pas de conclusions fermes en raison de puissances statistiques insuffisantes. Restent trois études, randomisées, contrôlées, multicentriques, menées aux Etats Unis par le GOG (Gynecologic Oncology Group). Chacune de ces études rapporte un avantage en terme de survie globale ou de PFS en faveur du bras IP. Elles sont résumées ci-dessous.

La publication récente par le GOG de son essai GOG 172 dans le *New England Journal of Medicine* en janvier 2006 (3) a

rapporté aucun avantage significatif concernant le sous-groupe de patientes bénéficiant d'une cytoréduction optimale. Dans le même temps, la publication des études GOG 111 et OV 10 (6, 7) a démontré la supériorité du paclitaxel par rapport au cyclophosphamide. Le gain en terme de survie apporté par le paclitaxel IV est supérieur au gain de l'administration du cyclophosphamide IP. Dès lors, le nouveau standard de traitement communément admis est le cisplatin IV associé au paclitaxel IV.

L'étude GOG 114 (8) compare un autre régime de chimiothérapie IP, au nouveau standard (cisplatin et paclitaxel). En contraste avec l'étude GOG 104, dans laquelle les mêmes agents étaient testés

Figure 1: Chimiothérapie IP dans la prise en charge initiale du cancer ovarien. Comparaison des stratégies IP versus IV en terme de survie globale.



Adapted from Jaaback, 2006, Th Cochrane Database of Systematic Reviews.

considérablement relancé la polémique concernant l'impact de la chimiothérapie IP comme option de traitement de première ligne pour le cancer ovarien avancé. L'Institut national du cancer (NCI) n'a pas tardé à publier son opinion en faveur de cette option de traitement (4).

L'étude GOG 104 (5) inclut plus de 500 patientes avec une néoplasie de stade FIGO 3C et une cytoréduction à une maladie résiduelle inférieure à 2cm. Elle reste l'étude randomisée contrôlée posant la question du rôle de la chimiothérapie IP de la manière la plus directe. En effet, la voie d'administration est la seule variable entre le bras contrôle (cisplatin 100mg/m² IV associé au cyclophosphamide 600mg/m² IV, toutes les 3 semaines) et le bras expérimental (cisplatin 100mg/m² IP associé au cyclophosphamide 600mg/m² IV, toutes les 3 semaines). Les résultats rapportent une survie globale supérieure de 8 mois en faveur du bras IP (49 vs 41 mois). De manière surprenante, cette étude ne

avec le même dosage mais par des voies d'administration différentes, l'étude GOG 114 utilise un bras expérimental complexe avec deux cycles de carboplatin IV à haute dose, avant la chimiothérapie IP. De plus, la dose de cisplatin utilisée dans le bras IP est supérieure à la dose prescrite dans le bras IV. Le nombre de cycles diffère également, à savoir 8 cycles dans le bras IP contre 6 cycles dans le bras IV. On observe donc que la voie d'administration (IP vs IV) n'est pas la seule variable entre les deux bras comparés.

Les résultats concernant les 462 patientes éligibles (cancer ovarien stade FIGO 3C, cytoréduction optimale inférieure à 1cm) indiquent un avantage significatif en terme de PFS (28 vs 22 mois) et une tendance non significative en terme de survie globale pour le bras IP.

L'essai GOG 172 (3) inclut 415 patientes avec un carcinome ovarien de stade FIGO 3C, pour lesquelles le résidu post-opératoire

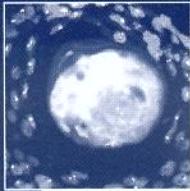
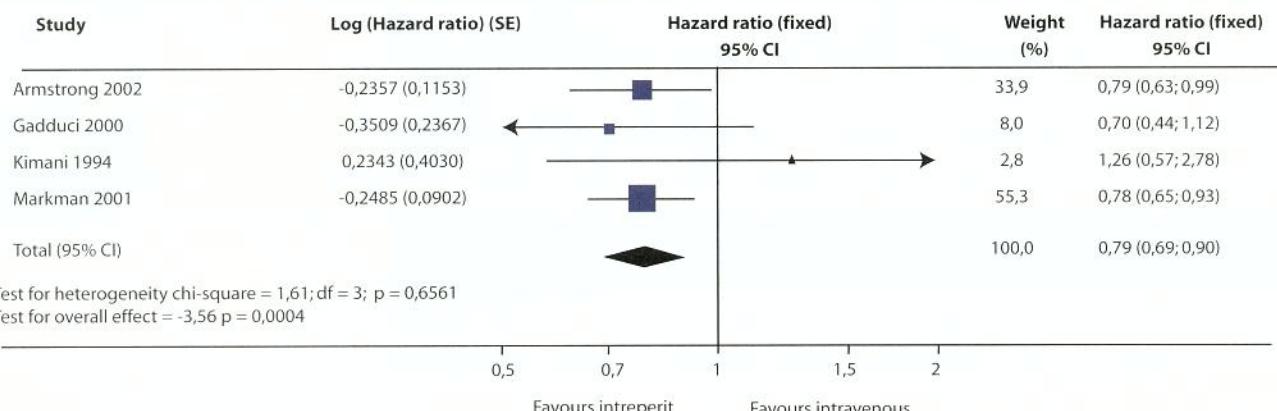


Figure 2: Chimiothérapie IP dans la prise en charge initiale du cancer ovarien. Comparaison des stratégies IP versus IV en terme de PFS.



Adapted from Jaaback, 2006, Th Cochrane Database of Systematic Reviews.

est inférieur à 1cm (cytoréduction optimale). Le bras témoin (bras IV) consiste en l'administration de paclitaxel 135mg/m² en perfusion IV de 24 heures, suivie de cisplatin 75mg/m² perfusion IV le jour 2, et ce, toutes les trois semaines pour 6 cycles.

Le bras expérimental (bras IP) inclut la perfusion IV de paclitaxel 135mg/m² en 24 heures, suivie de l'administration IP de cisplatin 100mg/m² le jour 2 et de paclitaxel 60mg/m² le jour 8, toutes les 3 semaines pour 6 cycles.

Après un suivi médian de 4 ans, la survie globale est de 65,6 mois pour le bras IP comparé à 49,7 mois pour le bras IV (p = 0,03). Le délai sans récidive est également en faveur du bras IP sans atteindre cependant la signification statistique (23,8 vs 18,3 mois). La survie globale de 65,6 mois est la plus longue jamais rapportée dans un étude randomisée concernant ce type de patientes.

Les effets indésirables diffèrent selon les deux bras de traitement. La fréquence des toxicités de G3/4, hématologiques ou non-hématologiques, est significativement accrue dans le bras IP. La qualité de vie apparaît inférieure pour les patientes du bras IP, mais cette différence disparaît après une année de suivi.

La Cochrane Data Base publie une méta-analyse de ces résultats (2). Cette analyse suggère une diminution du risque de décès pour les patientes ayant bénéficié d'un traitement IP (HR = 0,79; CI: 0,70-0,90) (Figure 1) ainsi qu'une prolongation du PFS (HR = 0,70; CI: 0,69-0,90) (Figure 2). Cependant, la pertinence de ce type d'analyse est limitée par la comparaison d'études réalisées à de larges intervalles, utilisant des bras standard différents et des méthodes variables de diagnostic et de traitement de la récidive

La controverse selon laquelle l'utilisation de la chimiothérapie IP en tant que traitement de première ligne pour les patientes présentant un carcinome épithelial de l'ovaire cytoréduit de manière optimale (résidus inférieurs à 1cm) n'est pas encore résolue (9-11). En effet, l'avantage en terme de survie globale et/ou de PFS rapporté dans les trois larges études randomisées (GOG 104, 114 et 172) est atténué par les résultats concernant l'importante toxicité et la diminution (temporaire) de qualité de vie associée à cette voie d'administration.

La majorité de la communauté gynéco-oncologique appelle donc à la réalisation de nouvelles études randomisées comparant un bras contrôle à base de carboplatin et de paclitaxel et un bras expérimental utilisant une stratégie IP associée à une toxicité plus acceptable.

Références

- SA Cannistra. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519-29.
- K Jaaback and N Johnson. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
- DK Armstrong, B Bundy, L Wenzel, HQ Huang, R Baergen, S Lele, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
- National Cancer Institute. Clinical announcement: Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/IPchemotherapyrelease>, 2006.
- DS Alberts, PY Liu, EV Hannigan, R O'Toole, SD Williams, JA Young, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.
- WP McGuire, WJ Hoskins, MF Brady, PR Kucera, EE Partridge, KY Look, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
- MJ Piccart, K Bertelsen, K James, J Cassidy, C Mangioni, E Simonsen, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.
- M Markman, BN Bundy, DS Alberts, JM Fowler, DL Clark-Pearson, LF Carson, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
- DK Armstrong and MF Brady. Intraperitoneal therapy for ovarian cancer: a treatment ready for prime time. *J Clin Oncol* 2006;24:4531-3.
- M Gore, A du Bois and I Vergote. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol* 2006;24:4528-30.
- RF Ozols. Challenges for chemotherapy in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 5:v181-v187.