



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉTAT DES CONNAISSANCES

Impact des curages rétropéritonéaux sur la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé : le protocole CARACO

Retroperitoneal lymphadenectomy and survival of patients treated for an advanced ovarian cancer: The CARACO trial

J.-M. Classe^{a,*}, E. Cerato^b, C. Boursier^b, J. Dauplat^c, C. Pomel^c, R. Villet^d, J. Cuisenier^e, G. Lorimier^f, J.-F. Rodier^g, P. Mathevet^h, G. Houvenaeghelⁱ, J. Leveque^j, F. Lécuro^k

^a Département de chirurgie oncologique, centre René-Gauducheau-ICO, boulevard Jean-Monod, 44805 Nantes-Saint-Herblain, France

^b Département de recherche clinique, centre René-Gauducheau-ICO, 44805 Nantes-Saint-Herblain, France

^c Département de chirurgie oncologique, centre Jean-Perrin, 63000 Clermont-Ferrand, France

^d Département de chirurgie oncologique, hôpital des Diaconesses, 75012 Paris, France

^e Département de chirurgie oncologique, centre Georges-François-Leclerc, 21000 Dijon, France

^f Département de chirurgie oncologique, centre Paul-Papin-ICO, 49000 Angers, France

^g Département de chirurgie oncologique, centre Paul-Strauss, 67000 Strasbourg, France

^h Département de chirurgie gynécologique et sénologique, CHU-hôpital, 69000 Lyon, France

ⁱ Département de chirurgie oncologique, centre Paoli-Calmette, 13000 Marseille, France

^j Département de chirurgie gynécologique, CHU de Rennes, 35000 Rennes, France

^k Département de chirurgie gynécologique et sénologique, CHU-hôpital Pitié-Salpêtrière, 75015 Paris, France

Reçu le 23 février 2011 ; avis du comité de lecture le 24 février 2011 ; définitivement accepté le 25 février 2011

Disponible sur Internet le 8 avril 2011

MOTS CLÉS

Cancer avancé de l'ovaire ;
Envahissement ganglionnaire ;
Curage ganglionnaire ;
Survie globale ;
Survie sans récurrence

Résumé Le traitement standard des cancers avancés de l'ovaire comporte une chirurgie d'exérèse première complète suivie d'une chimiothérapie à base de platine. L'intérêt de la réalisation des curages ganglionnaires rétropéritonéaux reste controversé. La répartition anatomique du drainage lymphatique des cancers de l'ovaire est connue. Le risque d'envahissement est essentiellement lié au stade FIGO et au type histologique. Plusieurs publications de cohortes de patients suggèrent que le curage des ganglions pelviens et aortico-cave apporte un bénéfice en terme de survie. Un récent essai randomisé prospectif multicentrique a démontré l'impact des curages sur la survie sans récurrence, sans mettre en évidence d'impact sur la survie globale du fait notamment de sa construction méthodologique. De nouveaux essais randomisés sont

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jm-classe@nantes.fnclcc.fr (J.-M. Classe).

KEYWORDS

Advanced ovarian cancer;
Lymph node metastasis;
Lymphadenectomy;
Overall survival;
Disease free survival

nécessaires pour déterminer la balance bénéfice-risque de la réalisation des curages ganglionnaires dans la prise en charge du cancer avancé de l'ovaire. Le protocole CARACO est un essai randomisé prospectif français, multicentrique, ouvert aux inclusions depuis 2009 conçu pour répondre à cette importante question. L'augmentation de l'effort d'inclusion et l'ouverture à de nouvelles équipes sont nécessaires pour permettre à cet essai d'aboutir à son objectif.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The standard management for advanced-stage epithelial ovarian cancer is optimum cytoreductive surgery followed by platinum based chemotherapy. However, retroperitoneal lymph node resection remains controversial. The multiple directions of the lymph drainage pathway in ovarian cancer have been recognized. The incidence and pattern of lymph node involvement depends on the extent of the disease and the histological type. Several published cohorts suggest the survival benefit of pelvic and para-aortic lymphadenectomy. A recent large randomized trial have demonstrated the potential benefit for surgical removal of bulky lymph nodes in term of progression-free survival but failed to show any overall survival benefit because of a critical methodology. Further randomised trials are needed to balance risks and benefits of systematic lymphadenectomy in advanced-stage disease. CARACO is a French ongoing trial, built to bring a reply to this important question. A huge effort for inclusion of the patients, and involving new teams, are mandatory.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le traitement standard des cancers avancés de l'ovaire consiste en une chirurgie de cytoréduction complète, avec résidu minimal, associée à une polychimiothérapie à base de platine [1,2].

L'envahissement ganglionnaire fait partie intégrante des modalités de diffusion du cancer de l'ovaire et la grande fréquence de l'envahissement ganglionnaire tant pelvien que aortico-cave n'est plus à démontrer. Pourtant l'impact du curage ganglionnaire sur la survie des patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé reste controversé.

Atteinte ganglionnaire des cancers avancés de l'ovaire

L'étude de la prévalence des ganglions métastatiques dans le cancer épithélial avancé de l'ovaire montre que l'atteinte des ganglions est essentiellement pelvienne et aortique. Panici et al., Pereira et al., Fournier et al., sur un total de 892 patientes montrent une répartition anatomique de l'atteinte ganglionnaire suivante : 10 à 14% en pelvien seul, 17 à 22% en aortico-cave seul et 40 à 60% au niveau de ces deux étages [3–5].

Onda et al. ont précisé à partir de l'étude d'une série de 48 patientes présentant un envahissement ganglionnaire que l'exérèse des ganglions situés entre l'artère mésentérique inférieure et les vaisseaux rénaux associée à l'exérèse des ganglions iliaques internes, externes et obturateurs donnait les meilleurs résultats en termes de sensibilité et de valeur prédictive négative [6].

Ces informations anatomiques montrent qu'il n'y a aucune logique à ne réaliser qu'un curage limité au pelvis ou à la région aortico-cave. Si un curage ganglionnaire systématique est proposé à une patiente atteinte d'un cancer avancé de l'ovaire, ce curage doit concerner à la fois l'étage pelvien et l'étage aortico-cave.

Le principal facteur de risque de l'envahissement ganglionnaire des cancers ovariens est le stade FIGO qui témoigne de l'extension tumorale.

L'envahissement lymphatique est également corrélé aux caractéristiques histologiques de l'épithélioma : type histologique, notamment tumeurs indifférenciées, cellules claires et formes séreuses, et le grade, avec un risque multiplié par deux en cas de grade 3 [7–10].

La chirurgie sélective ganglionnaire basée sur la taille et la palpation peropératoire des ganglions n'est pas efficace pour sélectionner les ganglions potentiellement envahis dans un but de chirurgie ganglionnaire ciblée [4,11,12]. L'imagerie a des performances insuffisantes pour le diagnostic d'envahissement [13].

Impact du curage ganglionnaire sur la survie

L'impact exact de la réalisation des curages ganglionnaires dans le traitement du cancer épithélial avancé de l'ovaire, est la principale question.

On dispose sur cette question de nombreuses cohortes et d'un seul essai prospectif randomisé. Les études les plus informatives sont celles qui tiennent compte de la notion de reliquat péritonéal, dans l'analyse de l'impact des curages sur la survie.

Études de cohortes

Plusieurs études rétrospectives de cohortes non randomisées ont mis en évidence un bénéfice en terme de survie apporté par la réalisation d'un curage ganglionnaire systématique.

L'étude rétrospective la plus importante est celle de Chan et al., portant sur 13 918 patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de stade III–IV, issues de la base de données Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)

[14]. Dans cette étude, l'augmentation du nombre de ganglions métastatiques (1, 2–5, et > 5) correspondait à une altération de la survie globale à cinq ans (40 %, 37 % et 36,5 % respectivement). Les auteurs ont montré que la survie globale à cinq ans augmentait proportionnellement au nombre de ganglions prélevés, indépendamment de l'âge, du grade, du nombre de ganglions métastatiques et du stade de la maladie. Pour un nombre de ganglions prélevés entre 1, 2–5, 6–10, 11–20 et supérieur à 20, la survie globale à cinq ans passe respectivement de 36,9 ; 45 ; 47,8 ; 48,7 et 51 % ($p=0,023$). Le curage ganglionnaire aurait donc à la fois un rôle thérapeutique et pronostique.

L'étude récente de Aletti et al. portant sur une cohorte rétrospective de 219 patientes, dont 93 ont eu un curage pelvien et aortico-cave systématique, conclut à l'intérêt d'un curage associé à une chirurgie abdominale optimale par ailleurs (reliquat < 1 cm) par rapport à un simple échantillonnage avec une survie à cinq ans de 50 % versus 33 % [15].

En l'absence de randomisation, la question de l'indication des curages reste le principal biais de ces études. En général, les curages sont surtout proposés aux patientes en très bon état général, avec un faible reliquat péritonéal, nécessitant une chirurgie raisonnable en termes de gestes associés, de pertes sanguines, de stabilité hémodynamique. Le facteur « chirurgical » étant également un élément prépondérant dans le choix de réaliser ou non un curage et dans le choix de réaliser plutôt un curage ou un échantillonnage.

Cet impact positif de la réalisation des curages sur la survie est cohérent. Il est retrouvé dans l'analyse de 1924 patientes extraites de trois essais randomisés du groupe allemand Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom, et dans l'analyse récente de 49 783 patientes extraites de la base de données SEER [16,17].

Malgré la cohérence de ces résultats de cohortes, les biais d'inclusion, notamment les arguments ayant amené les équipes chirurgicales à réaliser les curages essentiellement dans le contexte de maladie péritonéale résécable, ne permet pas de faire la part du rôle respectif des lymphadénectomies et du pronostic intrinsèque du cancer de l'ovaire.

Études randomisées

La seule étude randomisée prospective multicentrique évaluant l'impact du curage ganglionnaire sur la survie dans le contexte du traitement initial du cancer avancé de l'ovaire est celle de Panici et al. en 2005 [3].

Panici et al. ont inclus, entre janvier 1991 et mai 2003, 427 patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire stade IIIB et IIIC avec une tumeur résiduelle en fin d'intervention de moins d'1 cm, randomisées en deux groupes : un groupe curage et un groupe avec simplement la résection des plus volumineux ganglions. Après une période de 11 ans d'inclusion, 216 patientes ont été incluses dans le groupe curage pelvien et lombo-aortique systématique avec l'exigence d'au moins 25 ganglions au niveau des curages pelviens et 15 ganglions au niveau des curages aortico-caves et 211 patientes dans le groupe des curages ganglionnaires

sélectifs. L'objectif principal des auteurs était de mettre en évidence une amélioration de la survie globale. L'effectif a été calculé pour mettre en évidence une réduction de mortalité de 30 % dans le groupe curage. Après une médiane de suivi de 68,4 mois, aucune différence significative en termes de survie globale n'a été mise en évidence (56,3 mois pour le groupe curage systématique et 58,7 mois pour le groupe curage sélectif, $p=0,768$). Ce résultat signifie que la réalisation systématique d'un curage, comparée à l'exérèse ciblée des ganglions suspects, ne réduit pas la mortalité de 30 %. Cela ne signifie pas qu'il n'y a aucun impact sur la survie globale, mais que l'hypothèse n'est pas démontrée. En revanche les patientes du groupe curage systématique avaient une médiane de survie sans progression significativement supérieure à celles du groupe curage sélectif (29,4 mois contre 22,4 mois, $p=0,022$). Le nombre de ganglions métastatiques dans le bras curage systématique était un facteur pronostique négatif ($HR=1,61$, 95 %, $CI=1,01$ à $2,56$) sur la survie globale. Il est important de noter qu'il n'y avait pas de différences de protocoles de seconde ligne de chimiothérapie dans les deux groupes, à base de sels de platine.

Deux essais randomisés sont actuellement en cours d'inclusion. L'essai allemand LION (Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasm) et l'essai français CARACO (cancer de l'ovaire avancé avec randomisation des curages pelviens et aortico-caves). Le protocole CARACO est financé par le programme hospitalier de recherche clinique national (PHRC) 2007 et a été validé par les instances scientifiques et éthiques.

Ces deux essais s'adressent aux patientes atteintes d'un cancer épithélial ovarien stade III–IV pleural, avec résection optimale (stratification entre reliquat nulle et inférieure à 1 cm), sans ganglion rétropéritonéal de plus d'1 cm soit à l'imagerie préopératoire, scanner ou IRM, soit palpé en peropératoire. L'objectif principal est la survie globale. L'hypothèse statistique de l'essai LION porte son objectif à 640 patientes et celle de l'essai CARACO à 444 patientes. Le calcul d'effectif de CARACO se base sur les résultats en survie globale obtenus dans l'essai italien de Panici. L'hypothèse est une amélioration de la survie de 10 % par rapport au bras « sans curage » de cet essai. Pour mettre en évidence une différence d'au moins 10 % en partant d'une hypothèse d'une survie sans récurrence à cinq ans de 31 %, avec un risque alpha de 5 % et une puissance de 80 %, liée à l'absence de curage il faut deux groupes de 205 patientes évaluables, soit en tenant compte des aléas de recrutement et de suivi (habituellement autour de 10 %), 450 patientes à inclure (225 par groupe). La randomisation est faite en peropératoire. La patiente est évidemment informée conformément aux règles de bonne pratique avec la certitude que dans le cadre de cet essai l'effort chirurgical péritonéal est maximal pour obtenir une absence de reliquat. Les inclusions peuvent être faites en chirurgie initiale, d'intervalle ou en clôture avec une stratification sur ce critère permettant de le répartir de façon équilibrée dans les deux bras de l'essai. Dans l'un ou l'autre de ces scénarios d'inclusion de la patiente, l'ensemble des critères d'inclusion, et notamment la chirurgie complète, doivent être respectés. L'ensemble des dix centres participants ont été ouverts en 2009 et nous avons atteint les 70 premières inclusions.

Conclusion

Dans le contexte du cancer avancé de l'ovaire, l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal est très fréquent, atteignant à la fois le site pelvien et le site aortico-cave. Le principe de la chirurgie de cytoréduction complète est la pierre angulaire du traitement chirurgical. Ces considérations ajoutées aux améliorations de la survie sans récurrence, retrouvées à la fois dans les études de cohorte et dans le seul essai randomisé, ont amené les experts français à inscrire le curage systématique pelvien et aortico-cave dans les recommandations pour la prise en charge chirurgicale initiale des cancers de l'ovaire avancé avec chirurgie péritonéale optimale. Néanmoins, des questions persistent, notamment sur l'impact des curages sur la survie globale. Cette question est abordée notamment dans l'essai français CARACO, dont les inclusions sont en cours avec cependant un rythme inférieur à celui attendu. De nouvelles équipes sont invitées à participer à cet essai dont la question reste non résolue et d'actualité. Des efforts d'inclusion sont demandés aux équipes participantes.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999;10:87–92.
- [2] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248–59.
- [3] Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560–6.
- [4] Pereira A, Magrina JF, Rey V, Cortes M, Magtibay PM. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:604–8.
- [5] Fournier M, Stoeckle E, Guyon F, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: sites and risk factors in a series of 355 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1307–13.
- [6] Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y. Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. *Cancer* 1996;78:803–8.
- [7] Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and para-aortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003;197:198–205.
- [8] Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, Fujiwara K, Takizawa K, Hasumi K. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol Oncol* 2005;99:427–31.
- [9] Roger N, Zafrani Y, Uzan C, et al. Should pelvic and para-aortic lymphadenectomy be different depending on histological subtype in epithelial ovarian cancer? *Ann Surg Oncol* 2008;15:333–8.
- [10] Panici PB, Angioli R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:529–51.
- [11] Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C, et al. Can we rely on the size of the lymph node in determining nodal metastasis in ovarian carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:297–302.
- [12] Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, DeCesare SL, Fiorica JV, Drake J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 2000;95:553–6.
- [13] Choi HJ, Lim MC, Bae J, et al. Region-based diagnostic performance of multidetector CT for detecting peritoneal seeding in ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:353–360.
- [14] Chan JK, Urban R, Hu JM, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1817–22.
- [15] Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, Cliby WA. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1862–8.
- [16] Du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010;28:1733–1739.
- [17] Rouzier R, Bergzoll C, Brun JL, et al. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *BJOG* 2010;117:1451–1458.