I a-t-il une place pour la radiothérapie dans le cancer de l'ovaire ?

Pr Isabelle Barillot
Centre Régional de cancérologie, H.S. Kaplan CHU Tours

Cours d'été SFJRO

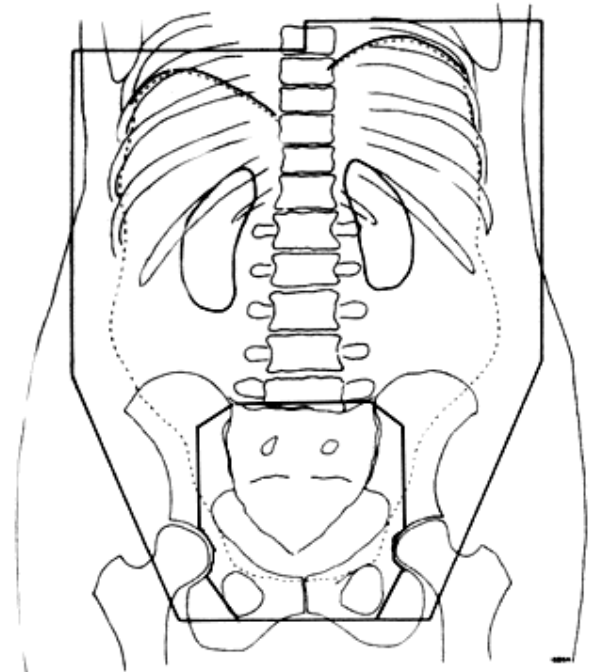
17-18 Juin 2016

Les tumeurs de l’ovaire sont des tumeurs radiosensibles

Leçons du passé

- **L'irradiation pelvienne seule de clôture après une chirurgie R0 n'apporte aucun bénéfice**
  - **Si une irradiation est à envisager c'est une irradiation abdominale totale (IAT)**

Technique moving strips



Technique grand champ abdomino-pelvien

Thomas G, Dembo AJ. Cancer 1993;71:1710-1718

L'irradiation abdominale totale

- **Etait difficile à mettre en œuvre techniquement**

- **La dose délivrée à la cavité abdominale devait être limitée à moins de 25 Gy du fait de la tolérance hépatique, rénale et intestinale :**
  - **Pas d'espoir de stériliser des reliquats macroscopiques**

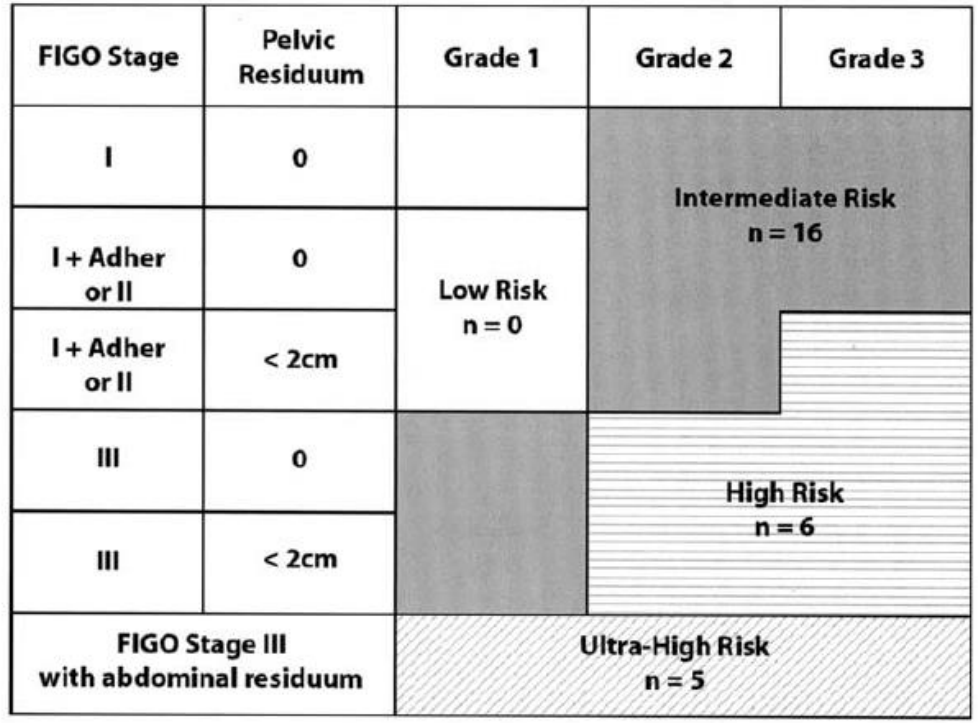
- **Tolérance digestive médiocre, tolérance hématologique problématique surtout après chimiothérapie**
- **Risque de complications digestives sévères chez les patientes ayant eu des chirurgies multiples dont un second look**

Whelan TJ et al. Int. J Radiat Oncol Biol Phys.1992;22:853-858
Engelen MJA et al. Eur J of cancer. 2009;45:1193-1200

CHRU HÔPITAUX DE TOURS
FACULTÉ DE MÉDECINE

Leçons du passé

- **Pour les patientes à risque intermédiaire d'évolution après une chirurgie R0, L'IAT semblait donner des résultats identiques que la chimiothérapie adjuvante à base de CDDP (voir augmenter la survie sans récidive pour les stades II : 75%)**



Thomas G, Dembo AJ. Cancer 1993;71:1710-1718

Leçons du passé

- **Bénéfice controversé de l'IAT comme traitement de consolidation après chimiothérapie adjuvante par CDDP seul ou CDDP+Alkylant selon les résultats de l'analyse de 28 études conduites dans les années 80 car**
  - **Sélection des patientes probablement inappropriée**
  - **Doses de radiothérapie trop élevées**
  - **Difficulté a interpréter les études non contrôlées**

- **Cependant, la présence de résidus micro ou macroscopique lors de la chirurgie de second look, le grade et l'âge de la patientes semblaient être des facteurs pronostics.**

- **Sélection appropriée des patientes pour un tel traitement**
  - **Patiente de plus de 50 ans**
  - **Pas de résidu, tumeur de grade 3**
  - **Résidus microscopiques, tumeur de grade 1 ou 2.**

- **Limiter la dose d'irradiation à 25 Gy pour diminuer la toxicité**

CHRU HÔPITAUX DE TOURS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Thomas G. Gynecologic Oncology 1993;51:97-103

Leçons du passé
Essai contrôlé Suédois

- 172 patientes de stades III sans résidu tumoral après chirurgie initiale et chimiothérapie (ou chimiothérapie d'induction et chirurgie) randomisée
  - Pas de traitement de consolidation
  - Chimiothérapie de consolidation
  - IAT de consolidation

- PFS à 3 ans
  - Pas de traitement : 35%
  - Chimiothérapie : 36%
  - Radiothérapie : 56%

Sorbe B et al. Int J Gynecol Cancer 2003;13:278–286.

Leçons du passé
Résumé

- **L'IAT apportait un bénéfice pour une population sélectionnée de patientes**

- **Mais du fait de sa toxicité et de l'avènement de chimiothérapies plus efficace, l'IAT a été abandonnée par la majorité des équipes qui l'utilisait**

Les constats au présent

- **Les évolutions de la chirurgie et de la chimiothérapie n'ont pas révolutionné le pronostic des cancers de l'ovaire du groupe des patientes à « risque intermédiaire », notamment en ce qui concerne la survie globale qui ne dépasse pas 30% à 5 ans**
  - **Des patientes R0 ayant reçu 6 cures de carboplatine-Paclitaxel vont récidiver en ganglionnaire ou péritonéal**

- **Les techniques de radiothérapie ont évolué avec l'avènement de la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) et en particulier de l'arcthérapie volumique**
  - **Meilleure préservation des organes à risques**
  - **Facilité d'exécution en ARCThérapie**

Les questions du présent

- **Dans le cadre des stratégies actuelles de chirurgie et chimiothérapie, l'irradiation de clôture permettrait elle d'améliorer le contrôle local et la survie des patientes sans résidu tumoral ?**

- **En cas de récidive localisée, la radiothérapie seule ou après chimiothérapie a-t-elle un intérêt ?**

La radiothérapie de consolidation 3D
Etude du Princess Margaret Hospital

Table 1. Characteristics of patients and relationship to outcome

Variable	Category	Distribution (n = 29)
Age (median and range in years)		48 (37–75)
Histology	Serous	11 (38%)
	Clear cell	11 (38%)
	Endometrioid	5 (17%)
	Other	2 (7%)
Grade	1	2 (7%)
	2	7 (31%)
	3	18 (55%)
	Unknown	2 (7%)
FIGO stage	I	10 (34%)
	II	6 (28%)
	III	12 (34%)
	Unknown	1 (4%)
Ascites	No	18 (62%)
	Yes	11 (38%)
Pelvic adherence, excrescence or rupture	No	7 (24%)
	Yes	22 (76%)
Gross residual disease after surgery	None	24 (82%)
	Abdomen only	2 (8%)
	Abdomen + pelvis	3 (10%)
PMH risk group	Low	0
	Intermediate	16 (55%)
	High	6 (20%)
	Ultra-high	5 (17%)
	Unknown	2 (8%)

Dinniwell R et al. Int. J Radiat Oncol Biol Phys.2005;62:104-110

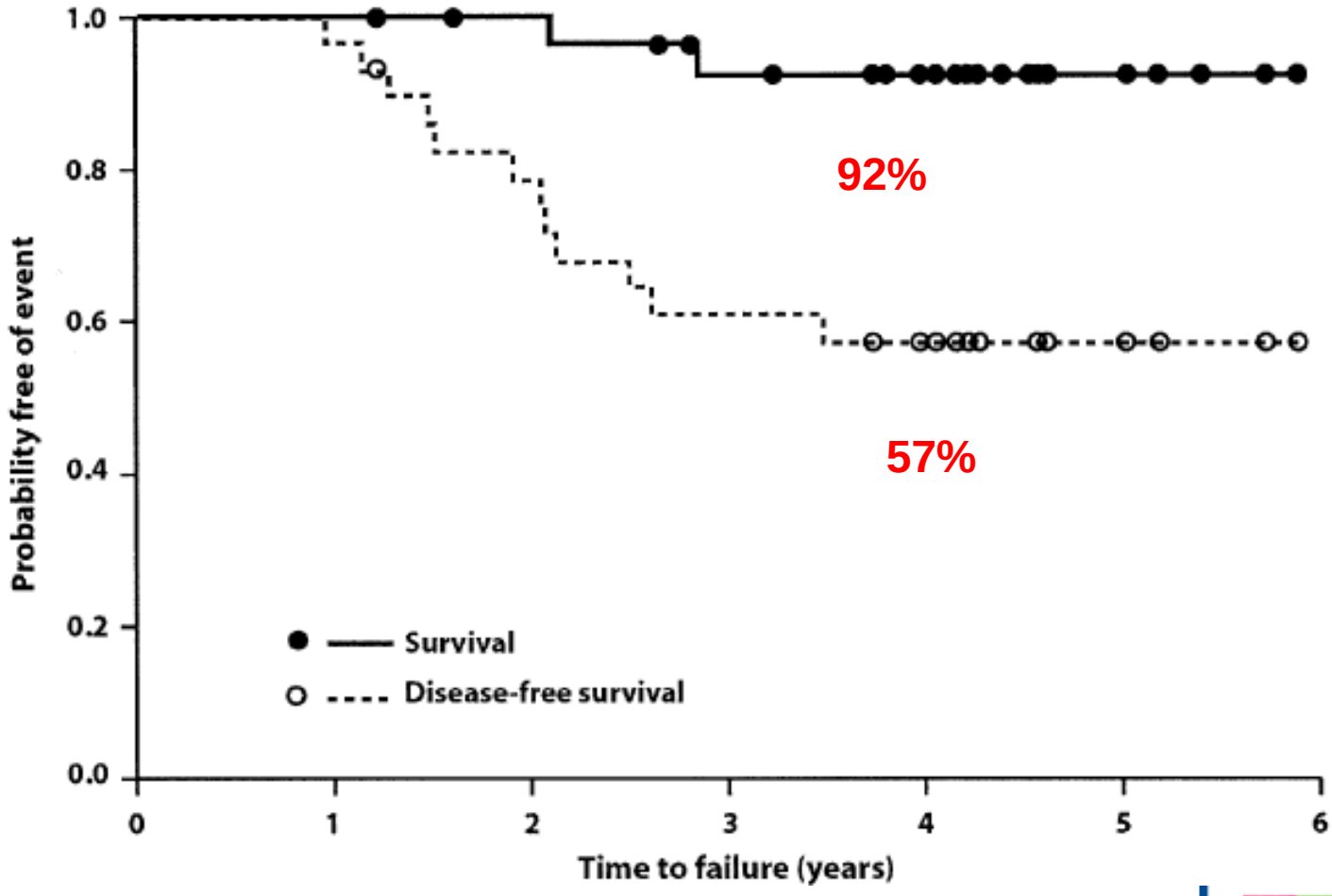
La radiothérapie de consolidation 3D
Etude du Princess Margaret Hospital

- **Séquence thérapeutique**
  - **Chirurgie optimale**
  - **6 cures de carboplatine- taxol**
  - **IAT de 23 Gy et boost sur le pelvis jusqu'à 45 Gy**

- **Toxicité**
  - **Aiguë de grade ≥3: 34%**
    - **8 neutopénie ou thrombopénie de grade 3-4**
    - **2 Toxicité digestive de grade 3-4**
  - **Tardive de grade ≥3 : 17%**
    - **1 occlusion intestinale, 2 fractures sacrées, 1 dyspareunie de grade 3 , 1 fatigue sévère**

La radiothérapie de consolidation 3D
Etude du Princess Margaret Hospital

- **Survie globale et survie sans récidive à 4 ans**



FACULTÉ DE MÉDECINE

La radiothérapie de consolidation RCMI
Essai monocentrique de phase I

- 10 patientes de stade IIIC
- Séquence thérapeutique
  - Chirurgie optimale
  - 6 cures de carboplatine- taxol (ou taxotère)
  - IAT de 30 Gy en 20 fractions délivrés par Tomotherapy

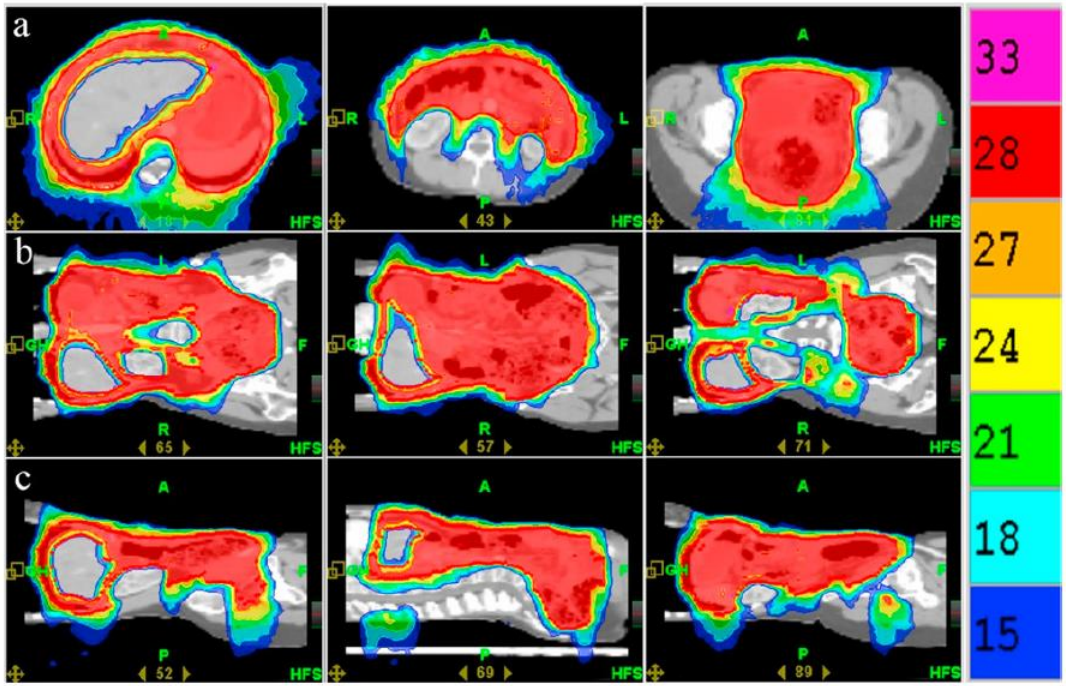
Table 1. Patient characteristics

Variable/category	Distribution (n = 10)
Age (y), median and range	57 (33–65)
FIGO stage	
IIIc	10
Histology	
Serous adenocarcinoma of ovary	6
Serous adenocarcinoma of fallopian tube	1
Serous borderline tumor with invasive spreads	1
Mixed type or undifferentiated	2
Tumor grade	
G2	3
G3	7
Lymph nodes (pN)	
pN0	6
pN1	2
pNx	2
Gross residual disease after surgery	
None visible or microscopic (R0/R1)	6
R2<1 cm	4
Bowel resection	
Yes	3
No	7

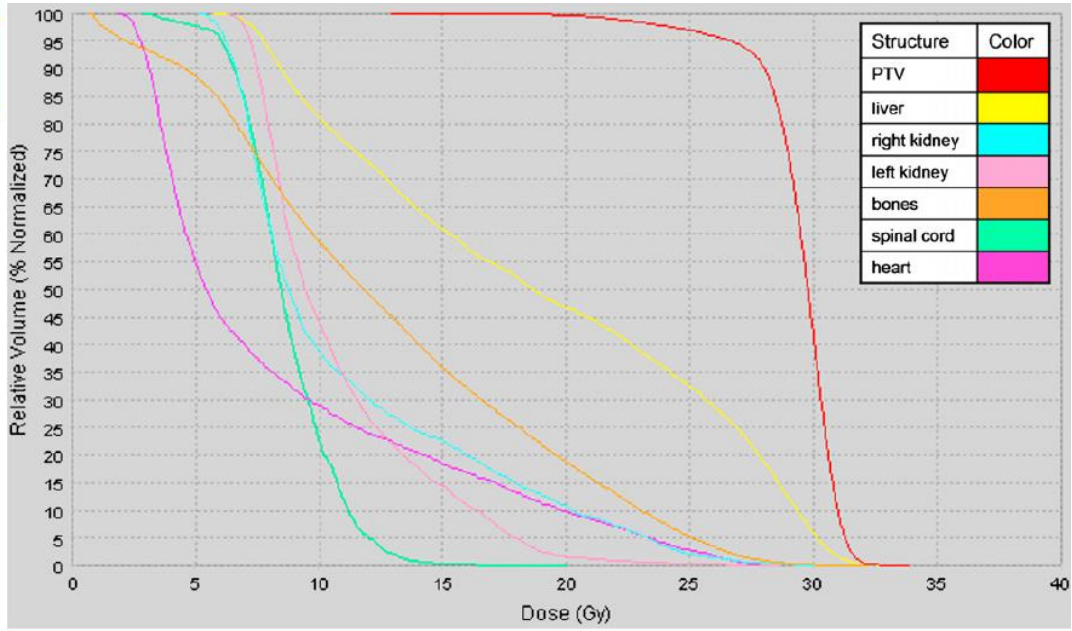
Rochet N et al. Int. J Radiat Oncol Biol Phys.2010;76:1382-89

La radiothérapie de consolidation RCMI
Essai monocentrique de phase I

(a)



(b)

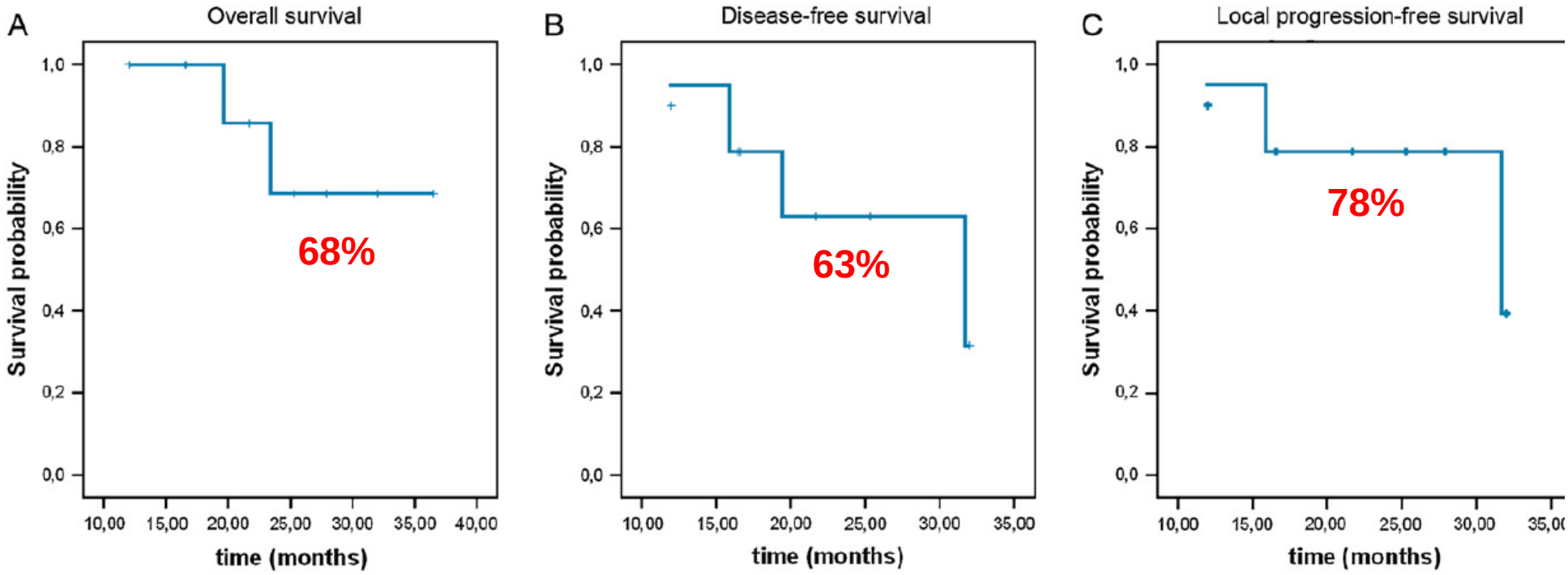


La radiothérapie de consolidation RCMI
Essai monocentrique de phase I

- **Toxicité**
  - **Aiguë de grade ≥3 :**
    - **4 neutopénie ou thrombopénie de grade 3**
    - **1 Toxicité digestive de grade 3**
  - **Tardive de grade ≥3 :**
    - **3 occlusions intestinales (due à des adhérences)**

La radiothérapie de consolidation RCMI
Essai monocentrique de phase I

- **Survie globale et survie sans récidive et contrôle local à 2 ans**



Essai de phase II OVAR-IMRT-02 en cours

La radiothérapie de rattrapage pour les récidives localisées

- **Etude rétrospective sur 102 patiente au MD Anderson**

- **Toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie (voire une intensification avec greffe de moelle osseuse) ou une chirurgie avant la radiothérapie**

Characteristic	
Age at diagnosis, years, median (range)	53 (29–78)
Age at RT, years, median (range)	58 (30–81)
Time to first recurrence, months, median (range)	19 (0–288)
Time to RT, months, median (range)	36 (1–311)
Histology, no (%)	
Serous	55 (54)
Mixed	17 (17)
Endometrioid	10 (10)
Clear cell	8 (8)
Mucinous	5 (5)
Other	7 (7)
Stage, no (%)	
I	15 (15)
II	18 (18)
III	58 (57)
IV	4 (4)
Unknown	7 (7)
Grade, no (%)	
1	5 (5)
2	8 (8)
3	84 (82)
Unknown	5 (5)

Brown AP et al. Gynecol Oncol 2013;130:300-305

La radiothérapie de rattrapage pour les récidives localisées

- **50% des sites traités étaient des récidives ganglionnaires**
- **71% présentaient une tumeur en place**
- **29% ne présentaient pas de tumeur résiduelle après chirurgie (16%) ou chimiothérapie (13%)**

Sites treated with RT, no (%)	
Pelvis	
Pelvic LN	10 (10)
Vaginal cuff	21 (21)
Other pelvic mass	23 (23)
Abdomen	
Paraaortic LN	27 (26)
Abdominal wall mass	2 (2)
Other abdominal mass	6 (6)
Inguinal LN	10 (10)
Supraclavicular LN	2 (2)
Mediastinal LN	1 (1)

La radiothérapie de rattrapage pour les récidives localisées

- **Le volume irradié correspondait au volume initial de la rechute avant tout traitement de rattrapage avec une marge de 1 à 1,5 cm**
- **Dose médiane 59,2 Gy si tumeur en place**
- **Dose médiane de 48 Gy à 52 Gy après chirurgie ou chimiothérapie ayant entrainé une réponse complète**

La radiothérapie de rattrapage pour les récidives localisées

- Recul médian 37 mois
- Résultats à 5 ans
  - Contrôle local 71%
  - Survie sans récidive 24%
  - Survie globale 40%
- Les patientes présentant des adénocarcinomes à cellules claires ont significativement un meilleur pronostic
  - Survie sans récidive 75% vs 20%
  - Survie globale 88% vs 37%
- Les patientes initialement platine sensibles ont un meilleur pronostic
  - Survie globale 43% vs 27%
  - Pas d'impact sur la survie sans récidive

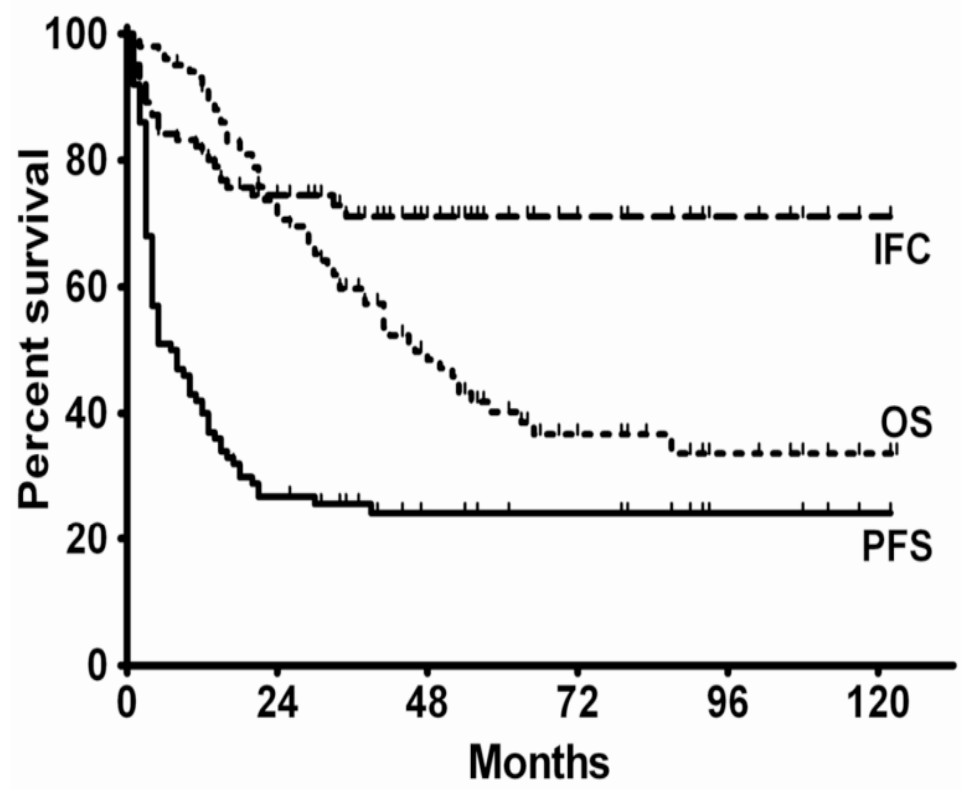


Figure 1.
Kaplan-Meier curves showing overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and in-field control (IFC).

La radiothérapie de rattrapage pour les récidives localisées

- **Complications**
  - **1 diarrhée de grade 4**
  - **10 occlusions mais 6 dans un contexte de progression tumorale**
  - **5 sténoses urétérales, mais toutes dans un contexte de progression tumorale**

Conclusions

- **L'IAT de consolidation avec des techniques en modulation d'intensité est faisable et a peut être une place pour une population sélectionnée de patiente. Elle ne doit être réalisée que dans le cadre d'études prospectives contrôlées**

- **La radiothérapie de rattrapage permet d'obtenir un bon contrôle local et peut être considérée comme un traitement curatif chez certaines patientes initialement platine sensibles ou porteuses de carcinomes à cellules claires.**

- **C'est une option thérapeutique à discuter en cas de récidive avec faible masse tumorale ou maladie pauci métastatique**