

Chimiothérapie néoadjuvante et cancer de l'ovaire

Patricia Pautier

Oncologue médical

Institut Gustave-Roussy

Chimiothérapie néoadjuvante

- Pro

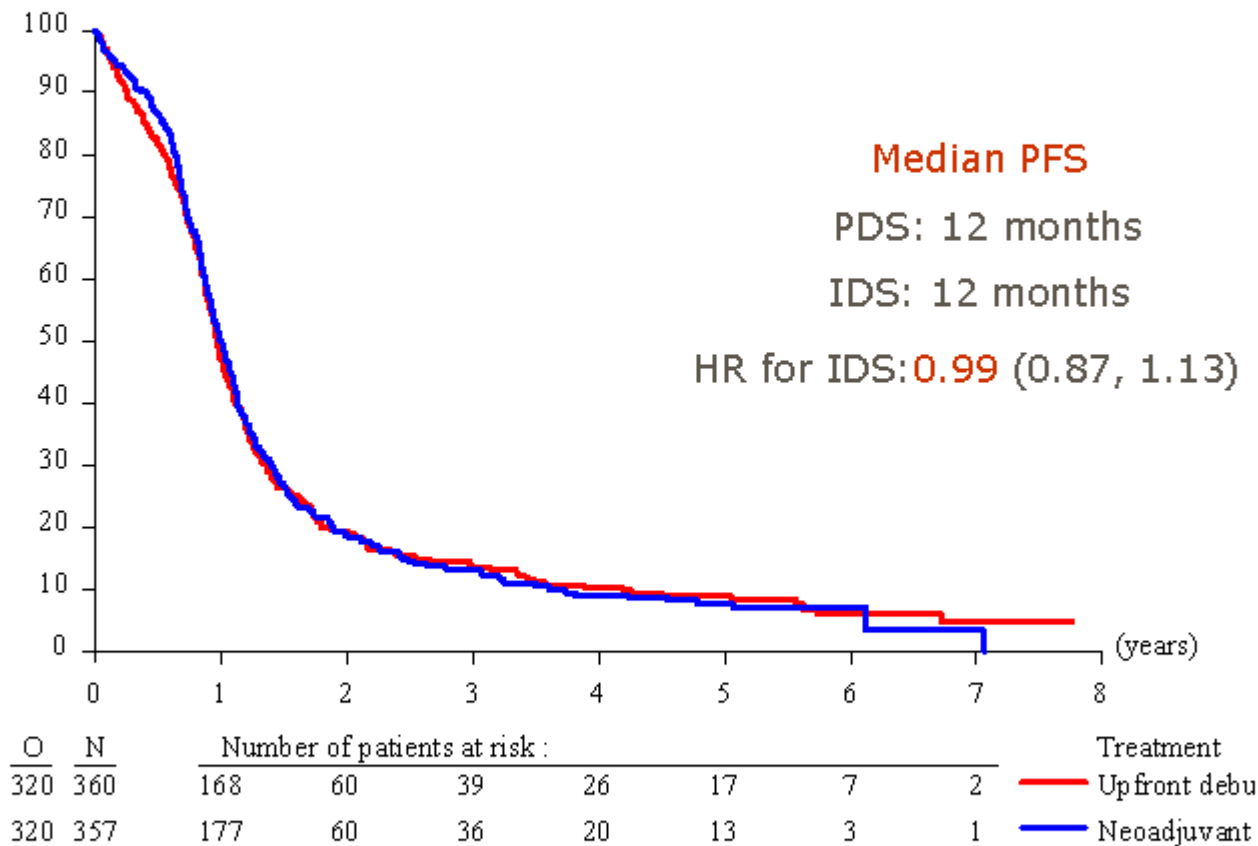
- Réalisation d'une chirurgie complète
- Moins de morbidité post op
- Notion de chimiosensibilité
- Ne pas opérer certaines patientes

- Contre

- Ne remplace pas une mauvaise chirurgie
- Pas d'antiangiogéniques d'emblée avec la chimio pour des maladies avancées
- Développement de maladie résistante?

NACT + IDS versus PDS: ITT

Progression-free survival



Vergote et al. NEJM 2010

Chimiothérapie néoadjuvante

Intérêt pour l'oncologue

- Début de traitement plus rapide, contrôle des symptômes
- Moins de complications post op : traitement adjuvant « dans les temps »
- Evaluation de la réponse à la chimiothérapie
- Evaluation des modifications biologiques

Chimiothérapie néoadjuvante

Intérêt pour l'oncologue

- Début de traitement plus rapide, contrôle des symptômes
- Moins de complications post op : traitement adjuvant « dans les temps »
- Evaluation de la réponse à la chimiothérapie
- Evaluation des modifications biologiques

Début de traitement plus rapide

- Contrôle de la symptomatologie rapide sous chimiothérapie
 - Ascite, épanchement pleural...
- Traitement post – op plus rapide (déjà programmé, KT posé...)

Chimiothérapie néoadjuvante

Intérêt pour l'oncologue

- Début de traitement plus rapide, contrôle des symptômes
- Moins de complications post op : traitement adjuvant « dans les temps »
- Evaluation de la réponse à la chimiothérapie
- Evaluation des modifications biologiques

Impact de la chimiothérapie néo-adjuvante sur la morbidité opératoire

- Morbi-mortalité péri et post opératoire:

	Décès (<28 j)	Hémorragie Gr 3/4	Infection	Troubles veineux
Chir 1ère	2.5 %	7.4 %	8.1 %	2.6 %
Chimio1ère	0.7 %	4,1 %	1.7 %	0

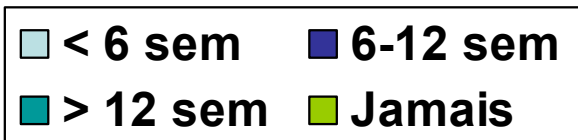
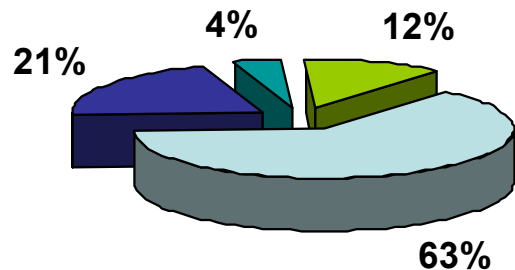
(*) Vergote I et al. N Engl J Med 2010;363:943-53.

Chirurgie d'intervalle : plus de résection complète, chirurgie moins longue

	Debulking primaire (N = 310)	Chimiothérapie néoadjuvante (N = 322)
Taille de la maladie résiduelle		
Aucune	61 (19.4)	151 (51.2)
1 – 10 mm	70 (22.2)	87 (29.5)
11 – 20 mm	37 (11.7)	17 (5.8)
>20 mm	130 (41.3)	35 (11.9)
?	17 (5.4)	5 (1.7)
Médiane de durée opératoire- minutes		
Total (min-max)	165 (10-720)	180 (30-560)
Pas de résidu	312	194
Résidu 1 -10 mm	190	179
Résidu > 10 mm	120	120

Vergote et al. NEJM 2010

Temps avant début de la CT après chirurgie radicale



- Wright JD, Obstet Gynecol.2012;120:871;
- 3991 pts St IIIc-IV > 65 ans
- Pas de différence sur la survie
- **sauf** pour chirurgie extensive et temps avant début CT > 12 semaines

QUID après CT néoadjuvante?

Délai depuis dernière CT?

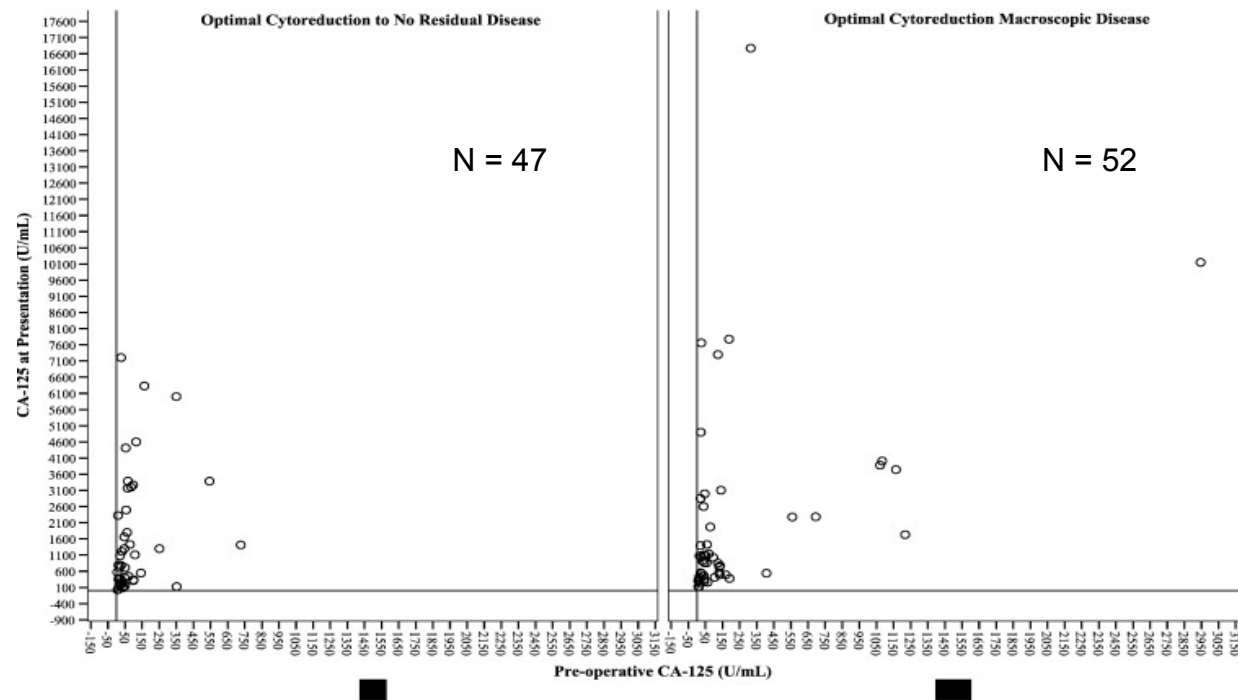
Chimiothérapie néoadjuvante

Intérêt pour l'oncologue

- Début de traitement plus rapide, contrôle des symptômes
- Moins de complications post op : traitement adjuvant « dans les temps »
- Evaluation de la réponse à la chimiothérapie
- Evaluation des modifications biologiques

Evaluation de la réponse à la chimiothérapie

- Quels critères (1):
 - Réponse clinique
 - Réponse biologique : variable dans littérature
 - ✓ Rodriguez N [Gynecol Oncol 2012; 125:362]
 - Ca 125 préop ≤ 100 UI/ml corrélé à l'absence de maladie résiduelle post chir
 - ✓ Vasudev NS [Arch Gynecol Obstet 2011 284:221]
 - Régression CA125 durant CNA prédictif de résécabilité (1/2 vie > 18 j vs < 12j) et Pic
 - ✓ Le T [Gynecol Oncol 2007; 105:712]
 - pas de corrélation entre régression Ca125 et survie même normalisation (mais chir suboptimales)



Ca 125 préop ≤ 100 UI/ml corrélé à l'absence de maladie résiduelle post chirurgicale

Fig.1 CA-125 initial et avant chirurgie chez les patientes ayant une chirurgie sans maladie résiduelle (NRD) et chez les patientes avec résidu (OMD).

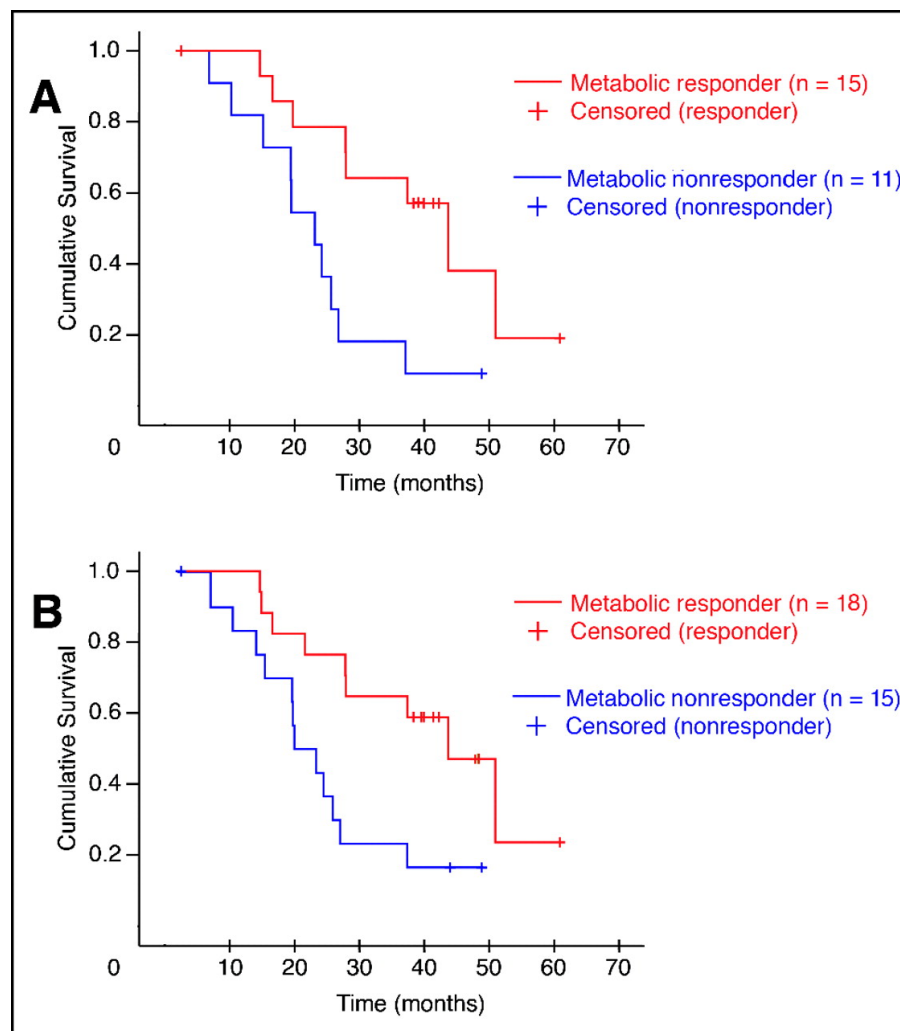
Noah Rodriguez , J. Alejandro Rauh-Hain , Melina Shoni , Ross S. Berkowitz , Michael G. Muto , Colleen Feltmate , ...

Modifications dans le taux sérique de CA-125 pourrait prédire la chirurgie d'excérèse complète chez les ptes avec cancer de l'ovaire ste III-IV après chimiothérapie néoadjuvante

Evaluation de la réponse à la chimiothérapie

- Quels critères (2):
 - Réponse PET ou IRM
 - ✓ Avril N JCO 2005;23:9445 : **corrélation** entre réponse Pet à C1 (20%) et C3 (55%) et survie; pas de corrélation réponse clinique et biologique et survie, faible corrélation réponse histo
 - ✓ Etudes en cours dans essais néoadjuvant

Abbreviation: SUV, standardized uptake values.

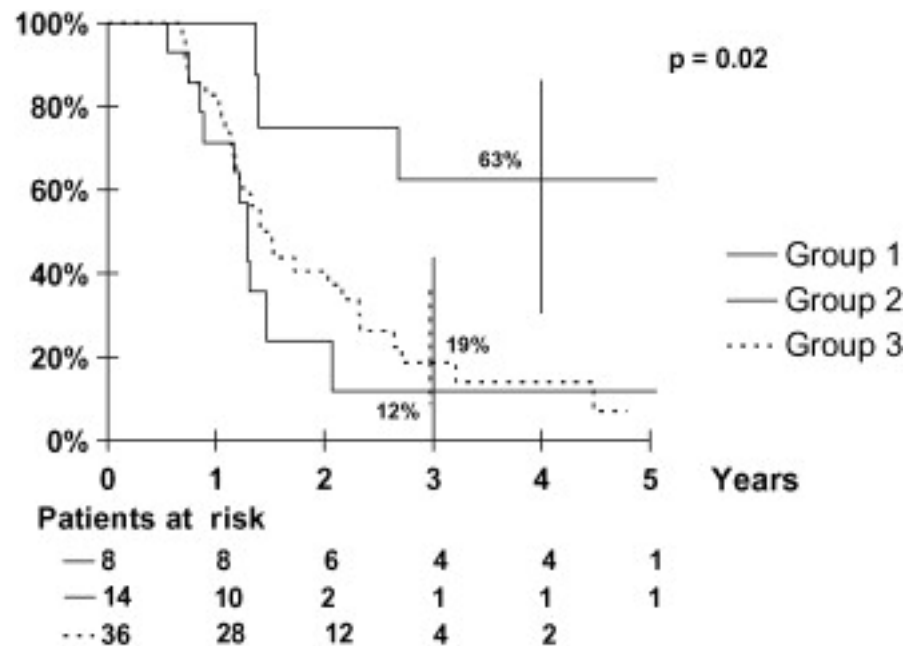


Avril N et al. JCO 2005;23:7445-7453

Evaluation de la réponse à la chimiothérapie

- Quels critères (3):
 - Réponse pathologique : ?
 - ✓ Ferron JG 2009 IGR Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 147:101-5. Pas de corrélation selon critères pris
 - ✓ Le T Int J Gynecol Cancer 2006; 16:986
Corrélation absence de nécrose et mauvais Pic
 - ✓ Quels critères histologiques?

Corrélation des effets histopathologiques de la chimiothérapie néoadjuvante sur la survie après chirurgie de débulking : NON



Groupe 1 : pas de résidu histologique

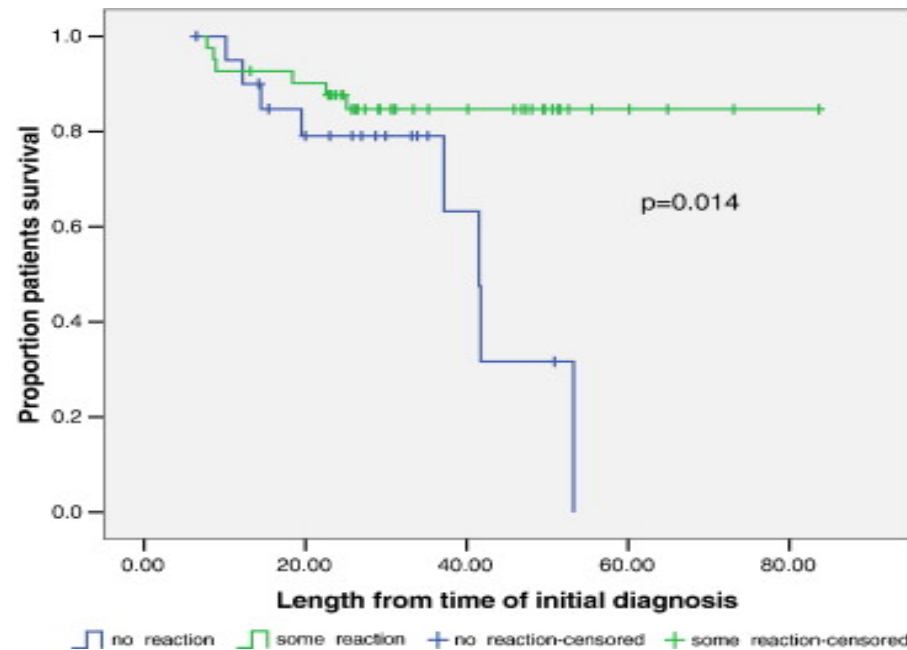
Groupe 2 : persistance de M résiduelle avec modifications histo marquées

Groupe 3 : persistance au moins d'1 site sans modifications

Survie dans évènement selon les groupes de réponse au traitement
 Impact sur l'EFS mais pas sur la survie

Histological response is not a prognostic factor after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer with no residual disease

Corrélation des effets histopathologiques de la chimiothérapie néoadjuvante sur la survie après chirurgie de débulking OUI



N = 62

Chirurgie de débulking : 46

Fig. 1 Survival estimates for patients with no reaction and some observed reactions on resected ovarian tumours.

N (%)	Nécrose	Fibrose	Infiltrat° macrophages	Inflammation tumorale
Pas / Minime	32 (51,6)	33 (53,2)	31 (50)	45 (72,6)
Modérée	3 (4,8)	18 (29)	16 (25,8)	14 (22,6)
Etendue	27 (43,5)	11 (17,7)	15 (24,2)	3 (4,8)

Evaluation de la réponse à la chimiothérapie

- Début de traitement plus rapide, contrôle des symptômes
- Moins de complications post op : traitement adjuvant « dans les temps »
- Evaluation de la réponse à la chimiothérapie
- Evaluation des modifications biologiques

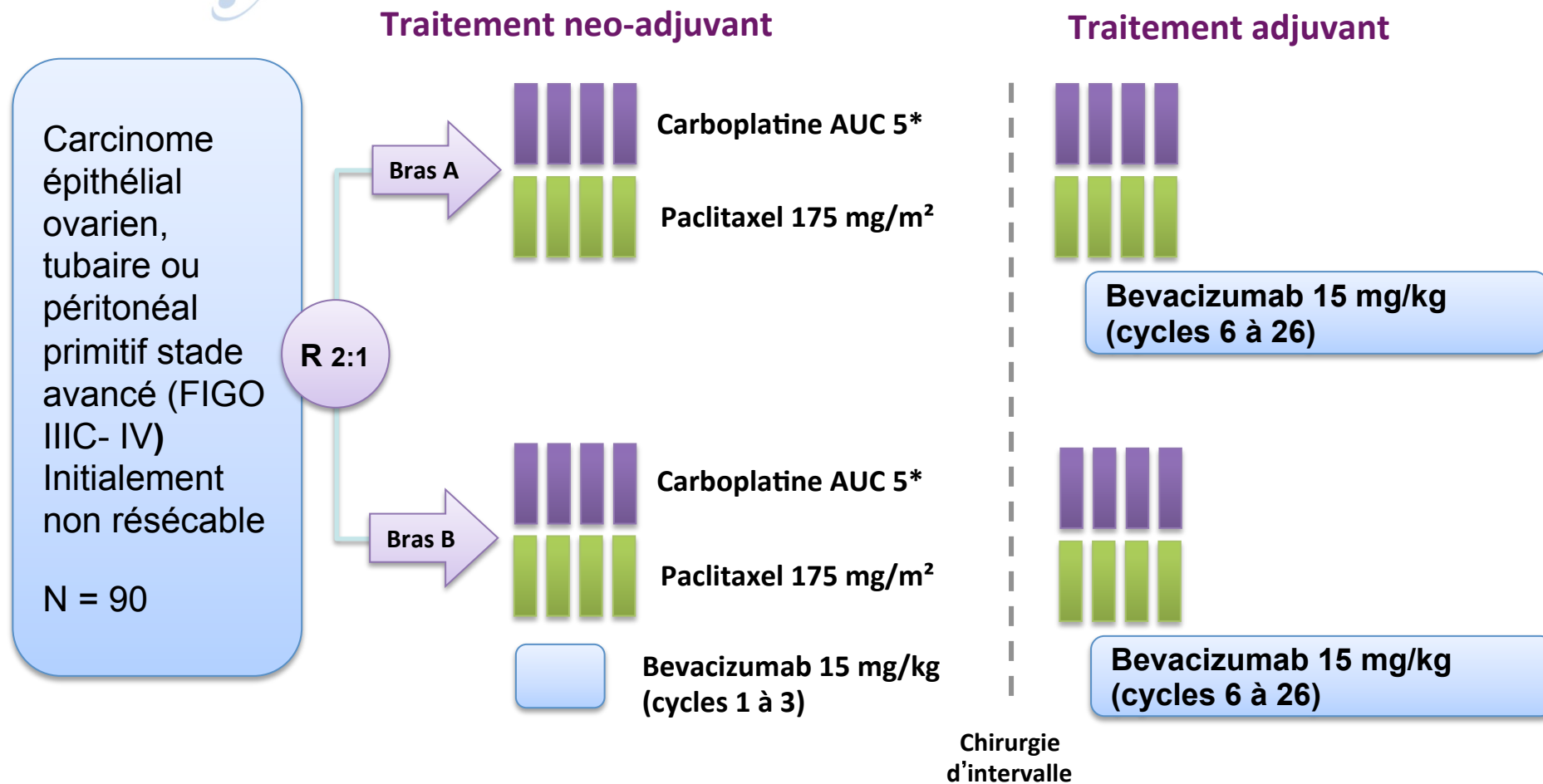
Perspectives : adaptation thérapeutique?

- **Meilleure adaptation de la thérapeutique initiale**
 - Modèle « idéal » pour évaluer les nouvelles thérapeutiques en association à la chimiothérapie : essais avec antiangiogéniques débutent
- **Réadaptation du traitement en fonction de la réponse**
 - Quel critères?
 - ✓ Intérêt des études biologiques avant, après chimiothérapie
 - Quelles drogues?
 - ✓ Poursuite platine, modification drogues associées?
- **Cas particulier des patientes non opérées**
 - Poursuite ou arrêt du traitement : intérêt des présentations multidisciplinaires (non opérée ne signifie pas non répondeuse)

Perspectives

- Optimisation du primo traitement:
 - Adjonction d'un anti-angiogénique
 - ✓Bévacizumab (ANTALYA)
 - ✓BIBF 1120, AMG 386
- Changement de traitement après la chirurgie d'intervalle:
 - CHIP avec CDDP et adjonction bévacizumab en consolidation (CHIPASTIN)
 - Autre : reste à évaluer

Anthalya



➤ Période de recrutement : environ 24 mois

Objectifs

Principal :

➤ Evaluer l'efficacité d'un traitement neoadjuvant associant bevacizumab à une chimiothérapie (**taux de résection complète après la chirurgie d'intervalle**).

Résection complète = absence de toute tumeur macroscopique résiduelle après la chirurgie d'intervalle (CC score = 0)

Secondaires:

➤ Evaluer le profil de tolérance de bevacizumab associé au carboplatine et au paclitaxel en traitements neoadjuvant et adjuvant.

➤ Evaluer l'efficacité de bevacizumab :

- Le taux de réponse objective selon les critères RECIST (v 1.1) et/ou le taux de CA-125 :
 - Avant la chirurgie d'intervalle (période neoadjuvante)
 - A la fin de tous les cycles de traitements (16 mois après la chirurgie d'intervalle)
- La survie sans progression (SSP)

• Prélèvements biologiques et tumoraux avant et après 3 cycles de chimiothérapie

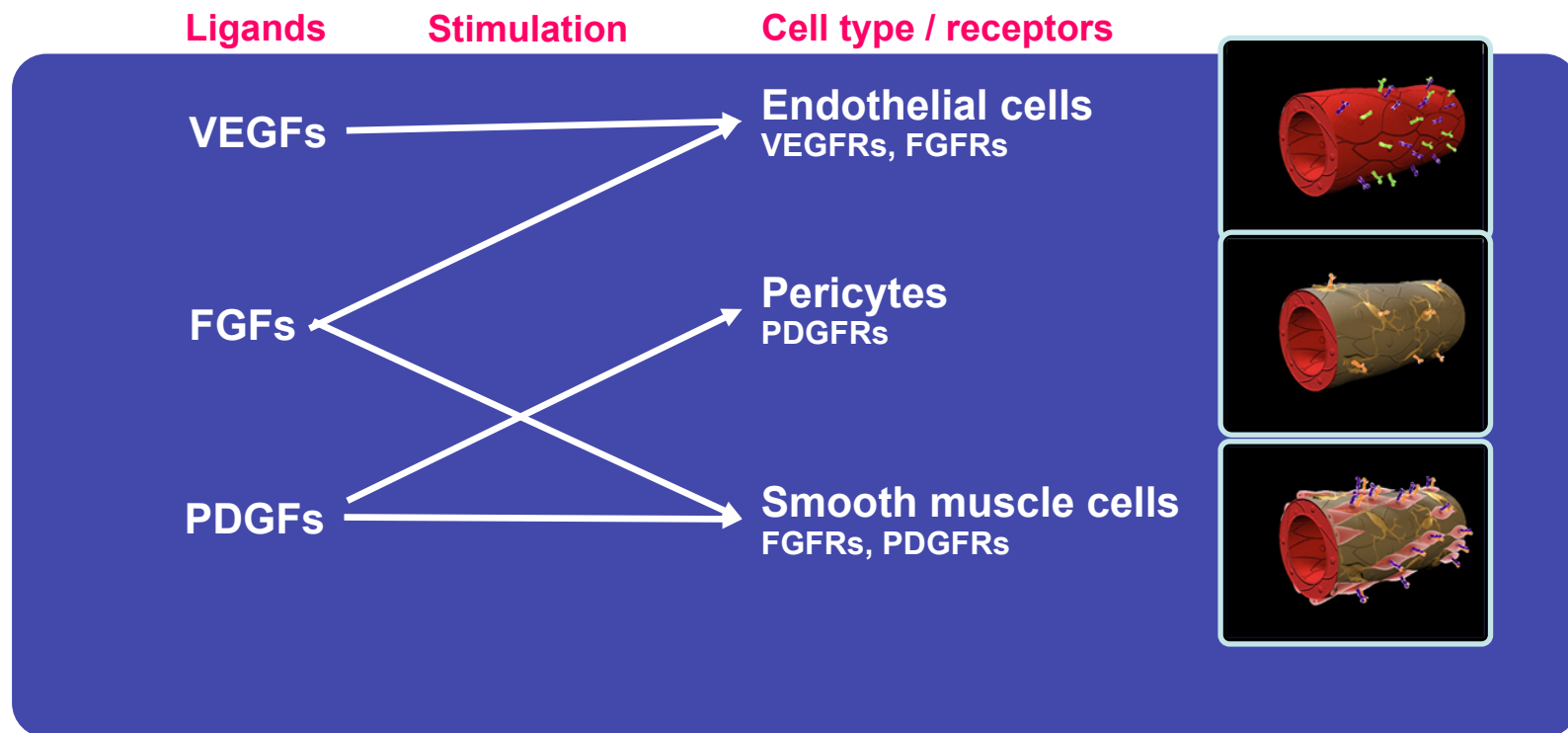
CHIVA

(CHirurgie intermédiaire après VArgatef)

Randomized double blind placebo-controlled phase II trial of Vargatef® in addition to first line chemotherapy with interval debulking surgery in patients with adenocarcinoma of the ovary, the fallopian tube or serous adenocarcinoma of the peritoneum

Action antiangiogénique du BIBF 1120

- BIBF 1120 agit simultanément sur 3 récepteurs impliqués dans la formation de nouveaux vaisseaux¹



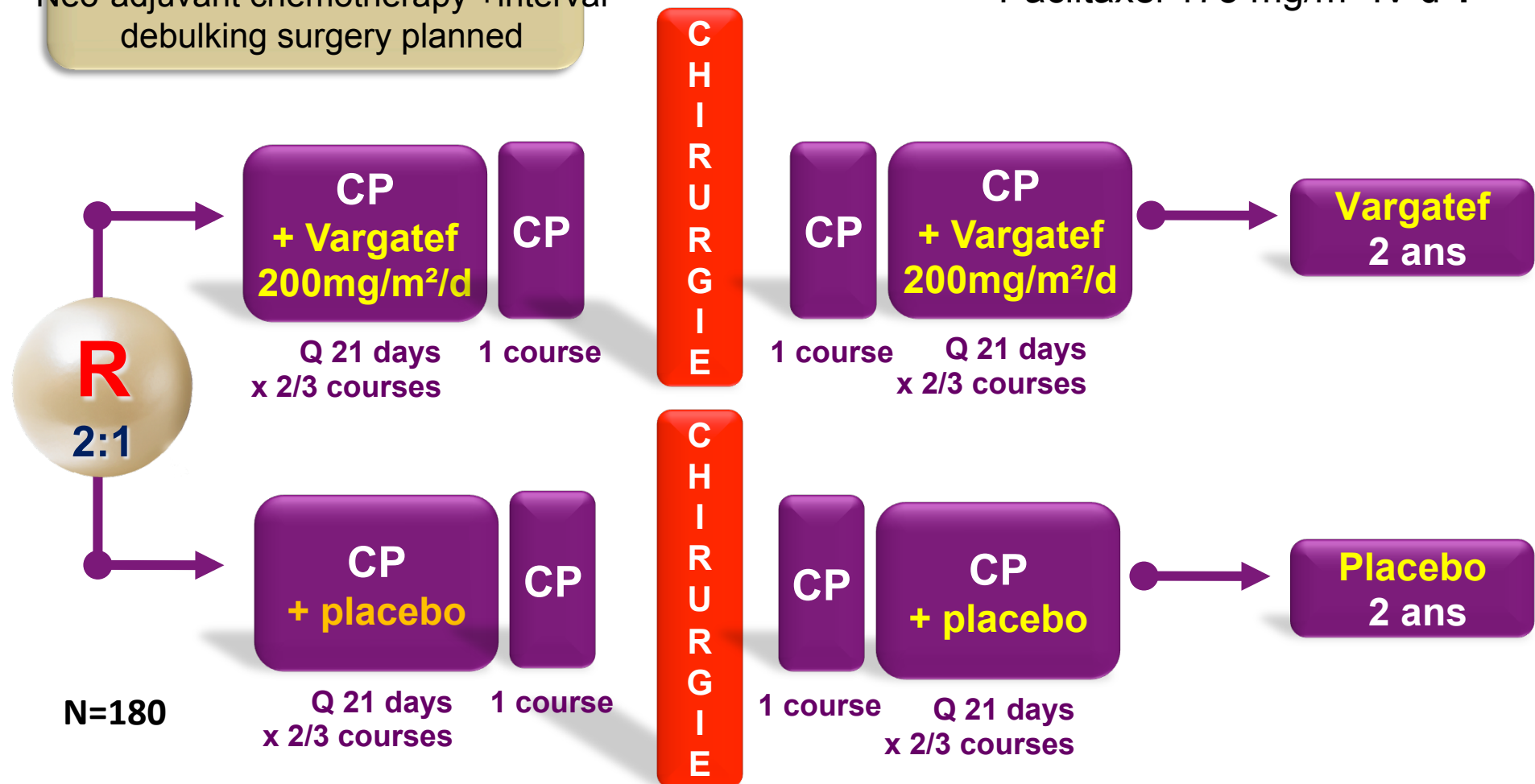
VEGF = vascular endothelial growth factor; FGF = fibroblast growth factor; PDGF = platelet-derived growth factor

1. Hilberg F et al. Manuscript in preparation, Data on file

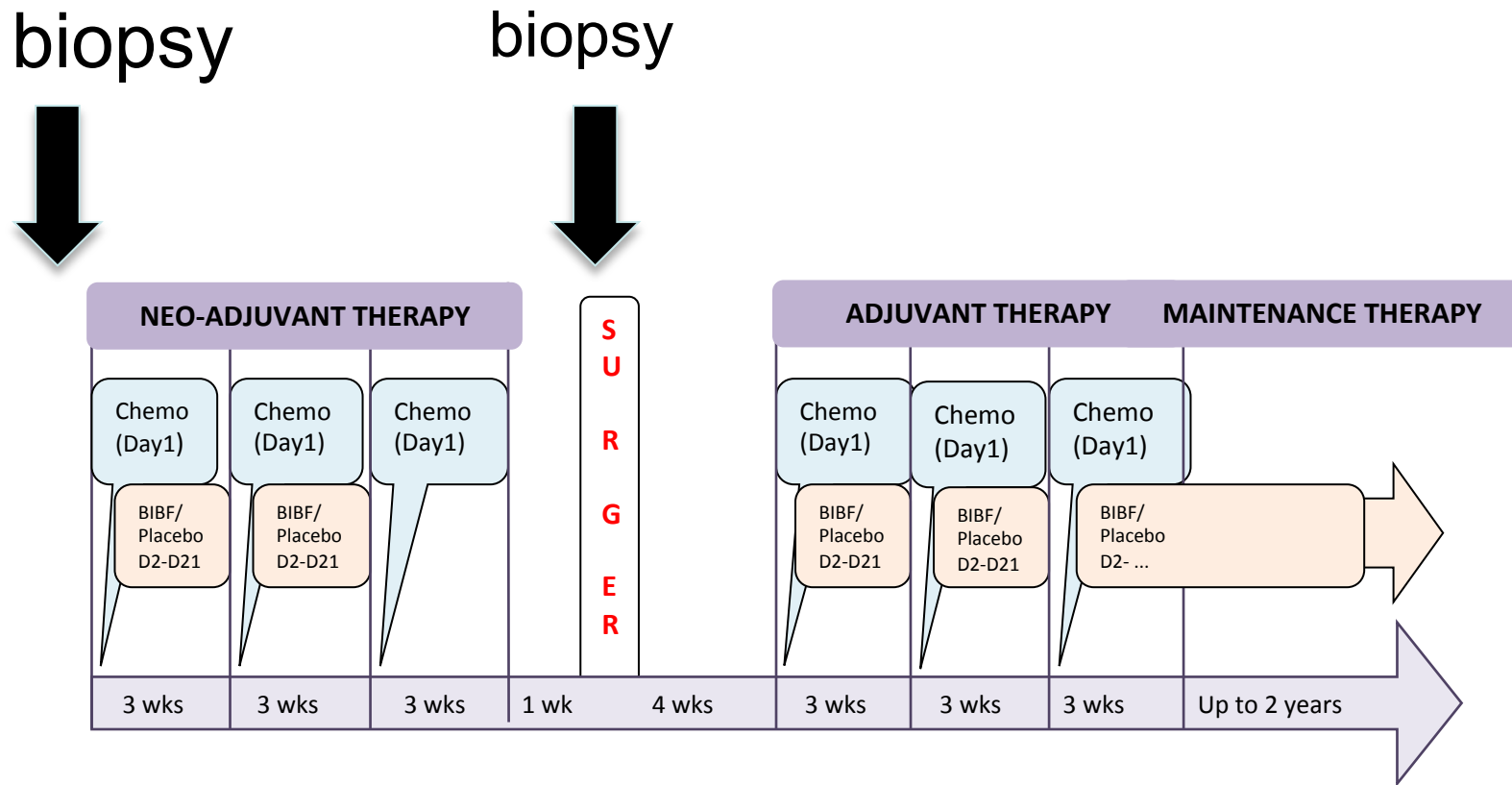
Protocole CHIVA

Stage III/IV ovarian cancer in first line
Neo-adjuvant chemotherapy +interval
debulking surgery planned

CP= Carboplatin AUC 5 d 1
Paclitaxel 175 mg/m² IV d 1



Translational Trial objectives



Question: est-ce que le taux de réponse chirurgicale est un marqueur de la PFS ou de l'OS

La chimiothérapie néo-adjuvante

Conclusion

- Résidu 0: reste le facteur pronostic le plus important quelque soit le moment de la chirurgie
- Il y a des indications potentielles de la CT néoadjuvante
 - Co morbidités, âge, PS, stade (certains IV), résidu 0 impossible par chirurgien expert, morbidité potentielle post opératoire
- Perspectives :
 - Améliorer le taux de résécabilité: essais thérapeutiques
 - utilisation des informations liées à la tumeur et à la sensibilité pour adapter Tt : essais à réaliser