



Chimiothérapie néo-adjuvante dans la prise en charge des cancers avancés de l'ovaire:

CONTRE

Gwénaél FERRON

Département de chirurgie oncologique

EA 4553 (Individualisation des Traitements des Cancers Ovariens)

CRLCC Institut Claudius Regaud - Toulouse



Pourquoi CONTRE ...

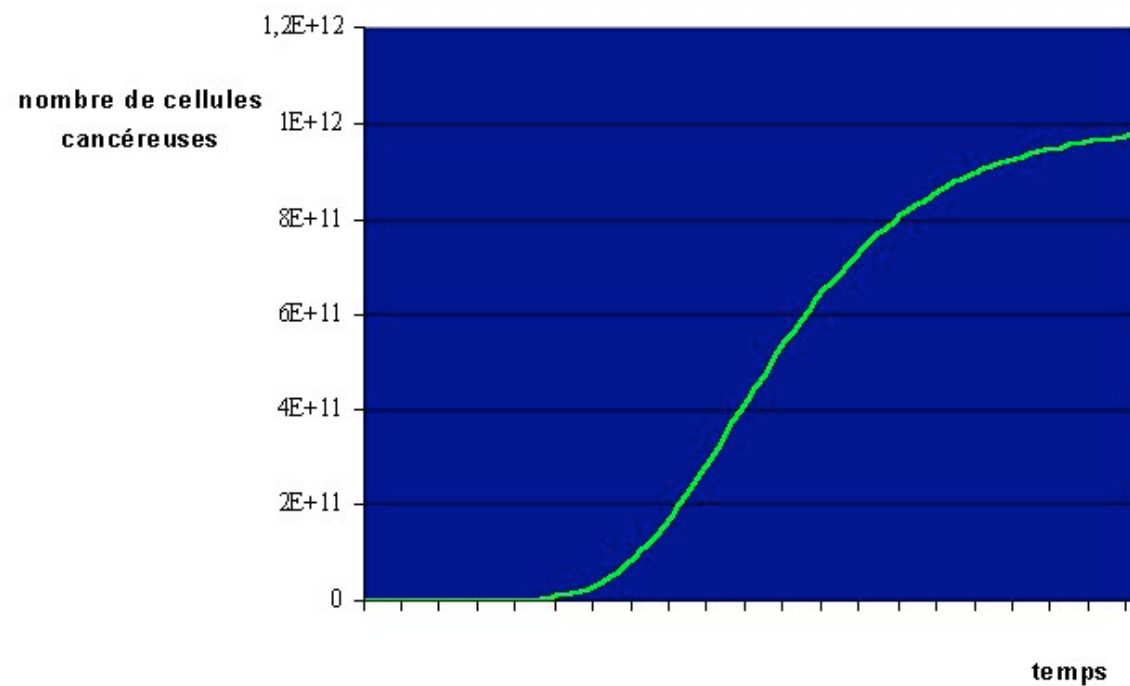
$$X(t) = K \times e^{(b \times e^{-at})} \text{ où } b = \ln\left(\frac{x_0}{K}\right)$$

Loi de la mortalité de Gompertz - Makeham - 1825



Bases physio-path

évolution d'une population de cellules cancéreuses
selon la modélisation de Gompertz

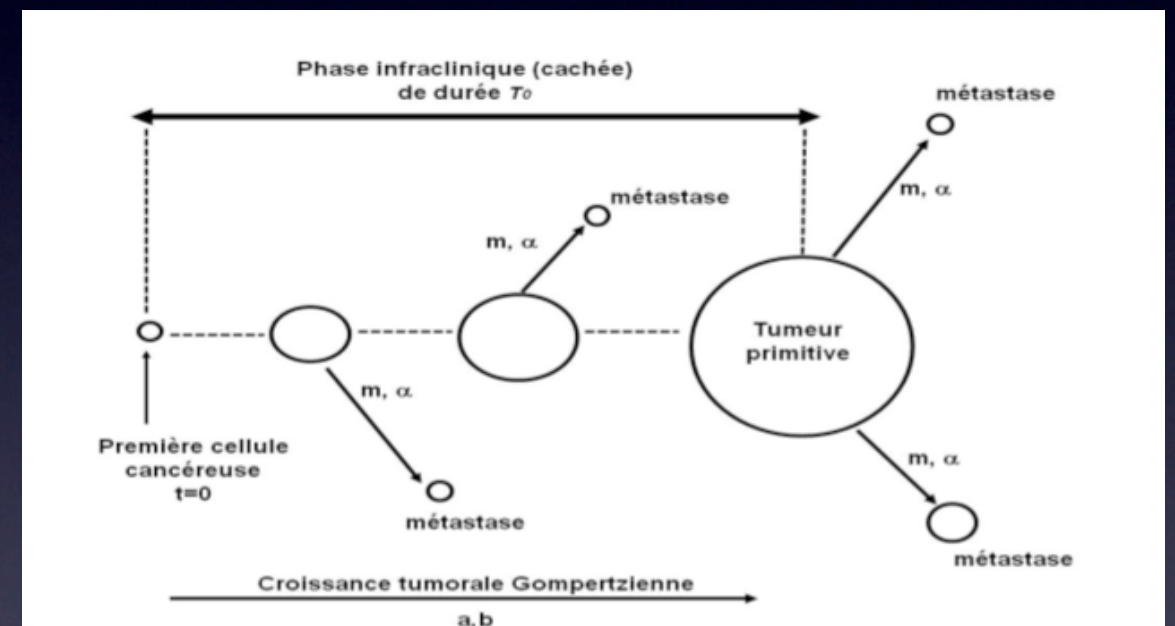


$$X(t) = K \times e^{(b \times e^{-at})} \text{ où } b = \ln\left(\frac{x_0}{K}\right)$$

$X(t)$: taille de la tumeur

$X(0)$: taille initiale

K : taille maxi avec éléments nutritifs disponibles



- Prolifération tumorale: défaut de vascularisation, anoxie, phase non proliférante
- ChimioR car allongement du temps de réparation de l'ADN

Loi de la mortalité de Gompertz - Makeham - 1825

Bases physio-path

Modèle de Goldie et Coldman (années 1970)

Dose cumulative		Schéma		Taux de guérison
A	B			
12	0	12A	(AAAAAAAAAAAAA)	0.0003
9	3	9A3B	(AAAAAAAAA888)	0.15
9	3	3A8	(AAA8AAA8AAA8)	0.23
9	3	83A	(8AAA8AAA8AAA)	0.40
9	3	389A	(888AAAAAAAAA)	0.41
6	6	3A3B	(AAA888AAA888)	0.44
6	6	AB	(A8A8A8A8A8A8)	0.52
6	6	Associées	(A/2 + B/2) x 12	0.62
6	6	8A	(8A8A8A8A8A8A)	0.52
6	6	383A	(888AAA888AAA)	0.44
6	6	686A	(888888AAAAAA)	0.32
3	9	3A9B	(AAA888888888)	0.41
3	9	A3B	(A888A888A888)	0.40
3	9	38A	(888A888A888A)	0.23
3	9	983A	(888888888AAA)	0.15
0	12	12B	(888888888888)	0.0003

A=B, mutation 10^{-4} , TD égaux, K(S,Rautre) = 2, K(Rid)=0.25

$X(t)$: taille de la tumeur

$X(0)$: taille initiale

K: taille maxi avec éléments nutritifs disponibles

- Présence de clones résistants dépend du taux de mutation et de la taille de la tumeur
- Taux de mutation rare entre 10^3 à 10^6
- Réduire tumeur de 1 kg à 1 gr: 10^{12} à 10^9

Modèle mathématique de Goldie et Coldman
Hypothèse de Norton - Simon



Joel A Malek^{1,7†}, Alejandra Martinez^{2†}, Eliane Mery², Gwenael Ferron², Ruby Huang³,
Christophe Raynaud⁴, Eva Jouve², Jean-Paul Thiery⁵, Denis Querleu^{2,6} and Arash Rafii^{4,7*}

Figure 1 A. Clustering of Tumors based on genes differentially expressed between ovarian primary tumors and their matched peritoneal metastasis. A fold change cut-off of 2 was used. Normalized Signal intensity levels are plotted for each tumor type at genes differentially expressed between the tumor types. The Primary tumor was used to create a baseline average. Patient IDs and tumor type are displayed above the plot. Red: overexpression, Blue: Underexpressed. Ov: ovarian tumor, Pe: peritoneal metastasis. **B.** List of most relevant genes associated to neoplastic disease. **C.** A network representing all genes implicated in the "cancer" category is represented in Figure 1C and demonstrates the central role of IGF, VEGF, CAV1 and FOS.

Donc: Méta précoces

Journal of Translational Medicine 2012, 10:121

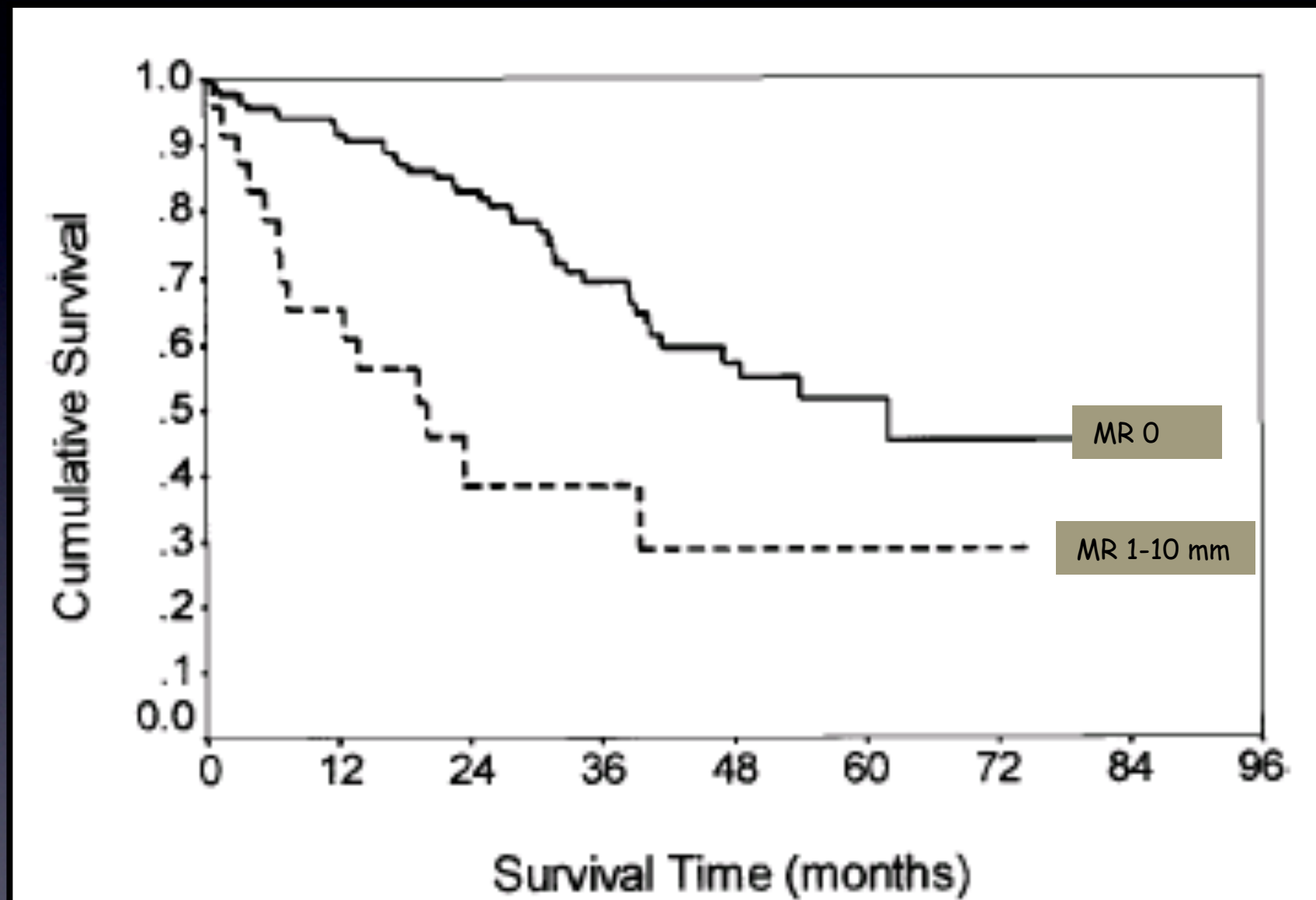
Avantages théoriques

- Disparition de l'ascite et des masses tumorales
- Exérèse des masses nécrotiques
- Activation de la division cellulaire
- Diminution des clones résistants

AUGMENTATION DE LA CHIMIOSENSIBILITÉ DE LA MALADIE
RÉSIDUELLE



Pour en finir avec le résidu....



Eisenkop, Gynecol Oncol, 1998 (69)



Pour en finir avec le résidu....

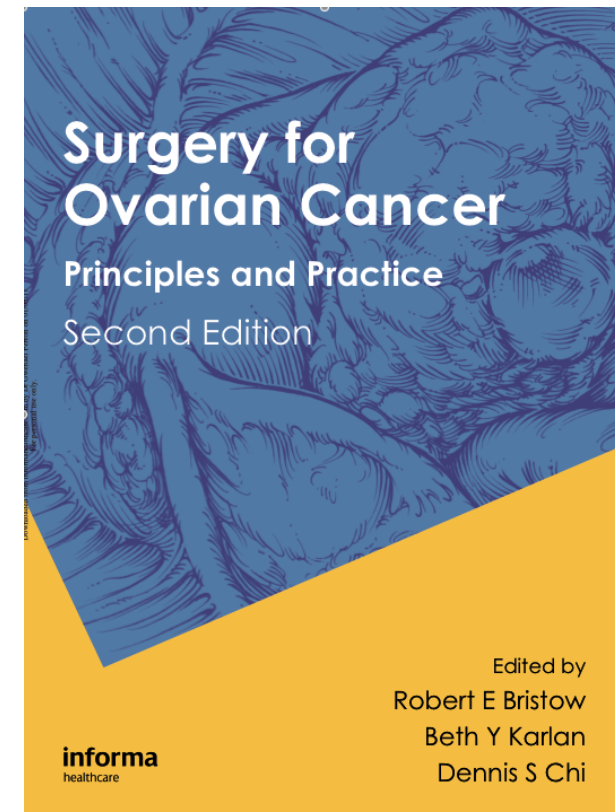
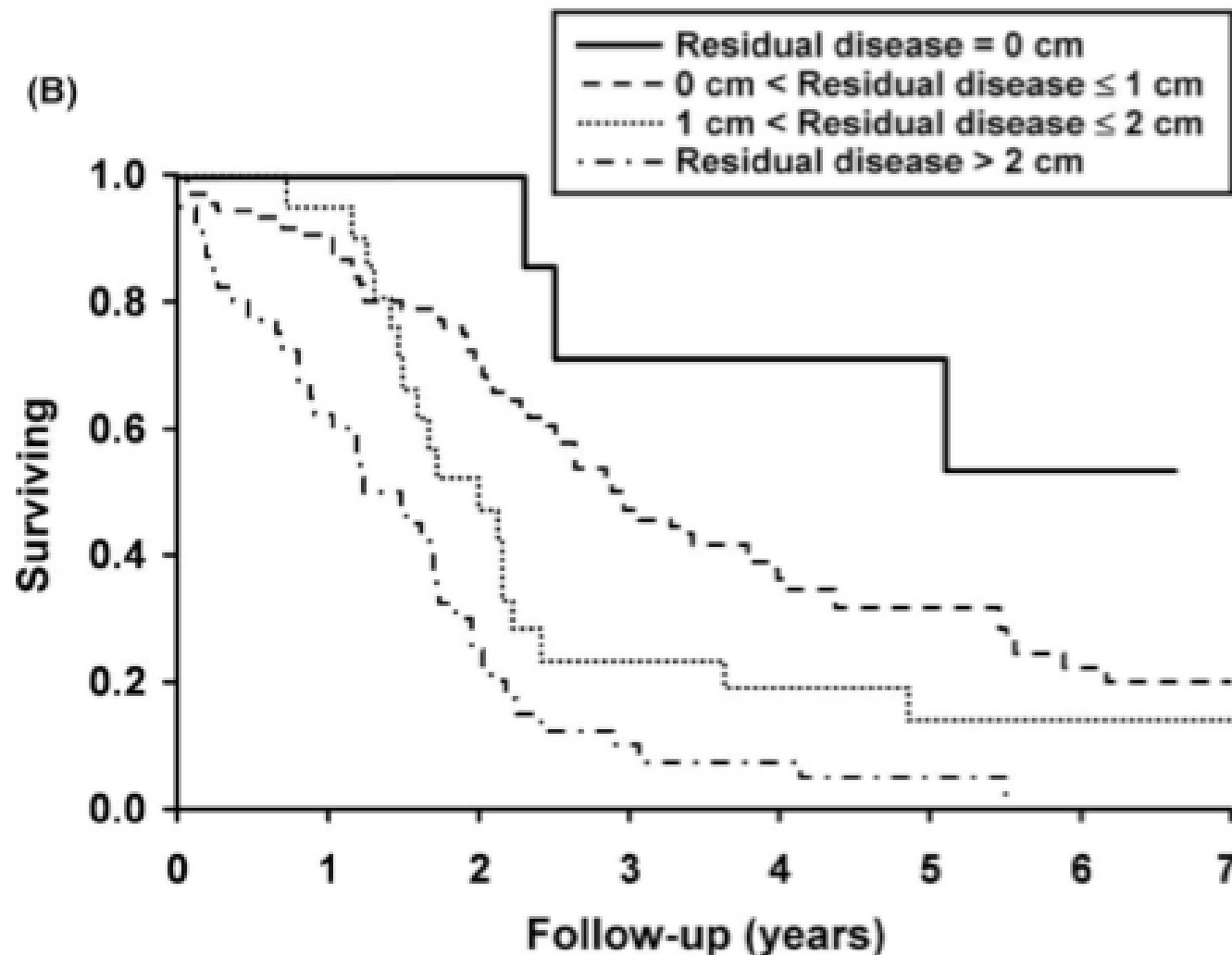
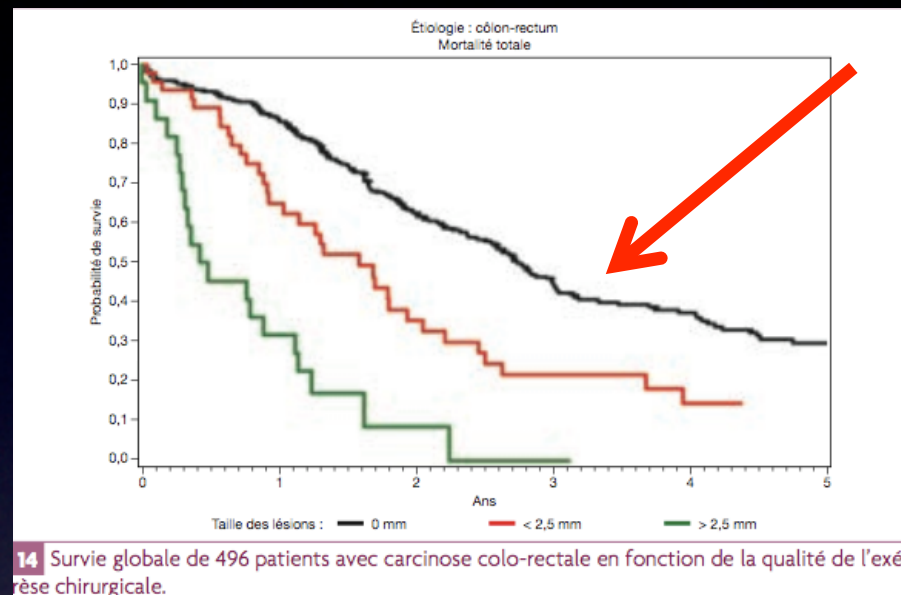


Figure 6 Impact of residual disease on survival in patients with stage IIIC ovarian cancer. (A) All patients ($N = 194$). (B) Patients with carcinomatosis ($N = 144$). Source: From Ref. 20, with permission.

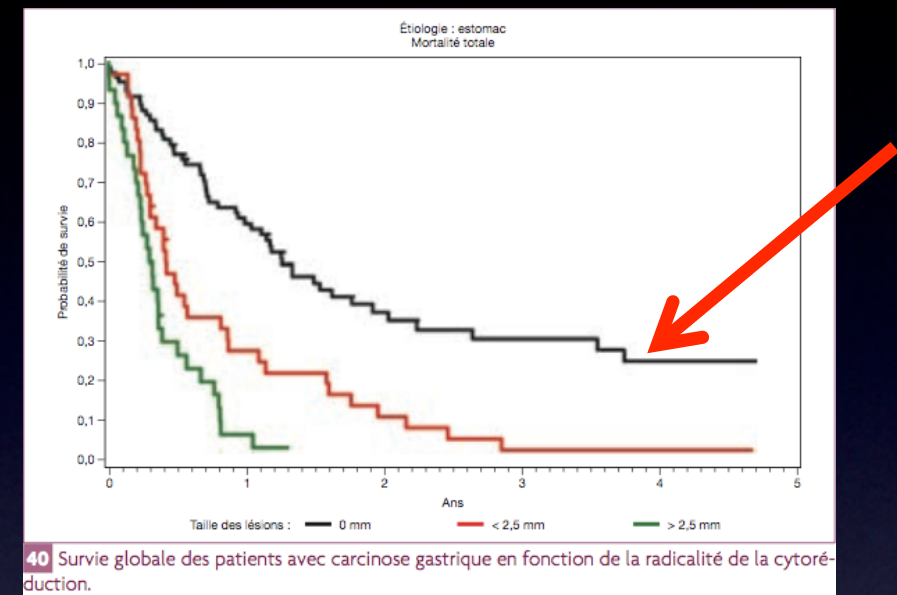
Table 2 Complete Pathological Response Rates to Platinum-Based Chemotherapy as Documented at Second-Look Surgery in Patients with Microscopic, Gross-Optimal, and Suboptimal Residual Disease

R Bristow et coll. 2011

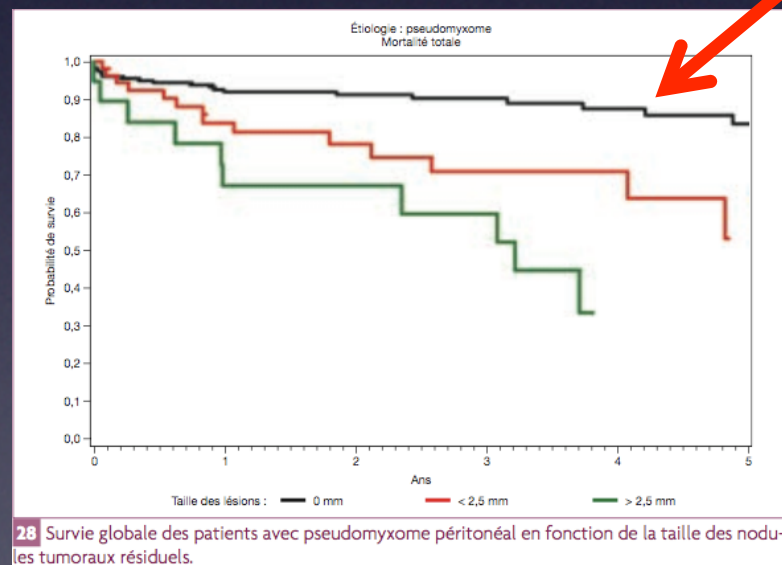
Principe de cancérologie générale ...



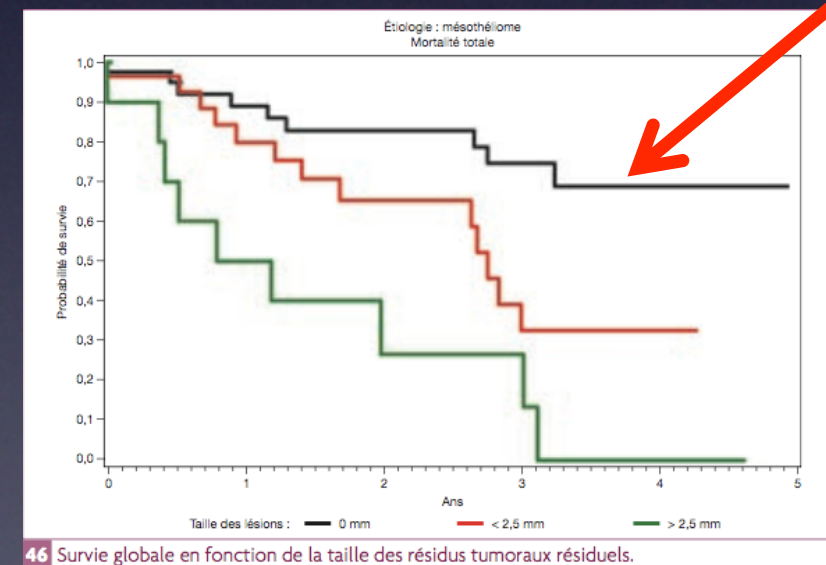
Colorectal Cancer



Gastric Cancer



Pseudomyxoma peritonei



Mesothelioma

Glehen O. French Surgery Association. Cancer 2010 – 1200 patients

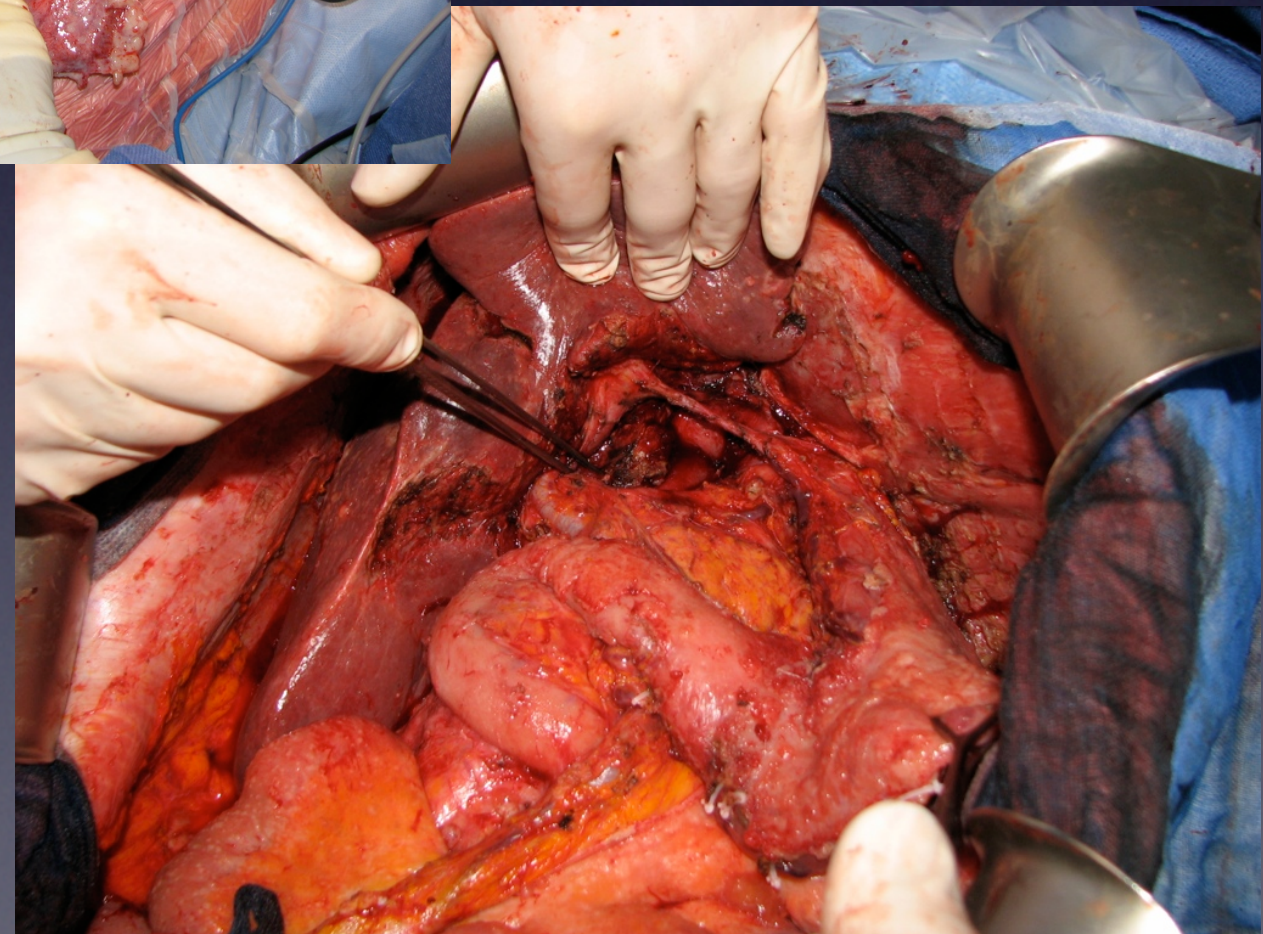
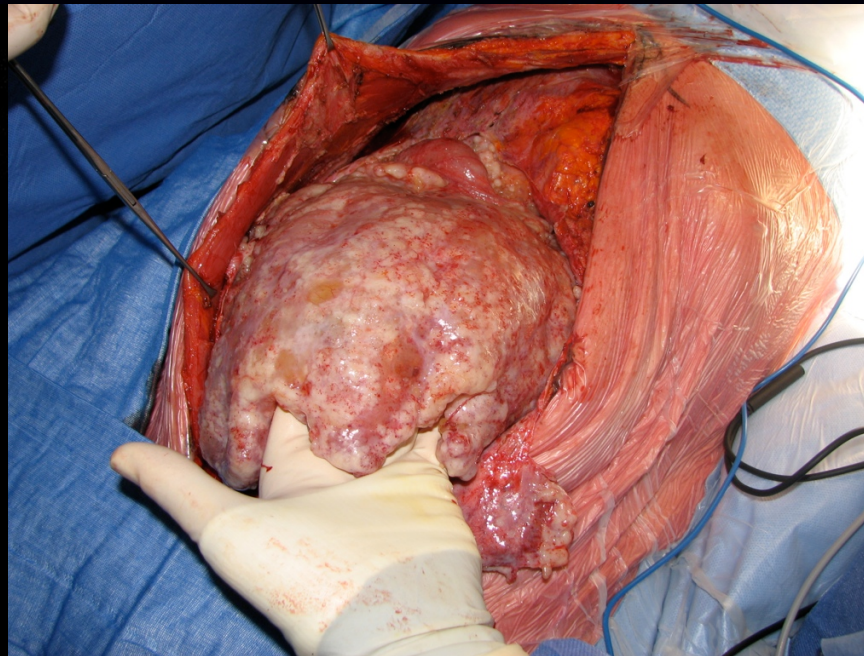
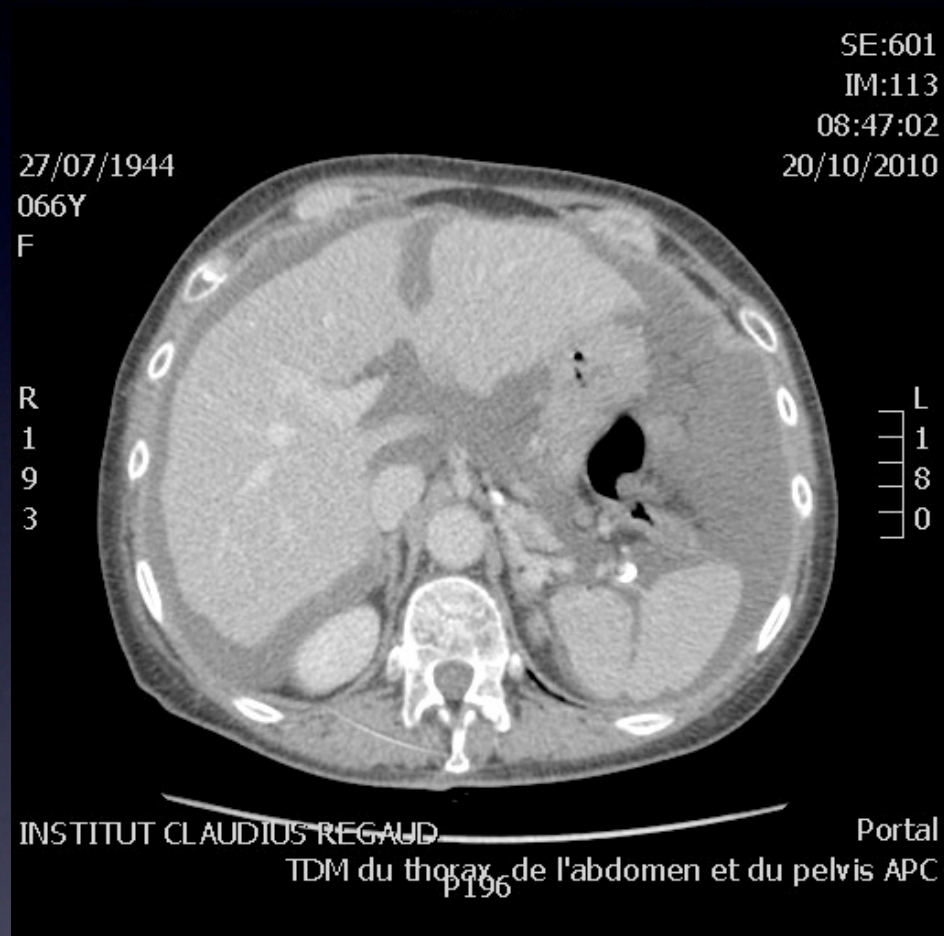
Peut-on prévoir la résection complète?

- Oublier la laparotomie exploratrice
- Oublier la laparotomie avec résidu
- CA 125
- TDM ... PET TDM
- Laparoscopie



Evaluation de la résécabilité au TDM

Expérience du pseudomyxome péritonéal



Evaluation de la résécabilité en laparoscopie

- Evaluation exacte de l'extension
- Score (Lap PCI, Fagotti)
- Anapath (Maladie péritonéale rare +++)
- Si CT néoadjuvante: début rapide
- Mais
 - Doit être faite par le chir qui fera la cytoréduction
 - Trocards sur ligne médiane (Port site M)

Index parameters	Fagotti score
Omental cake	2
Peritoneal carcinosis	2
Diaphragmatic carcinosis	2
Mesenteric retraction	2
Bowel infiltration	2
Stomach infiltration	2
Liver metastases	2



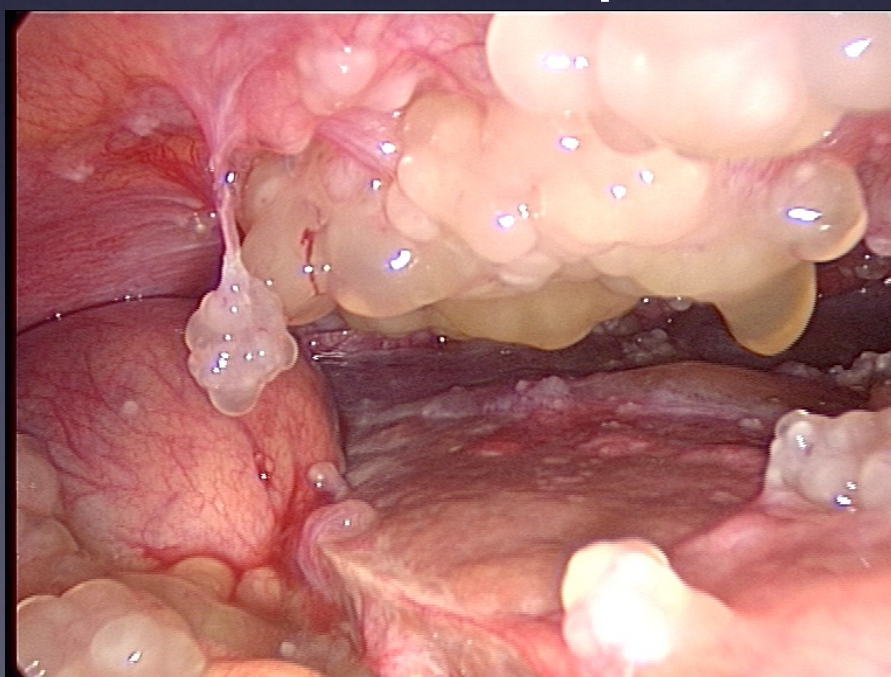
Aspect laparoscopique Maladie Rare



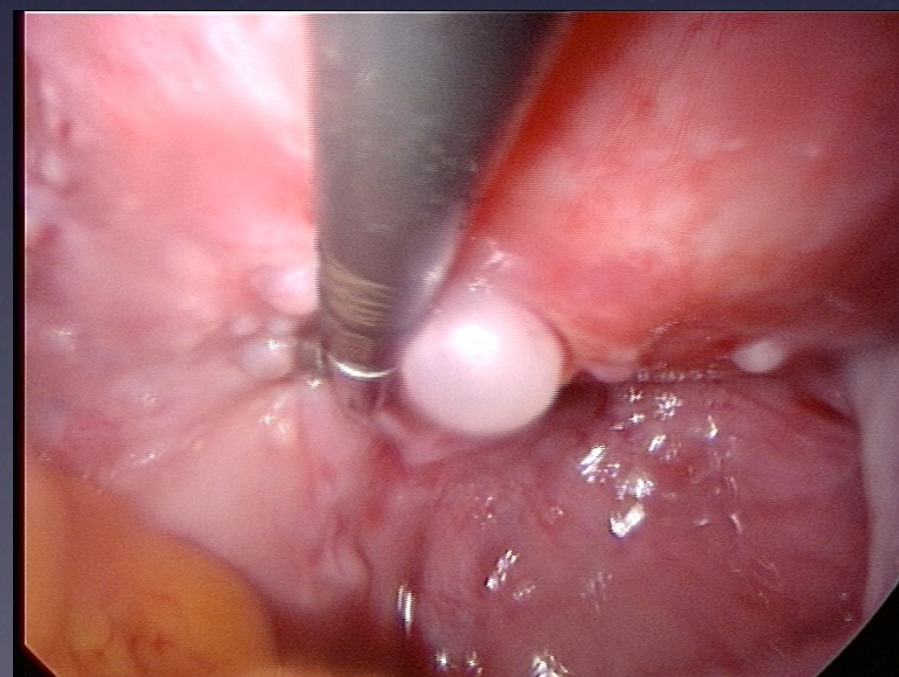
Mesothéliome épithélial



Mesothéliome Sarcomatoïde

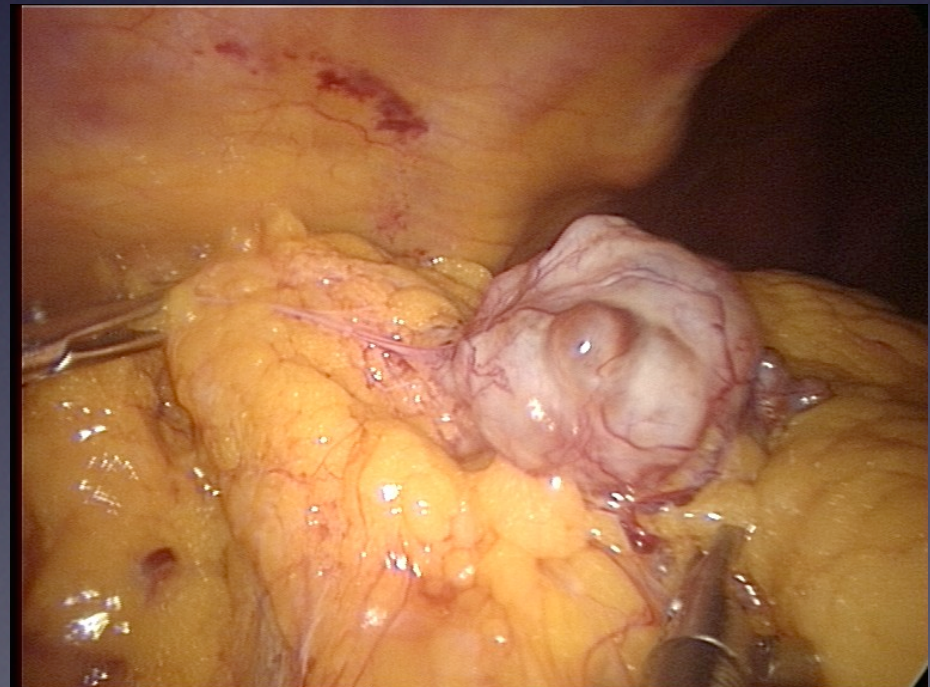
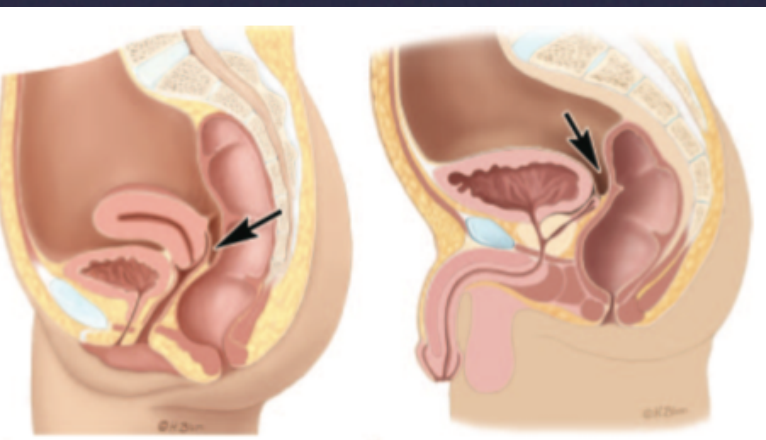
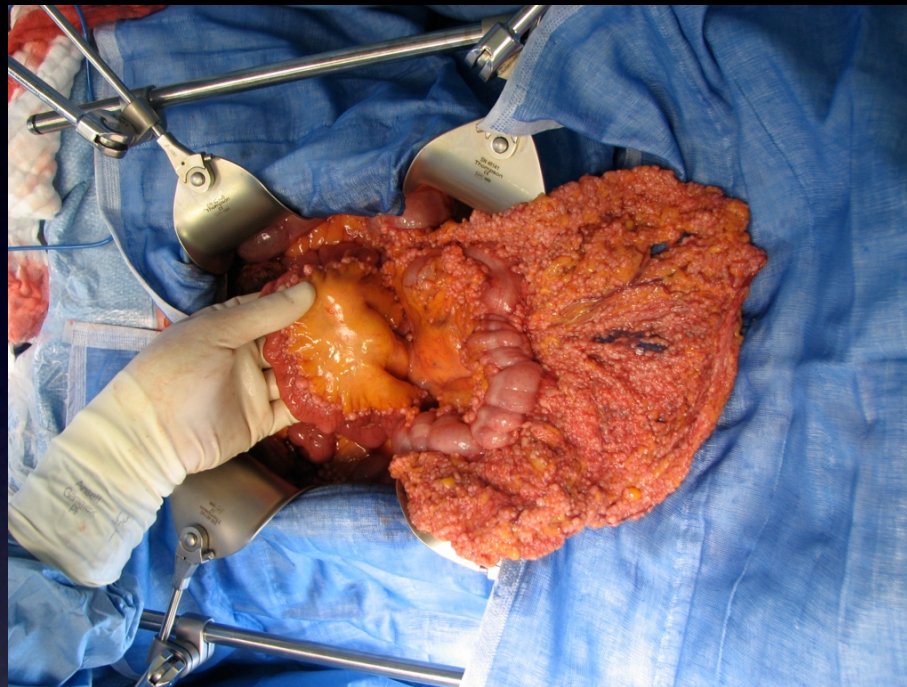
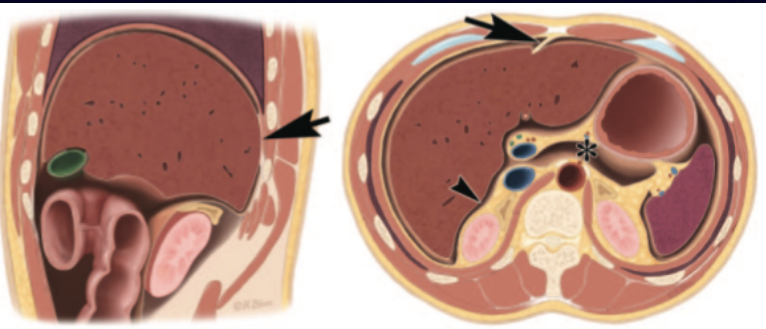


Pseudomyxome péritonéal

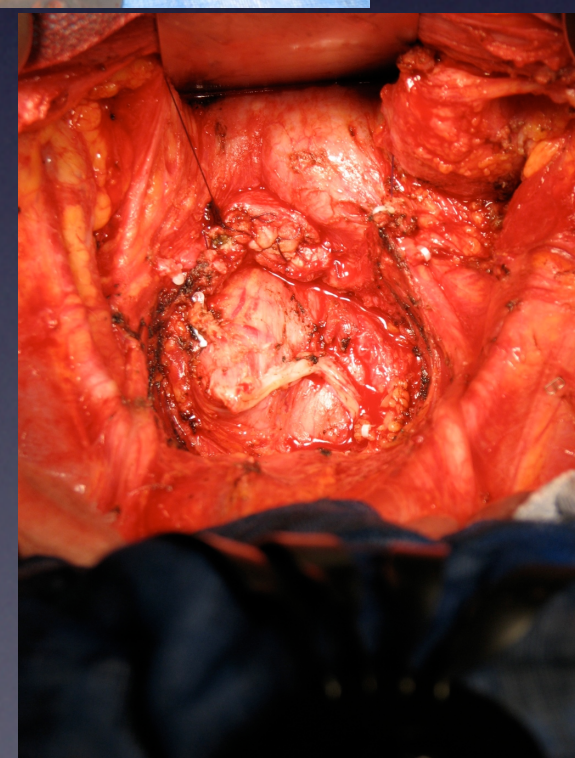
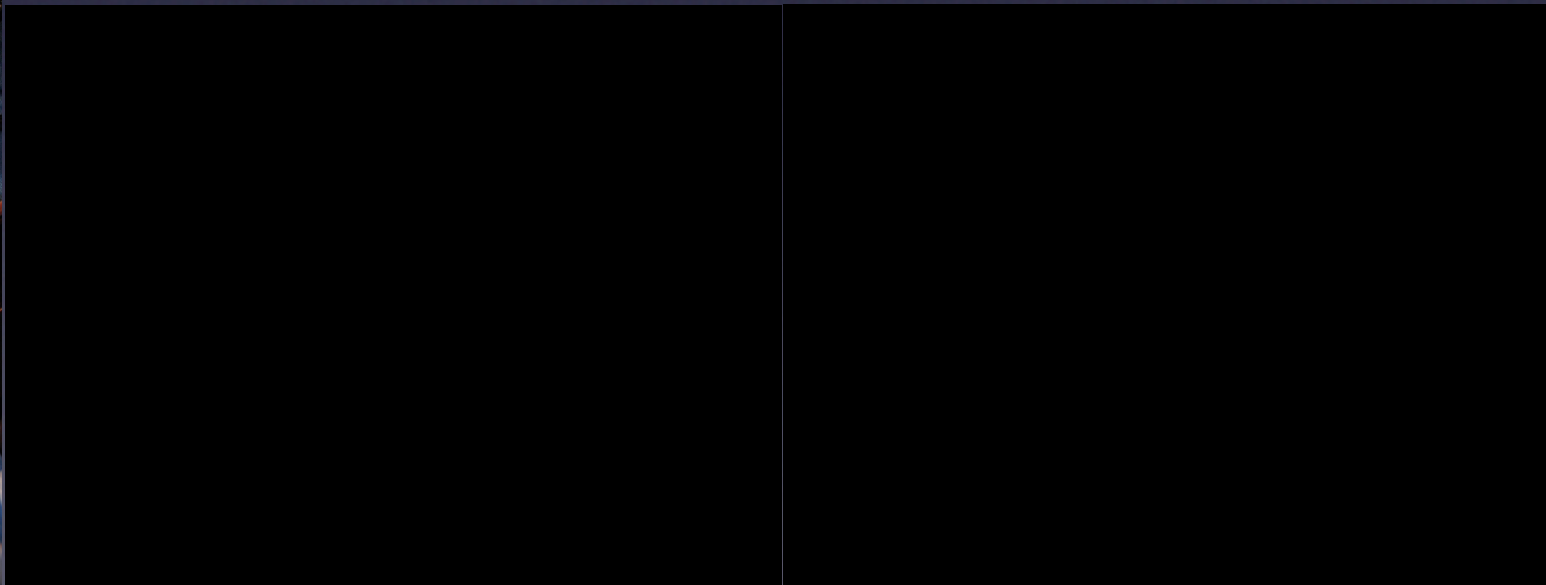
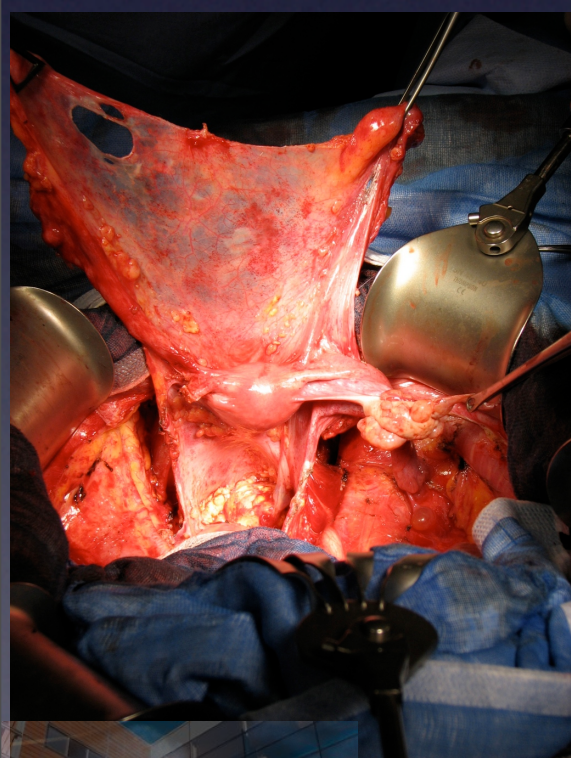
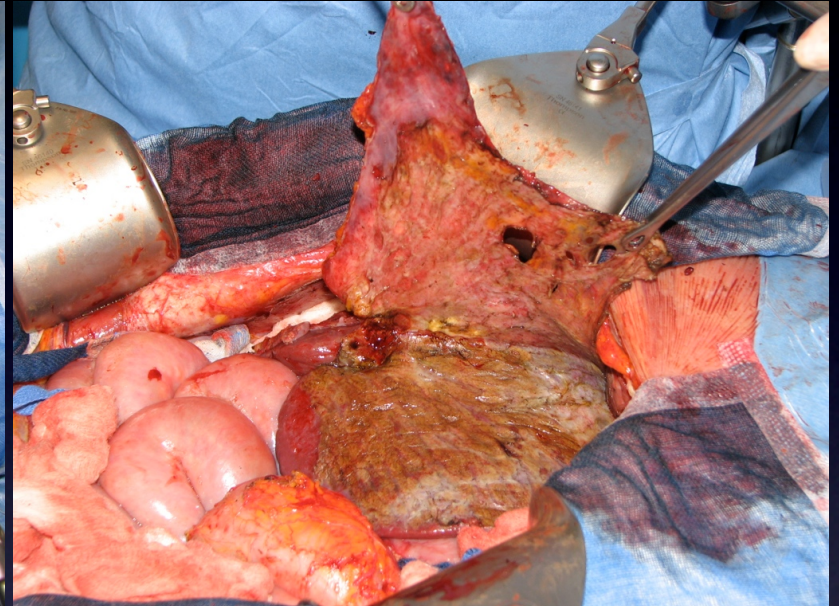
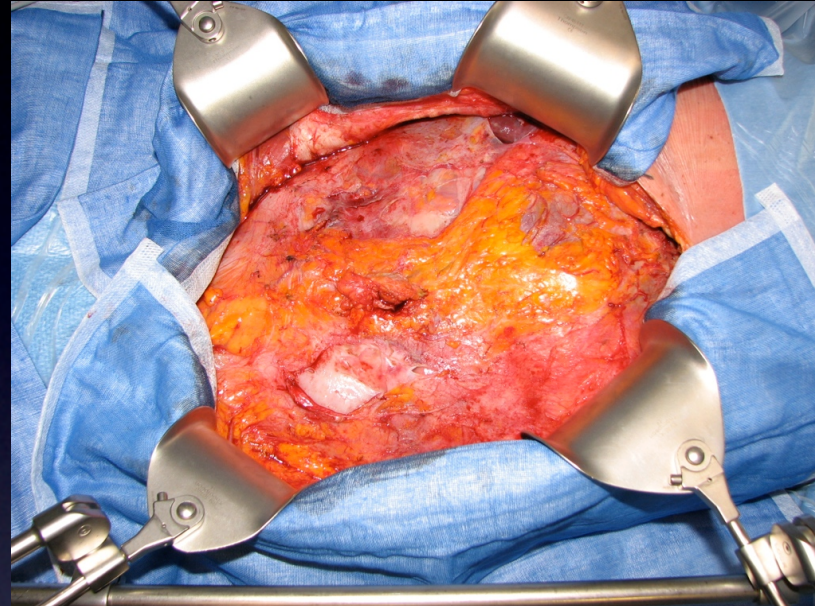
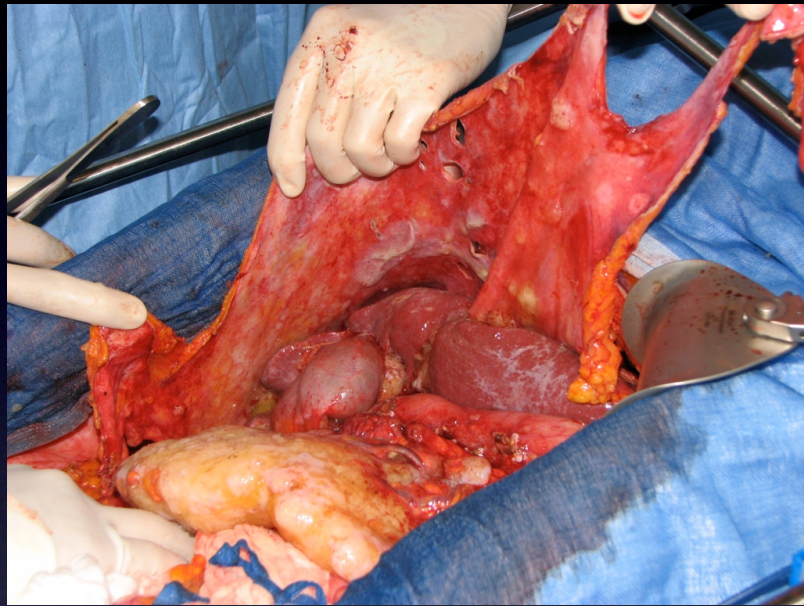


Endosalpingiose... bénin

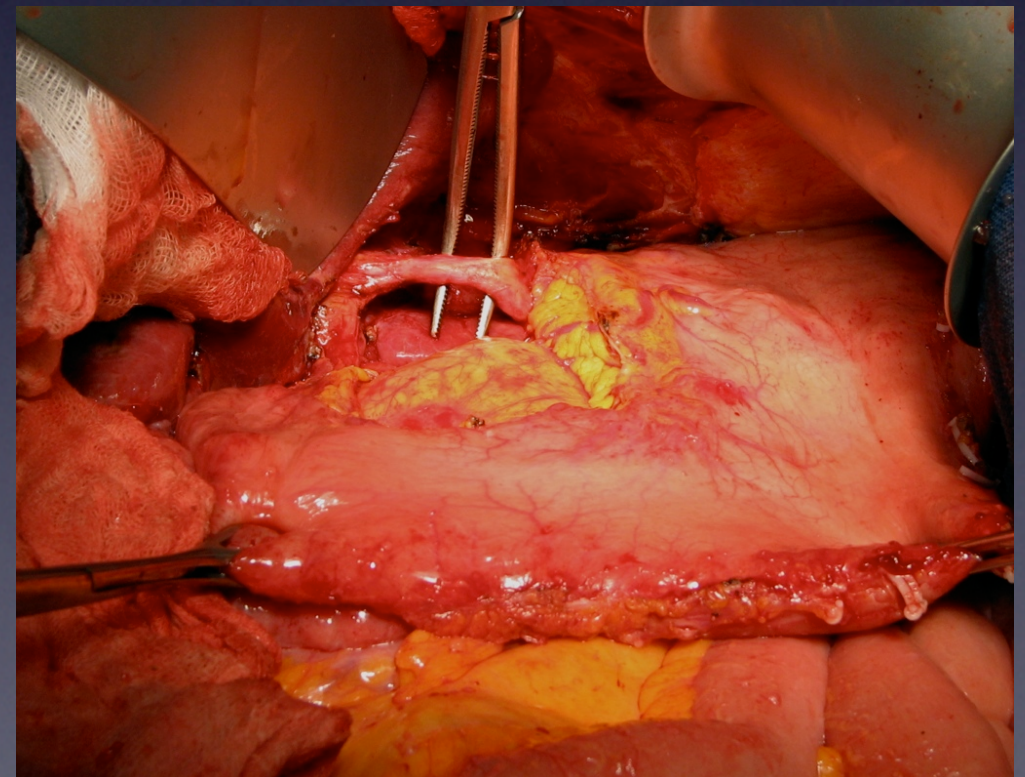
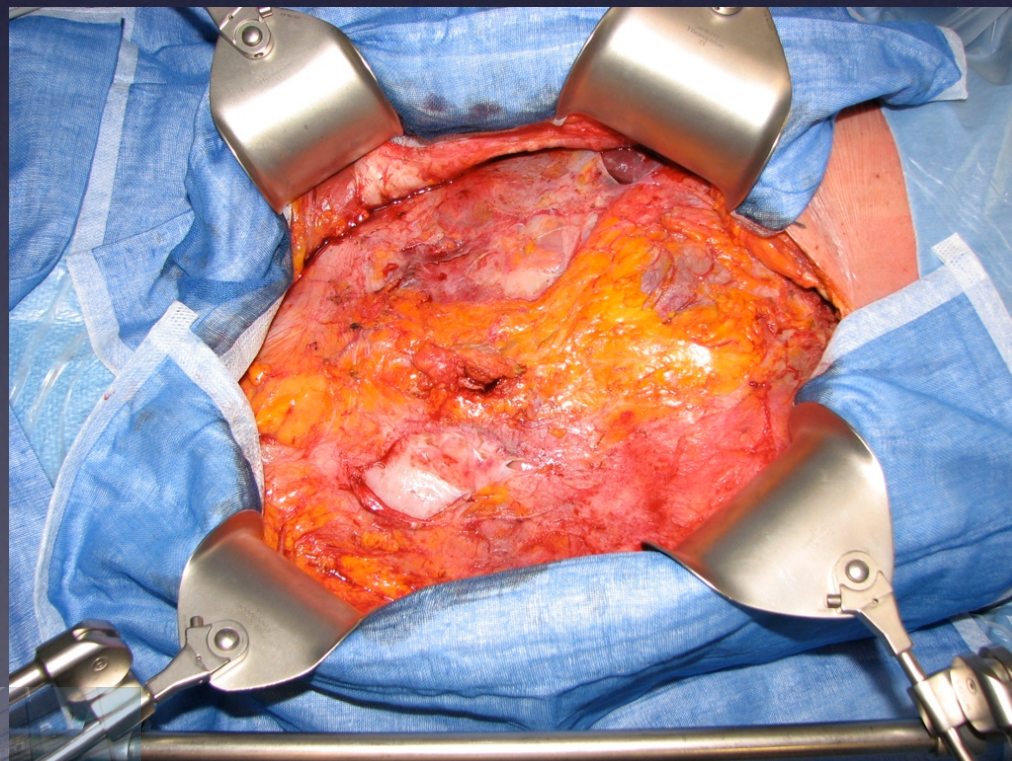
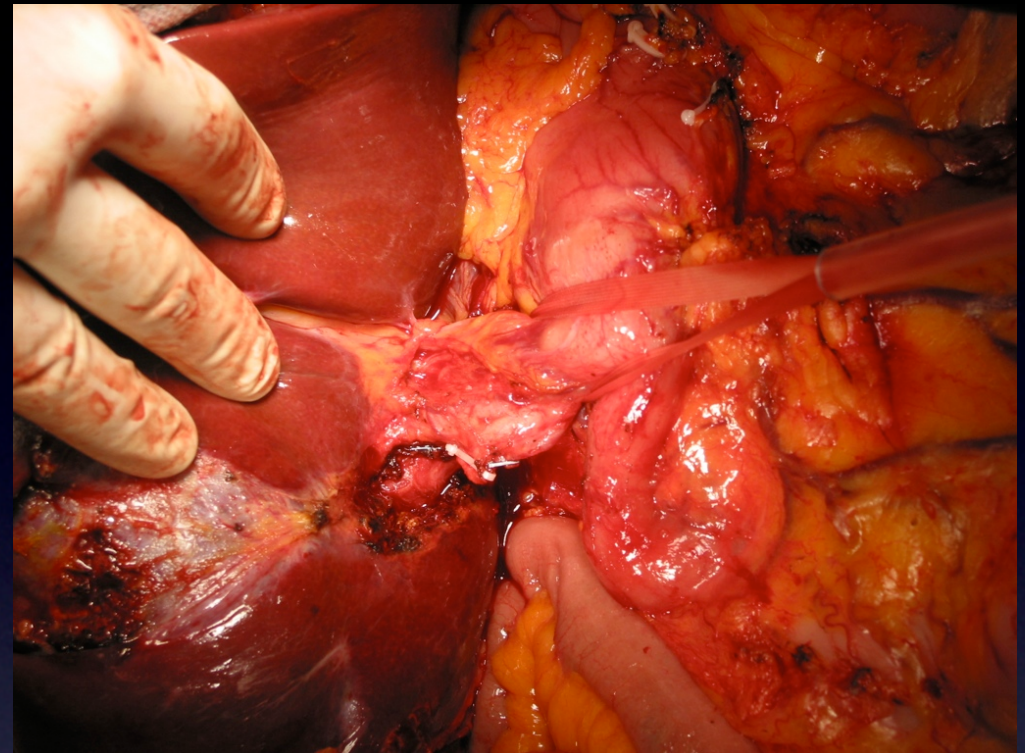
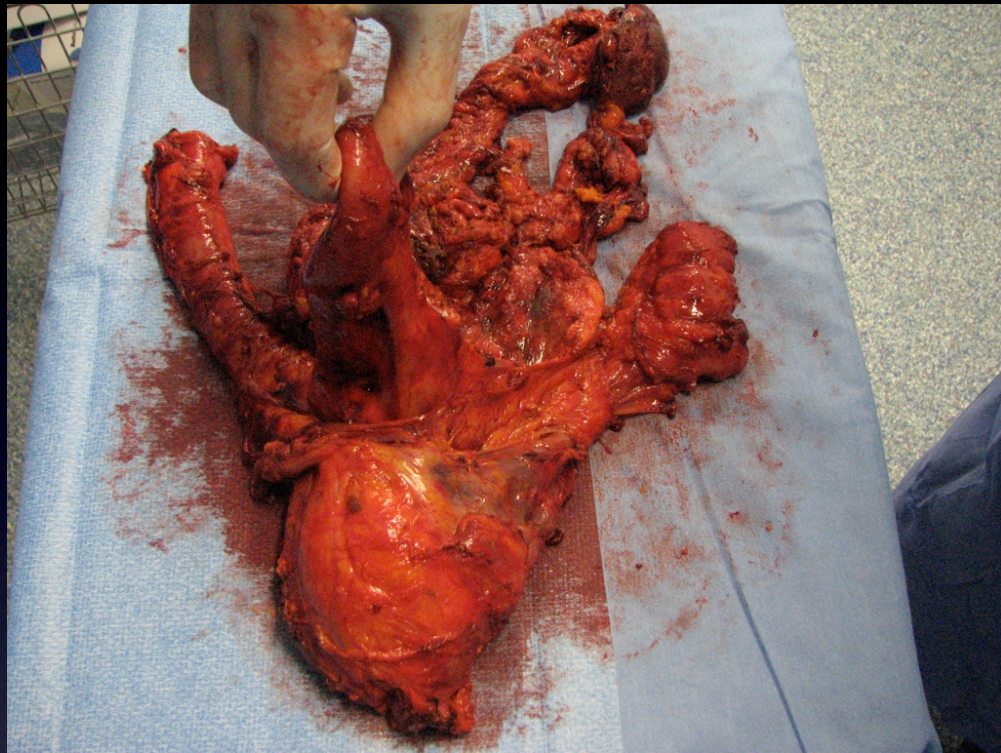
Aspect technique ... les limites



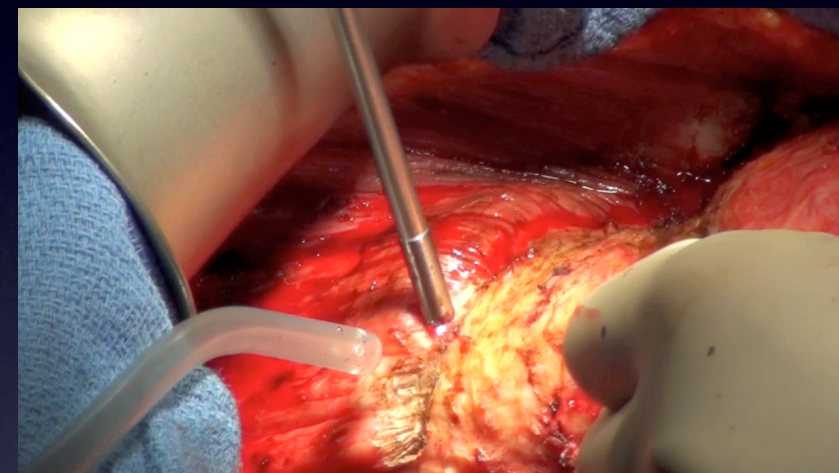
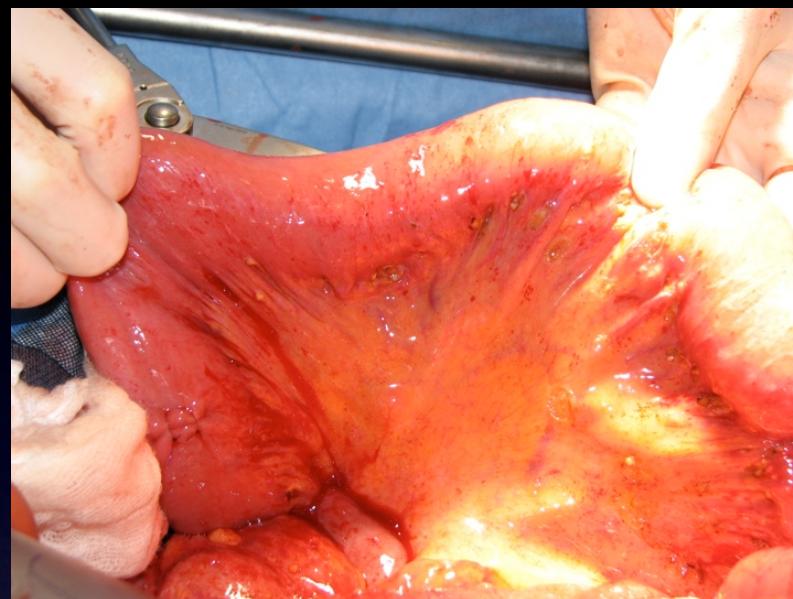
Aspect technique ... les limites



Aspect technique ... les limites



Aspect technique ... les limites

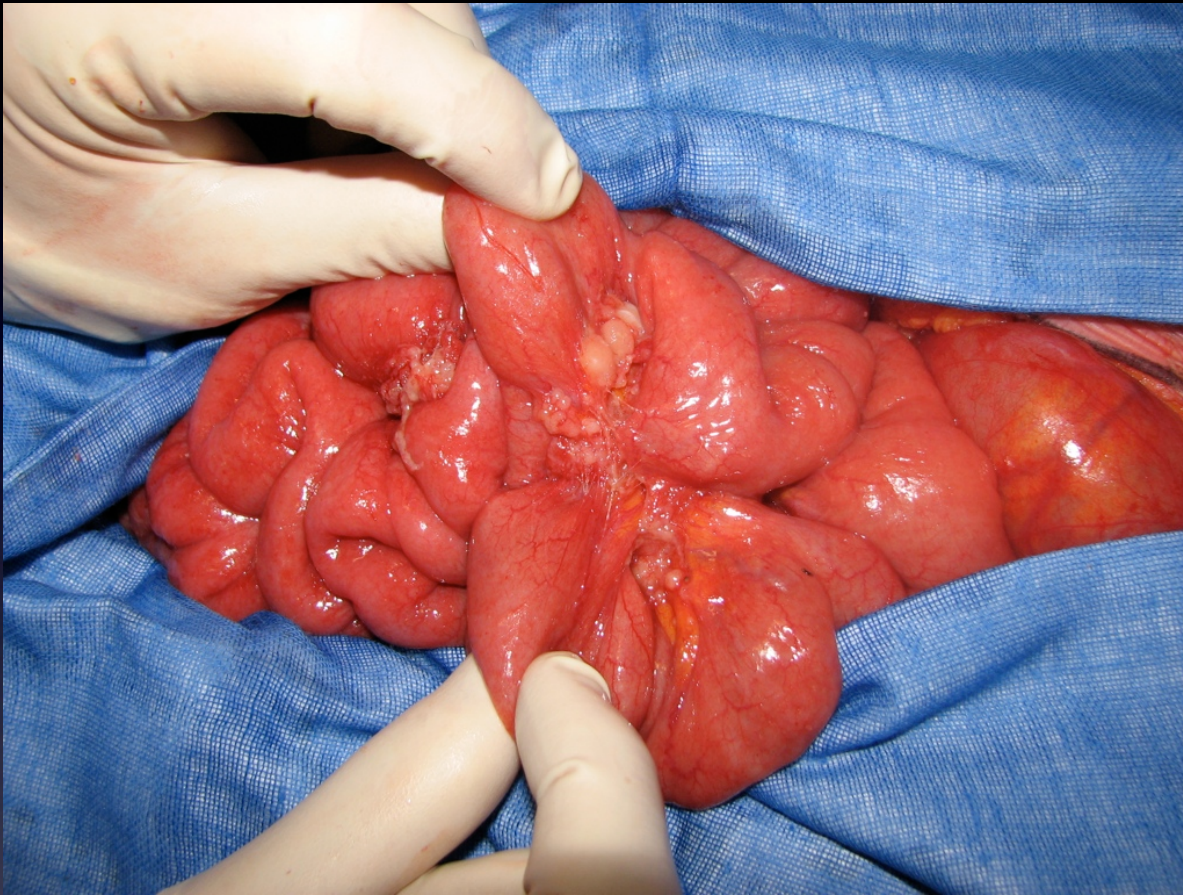


Electrovaporisation

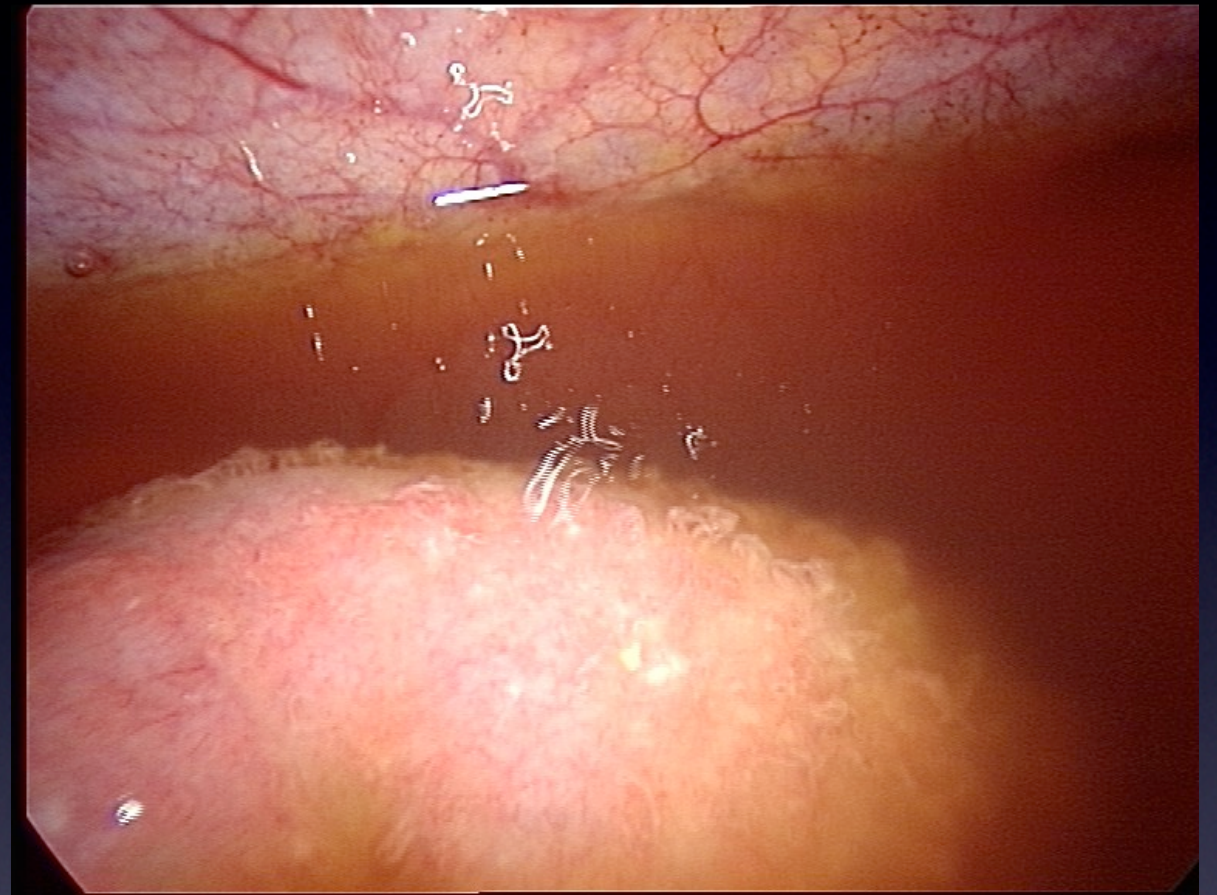
Argon

Plasma

Aspect technique ... les limites



Envahissement massif mésentère



Miliaire surface grêle

Pb: Accumulation de gestes à forte morbidité

Ce qu'il faut refuser

- Mutilation sphinctérienne
- Stomie définitive
- Sacrifice vésical
- Grêle court
- Gastrectomie totale, colectomie totale

Pb: Accumulation de gestes à forte morbidité



Mettre en balance ...

La patiente et sa
tumeur:

PFS

Ascite et dénutrition
Co-morbidité



Agressivité de la
chirurgie:
Association des
gestes nécessaires
Cytoréduction
COMPLÈTE
Morbidity attendue



Eventuelle CT néoadjuvante



Chir 1ère vs CT néoadj

La littérature:

Une “métaanalyse” Bristow 2006

Deux essais randomisés phase III

Rose 2004

Vergote 2010

La vraie vie en France

Luyckx M et al. Int J Gynecol Cancer 2012



Essai phase III Rose

424 patientes

K annexiels, chir initiale incomplète

3 cycles CT Platine taxol

Randomisation

- Chir 2nde + 3 Plat Taxol (N=216)
- vs 3 Plat Taxol (N=208)

Résultats

Pas réelle chir d'intervalle...

Pas de différence de survie

Rose PG et al. N Engl J Med 2004;351(24):2489-97



Essai phase III EORTC Vergote

632 patientes

K annexiels IIIc IV - Sept 1998- Dec 2006

Randomisation

- Chir + CT
- vs 3 CT Néoadj - Chir- CT

Résultats

CT Néoadjuvante n'est pas inf à Chi initiale + CT...

Moins complications, plus cytoréduction complète (gpe CT néoadj)

Vergote I et al. N Engl J Med 2010;363(10):943-953

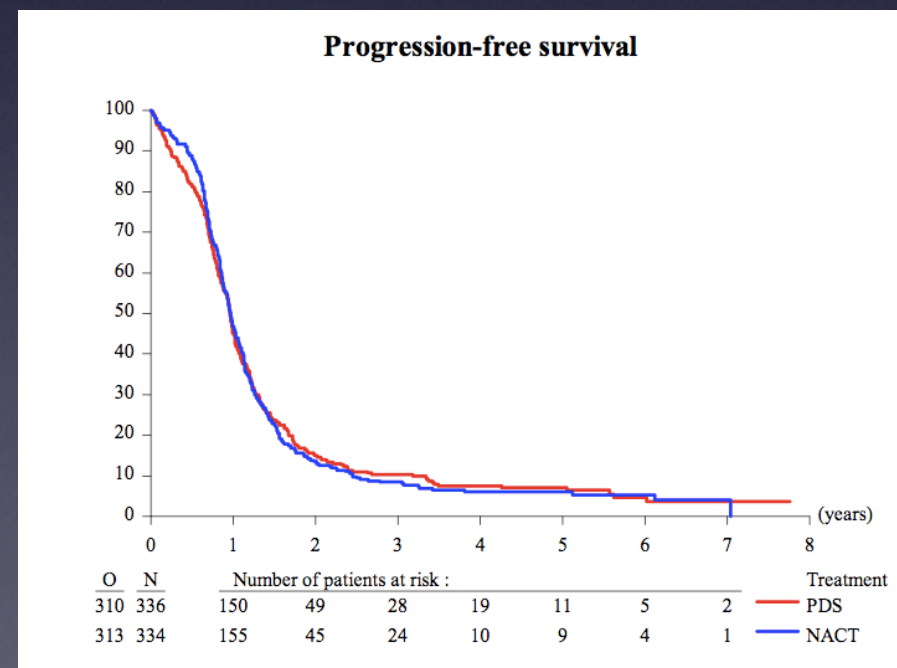


Essai phase III EORTC Vergote... mais

Faible taux de cytoréduction complète

Characteristics	Primary Debulking (N = 310)	Neoadjuvant Chemotherapy (N = 322)
No residual disease per country – no. (%)&		
Belgium	39 (62.9)	69 (87.3)
The Netherlands	2 (3.9)	18 (27.7)
Norway	3 (8.1)	22 (50.0)
Italy	1 (6.3)	7 (38.9)
Spain	3 (10.0)	10 (41.7)
United Kingdom	5 (10.2)	18 (42.9)
Canada	4 (11.1)	17 (40.5)

PFS - Global



Vergote I et al. N Engl J Med 2010;363(10):943-953 Supplementary Appendix

Essai phase III EORTC Vergote... mais

Mais avec une cytoréduction complète - OS

Overall survival

Treatment arm and largest residual tumor	Patients (N)	Observed Events (O)	Hazard Ratio (90% CI)	P-Value (Wald Test)	Median (90% CI) (Months)	% at 5 Year(s) (90% CI)
PDS - No residual	62	42	1.00	0.0002 (df=5)	44.98 (34.30, 53.59)	31.31 (20.77, 42.40)
PDS- 1 – 10 mm	74	52	1.37 (0.97, 1.93)	0.1309 (df=1)	32.26 (26.91, 37.39)	23.47 (14.63, 33.54)
PDS - > 10 mm	169	136	1.87 (1.39, 2.50)	0.0004 (df=1)	25.66 (21.62, 28.55)	14.82 (10.06, 20.45)
NACT- No residual	152	100	1.11 (0.82, 1.51)	0.5616 (df=1)	38.18 (32.69, 43.96)	27.50 (20.51, 34.92)
NACT- 1 – 10 mm	87	67	1.73 (1.25, 2.40)	0.0054 (df=1)	27.01 (24.28, 31.74)	17.52 (10.33, 26.27)
NACT- > 10 mm	53	41	1.71 (1.19, 2.46)	0.0144 (df=1)	25.49 (22.80, 32.16)	19.91 (10.24, 31.88)

PDS: Primary debulking surgery; NACT: Neoadjuvant chemotherapy; CI: Confidence intervals.

Vergote I et al. N Engl J Med 2010;363(10):943-953 [Supplementary Appendix](#)

Essai phase III EORTC Vergote... mais

Mais avec une cytoréduction complète - OS

Overall survival

Treatment arm and largest residual tumor	Patients (N)	Observed Events (O)	Hazard Ratio (90% CI)	P-Value (Wald Test)	Median (90% CI) (months)	% at 5 Year(s) (90% CI)
PDS - No residual	62	42	1.00	0.0002 (df=1)	44.98 (34.30, 53.59)	31.31 (20.77, 42.40)
PDS- 1 – 10 mm	74	52	1.37 (0.97, 1.93)	0.1309 (df=1)	32.26 (26.91, 37.39)	23.47 (14.63, 33.54)
PDS - > 10 mm	169	136	1.87 (1.39, 2.50)	0.0004 (df=1)	25.66 (21.62, 28.55)	14.82 (10.06, 20.45)
NACT- No residual	152	100	1.11 (0.82, 1.51)	0.5616 (df=1)	38.18 (32.69, 43.96)	27.50 (20.51, 34.92)
NACT- 1 – 10 mm	87	67	1.73 (1.25, 2.40)	0.0054 (df=1)	27.01 (24.28, 31.74)	17.52 (10.33, 26.27)
NACT- > 10 mm	53	41	1.71 (1.19, 2.46)	0.0144 (df=1)	25.49 (22.80, 32.16)	19.91 (10.24, 31.88)

PDS: Primary debulking surgery; NACT: Neoadjuvant chemotherapy; CI: Confidence intervals.

Vergote I et al. N Engl J Med 2010;363(10):943-953 [Supplementary Appendix](#)

Essai phase III EORTC Vergote... mais

Mais avec une cytoréduction complète - OS

Overall survival

Treatment arm and largest residual tumor	Patients (N)	Observed Events (O)	Hazard Ratio (90% CI)	P-Value (Wald Test)	Median (90% CI) (months)	% at 5 Year(s) (90% CI)
PDS - No residual	62	42	1.00	0.0002 (df=1)	44.98 (34.30, 53.59)	31.31 (20.77, 42.40)
PDS- 1 – 10 mm	74	52	1.37 (0.97, 1.93)	0.1309 (df=1)	32.26 (26.91, 37.39)	23.47 (14.63, 33.54)
PDS - > 10 mm	169	136	1.87 (1.39, 2.50)	0.0004 (df=1)	25.66 (21.62, 28.55)	14.82 (10.06, 20.45)
NACT- No residual	152	100	1.11 (0.82, 1.51)	0.5616 (df=1)	38.18 (32.69, 43.96)	27.50 (20.51, 34.92)
NACT- 1 – 10 mm	87	67	1.73 (1.25, 2.40)	0.0054 (df=1)	27.01 (24.28, 31.74)	17.52 (10.33, 26.27)
NACT- > 10 mm	53	41	1.71 (1.19, 2.46)	0.0144 (df=1)	25.49 (22.80, 32.16)	19.91 (10.24, 31.88)

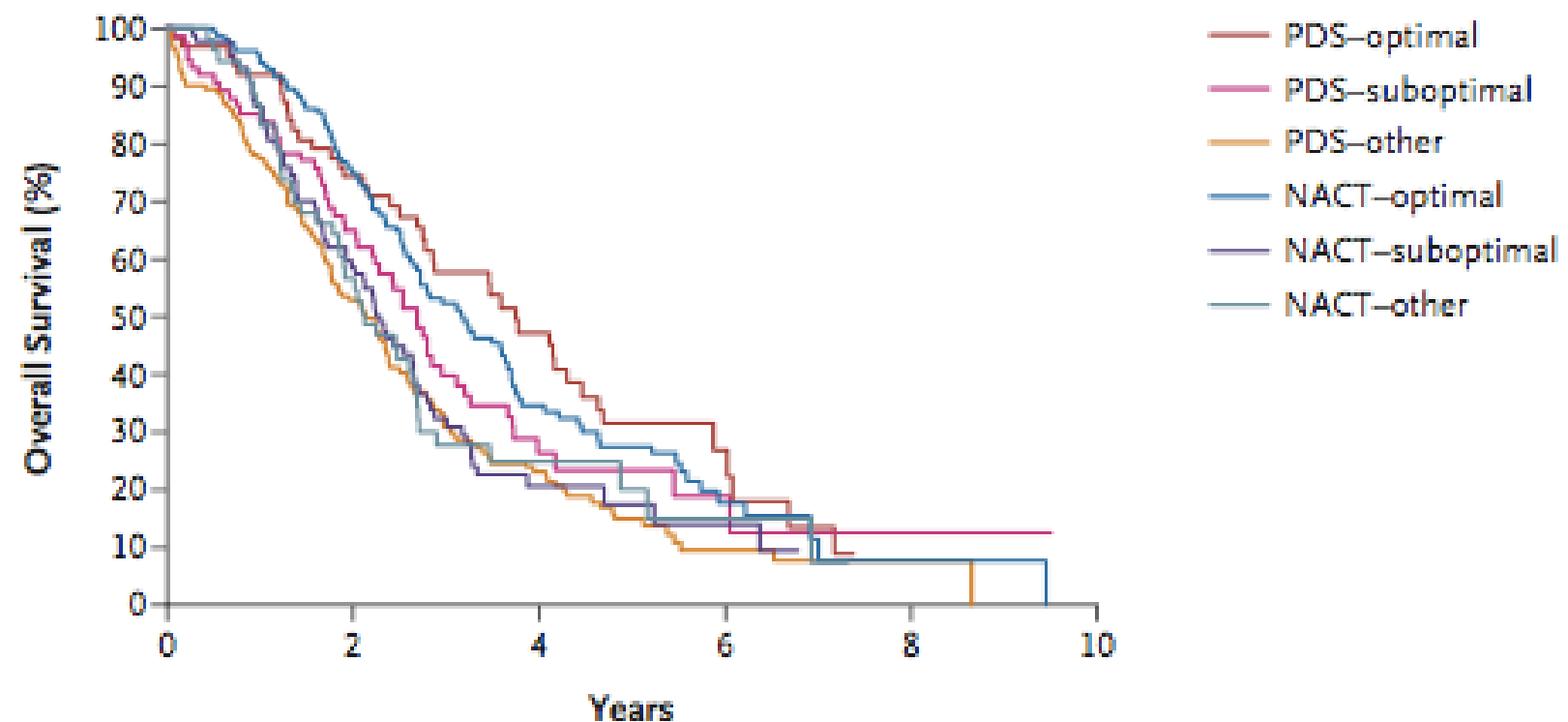
PDS: Primary debulking surgery; NACT: Neoadjuvant chemotherapy; CI: Confidence intervals.

Vergote I et al. N Engl J Med 2010;363(10):943-953 [Supplementary Appendix](#)

Essai phase III EORTC Vergote... mais

Mais avec une cytoréduction complète - OS

B Per-Protocol Analysis



	No. of Events		No. of Patients at Risk				
PDS-Optimal	42	62	46	22	6	0	
PDS-Suboptimal	52	74	46	11	3	1	
PDS-Other	136	169	86	29	5	1	
NACT-Optimal	100	152	110	30	8	2	
NACT-Suboptimal	67	87	49	9	3	0	
NACT-Other	41	53	29	6	2	0	

Vergote I et al. N Engl J Med 2010;363(10):943-953

Depuis

Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree?

Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P.
Gynecol Oncol. 2012 Sep 21. pii: S0090-8258(12)00769-X.

Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges?

Vergote I, Leunen K, Amant F.
Gynecol Oncol. 2012 Jan;124(1):1-2.

Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian cancer.

Vergote I, Tropé CG, Amant F, Ehlen T, Reed NS, Casado A.
J Clin Oncol. 2011 Nov 1;29(31):4076-8.



Etude M. Luyckx

527 patientes

K annexiels IIIc IV - 2003 - 2007

Etude rétrospective (recueil par M Luyckx)

Suivi médian: 47 mois

71% chir complète

Chir première: 36% des cas

8 centres

Institut Claudius Regaud (Toulouse)

Oscar Lambret (Lille)

Institut Gustave Roussy (Paris)

Hôpital Tenon (Paris)

Institut Bergonié (Bordeaux)

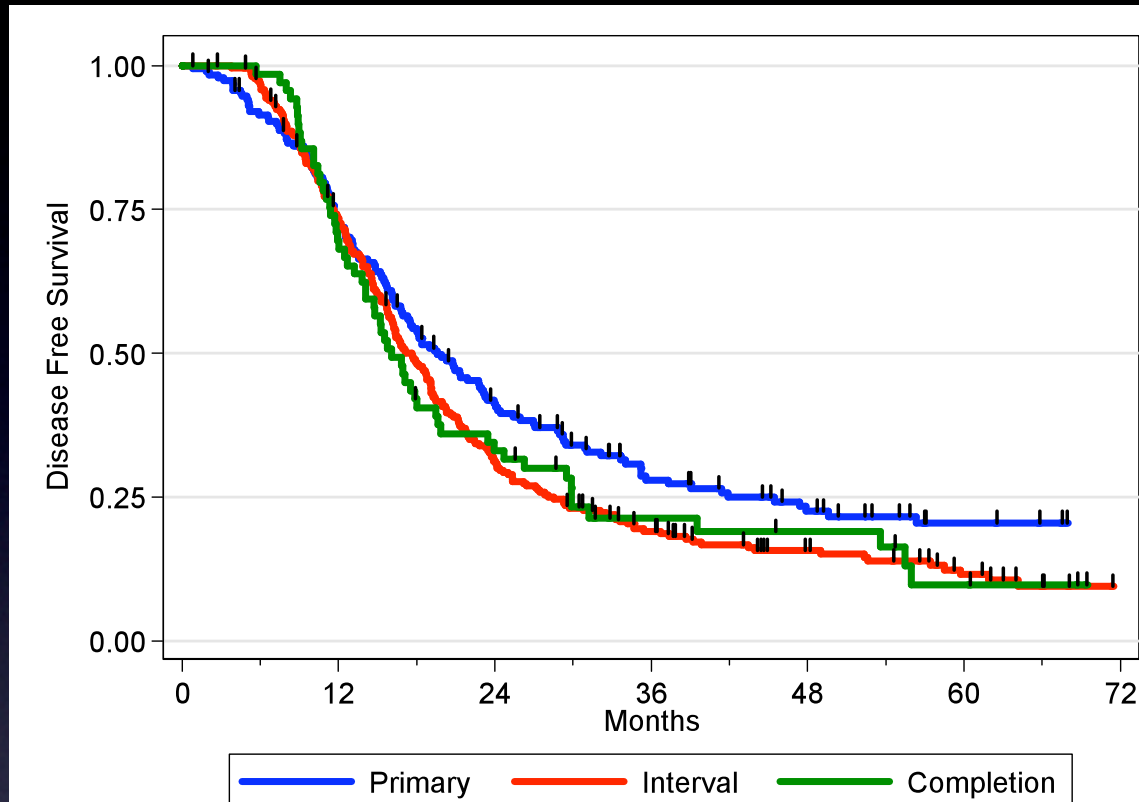
Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand)

Centre René Gaducheau (Nantes)

Hôpital Femme, mère, enfant (Lyon)

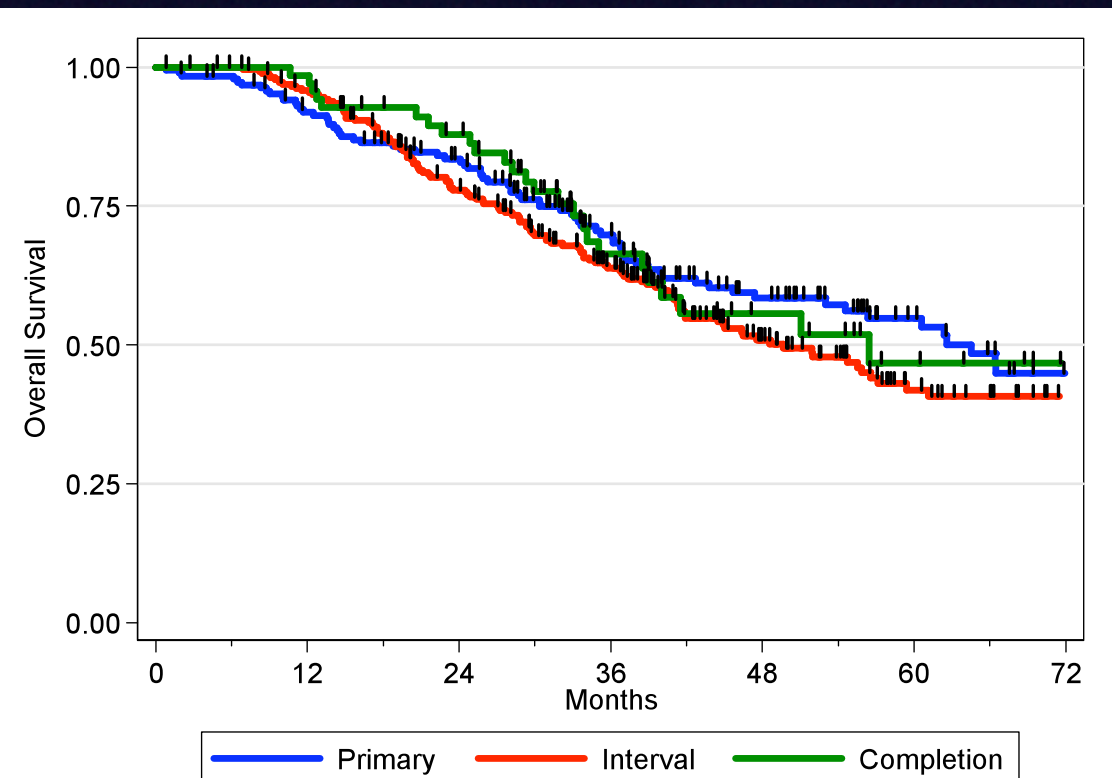


Chirurgie 1ère, après 3 ... ou 6 cycles ?



Réponse 1

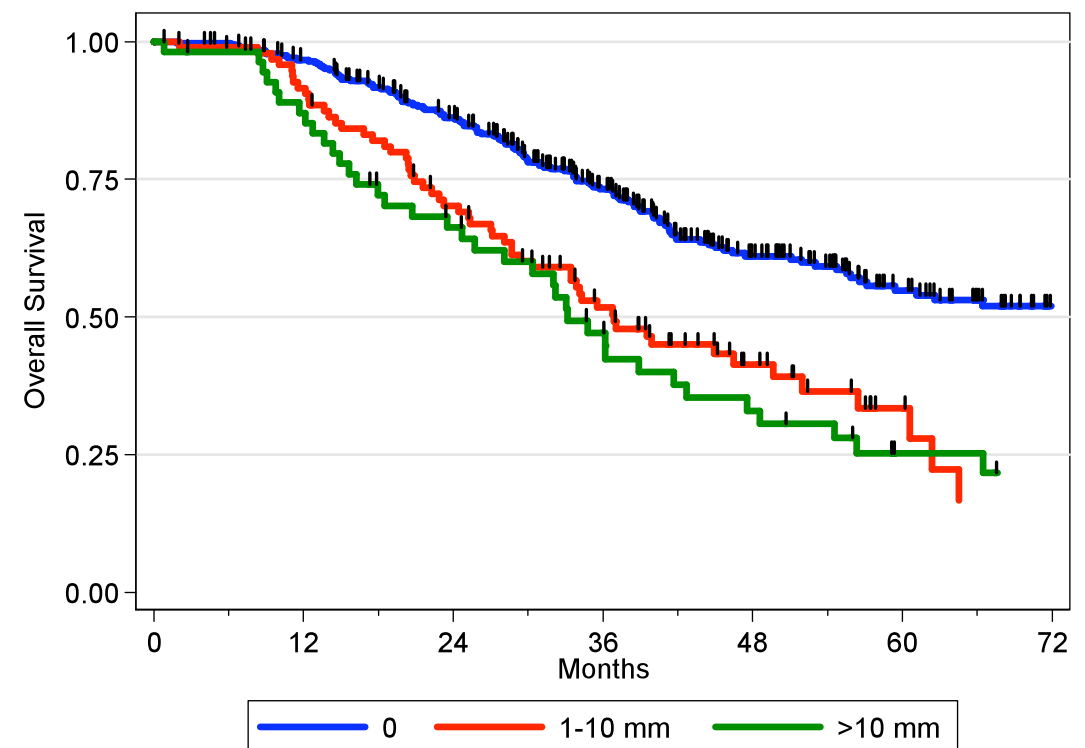
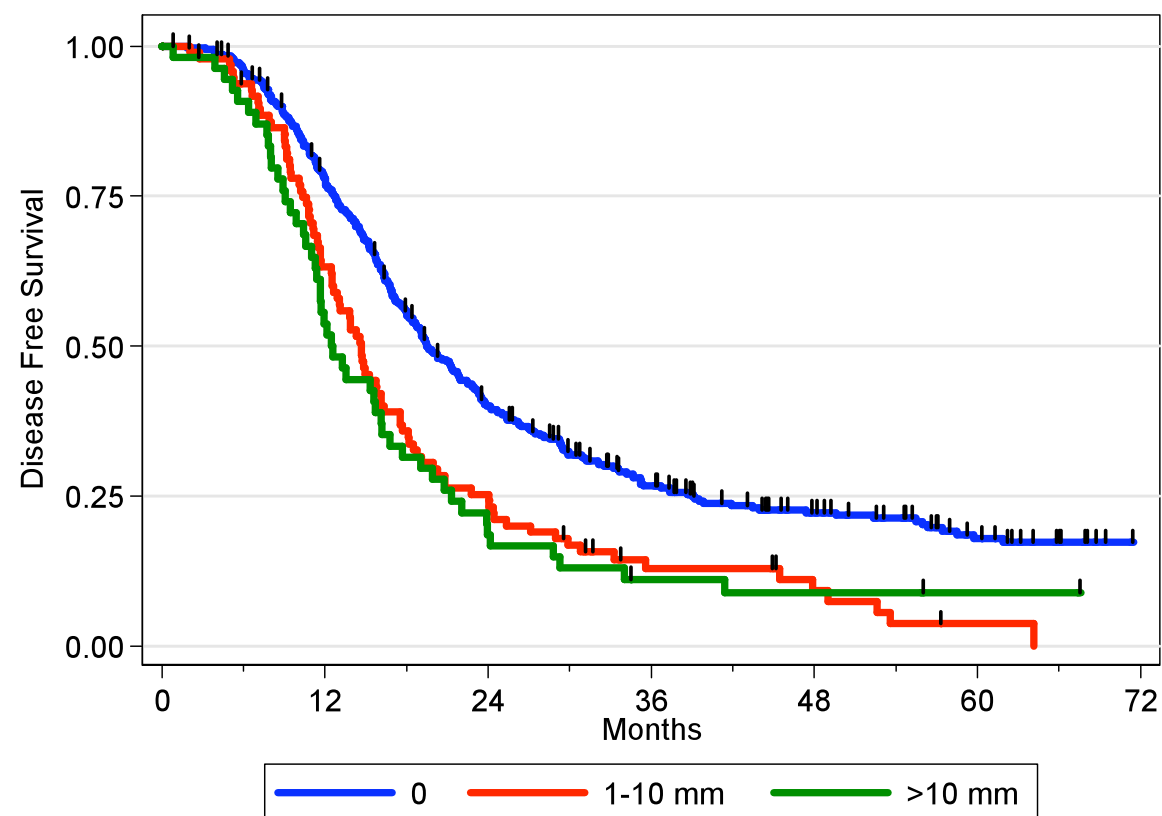
- Si possible d'emblée
- Pas forcément à 3 cycles



Réponse 2

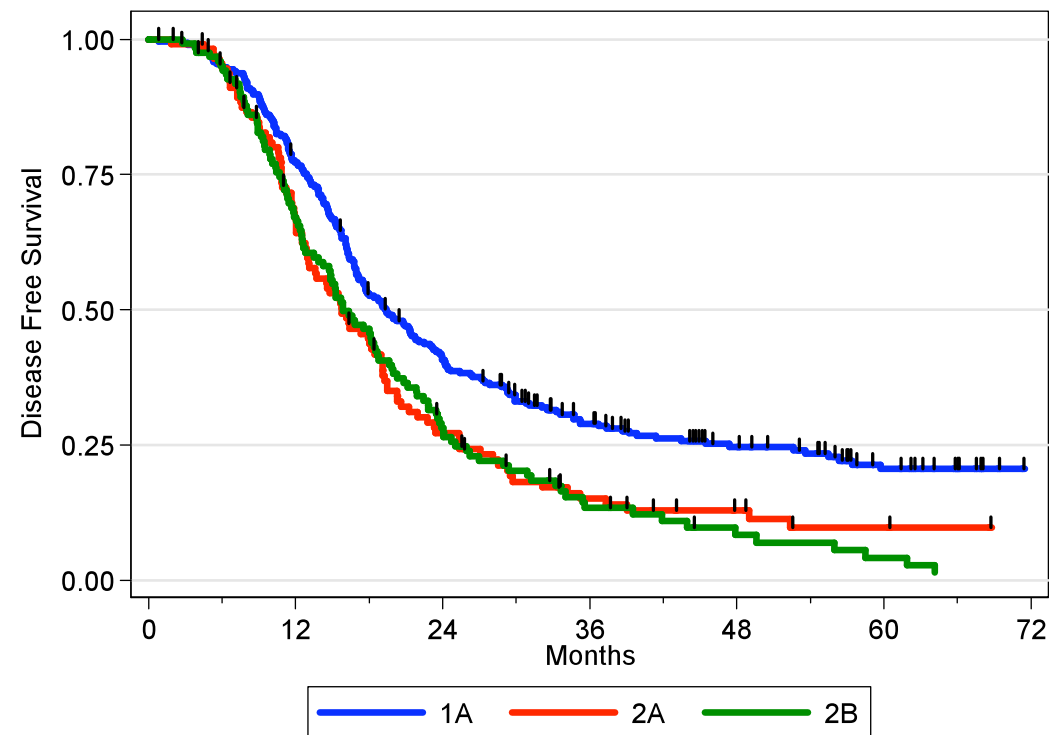
- Si 6 cycles, inconvénient de cures supplémentaires (svt 9) mais bénéfice de CHIPASTIN ?

Chirurgie 1ère, après 3 ... ou 6 cycles ? Comment ?

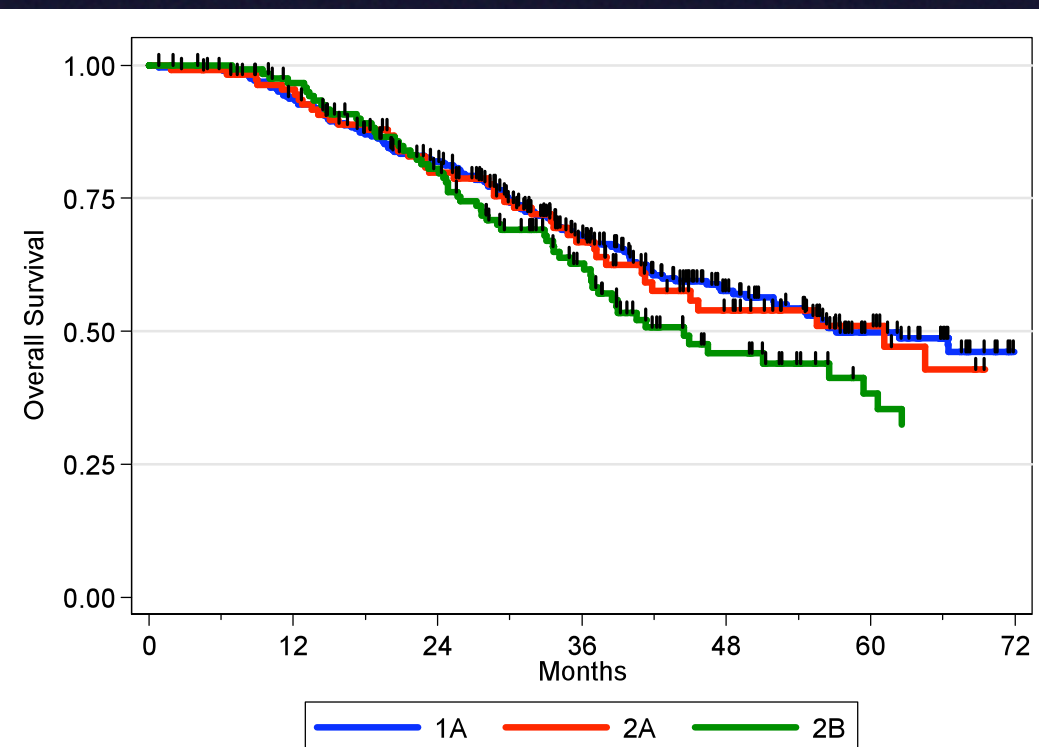


Réponse 1 :
complètement

Chirurgie 1ère, après 3 ... ou 6 cycles ? Comment ?



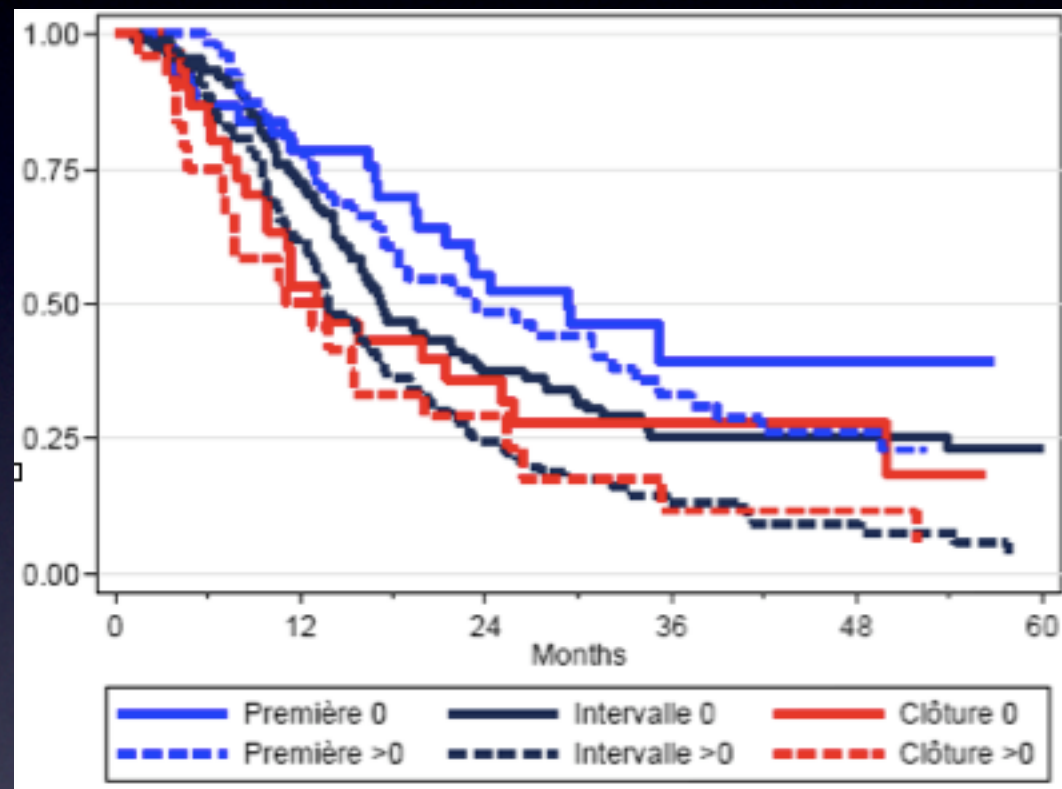
I = standard, incluant résection recto-sigmoïdienne
IIA = chirurgie sus-mésocolique simple
IIB = chirurgie pluriviscérale



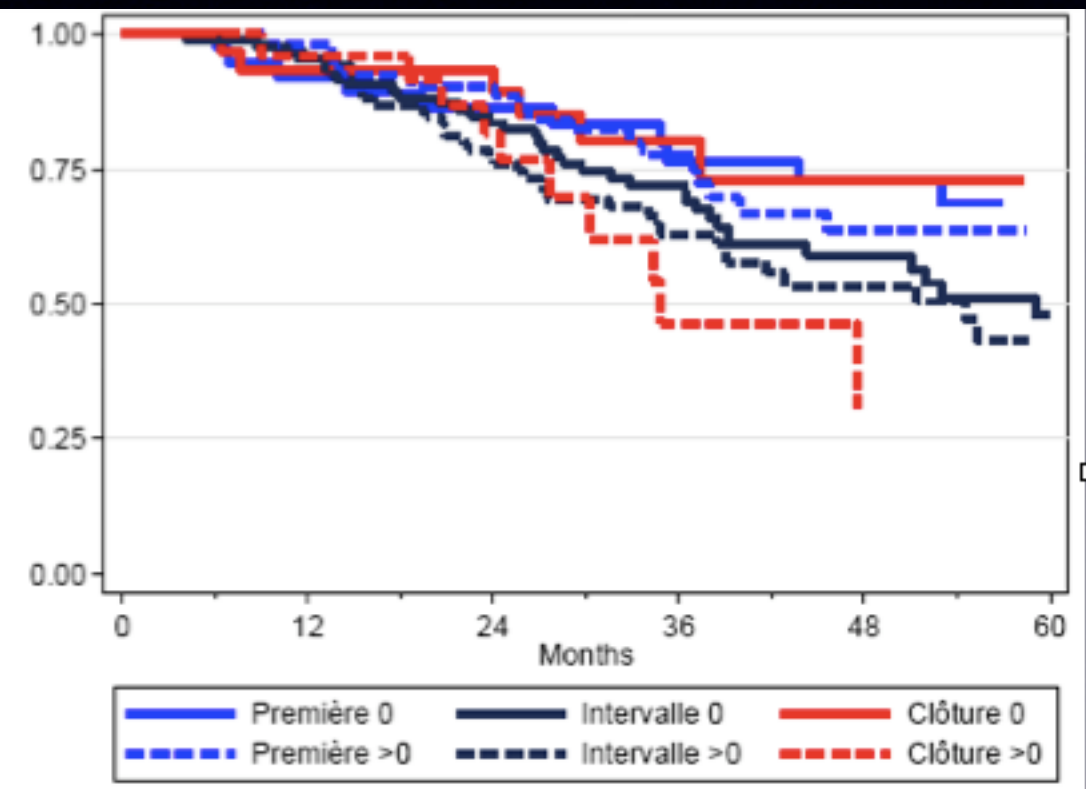
Réponse 2 :
Même au prix d'une chirurgie majeure

Résultats globaux

DFS



OS



Chir 1ère à résidu NUL avec
meilleure DFS



Audit 2010

187 patientes

K annexiels IIIc IV - traités en 2010

Enregistrement PROSPECTIF des complications

82% chir complète (CC0)

7 centres

Institut Claudius Regaud (Toulouse)

Oscar Lambret (Lille)

Institut Gustave Roussy (Paris)

Hôpital Tenon (Paris)

Institut Bergonié (Bordeaux)

Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand)

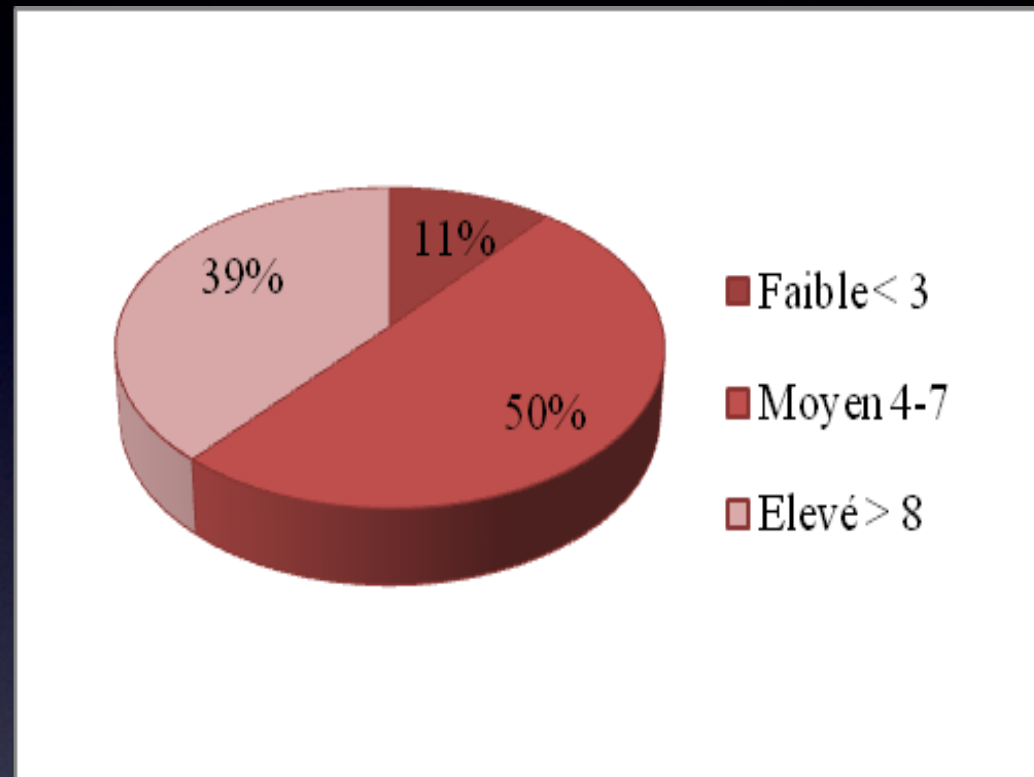
Centre René Gaducheau (Nantes)

Résultats D Querleu. En cours de publication

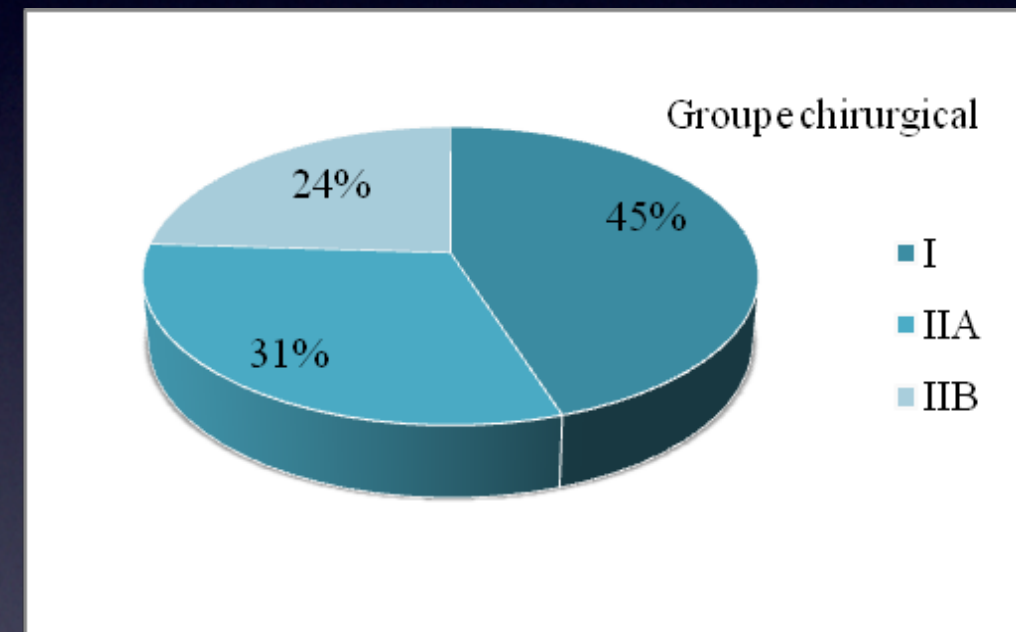


Audit 2010

76,9% de chimiothérapie néo-adjuvante !!!



Score d'Aletti (médiane 7)



Groupe chirurgical

Biais de recrutement ?
55% de carcinose péritonéale sus-mesocolique

Résultats D Querleu. En cours de publication



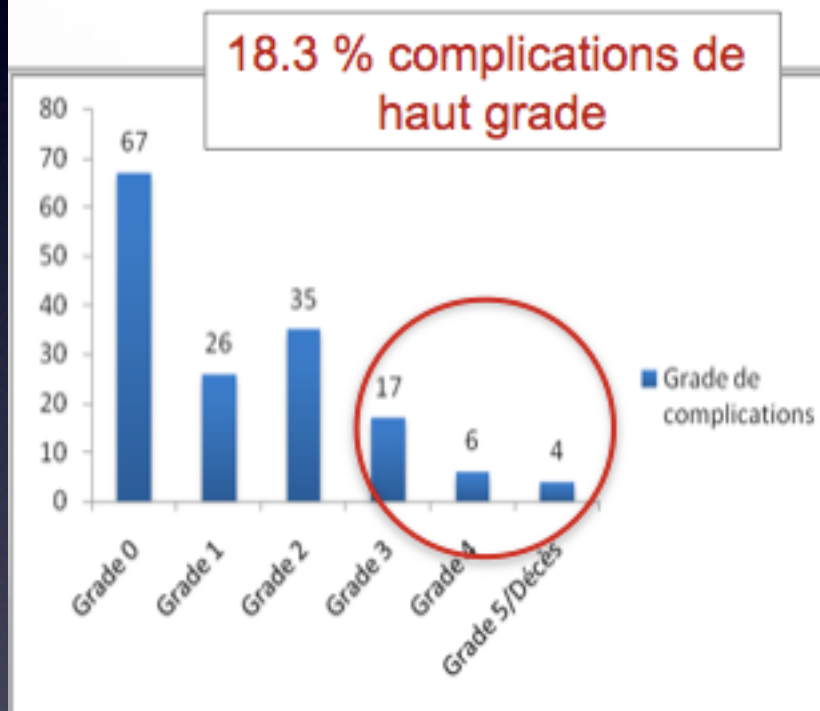
Complications

- **Complications post-opératoires précoces**

Complications per-opératoires : 15 (8.2%)

Urinaires : 5

Vasculaires/hémorragiques : 10



Complications	n=187
Infectieuses	61
Hémorragiques	13
Pleurales/pulmonaires	22
Digestives	20
Thromboemboliques	7

Gestes réalisés: (

- 80% Péritonectomies
- 40% Anastomoses digestives
- 24% Splénectomies

Résultats D Querleu. En cours de publication

Complications en fonction geste réalisé

Surgical Parameters	No complications (N = 119)	Overall Complications (N = 61)	<i>P</i>	Major Complications (n = 21)	<i>p</i>
Surgery Type					
Standard	70 (59%)	25 (40.9%)		5 (23,8%)	
Radical	49 (41%)	36 (59%)	0.02	16 (76,2%)	0.013
Procedures					
Any Bowel Resection	29 (24%)	32 (52.4%)	0.0005	14 (66.66%)	0.0005
Recto-sigmoidectomy	27 (22.5%)	31 (50%)	0.0002	14 (66.66%)	0.0002
Left Hemi-colectomy	1 (0.84%)	6 (9.8%)	0.003	0	0.0033
Right Hemi-colectomy	4 (3.3%)	7 (11.4%)	0.03	3 (14.3%)	0.0328
Small Bowel resection	1 (0.84%)	6 (9.8%)	0.578	18 (85.7%)	0.578
Diaphragmatic resection	16 (13.4%)	8 (13.1%)	0.9	4 (19%)	0.007
Surgery Duration (mn)	316.7 (79.6)	325.6 (88.3)	0.52	329	0.52
Drain (numbers)	1.4 (+/- 0.9)	1.2 (+/- 0.9)	0.28	1.4 (+/_0.8)	0.29
Blood Loss (ml)	1342.07 (n = 65)	1900.4 (n = 45)	0.06	2263 (+/-1379)	0.0099

Rafii A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, et al. (2012) Multi-Center Evaluation of Post-Operative Morbidity and Mortality after Optimal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer.

PLoS ONE 7(7): e39415. doi:10.1371/journal.pone.0039415

Chir 1ère vs CT Néoadj

Variable	Chirurgie première	Chimiothérapie néoadjuvante	p
Nombre de jour d'hospitalisation Médiane (range)	14,5 (3-109)	10 (2-52)	p = 0,0086
Score de Sugarbaker per-opératoire Médiane (range)	14,5 (4-33)	9 (0-33)	p < 0,001
Score d'Aletti •1-3 •4-7 •> 7	2 (5,9%) 9 (26,5%) 23 (67,6%)	14 (11,7%) 70 (58,3%) 36 (30%)	p = 0,0004
Complications post-opératoires •Grade ≤ 2 •Grade > 2	21 (16,5%) 13 (48,1%)	106 (83,5%) 14 (51,9%)	p = 0,0003

I. Vergote n'a pas tort....

Résultats D Querleu. En cours de publication

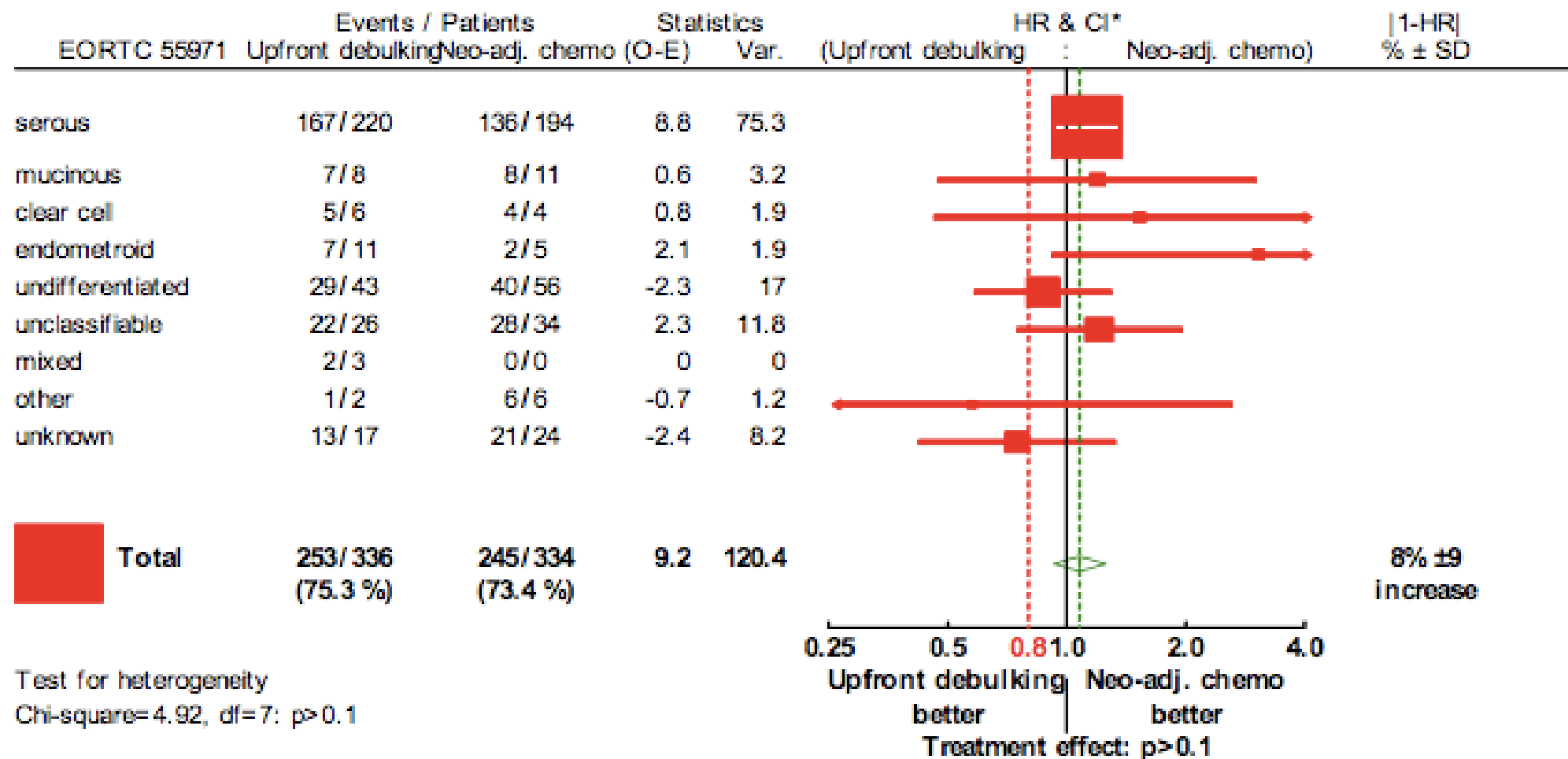


Pb de la chimiothérapie néoadjuvante

- Délai à reprise de la chimiothérapie après Chir d'intervalle ... Dose-intensité ?
- % patientes ne reprenant jamais la CT
- Importance d'une organisation sans faille
- La dérive
 - Chir à C4... C6 ... parfois beaucoup plus...
 - CT plus de 6 cycles



En fonction du type histologique ???



Amélioration de la survie par des programmes qualité !!!

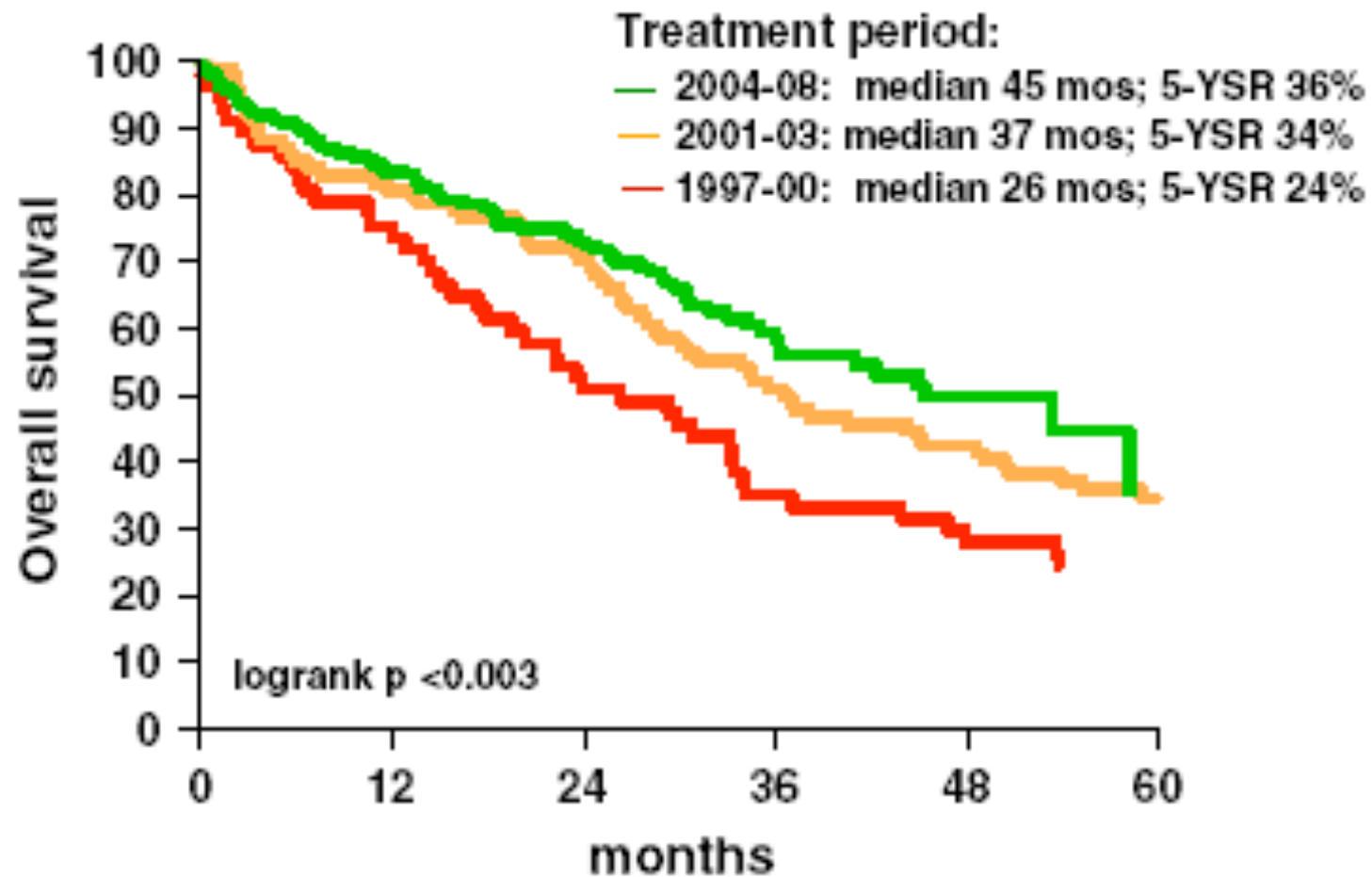


Fig. 4. Treatment period and overall survival.

Harter et al. Gynecol Oncol 2011
Aletti et al. JACS 2009



Conclusion

- Concept de chir complète ... “proactive”
- La CT néoadj réduit le taux de complications (EORTC 55971) mais n'est pas un substitut à la chirurgie complète
- Indications de CT Néoadjuvante... et non pas par facilité ... devant être posées en RCP spécialisées
- Indication en fonction
 - De l'état général de la patiente
 - De la somme des gestes à réaliser
- Attente résultats autres essais (CHORUS, Kumar, Onda)
- Alternative de la CT néoadj à présenter aux patientes en vue d'une réduction de la morbidité
- Il est moins dangereux de faire une CT neoadj que de faire une chirurgie extensive dont la patiente ne se relèvera pas....

