

# **Cancer de l'ovaire: Chirurgie versus CHIP à la récurrence? Etat des lieux en 2024**

Jeudi 05 décembre 2024

---

**Limoges**

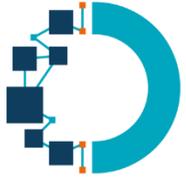
---

**Aymeline LACORRE**

**PH Gynécologie obstétrique**

**CHU Limoges**

Réunion « Actualités dans la prise en charge du cancer de l'ovaire »



## Liens d'intérêts

- Aucun



### Guide affection longue durée – cancer de l’ovaire

Si, au cours du suivi, une récurrence est détectée, la prise en charge sera discutée en RCP. Elle peut comprendre :

- une **chirurgie** : patientes opérables avec récurrence localisée et en rémission complète pendant **plus de 12 mois** après traitement initial ;
- une chimiothérapie, dont les modalités dépendront du **délai de la récurrence**
- La participation à des essais cliniques est encouragée.

**Recommendation 15.1:** Patients with tubo-ovarian carcinoma in first relapse >6 months since the end of first-line platinum-based ChT should be assessed for secondary cytoreductive surgery in a gynaecological oncology centre experienced in surgery for ovarian cancer [I, A].

Consensus: 100% (35) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (35 voters)

**Recommendation 15.2:** Prospectively validated algorithms should be used as a guide to identify optimal candidates for secondary cytoreductive surgery with complete tumour resection [I, A].

Consensus: 100% (35) yes, 0% (0) no, 0% (0) abstain (35 voters)

**Recommendation 15.5:** Cytoreductive surgery could be offered to patients with subsequent relapses in whom complete resection appears feasible [III, B].

Consensus: 81% (29) yes, 8% (3) no, 11% (4) abstain (36 voters)



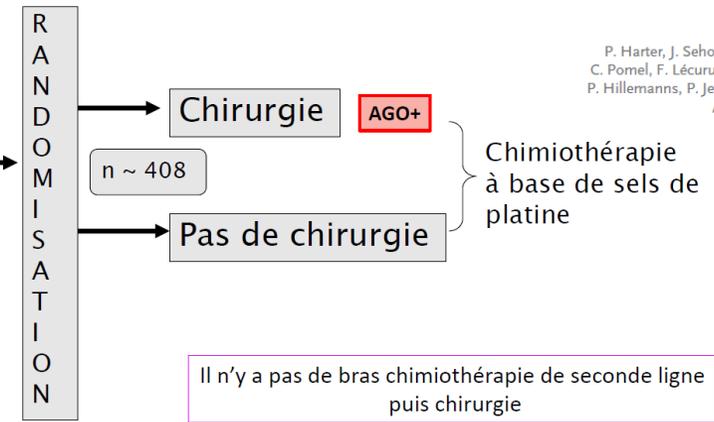
# DESKTOP III

1<sup>ère</sup> rechute patientes sensibles au pt

Intervalle libre sans Progression supérieur à 6 mois après une ligne à base de sels de platine

N'ayant **pas reçu de Chimiothérapie** pour cette première rechute

Résection complète possible + **score AGO positif**



## Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer

P. Harter, J. Sehouli, I. Vergote, G. Ferron, A. Reuss, W. Meier, S. Gregg, B.J. Mosgaard, F. Selle, F. Guyon, C. Pomel, F. Lécuru, R. Zang, E. Avall-Lundqvist, J.-W. Kim, J. Ponce, F. Raspagliesi, G. Kristensen, J.-M. Classi, P. Hillemanns, P. Jensen, A. Hasenburg, S. Ghaem-Maghami, M.R. Mirza, B. Lund, A. Reinhaller, A. Santaball, A. Olaitan, F. Hilpert, and A. du Bois, for the DESKTOP III Investigators\*

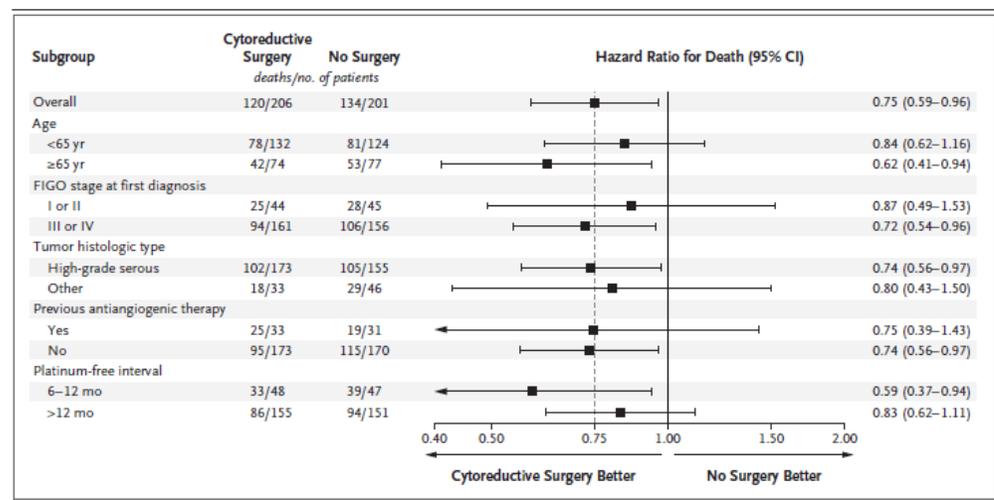
Sept 2010 - mars 2015  
407 patientes  
75, 5% de chirurgies complètes  
23% BEVA

### Score AGO (Harter P, 2006)

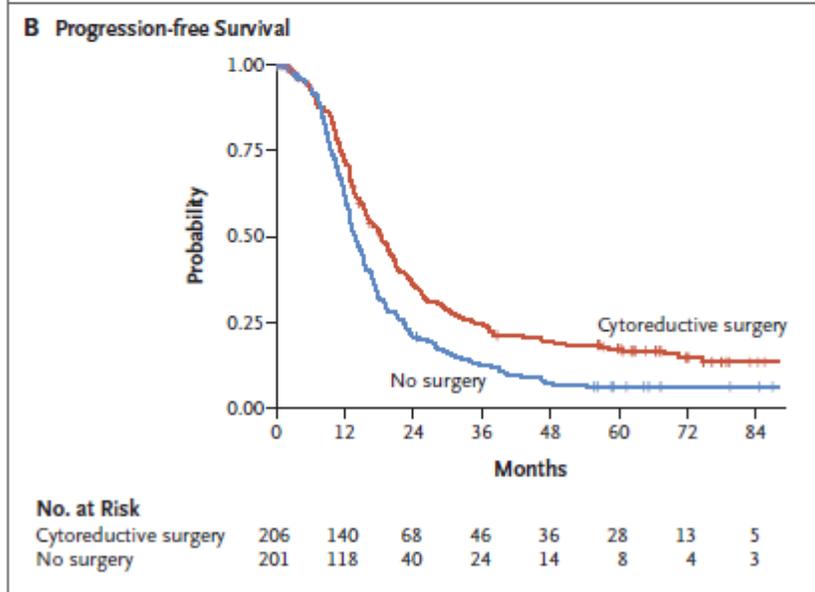
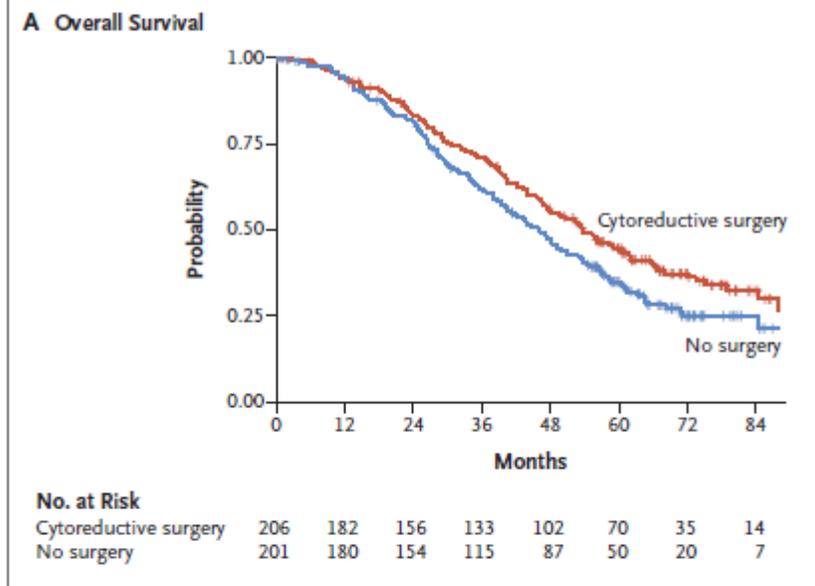
- pas de maladie résiduelle initiale
- état général (PS 0)
- ascite <500cc



75% résection complète si score + (validation prospective)



**Figure 3. Analyses of Overall Survival According to Prognostic Baseline Factors.**  
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages range from I to IV, with higher stages indicating more advanced cancer; the FIGO stage was missing for one patient in the surgery group. The dashed line indicates a hazard ratio of 0.75.



**Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Progression-free Survival.**  
Tick marks indicate censored data.

OS 53,7 mois vs 46 mois  
HR 0,75 p 0,02  
PFS 18,5 Mois VS 14 Mois  
HR 0,66

# SOC 1



Shi T et al, Lancet 2021

Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

Tingyan Shi<sup>1</sup>, Jianqing Zhu<sup>2</sup>, Yanling Feng, Dongsheng Tu, Yuqin Zhang, Ping Zhang, Huixun Jia, Xiao Huang, Yunlang Cai, Sheng Yin, Rong Jiang, Wenjuan Tian, Wen Gao, Jihong Liu, Huijuan Yang, Xi Cheng, Rongyu Zang



Juin 2012 – juin 2019

357 patientes

77% de chirurgie complète

1% patientes ont reçu du BEVA

PFS 17,4 mois versus 11,9 mois

Mise à jour Aout 2024: Median OS was 58.1 months with surgery and 52.1 months for control (hazard ratio (HR) 0.80, 95% confidence interval (CI) 0.61-1.05, P = 0.11).

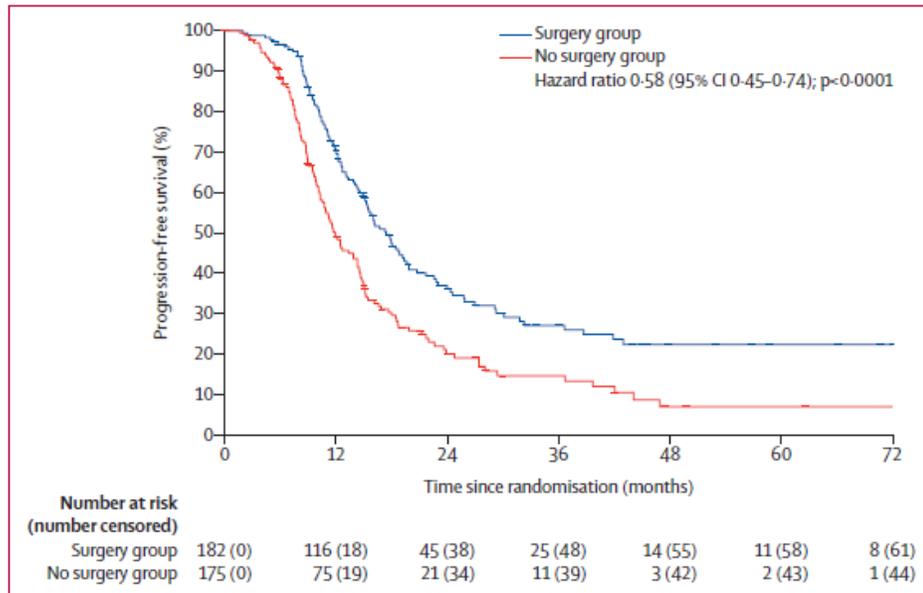


Figure 2: Progression-free survival in the intention-to-treat population

## Méthode

Étude randomisée, prospective multicentrique

Première récurrence,  $\geq 6$  mois

Randomisation

Chirurgie première puis chimiothérapie de seconde ligne  
Chimiothérapie de seconde ligne

Score Imodel Tian W, Ann Surg Oncol, 2012

Impact factors	Scoring <sup>a</sup>					
	0	0.8	1.5	1.8	2.4	3.0
FIGO stage	I/II	III/IV				
RD after primary surgery <sup>b</sup>	0		>0			
PFI (months)	$\geq 16$				<16	
ECOG performance status <sup>b</sup>	0-1				2-3	
CA125 at recurrence (U/ml)	$\leq 105$				>105	
Ascites at recurrence <sup>b</sup>	Absent					Present

FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics, RD residual disease, PFI Progression-free interval, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

<sup>a</sup> Low-risk:  $\leq 4.7$ ; high-risk:  $> 4.7$

<sup>b</sup> The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) score system

Valeurs entrées dans un nomogramme  
-Score entre 0 et 4,7: positif  
Chance de chirurgie complète: 54%  
- Score négatif  
Chance de chirurgie complète: 20%

## Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer

Robert L. Coleman, M.D., Nick M. Spirtos, M.D., Danielle Enserro, Ph.D., Thomas J. Herzog, M.D., Paul Sabbatini, M.D., Deborah K. Armstrong, M.D., Jae-Weon Kim, M.D., Sang-Yoon Park, M.D., Byoung-Gie Kim, M.D., Joo-Hyun Nam, M.D., Keiichi Fujiwara, M.D., Joan L. Walker, M.D., Ann C. Casey, M.D., Angeles Alvarez Secord, M.D., Steve Rubin, M.D., John K. Chan, M.D., Paul DiSilvestro, M.D., Susan A. Davidson, M.D., David E. Cohn, M.D., Krishnansu S. Tewari, M.D., Karen Basen-Engquist, Ph.D., Helen Q. Huang, M.S., Mark F. Brady, Ph.D., and Robert S. Mannel, M.D.

Coleman RL et al, NEJM 2019

## Méthode

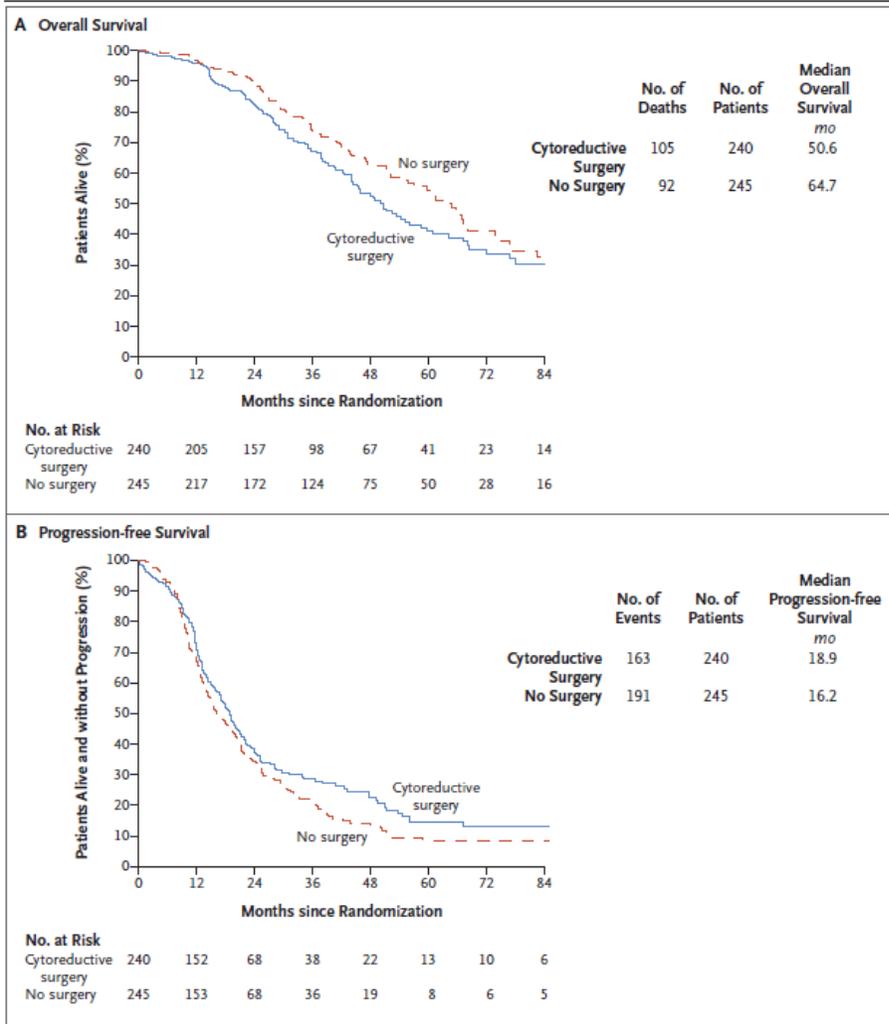
Étude randomisée, prospective multicentrique

Première récidive, >6 mois

Randomisation

Chirurgie première + chimiothérapie de seconde ligne + Bevacizumab

Chimiothérapie de seconde ligne + Bevacizumab



485 patientes

Décembre 2007 – Juin 2017

63% de chirurgies complètes

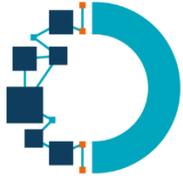
Pas de sélection des patientes

84% de BEVA

!!! Résultats:

- Médiane de survie 3 fois plus longues qu'attendues +++
- Résultats intermédiaires: 125 évènements sur les 250 attendus!

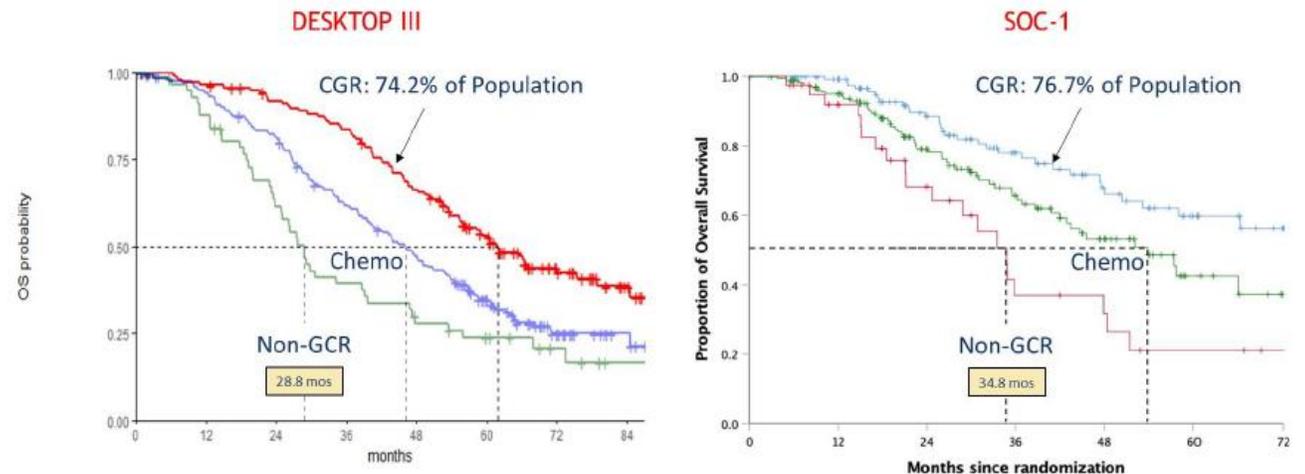
# Synthèse chirurgie à la récurrence



- Carcinome séreux +++
- Première récurrence
- Récurrence tardive
- Évaluation par équipe experte
- Nécessité de sélection des patientes
- Chirurgie complète +++

**INFORMATION MAJEURE**  
La chirurgie incomplète est **délétère**

## Impact of Non-CGR at Surgery on OS





# Quelle chirurgie?

## Chirurgie Complexe

Surgical details	Pts	(%)
Peritonectomy	65	(34.0)
- Pelvis	54	(28.3)
- Para-colic gutter / mid abdomen	34	(17.8)
- Diaphragma	32	(16.8)
Splenectomy	25	(13.1)
Lymphadenectomy	87	(45.5)
- Pelvic	49	(25.7)
- Para-aortic	38	(19.9)
- Others	33	(17.3)
Partial hepatectomy	9	(4.7)
Bowel resection	68	(35.6)
Stoma diversion		
- temporary	7	(3.7)
- permanent	8	(4.2)

Harter et al, NEJM 2021

### Importance de la prise en charge globale

#### Décision complexe/gestes complexes

##### Chirurgie (recommandations ESGO)

- Compétence Multi viscérale
- Au minimum 2 chirurgiens /équipe
- >10 cas de cytoréductions/chirurgien/an soit >20 cytoréductions/an

##### Anesthésiste expérimenté en chirurgie multi-viscérale, en Préhabilitation, RAAC

##### Prise en charge globale (liens avec Oncogériatres, nutritionnistes, kiné, psychologues)

- Pré habilitation
- Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie

##### Structurelle organisationnelle

- RCP pré thérapeutique, lien avec service d'oncologie médicale
- USC-Réanimation
- Recherche clinique

# Sélection des patientes

## Guidelines and Selection Criteria for Secondary Cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent, Platinum-Sensitive Epithelial Ovarian Carcinoma

DFI (mos)	One Site 	Multiple Sites; No carcinomatosis	Carcinomatosis
6-12	Offer SC	Consider SC	No SC
13-30	Offer SC	Offer SC	Consider SC
> 30	Offer SC	Offer SC	Offer SC

### A prendre en compte également:

- Siège des récurrences
- Chirurgie initiale et ses complications
- Risque de complications opératoires
- Risque de stomie

### Quels outils?

- score: lequel?
- Imagerie? TEP ? (Se entre 79-100% et Spé 42-100%)
- Coelioscopie? Morbidité 1-5%

Chi DS et al. Cancer 2006

Abréviations: SC, Cytoreductive Surgery

**Table 6**  
Univariate and multivariate analysis of prognostic factors for complete secondary cytoreductive surgery (SCS). Cohort SCS without prior chemotherapy (N = 286).

Prognostic factor		P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)
FIGO stage	I/II	0.416	1.26 (0.46-1.39)	-	-
	III/IV		1		
Grade	1-2	0.620	0.86 (0.92-2.95)	-	-
	3		1		
Histology	Non-serous	0.154*	1.52 (0.85-2.71)	-	-
	Serous		1		
Residual disease after primary surgery	Complete	0.091*	1.65 (0.92-2.95)	-	-
	Incomplete		1		
Progression free interval (months)		0.248	1.60 (0.72-3.53)	-	-
Ascites at recurrence	Absent	<0.001	5.94 (2.79-12.65)	<0.001**	5.67 (2.45-13.13)
	Present		1		1
CA 125 level (U/ml) at recurrence		0.052*	0.61 (0.37-1.01)	-	-
ECOG performance status at recurrence	0	0.04*	1.75 (1.02-2.99)	0.096**	1.67 (0.91-3.06)
	>0		1		1
Number recurrence sites	1	0.083*	1.63 (0.94-2.82)	-	-
	>1		1		1

AGO Score:

Se 45% / Spe 72% / VPP 82% / VPN 31%

TIAN score (Imodel):

Se 84% / Spe 38% / VPP 80% / VPN 44%

OR: odds ratio and CI: confidence interval.

CA 125 and progression free interval were log<sub>10</sub> transformed for the analysis.

\* Significant at univariate analysis with p-value < 0.20.

\*\* Significant at multivariate analysis (backward stepwise likelihood ratio) with p-value < 0.10.

External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer

Rafli van de Laar<sup>a,b,\*</sup>, Leon.F.A.G. Massuger<sup>a</sup>, Toon Van Gorp<sup>b,c</sup>, Joanna Int'Hout<sup>d</sup>, Petra.L.M. Zusterzeel<sup>a</sup>, Roy.F.P.M. Kruitwagen<sup>b,c</sup>

# Sélection des patientes: pourquoi / comment / qui surveiller?



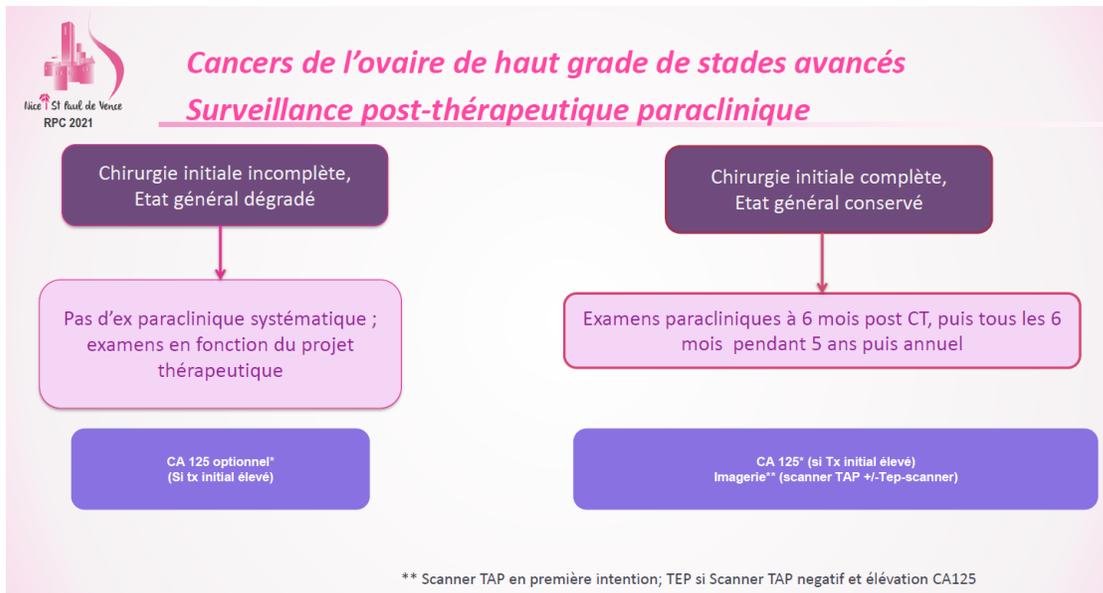
## Pourquoi surveiller ?

- Détection d'une récidive à un stade précoce:
  - Augmente la probabilité d'une chirurgie complète
  - Augmente l'efficacité de la chimiothérapie
- Éviter la survenue d'une complication (occlusion) rendant plus difficile la prise en charge

## Comment surveiller ?

- Surveillance clinique: 3-6-12-18-24 mois puis 1/ an
- Surveillance paraclinique:
  - CA 125 si élevé initialement:
    - Augmentation + précoce // imagerie
    - Mais négatif dans 10% des stades avancés
    - Peut être pris à défaut sur des rechutes localisées (ganglionnaires +++)
    - Si anormal et projet thérapeutique: imagerie TDM / TEP
- Pas d'imagerie systématique sauf si CA 125 non contributif au diagnostic

## Qui surveiller ?



# CHIP A LA RECIDIVE



## Rationnel

Association d'une chirurgie complète R0 à un bain de chimiothérapie intrapéritonéale chauffé

- Diffusion directe intra péritonéale de la chimiothérapie et synergie avec hyperthermie:
  - Choc thermique
  - Augmentation de la pénétration cellulaire
  - Altération de la réparation de l'ADN et induction de l'apoptose cellulaire
  - Faible passage IV limitant la toxicité

## Recommandations

### Primo traitement:

- ESGO/ESMO/ESTRO 2023: pas de consensus sur la place de la CHIP
- INCA 2019: CHIP possible (Grade B) en chirurgie intervallaire après 3 cures de CARBOTAXOL pour les stades III (cisplatine)

### Récidive

#### ESGO/ESMO/ESTRO 2023:

**Recommendation 15.4:** HIPEC is not recommended in cytoreductive surgery for relapsed disease [II, D].

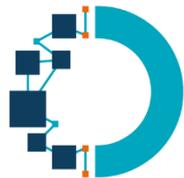
Consensus: 97% (33) yes, 3% (1) no, 0% (0) abstain (34 voters)

#### AGO/NOGGO/BGOG/CEEGOG/GEICO/SFOG 2023

In agreement with our previous joint statements presented to the scientific community in 2013 and 2016 about the use of HIPEC in EOC [41,42], we also now, a decade later, continue to see no high quality, adequate evidence to justify the broad implementation of HIPEC in the clinical practice of advanced and relapsed EOC outside of well-designed clinical trials.

# CHIP A LA RECIDIVE

## METAANALYSE 2023



- 5 études sur 285 patientes
- 2 essais randomisés phase II et III

Author	Year	HIPEC Protocol			Type of Tumor: Serous, No. (%)		Type of Tumor: Others No. (%)	
		HIPEC Drug	Temp (°C)	Duration (min)	HIPEC	Controls	HIPEC	Controls
Spiliotis [14]	2014	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup>	42.5	60	NR	NR	NR	NR
sensitive disease		Doxorubicin 35 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup>	42.5	60	NR	NR	NR	NR
Cascales Campos [21]	2015	Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup>	42	NR	NR	NR	NR	NR
Baiocchi [33]	2016	Mitomycin C 10 mg/m <sup>2</sup> —Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> —Doxorubicin	41–42	90	18/29 (62%)	38/50 (76%)	11/29 (38%)	12/50 (24%)
Zivanovic [19]	2021	Carboplatin 800 mg/m <sup>2</sup>	41–43	90	47/49 (96%)	NR	48/49 (98%)	NR

NR: not reported.

Systematic Review

## Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): New Approaches and Controversies on the Treatment of Advanced Epithelial Ovarian Cancer—Systematic Review and Meta-Analysis

Luigi Della Corte <sup>1,\*,†</sup>, Carmine Conte <sup>2,†</sup>, Mario Palumbo <sup>3</sup>, Serena Guerra <sup>3</sup>, Dario Colacurci <sup>3</sup>, Gaetano Riemma <sup>4,\*</sup>, Pasquale De Franciscis <sup>4</sup>, Pierluigi Giampaolino <sup>3</sup>, Anna Fagotti <sup>2</sup>, Giuseppe Bifulco <sup>1</sup> and Giovanni Scambia <sup>2</sup>

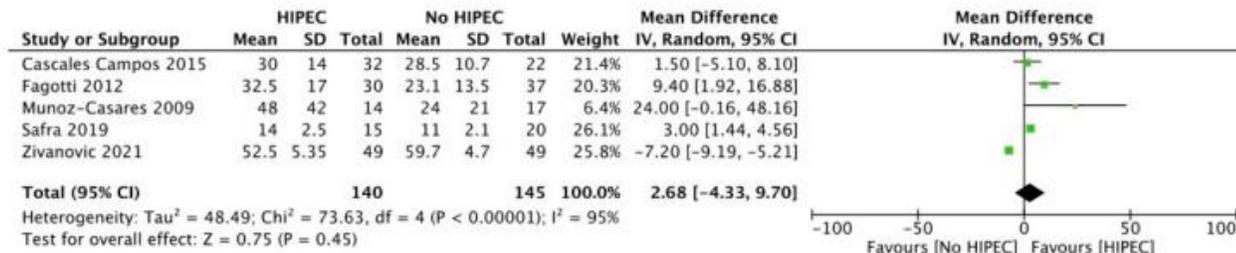


Figure 5. Forest plot for Progression Free Survival (PFS) in Recurrent Ovarian Cancer.

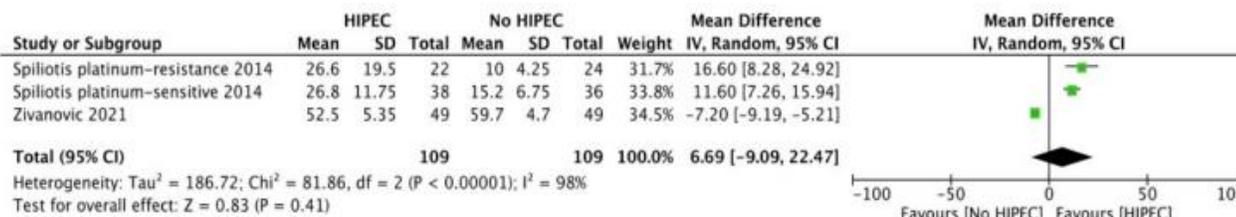
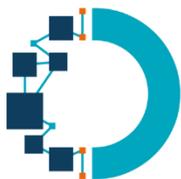


Figure 6. Forest plot for Overall Survival (OS) in Recurrent Ovarian Cancer.

# CHIP A LA RECIDIVE



## CHIPOR

415 patientes incluses

31 centres

Mai 2011-mai 2021

C séreux et endométrioïde de haut grade (80%)

Sélection patientes: clinique, TDM/IRM, CA 125, PS, +/- coelio, ASA

87% de chirurgies complètes

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer (CHIPOR): a randomised, open-label, phase 3 trial



Jean-Marc Classe, Pierre Meeus, Delphine Hudry, Romuald Wernert, François Quenet, Frédéric Marchal, Gilles Houvenaeghel, Anne-Sophie Bats, Fabrice Lecuru, Gwenaél Ferron, Cécile Brigand, Dominique Berton, Laurence Gladieff, Florence Joly, Isabelle Ray-Coquard, Sylvaine Durand-Fontanier, Gabriel Liberalé, Marc Pocard, Constantin Georgeac, Sébastien Gouy, Jean-Marc Guilloit, Frédéric Guyon, Cristina Costan, Jean-Marc Rousselet, Lara de Guerké, Naoual Bakrin, Emilie Brument, Elodie Martin, Bernard Asselain, Loïc Campion, Olivier Glehen for the UNICANCER/CHIPOR Investigators\*

### Méthode (OS)

- Phase III prospectif randomisé multi institutionnel
  - Première récurrence >6mois, cancer épithélial de l'ovaire
  - **Chimiothérapie de seconde ligne puis chirurgie +/- CHIP**
  - CHIP = CDDP 75mg/m<sup>2</sup> dans 2 litres pendant 60mn

Chimiothérapie IV  
3 carbo taxol  
ou  
Carbo caelix

Information

Chimio. IV  
3 cycles

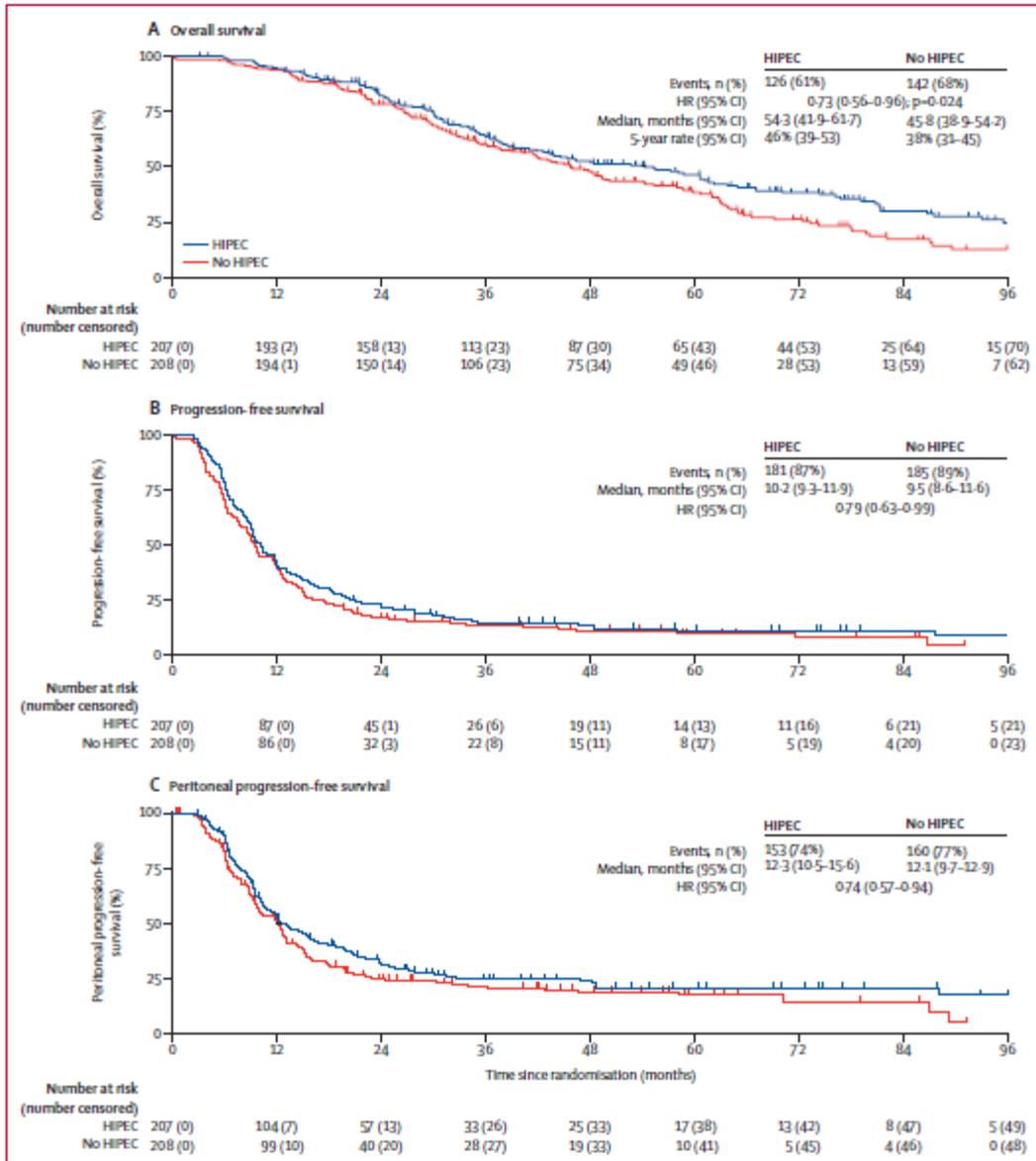
I

Chirurgie(R0)  
R  
+/- HIPEC

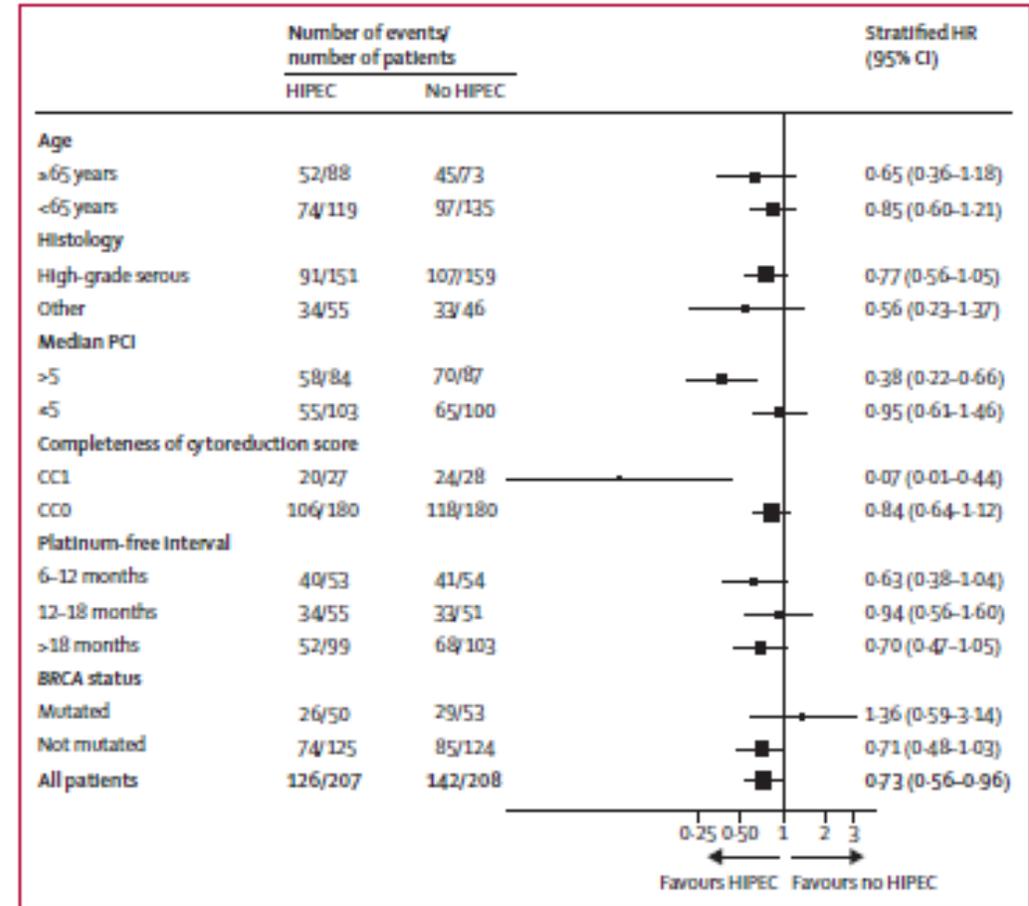
	HIPEC (n=207)	No HIPEC (n=208)
Bowel resection	62 (30%)	52 (25%)
Preventive colostomy or ileostomy	20/62 (32%)	10/52 (19%)
HIPEC technique		
Open	154 (74%)	NA
Closed	51 (25%)	NA
Missing	2 (1%)	NA
Duration of surgery, min	337 (272-407)	218 (160-282)
Duration of hospitalisation, days	15 (13-19)	12 (9-16)
Admission to intensive care unit	142 (69%)	92 (44%)
Duration of intensive care unit stay, days	7 (4-9)	4 (2-7)

Peritoneal cancer index	5 (3-10)	5 (2-9)
Completeness of cytoreduction score†		
CC0 (no residual disease after surgery)	180 (87%)	180 (87%)
CC1 (<0.25 cm residual disease after surgery)	27 (13%)	28 (13%)
HIPEC with gastrointestinal tract resection‡	97 (47%)	89 (43%)
AGO score¶		
Positive	173 (84%)	176 (85%)
Negative	33 (16%)	28 (13%)
Missing	1 (<1%)	4 (2%)

# CHIPOR



(Figure 2 continues on next page)





# Saint Paul de Vence 2024: Prise en charge de la récurrence

## Au total: décision de **RCP**

### Il faut envisager la chirurgie si

Première récurrence tardive,  
Carcinome séreux/endométrioïde de haut grade (+ statut mutationnel)  
évaluation par équipe experte  
Sélection permettant d'obtenir une chirurgie complète dans >74%  
Patiente opérable, informée, motivée

**ET**

Coopération onco chirurgien/ onco médical  
pour optimiser l'ensemble des traitements systémiques et d'entretien

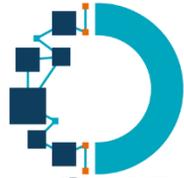
## Place de la CHIP en cas de récurrence



Prochaines étapes:

- Publication de l'article
- Discussions Sociétés Scientifiques

Avant d'envisager un changement des Recommandations / CHIP



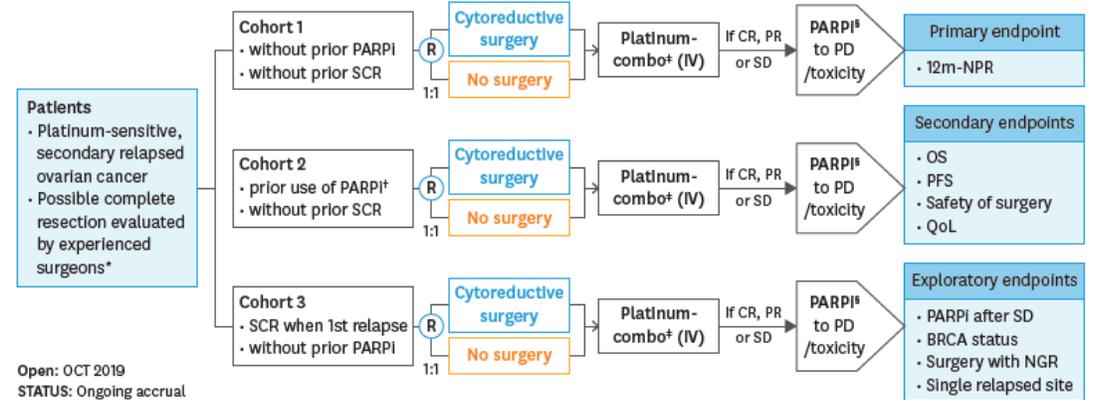
## CHIP

# A VENIR

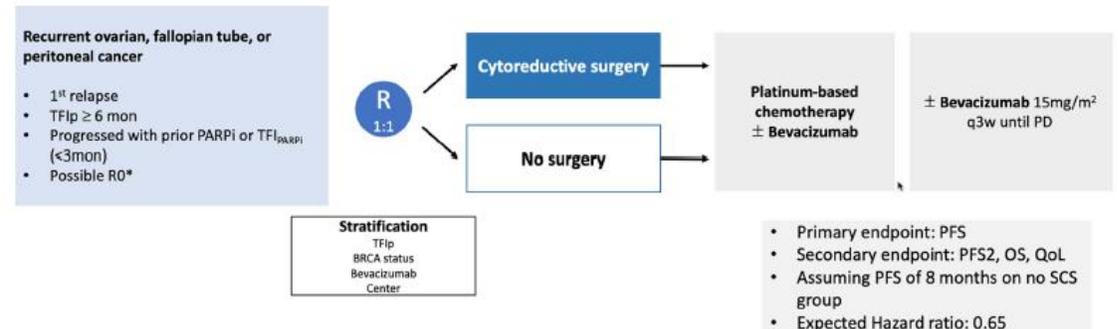
- Résultats **HORSE**: ECR comparant Cytoréduction +/- CHIP (cisplatine) sur la 1<sup>ère</sup> récurrence platine sensible (clos)
- **HIPOVA 01**: ECR comparant cytoréduction + CHIP (cisplatine) dans les 1<sup>ères</sup> récurrences platine résistante après 3 cures de CARBO / AVASTIN vs chimio seule
- **KOVHIPEC 02**: ECR comparant à la 1<sup>ère</sup> récurrence platine résistante cytoréduction + CHIP (doxorubicine + mitomycine) + chimio vs chimio seule
- **HIPECOVA**: ECR primo ttt ou 1<sup>ère</sup> récurrence comparant cytoréduction +/- CHIP (paclitaxel) puis 6 CARBOTAXOL

## CHIRURGIE

- **SOC 3**: étude de phase II randomisée 2<sup>ème</sup> récurrence platine sensible



- **SOCER**: étude de phase II randomisée 1<sup>ère</sup> récurrence platine sensible ayant reçu des PARPi: CRS + chimio vs chimio seule



- **COCHRANE 2024**: Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer

# TAKE HOME MESSAGE



Chirurgie à la récurrence: OUI MAIS si résection complète  
→variable pronostique majeure

- MAIS
  - Sélection des patientes: quels scores?
  - Sélection des équipes
- Limites:
  - Les ttt de 1<sup>ère</sup> ligne ont changé
  - La limitation des drogues utilisables à la rechute renforce l'indication chirurgicale
- Respecter les conditions des essais
- Penser à la récurrence dès la première chirurgie
- Pas de CHIP sans recommandations

