

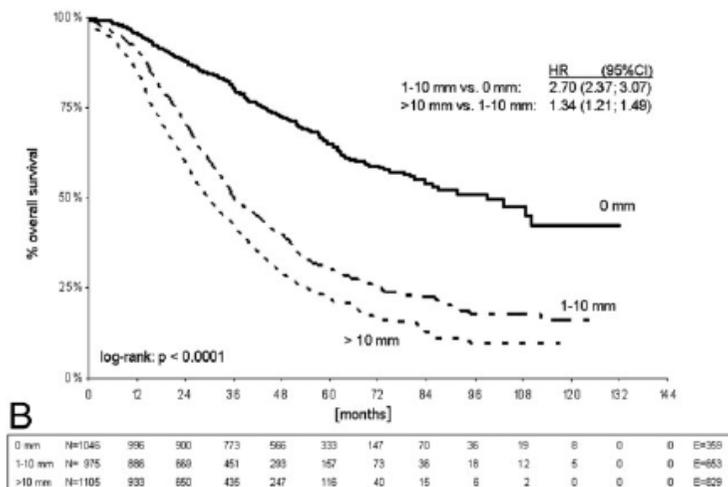
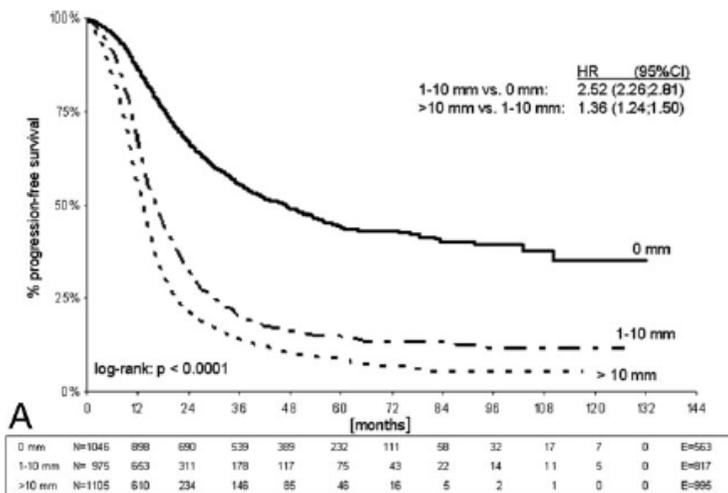
Bristow RE et al. (2002) J Clin Oncol 20:1248-59



Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials

By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO)

Andreas du Bois, MD¹, Alexander Reuss, MD², Eric Pujade-Lauraine, MD³, Philipp Harter, MD¹, Isabelle Ray-Coquard, MD⁴, and Jacobus Pfisterer, MD⁵



Outcome 1 st OP	No.	(%)
No residuals	483	46.2
Residuals 1-10 mm	158	16.2
Residuals >10 mm	110	10.0
All	751	24.0

Mediane OS:
Complete: 99 mths
1-10 mm: 36 mths
> 10: 29 mths



ORIGINAL ARTICLE

Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer

Ignace Vergote, M.D., Ph.D., Claes G. Tropé, M.D., Ph.D.,
Frédéric Amant, M.D., Ph.D., Gunnar B. Kristensen, M.D., Ph.D.,
Tom Ehlen, M.D., Nick Johnson, M.D., René H.M. Verheijen, M.D., Ph.D.,
Maria E.L. van der Burg, M.D., Ph.D., Angel J. Lacave, M.D.,
Pierluigi Benedetti Panici, M.D., Ph.D., Gemma G. Kenter, M.D., Ph.D.,
Antonio Casado, M.D., Cesar Mendiola, M.D., Ph.D., Corneel Coens, M.Sc.,
Leen Verleye, M.D., Gavin C.E. Stuart, M.D., Sergio Pecorelli, M.D., Ph.D.,
and Nick S. Reed, M.D., for the European Organization for Research and
Treatment of Cancer–Gynaecological Cancer Group and the NCIC Clinical Trials
Group* — a Gynecologic Cancer Intergroup Collaboration

ORIGINAL ARTICLE

Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer

Ignace Vergote, M.D., Ph.D., Claes G. Tropé, M.D., Ph.D.,

Supplementary Appendix

This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Supplement to: Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53.

and Nick S. Reed, M.D., for the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Gynaecological Cancer Group and the NCIC Clinical Trials Group* — a Gynecologic Cancer Intergroup Collaboration

ORIGINAL ARTICLE

Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer

10 pages

Ignace Vergote, M.D., Ph.D., Claes G. Tropé, M.D., Ph.D.,

Supplementary Appendix

This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

46 pages

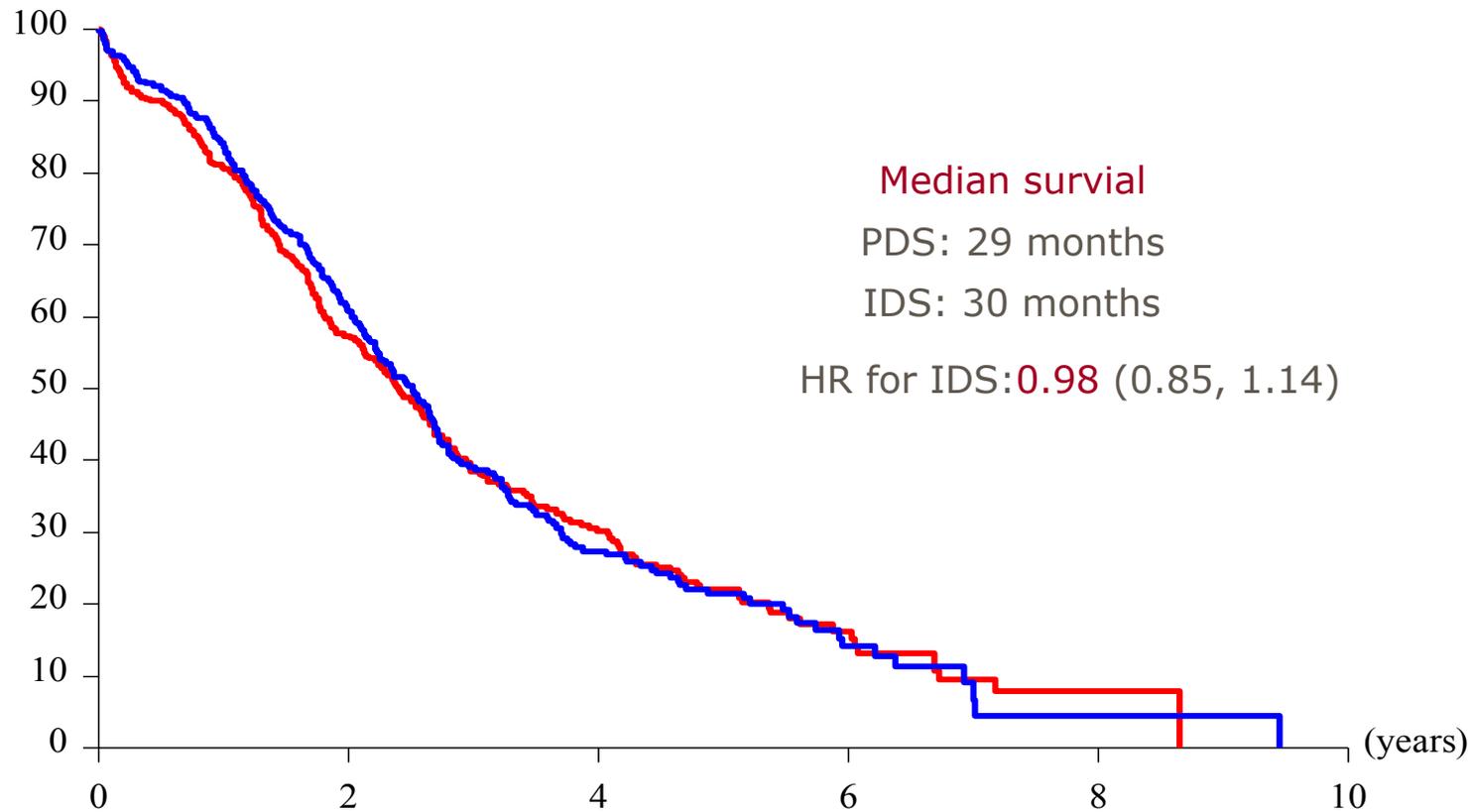
Supplement to: Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53.

and Nick S. Reed, M.D., for the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Gynaecological Cancer Group and the NCIC Clinical Trials Group* — a Gynecologic Cancer Intergroup Collaboration

EORTC/NCIC Study: NACT + Interval-OP vs. Primary OP



Overall survival



O	N	Number of patients at risk :				Treatment
259	361	183	68	16	2	— Upfront debulking
251	357	191	56	11	1	— Neoadjuvant chemotherapy



**Randomised EORTC-GCG/NCIC-CTG trial on NACT + IDS
versus PDS**

Surgical characteristics (PP1)



	PDS (n = 329)	NACT -> IDS (n = 339)*
Postoperative mortality (< 28 days)	2,7%	0,6%
Postoperative fever Gr 3-4	8%	2%
Fistula (bowel/GU)	1,2% / 0,3%	0,3% / 0,6%
Operative time (minutes)	180	180
Red blood cell transfusion	51%	53%
Hemorrhage Grade 3/4	7%	1%
Venous Gr 3/4	2,4%	0,3%



Randomised EORTC-GCG/NCIC-CTG trial on NACT + IDS versus PDS Surgical findings and results (PP1)

	PDS (n = 329)	NACT -> IDS (n = 339)*
Metastases before > 2 cm	95%	68%
Metastases before > 10 cm	62%	27%
No residual after surgery	21%	53%
≤ 1 cm after surgery	46%	82%

* % calculated on the 306 patients who underwent IDS.



Appendix 2.1 Surgical procedures

	PDS (n=310)	Neoadjuvant chemo (n=322)
Hysterectomy	58%	70%
Prior hysterectomy	9%	10%
BSO	71%	79%
Prior BSO	2%	4%
USO	9%	4%
Infracolic omentectomy	74%	74%
Pelvic lymph.	19%	24%
PA lymph.	8%	15%
Bowel resection	15%	9%
Splenectomy	6%	4%

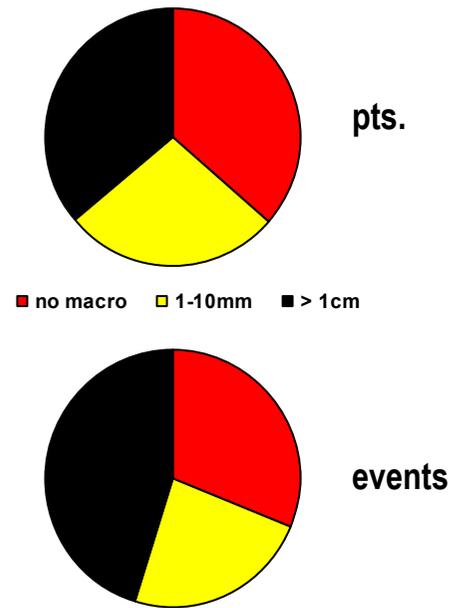
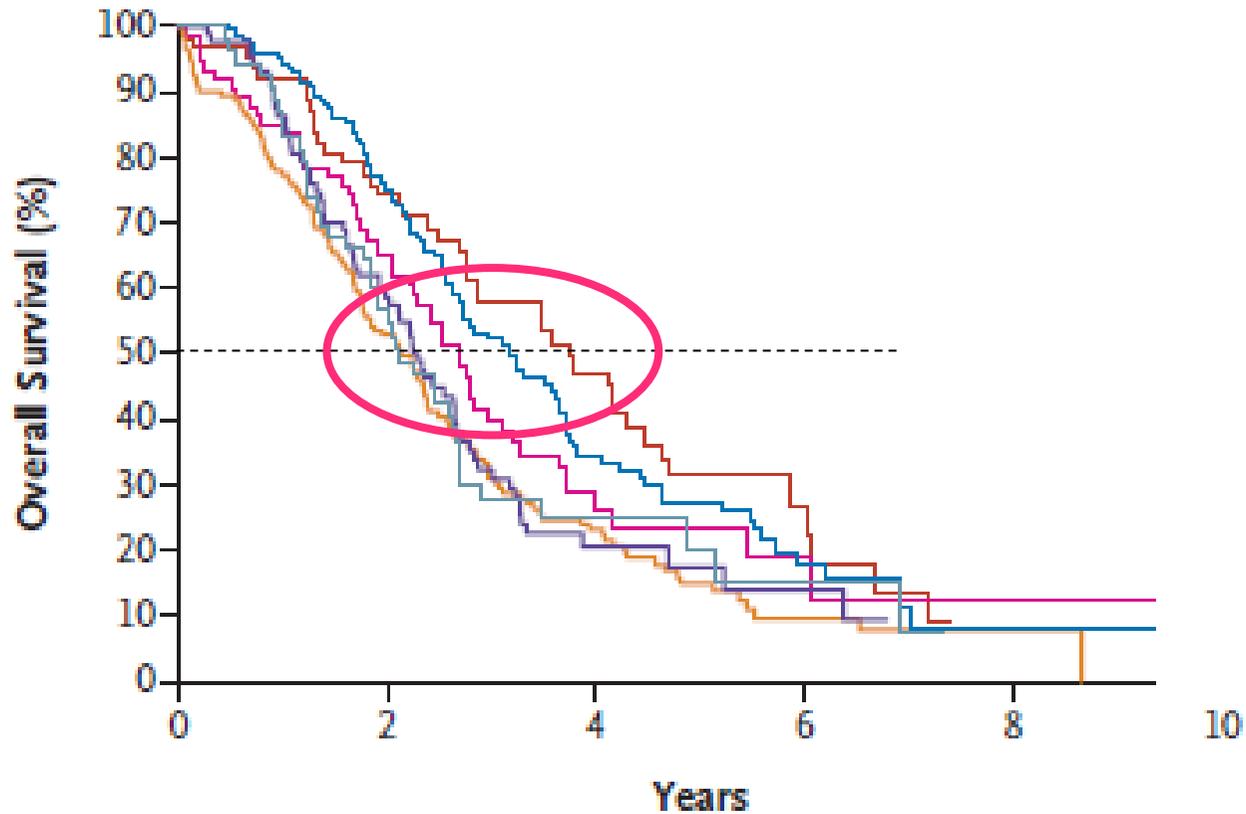


Appendix 2.8

Location of macroscopic residual disease

	PDS		IDS (NACT group)	
	Before	After	Before	After
Diaphragm	79%	66%	52%	70%
Liver surface	38%	30%	20%	13%
Intestine	72%	53%	47%	25%
Spleen	24%	17%	10%	7%
Liver	15%	13%	6%	4%





	residual tumor	pts	events	median OS
— OP-Ctx	no macro	62	42	45 months
— OP-Ctx	1-10mm	74	52	32 months
— OP-Ctx	> 1cm	169	136	26 months
— NACT	no macro	152	100	38 months
— NACT	1-10mm	87	67	27 months
— NACT	> 1cm	53	41	25 months

7 months in favour of upfront OP
 5 months in favour of upfront OP
 1 months in favour of NACT





Heterogeneite de l'essai

Période de recrutement: Septembre 1998 – Decembre 2006 (8 ans)

Nbre patientes/centre: 5 (~ 0.625 pts/an)

Country*	Randomized pts	Pts per year	Centers	Pts per year x center
Belgium	131	16	3	5.5
The Netherlands	100	12.5	4	3.1
Italy	30	3.8	5	0.8
Norway	77	9.6	2	4.8
Spain	59	7.4	3	2.5
UK	96	12	11	1.1
Canada	75	9.4	11	0.9
Total	568	71	39	1.8
* Only sites and patients included with full information in appendix				



So, **ICP** improving surgical results in primary debulking improves outcome in advanced ovarian cancer !

...but

no residuals per country (PP analysis)	Primary-OP (n = 310)	NACT -> IDS (n = 322)	Difference (%)
Belgium	63%	87%	24
Argentina (n=48)	Excluded in NEJM		
Sweden (n=23)	Not shown in NEJM		
The Netherlands	4 %	28 %	24
Italy	6 %	39 %	33
Norway	8 %	50 %	42
Spain	10 %	42%	32
UK	10 %	43%	33
Canada	11%	41 %	30
No residual after surgery	19.4 %	51.2 %	31.8%
≤ 1 cm after surgery	41.6 %	80.7 %	39.1%

...not so after NACT !?

NACT is the dead end for surgical quality improvement progra
Why trying to become better if this does not change a thing ar



Maximal Cytoreduction in Patients With FIGO Stage IIIC to Stage IV Ovarian, Fallopian, and Peritoneal Cancer in Day-to-Day Practice

A Retrospective French Multicentric Study

Mathieu Luyckx, MD,† Eric Leblanc, MD, PhD,‡ Thomas Filleron, PhD,* Philippe Morice, MD, PhD,§ Emile Darai, MD, PhD,|| Jean-Marc Classe, MD, PhD,¶ Gwenaël Ferron, MD,* Eberhard Stoeckle, MD, PhD,# Christophe Pomel, MD, PhD,** Bénédicte Vinet, MD,* Elisabeth Chereau, MD,|| Cécile Bergzoll, MD,** and Denis Querleu, MD, PhD*††*

Neoadjuvant chemotherapy		
No	187	(35.5)
Yes	340	(64.5)
Median no. cycles	5.5	
Surgery		
Primary	190	(36.1)
Interval debulking	268	(50.9)
After >6 cycles	69	(13.1)
Peritoneal cancer index		
Median	10.0	
Residual disease, mm		
0	374	(71.1)
1–10	97	(18.5)
>10	55	(10.5)
Upper abdominal lesion, mm		
0	175	(38.5)
0–25	182	(40)
>25	97	(21.4)
Missing	73	



Maximal Cytoreduction in Patients With FIGO Stage IIIC to Stage IV Ovarian, Fallopian, and Peritoneal Cancer in Day-to-Day Practice

A Retrospective French Multicentric Study

Mathieu Luyckx, MD,*† Eric Leblanc, MD, PhD,‡ Thomas Filleron, PhD,* Philippe Morice, MD, PhD,§
 Emile Darai, MD, PhD,|| Jean-Marc Classe, MD, PhD,¶ Gwenaël Ferron, MD,*
 Eberhard Stoeckle, MD, PhD,# Christophe Pomel, MD, PhD,** Bénédicte Vinet, MD,*
 Elisabeth Chereau, MD,|| Cécile Bergzoll, MD,** and Denis Querleu, MD, PhD*††

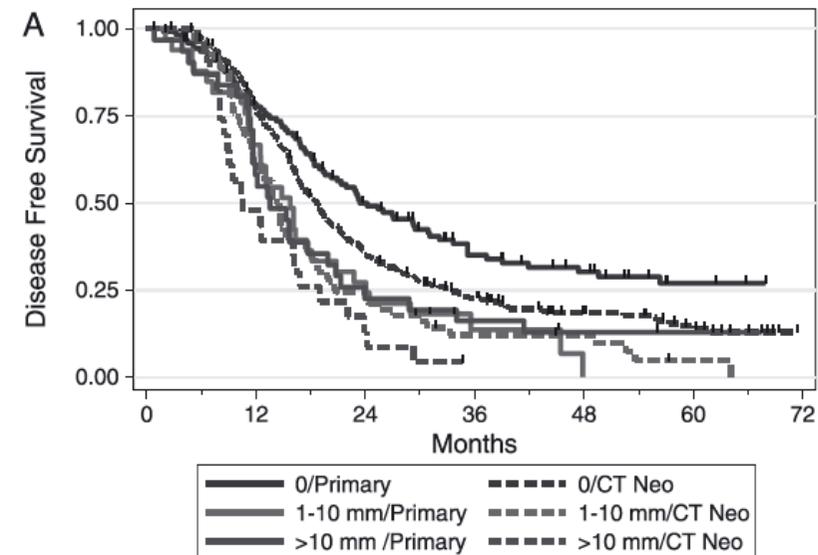
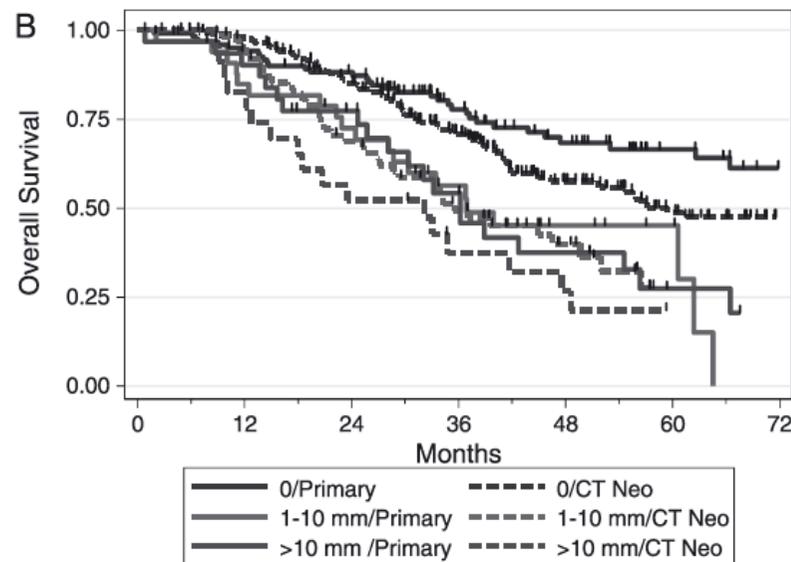


TABLE 3. Multivariate analysis using Cox proportional hazard modeling

	Disease-Free Survival			Overall Survival		
	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>P</i>
Stage						
IIC	1			1		
IV	1.28	(0.92–1.79)	0.142	1.39	(0.93–2.08)	0.111
Grade (1, low; 2–3, high)						
1	1			1		
2	1.39	(0.87–2.22)	0.171	1.28	(0.68–2.41)	0.439
3	1.24	(0.79–1.94)	0.351	1.04	(0.56–1.92)	0.904
Surgical groups						
1	1			NA		
2A	1.54	(1.07–2.23)	0.020	NA		
2B	1.66	(1.16–2.39)	0.005	NA		
Upper abdominal disease						
0	1			1		
>10 mm	1.03	(0.74–1.44)	0.859	1.11	(0.77–1.62)	0.566
Residual disease after surgery						
0	1			1		
1–10 mm	1.68	(1.20–2.35)	0.002	1.85	(1.20–2.86)	0.005
>10 mm	2.69	(1.68–4.31)	<0.001	2.06	(1.26–3.37)	0.004
Timing of surgery						
Primary	1					
Interval	1.51	(1.13–2.03)	0.006	NA		
After 6 cycles	1.49	(1.08–2.32)	0.019	NA		

NA, not applicable (not significant at univariate analysis).



Multi-Center Evaluation of Post-Operative Morbidity and Mortality after Optimal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer

Arash Rafii^{1*}, Eberhard Stoeckle², Mehdi Jean-Laurent¹, Gwenael Ferron¹, Philippe Morice³, Gilles Houvenaeghel⁴, Fabrice Lecuru⁵, Eric Leblanc⁶, Denis Querleu¹

¹ Institut Claudius Regaud, Toulouse, France, ² Institut Bergonié, Bordeaux, France, ³ Institut Gustave Roussy, Paris, France, ⁴ Institut Paoli Calmettes, Marseille, France, ⁵ Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France, ⁶ Centre Oscar Lambret, L

Table 3. Post-operative parameters.

Hospital Stay (Days)	13.9+/-9.7 (5-100)
SICU Stay (Days)	3.4+/-5.1 (0-37)
Bowel function	3.2 jours +/- 4 (0-30)
Complications	61 patients (33%)
Minor (grade 1-2)	40 (22%)
Major (grade 3-5)	21 (11%)
Morbidity Grade	
0	119 (66.1%)
1	26 (14,4%)
2	14 (7.7%)
3	15 (8.3%)
4	5 (2,7%)
5	1 (0,5%)

doi:10.1371/journal.pone.0039415.t003

Table 4. Complications and their management.

	Total	Treatment		
		Medical	Radiologic	Surgical
Peritonitis	5	0	0	5
Pelvic Abscess	7	2	2	3
Sus-Mesocolic Abscess	6	4	0	2
Parietal Abscess	5	5	0	0
Sepsis	5	5	0	0
UTI	2	2	0	0
Fistula	4	0	0	4
Hemoperitoneum	3	0	0	3
Intra-abdominal Hematoma	2	0	0	2
Seroma formation	14	9	4	1
Bowel Obstruction	2	0	0	2
Functional ileus	5	5	0	0
Pleuresia	6	6	0	0
Pancreatitis	1	0	0	1

doi:10.1371/journal.pone.0039415.t004

Multi-Center Evaluation of Post-Operative Morbidity and Mortality after Optimal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer

Arash Rafii^{1*}, Eberhard Stoeckle², Mehdi Jean-Laurent¹, Gwenael Ferron¹, Philippe Morice³, Gilles Houvenaeghel⁴, Fabrice Lecuru⁵, Eric Leblanc⁶, Denis Querleu¹

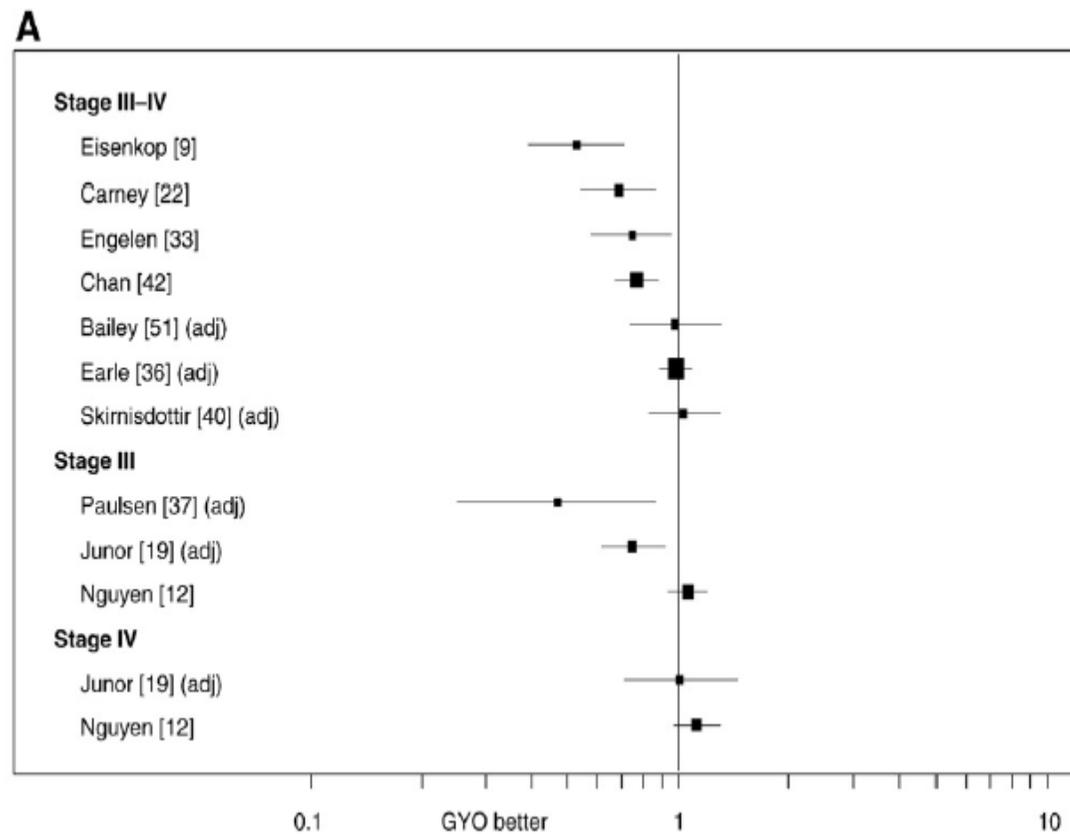
¹ Institut Claudius Regaud, Toulouse, France, ² Institut Bergonié, Bordeaux, France, ³ Institut Gustave Roussy, Paris, France, ⁴ Institut Paoli Calmettes, Marseille, France, ⁵ Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France, ⁶ Centre Oscar Lambret, Lille, France

Table 6. Association between procedures and occurrence of a complication.

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
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

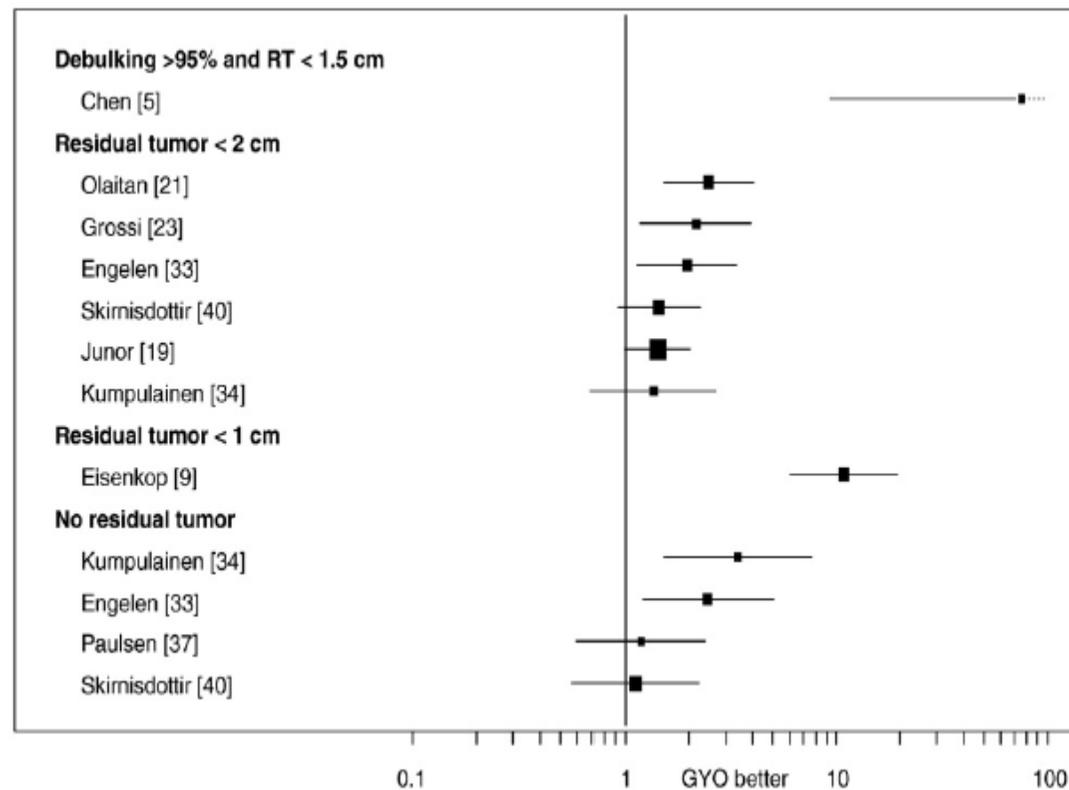


Physician specialization and survival of patients (Du Bois 2009)



Physician specialization and rate of complete cytoreduction

(Du Bois 2009)



Standards,
Options &
Recommandations

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

**Standards, Options et Recommandations 2007
pour la prise en charge des patientes
atteintes de tumeurs épithéliales
malignes de l'ovaire**

« Traitement chirurgical »

- TRAITEMENT CHIRURGICAL DES FORMES AVANCÉES -

Les formes avancées ont dépassé les ovaires : stades II, III, IV.

Standards

- Effort chirurgical initial, chaque fois que possible, permettant une résection complète.
- Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale est initiale et complète (résidu nul).
- L'exérèse et la stadification complètes sont indispensables lorsqu'elles ne présentent pas de difficultés opératoires (stades II, IIIA et certains stades IIIB).
- Les chirurgies incomplètes laissant un résidu > 1 cm ne sont pas recommandées sauf à titre symptomatique.
- L'exérèse et la stadification complètes nécessitent des compétences et des moyens techniques pour l'obtention de ce résultat.

- TRAITEMENT CHIRURGICAL DES FORMES AVANCÉES -

Les formes avancées ont dépassé les ovaires : stades II, III, IV.

Standards

- Effort chirurgical initial, chaque fois que possible, permettant une résection complète.
- Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale est initiale et complète (résidu nul).
- L'exérèse et la stadification complètes sont indispensables lorsqu'elles ne présentent pas de difficultés opératoires (stades II, IIIA et certains stades IIIB).
- Les chirurgies incomplètes laissant un résidu > 1 cm ne sont pas recommandées sauf à titre symptomatique.
- L'exérèse et la stadification complètes nécessitent des compétences et des moyens techniques pour l'obtention de ce résultat.

- Considérant l'intérêt majeur de la durée de survie sans récurrence dans cette pathologie, si l'intervention permet une réduction tumorale péritonéale complète, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique est recommandée si les conditions générales de la patiente le permettent.
- La laparotomie exclusivement exploratrice devrait être évitée sauf en cas de situation d'urgence, de masse ovarienne symptomatique ou d'exploration coelioscopique impossible.

Options

- Si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives, une chimiothérapie peut être réalisée pour 2 ou 3 cures avec objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle.
- La cytoréduction après 6 cures ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cures n'est pas possible.
- La valeur diagnostique de la coelioscopie concernant la réalisation de biopsies est reconnue. L'évaluation de la résecabilité par coelioscopie est acceptable. La résecabilité doit être fondée sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie éventuellement complétée par une coelioscopie.

- Considérant l'intérêt majeur de la durée de survie sans récurrence dans cette pathologie, si l'intervention permet une réduction tumorale péritonéale complète, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique est recommandée si les conditions générales de la patiente le permettent.
- La laparotomie exclusivement exploratrice devrait être évitée sauf en cas de situation d'urgence, de masse ovarienne symptomatique ou d'exploration coelioscopique impossible.

Options

- Si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives, une chimiothérapie peut être réalisée pour 2 ou 3 cures avec objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle.
- La cytoréduction après 6 cures ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cures n'est pas possible.
- La valeur diagnostique de la coelioscopie concernant la réalisation de biopsies est reconnue. L'évaluation de la résecabilité par coelioscopie est acceptable. La résecabilité doit être fondée sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie éventuellement complétée par une coelioscopie.

Dans la vie « idéale »...

Les cancers de l'ovaire de stade avancé devraient être envoyés dans des structures et des équipes « expérimentées » (chirurgiens, anesthésistes, IUC, infirmières, nutritionnistes) pour donner aux patientes le maximum de chance d'être en résection complète avec le taux de complications (majeures) le plus bas...



Dans la vie « idéale »...

Patientes prises en charge dans des structures “habituées”:

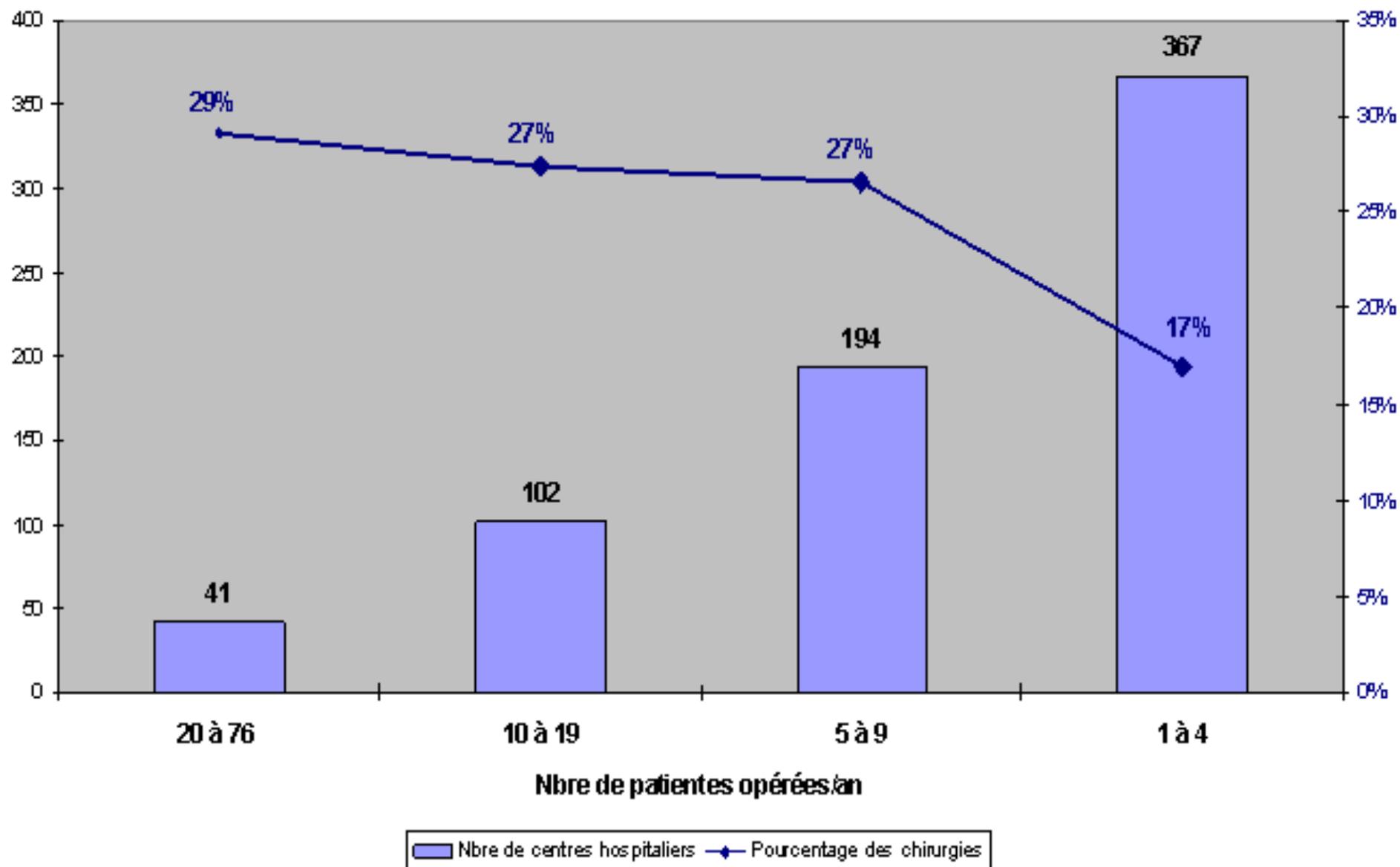
1. Patientes trop âgées ou conditions médicales précaires: NACT
2. Patientes avec une maladie non résecable (évaluée par un chirurgien entraîné): NACT
3. Patientes avec une maladie résecable: Debulking initial (pour toutes?: limite de PCI, état nutritionnel?...)



Dans la vie « idéale »...

- “Centralisation”
 - Subspecialisation et “training programs”
 - Cette centralisation a déjà été organisée pour certaines tumeurs (sarcome des tissus mous, oesophage...) mais pour l’ovaire...

PMSI 2009*
La chirurgie du cancer de l'ovaire en France



* Hormis APHP et Hospices civils de Lyon

Dans la vraie vie...

- Critères pour définir les « équipes expérimentées » (travail INCa présenté le 06/12/12)
- Reproductibilité, entre les mains d'opérateurs expérimentés, des critères utilisés pour définir une « non résécabilité » peu clair entre équipes, entre chirurgiens au sein de la même équipe, voir pour le même chirurgien en fonction du temps!!!



Reproducibility of CT scan criteria between experienced teams (Axtell 2007)

Table 5. Cross Validation Set for the Prediction of Suboptimal Cyto-reduction (predictive models B and C applied to patient cohort A) and Comparative Application of the Three Other Published CT Predictor Models to Patient Cohort A for the Prediction of Suboptimal Cyto-reduction

Study and Model	Original Cohort (%)			Cohort A (%)		
	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Cross validation set						
Bristow ^{26*} (model B)	100	85	93	93	55	74
Dowdy ²² (model C)	52	90	71	7	88	48
Comparative application of other published CT predictor models†						
Nelson ²⁴	92	79	86	79	45	62
Meyer ²⁵	58	100	79	57	45	51
Qayyum ^{27‡}	76	99	88	50	65	58

NOTE. Number of patients per cohort: model A, N = 65; model B, N = 41; model C, N = 87; Nelson: N = 42; Meyer: N = 28; Qayyum: N = 137.

Abbreviation: CT, computed tomography.

*Includes performance status in predictive index score.

†All include patients with early-stage disease.

‡Includes CT and magnetic resonance imaging.

Dans la vraie vie...

- La chirurgie de “debulking” est une chirurgie longue (5-8 heures) si on veut réaliser une résection complète. Limitation au niveau du bloc opératoire. Limitation en termes d’opérateurs seniors si on envisage les centralisations dans “des structures de référence” ...
- Centralisation des cas. Oui mais avec quels délais pour la chirurgie?
- Coelio d’évaluation hors des structures avec discussions en RCP des photos ou bien des films.



Dans la vraie vie...

- Coût des chirurgies pour chaque institutions.
 - 10000 Euros debulking
 - 15000 Euros debulking + CHIP
- Repenser la filière de soins. Equation complexe.

Vision « pragmatique »....

Idéalement, les cancers ovariens devraient être référés dans des structures expérimentées...

Mais si une telle prise en charge ne peut être organisée, les résultats de « l'essai de Vergote » suggèrent qu'il vaut mieux préférer une NACT qu'un délai trop long à la mise en place du premier traitement....



Chirurgie complète initiale dans les cancers ovariens (techniquement faisable entre les mains d'équipes entraînés)

MORBIDITE

- Terrain (obésité, âge, terrain vasculaire)
- Nutrition +++
- Corrélation morbidité/PCI – Sugarbaker
- QOL & délai chimio (cf ASCO 2009)

QUELLES PATIENTES VONT EN BENEFICIER ?

- Etude des facteurs pronostiques en cas de résection complète initiale entre les ptes ayant une récurrence < 12 mois et les autres +++
- Corrélation PCI ? +++
- Type histo: mucineux (CHIP d'emblée lors de la cytoréduction ?), cellules claires, séreux de bas grade...
- Facteurs biologiques et omiques
- Analyser avec TT ciblés



Evolutions I

- La chirurgie « RO » macroscopique initiale est le standard.
- Cette chirurgie après chimiothérapie est une option mais sa généralisation ne doit pas cacher une « incapacité » à la prise en charge technique optimale.
- Cette chirurgie optimale, dont la morbidité actuelle est parfaitement acceptable, ne peut être réalisée qu'au sein de structures entraînées: chirurgiens, anesthésistes, réanimateurs, IBODE et infirmières de salle d'hospitalisation +++



Evolutions II

- Grace à cette prise en charge, la survie à 5 ans est d'environ 45% à 50% +++
- « L'avenir » est à l'optimisation du « contrôle » de la carcinose pour améliorer encore cette courbe de survie:
 - Chimiothérapie IP
 - CHIP
 - Nouvelle molécule (antiangiogénique: essai ICON 7 avec Avastin®)

