

Stadification et traitement des cancers de l'ovaire

C Pomel, Service de Chirurgie Oncologique,
UMR 990,
Université d'Auvergne

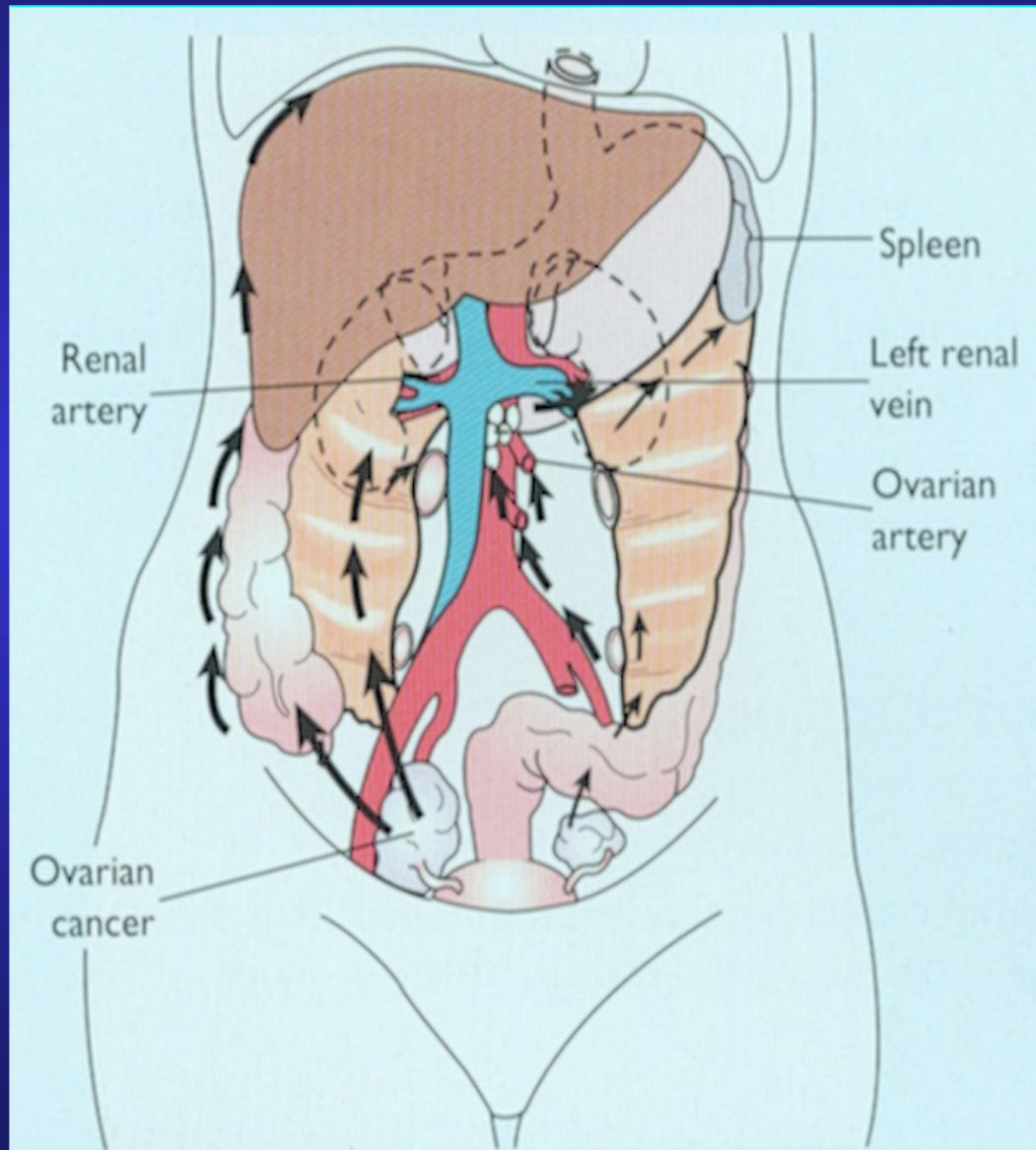
Extension tumorale au diagnostic

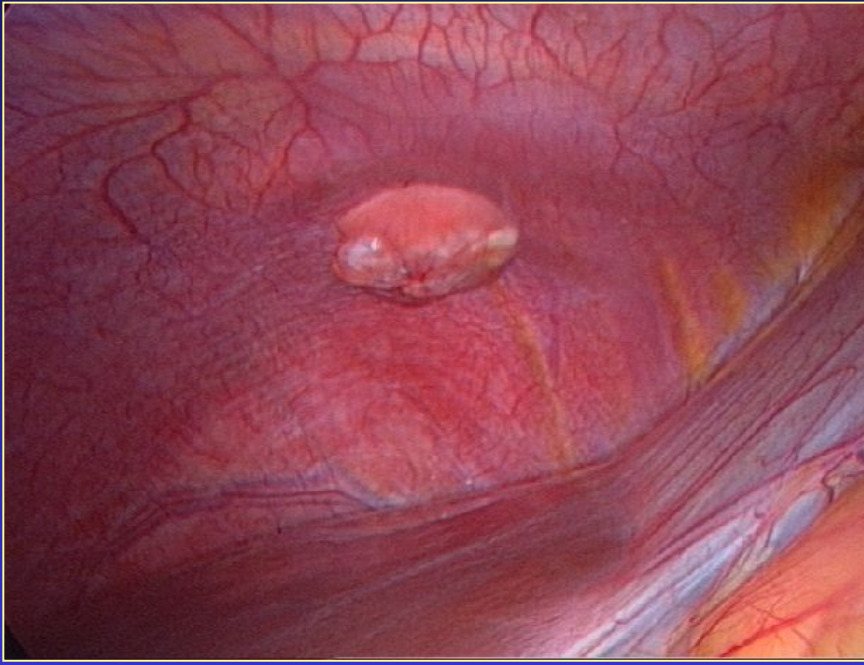
Stade F.I.G.O.	Répartition	Survie
I a et b	20 %	80 - 90
I c	20 %	50 - 60
II	60 %	20 %
III		

Diagram illustrating the distribution of tumor extension at diagnosis across different stages (I a et b, I c, II, III) and their corresponding survival rates. The distribution is shown as percentages, and survival rates are indicated in percentage ranges.

Stages I a et b and I c are grouped together with a bracket and a percentage sign (%). Stages II and III are grouped together with a bracket and a percentage sign (%).

Voies d'extension abdominale





Les cancers de stades avancés sont un groupe très hétérogène en fonction du volume et des caractéristiques de l'extension tumorale.

Le traitement associe

la chirurgie et la chimiothérapie

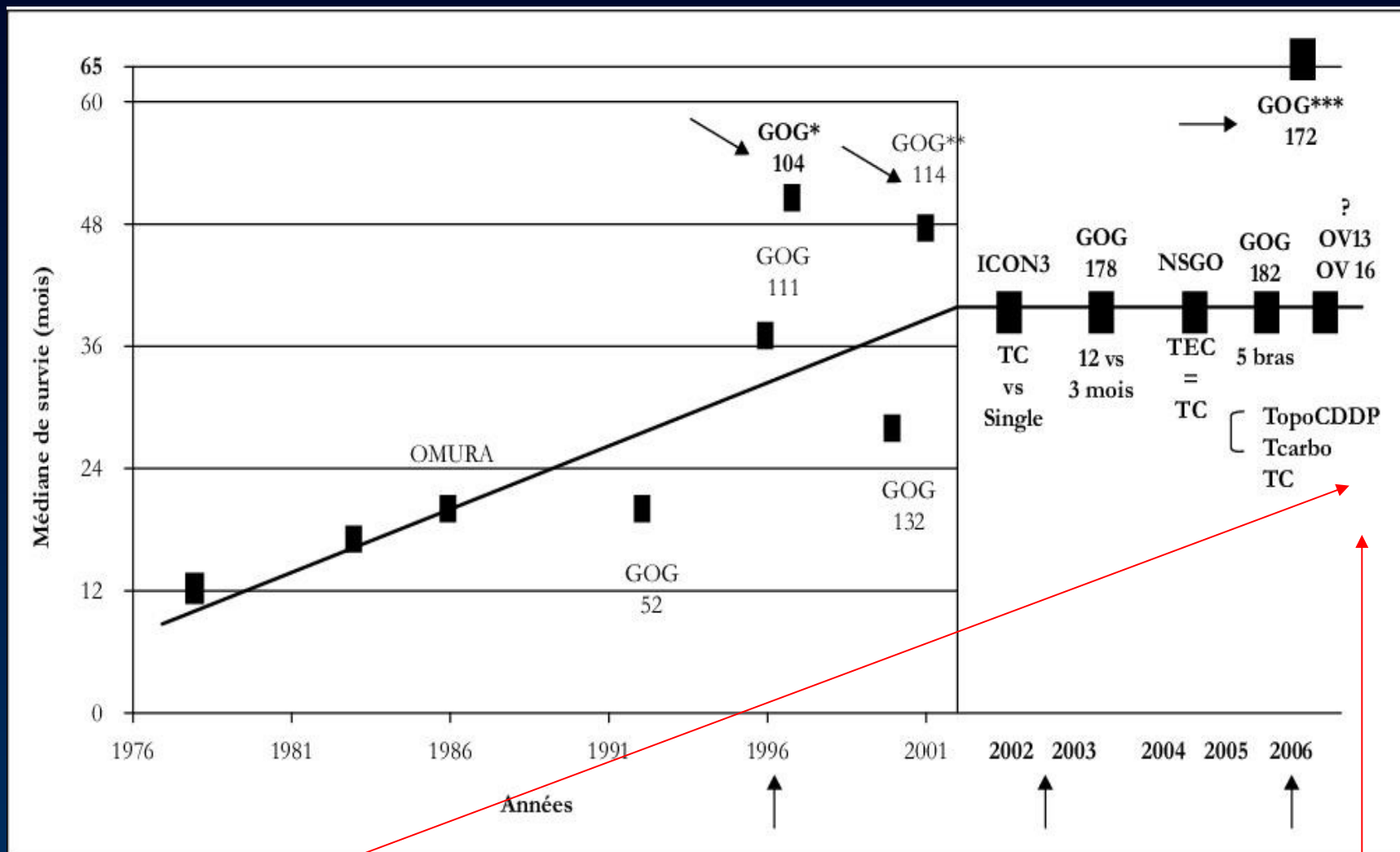
La chimiothérapie est à base de
sels de platine et taxanes.

Récemment l'ajout d'antiangiogéniques
a montré son efficacité dans les stades avancés.

La chirurgie est réalisée de première intention chez
Les patientes en bon état général et dont l'extension
de la maladie permet une réduction tumorale
macroscopiquement complète.

Chez les patientes en mauvais état général, ou dont
l'extension de la maladie est jugée non opérable
(stades IV inclus), la CNA est systématique

Median survival after NAC (24,5 month) same as suboptimal surgery group (RT > 1 cm) GOG # 132.



EORTC TRIAL= SUB OPTIMAL SURGERY

CHORUS TRIAL

Chirurgie des stades avancés : objectifs

1. Evaluer l'extension anatomique des lésions
2. Préciser le type histologique du cancer
3. Supprimer ou réduire la masse tumorale



ZÉRO TUMEUR

La masse tumorale résiduelle...

... post chirurgicale est un élément clé du pronostic mis en évidence par : Griffiths en 1978

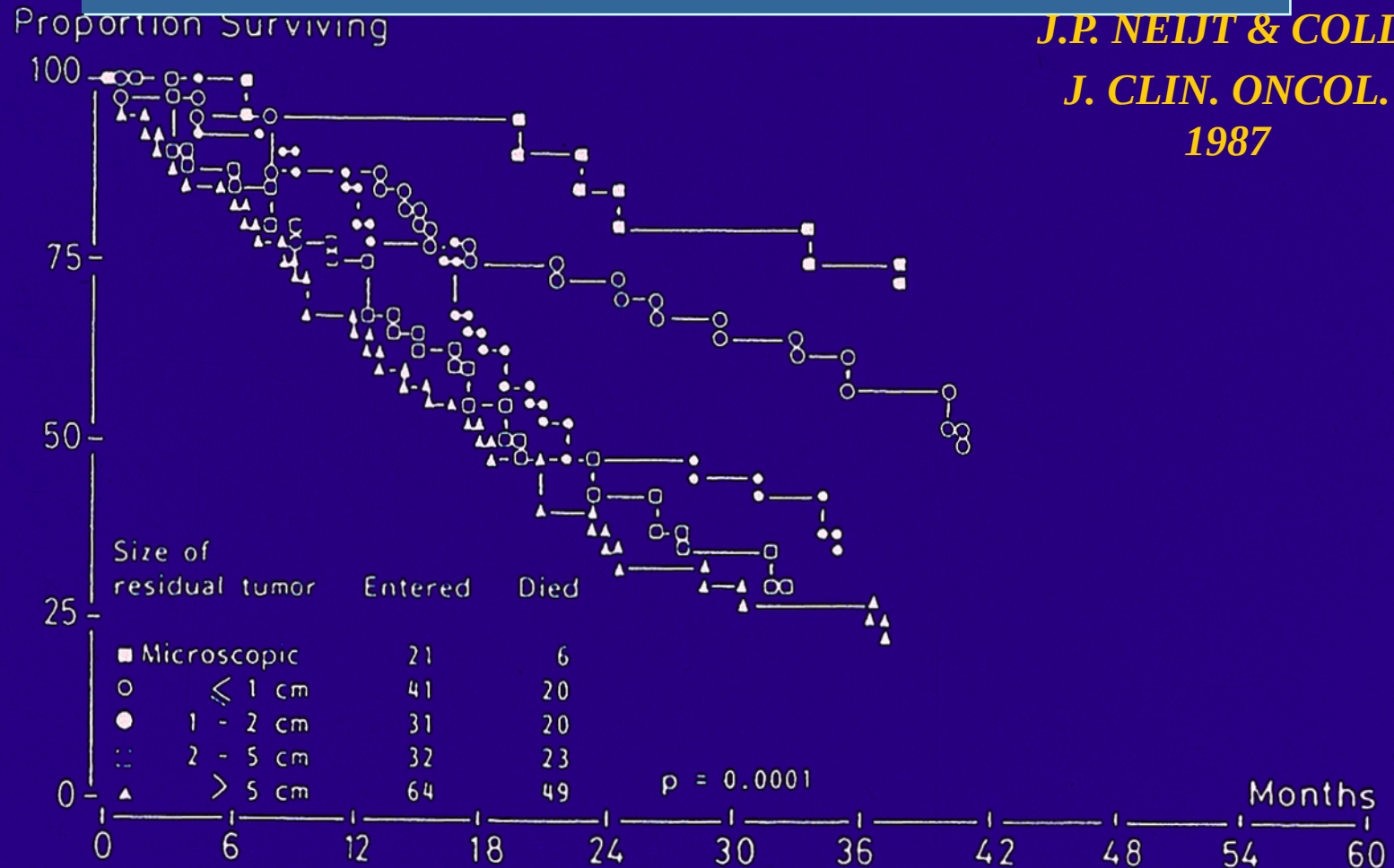
et Hacker en 1983
régulièrement confirmé depuis.

→
Masse résiduelle minimale ou nulle → survie meilleure.

**C'est l'origine du dogme
de la chirurgie de réduction tumorale
maximale.**

Survie en fonction du résidu tumoral après cytoréduction initiale

J.P. NEIJT & COLL.
J. CLIN. ONCOL.
1987



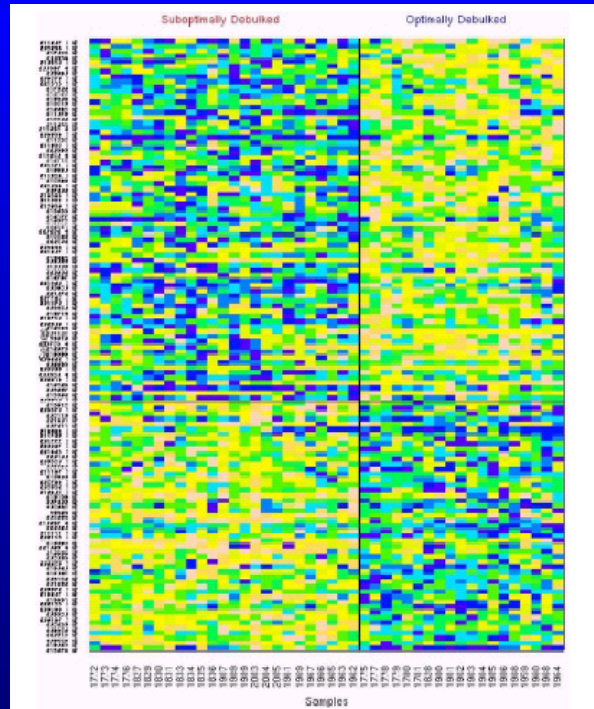
Les chances de parvenir à une exérèse optimale dépendent :

- de la détermination (l'expérience) du chirurgien +++
- du volume et de l'extension tumorale,
- de l'agressivité biologique de la tumeur ?

Rôle de la biologie

- CA 125 = QUELLE EST LA VALEUR SEUIL = 500 ui/ml 1000 ui/ml ?
- DANS L'AVENIR : ANALYSE GENOMIQUE PAR LES PUCES à ADN ?

SUBOPTIMAL DEBULKING



OPTIMAL DEBULKING

(Berchuck 2004)

ON DISTINGUE 3 niveaux (classes) de complexité chirurgicale

nécessaires pour atteindre un résultat optimal

La chirurgie standard (classe I)

Annexectomie bilatérale

Hystérectomie totale

Omentectomie

Appendicectomie

Curages pelvien et lombo-aortique

La chirurgie radicale (classe II)

IDEM + exérèse du rectum (Hudson)

La chirurgie supra radicale (classe III)

IDEM + autres exérèses digestives ou splénectomie etc...

→ La classe chirurgicale reflète le volume et l'extension tumorale

Une devoir de résultat ? ...

En publiant ses recommandations pour la prise en charge des cancers de l'ovaire en juin 2009, l'Institut national du cancer (Inca) a défini les critères de qualité des interventions chirurgicales

- la réduction tumorale doit être macroscopiquement complète
- les interventions incomplètes ne sont pas recommandées

Traitement chirurgical du cancer de l'ovaire (juin 2009).

<http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-gynecologiques>

Un devoir d'obligations et de moyen?...

Quand il opère, le chirurgien a donc l'obligation de réaliser une exérèse complète, garantie d'une meilleure survie comme l'ont démontrée d'importantes séries anglo-saxonnes de la littérature.

Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943—53.

Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT).

Gynecol Oncol 2011

Chirurgie Complète / Optimale

Ainsi, le terme de chirurgie « complète »

a-t-il remplacé celui de chirurgie « optimale »

Pomel C, Barton DP, McNeish I, Shepherd J. A statement for extensive primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer.

BJOG 2008;115:808—10.

Zapardiel I, Morrow CP. New terminology for cytoreduction in advanced ovarian cancer.

Lancet Oncol 2011;12:214.

CONTRÔLE QUALITE

Pour parvenir à cet objectif, il est licite de mettre en œuvre un certain nombre de techniques dont le cumul fait

« l'agressivité et la complexité de cette chirurgie, qui, pour autant, doit rester compatible avec une morbidité et une qualité de vie acceptables. »

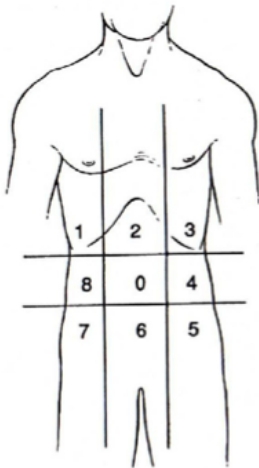
- PAR OU COMMENCER ... ???
- Le bilan d'extension
 - Scanner TAP pour une cartographie de la maladie
 - Dosage du CA 125

ETABLIR UNE CARTOGRAPHIE PRECISE

/

Photos-vidéos

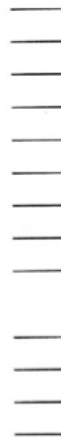
Peritoneal Cancer Index



Regions

- 0 Central
- 1 Right Upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left Upper
- 4 Left Flank
- 5 Left Lower
- 6 Pelvis
- 7 Right Lower
- 8 Right Flank
- 9 Upper Jejunum
- 10 Lower Jejunum
- 11 Upper Ileum
- 12 Lower Ileum

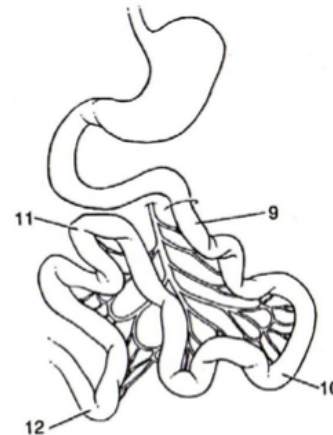
Lesion Size



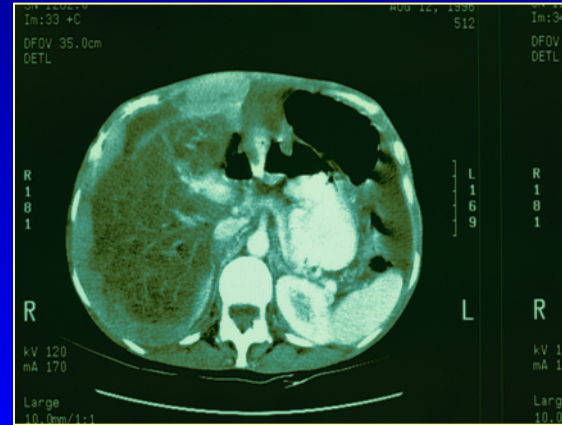
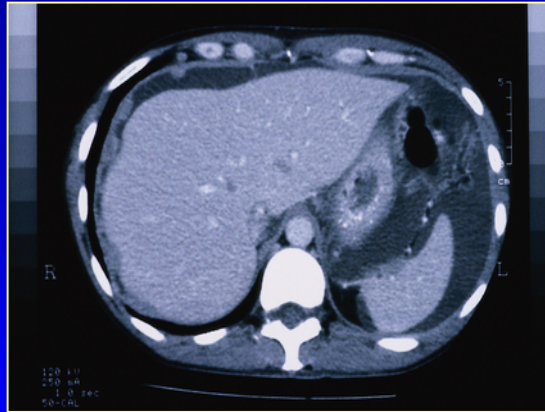
Lesion Size Score

- LS 0 No tumor seen
- LS 1 Tumor up to 0.5 cm
- LS 2 Tumor up to 5.0 cm
- LS 3 Tumor > 5.0 cm
or confluence

PCI



Role of C.T. SCAN



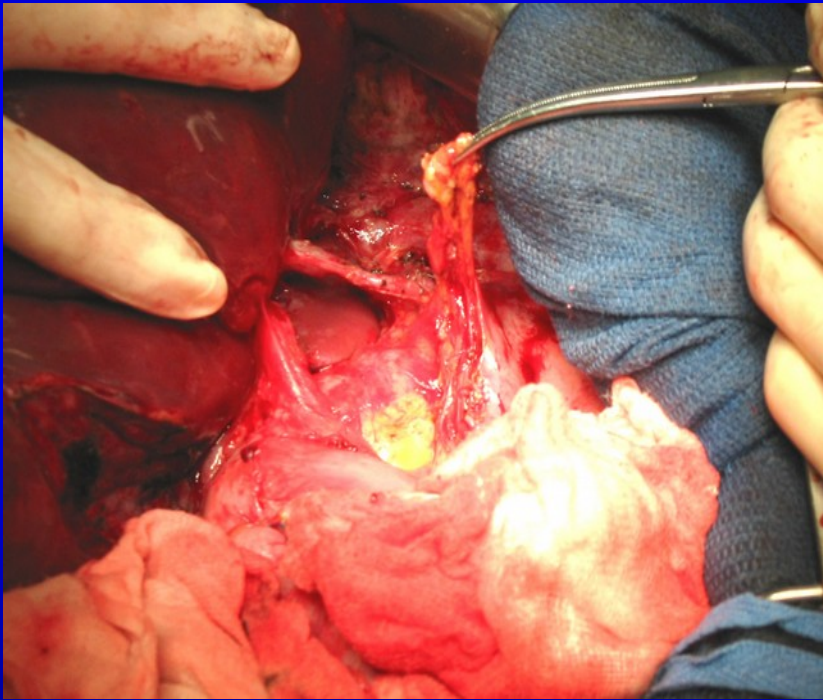
J Clin Oncol. 2007 Feb 1;25(4):384-9.

Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer.

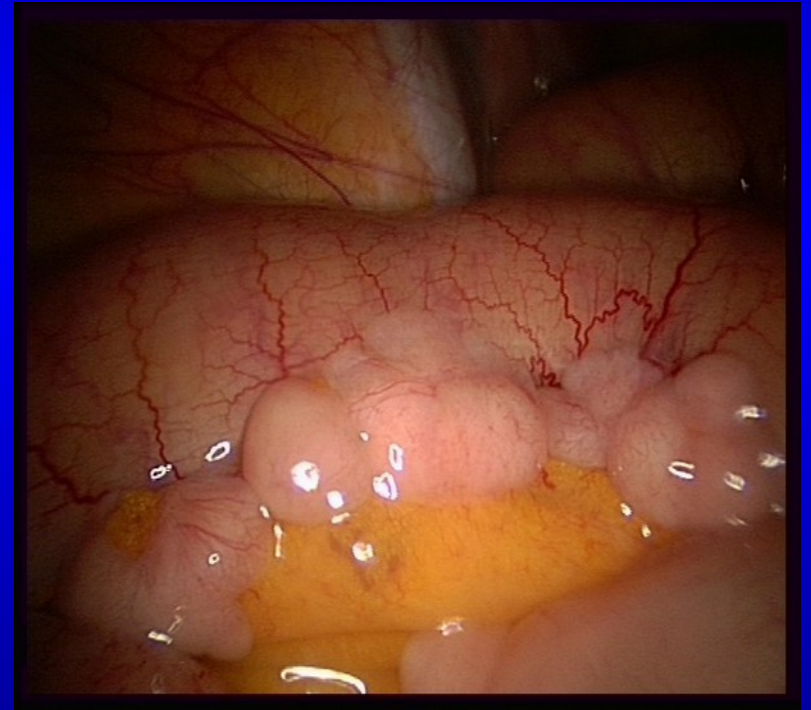
Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, Weaver JP, Gabbay M, Ngo M, Lentz S, Cass I, Li AJ, Karlan BY, Holschneider CH

« DOES NOT PREDICT OPTIMAL SURGERY »

CT ?



Résécable



Non résecable

ROLE +++ DE LA COELIOSCOPIE POUR UNE RESECTION COMPLETE

Comme pour les CHIP...

Laterza et al. In Vivo. 2009 Jan-Feb;23(1):187-90.

Table II. Literature and present study data on effectiveness of laparoscopic evaluation in predicting the completeness of cytoreduction.

Authors (ref.)	Year	No. of patients	Disease	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	PPV (%)	NPV (%)
Pomel <i>et al.</i> (12)	2005	11	PM, ovarian and colorectal cancer PC	100	NA	91	87.5	NA
Valle and Garofalo (13)	2006	97	PM, PMP, GI and breast PC Sarcomas	100	NA	98	98	NA
Present study	2008	33	PM	100	75	97	97	100

PM: peritoneal mesothelioma; PMP: pseudomixoma peritonei; PC: peritoneal carcinomatosis; GI: gastrointestinal; NA: not available; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Avantage de la laparoscopie

1 Biopsies

2 Moyen simple

PCI scopy = PCI tomy

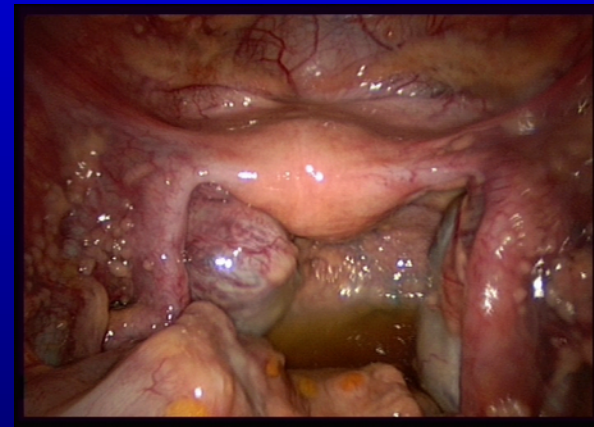
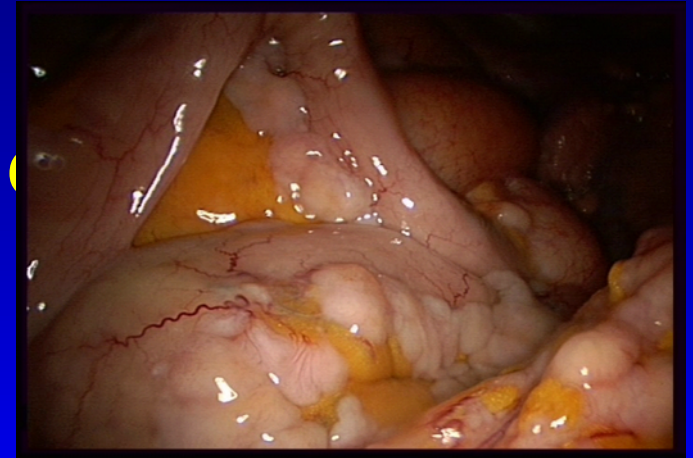
Le grêle

omentum

Le pelvis

Partie antérieur du diaphragme

Paroi abdominale et gouttières parito-coliques



DEFAUT DE LA LAPAROSCOPIE

PCI scopy < PCI tomy

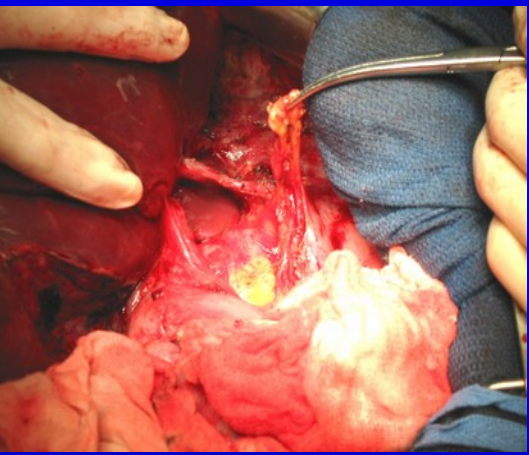
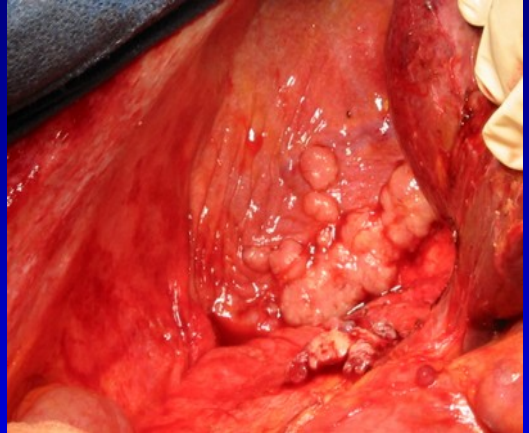
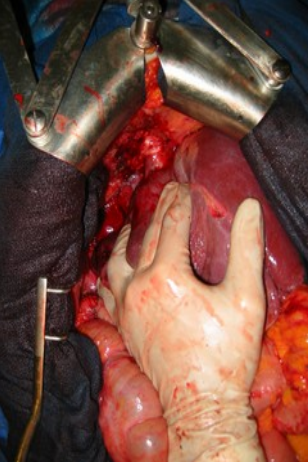
Gateau epiploïque fixé ne permettant pas une Exploration adéquate de l'intestin grêle+++

L'infiltration du diaphragme à la face postérieure
En regard du confluent cavo-sushépatique

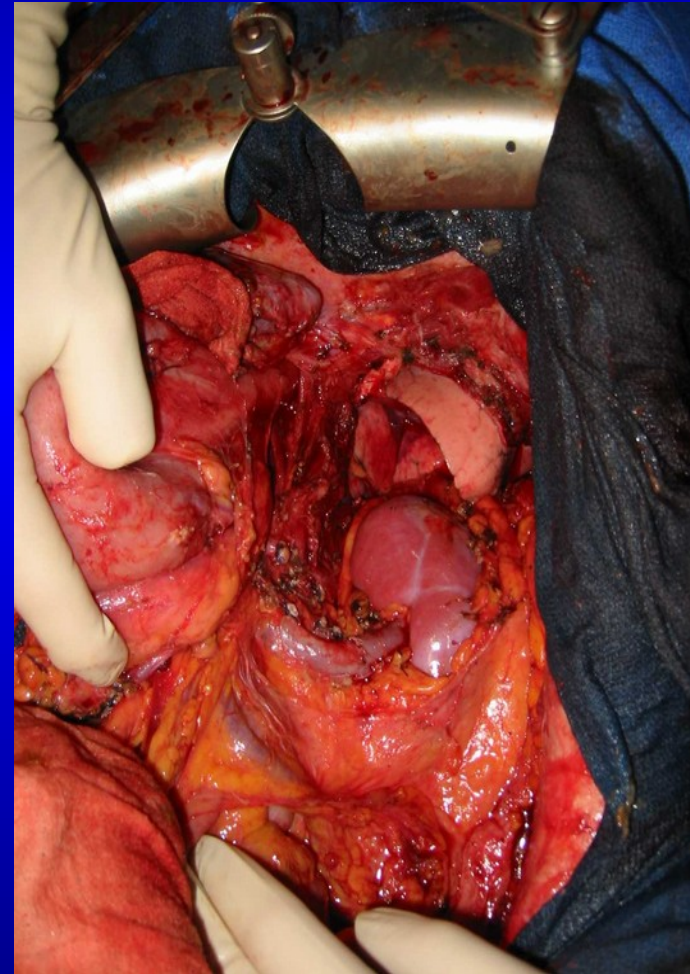
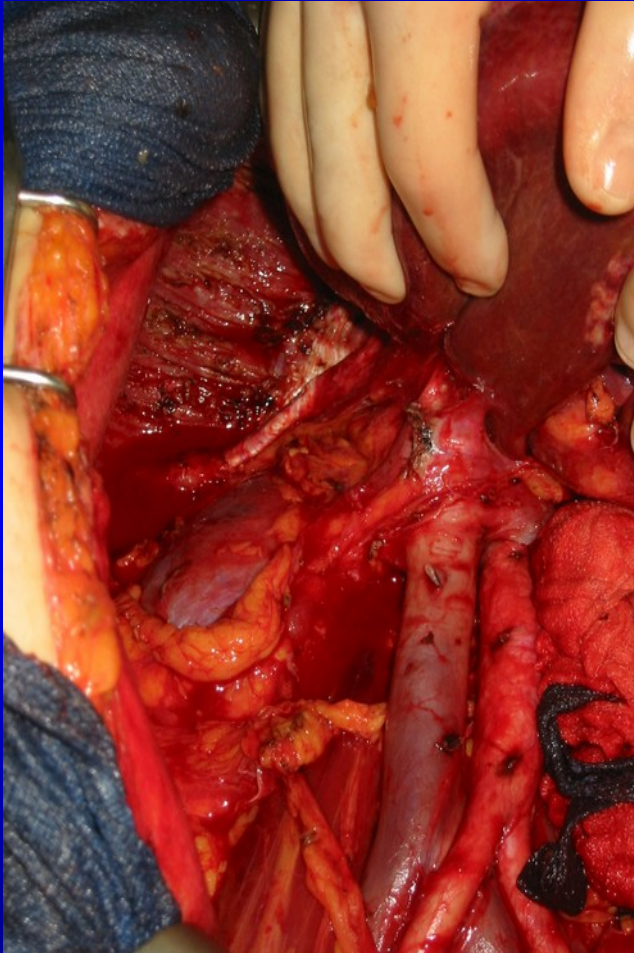
La face postérieure du pédicule porte

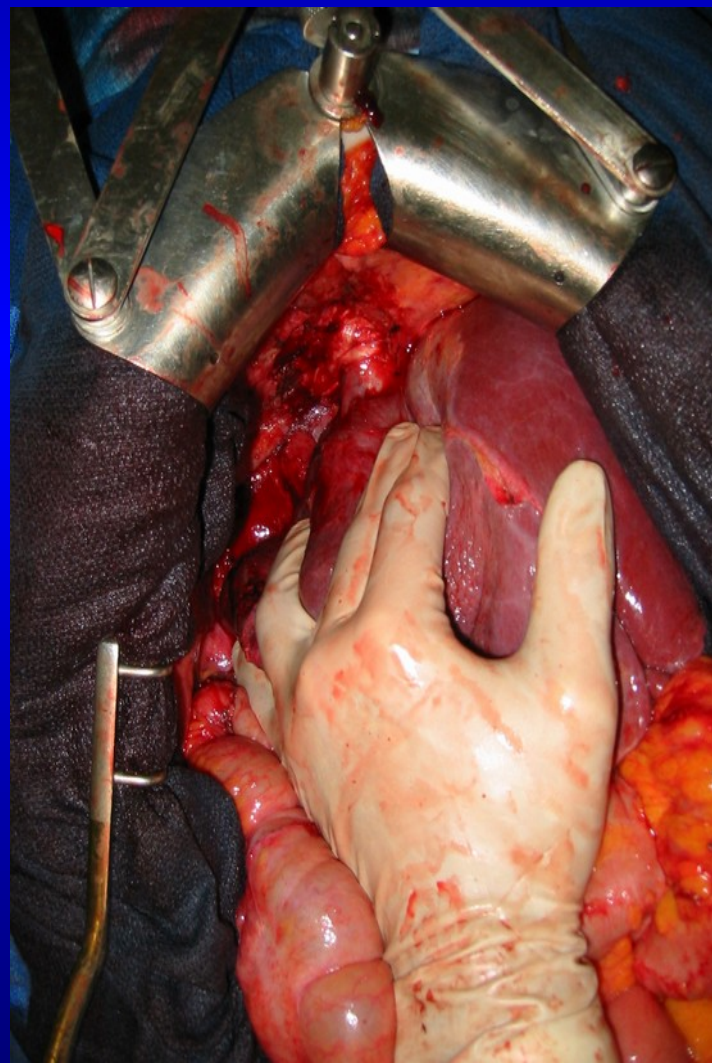
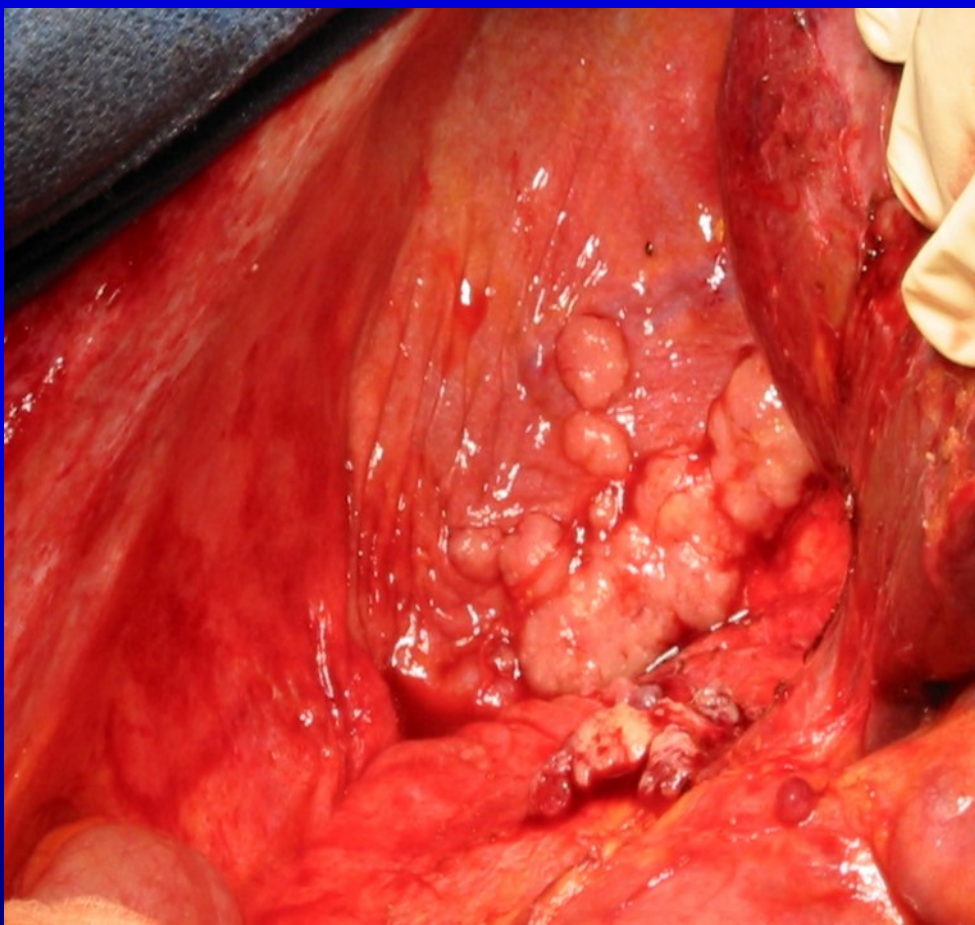
L'arrière cavité des épiploons

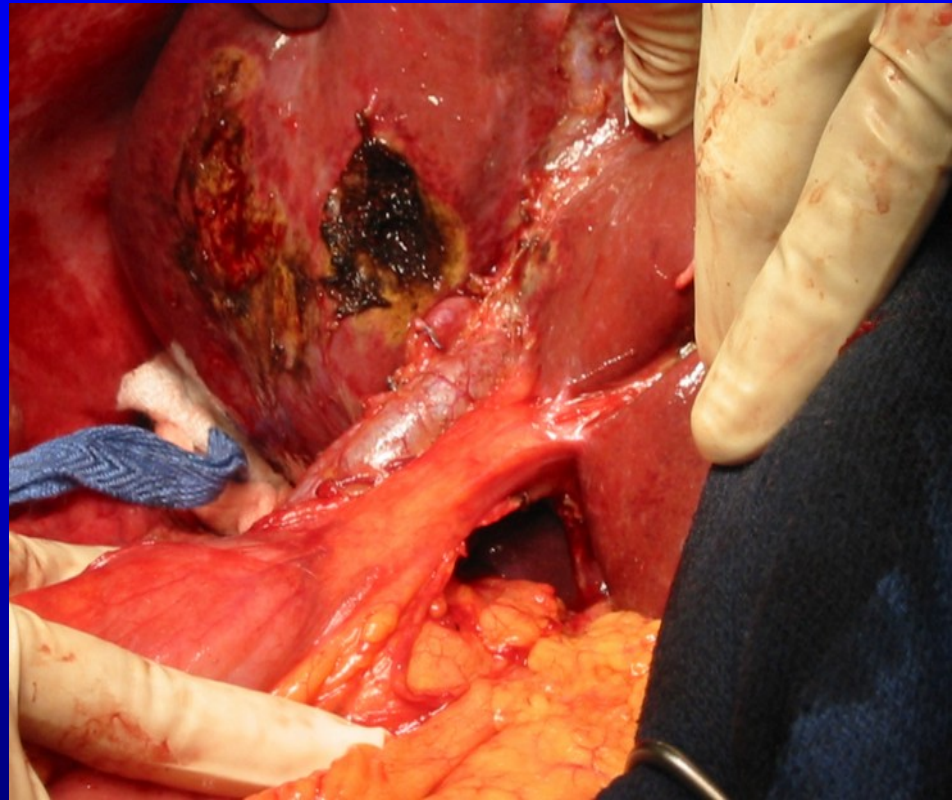
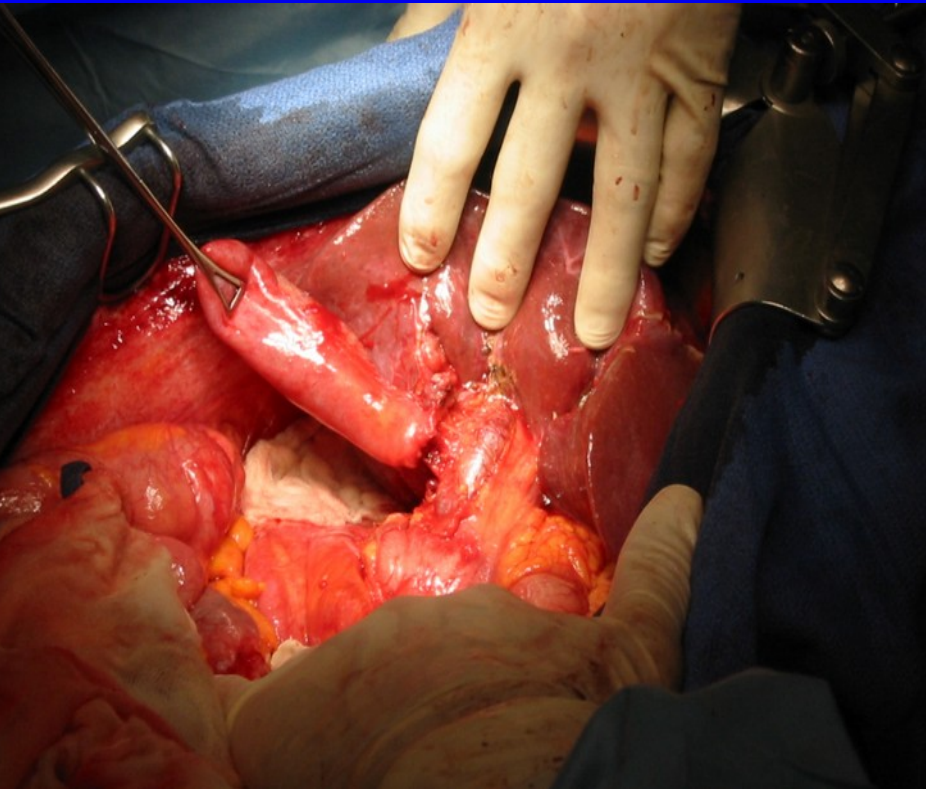
Le tronc coeliaque

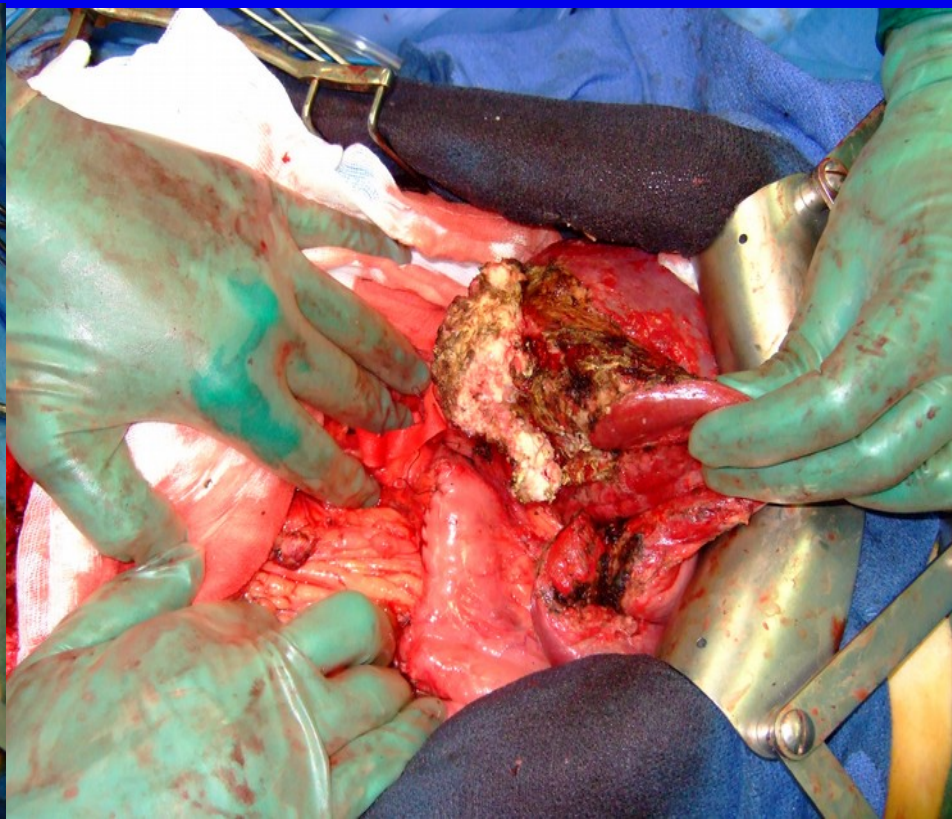
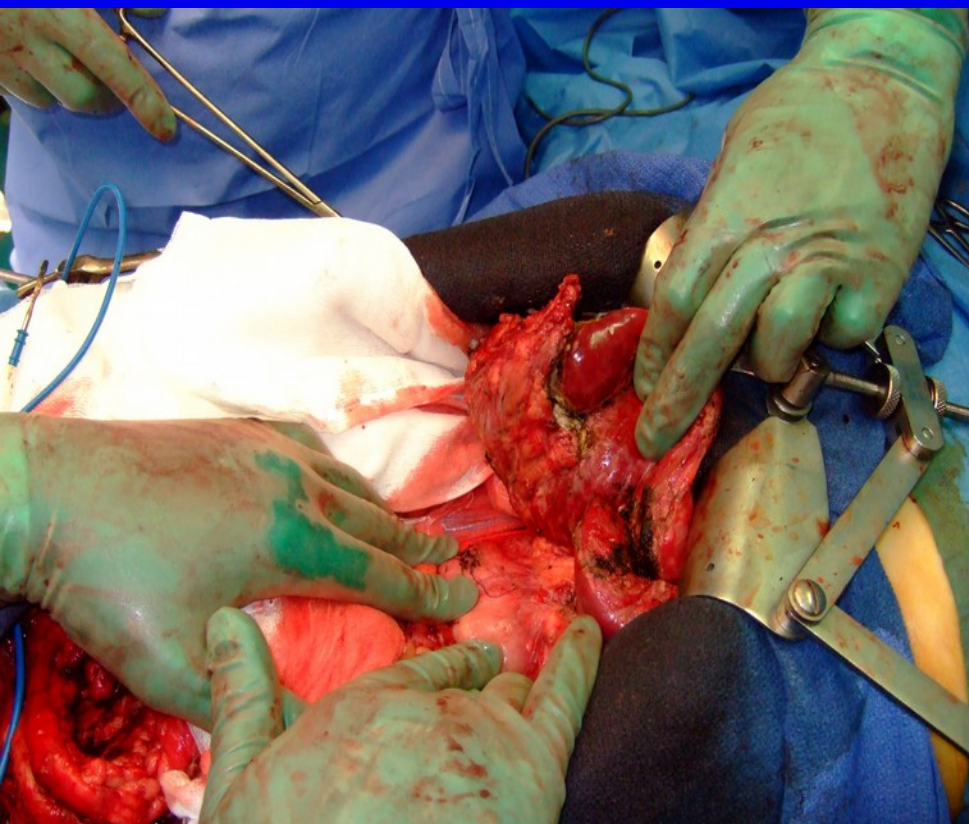


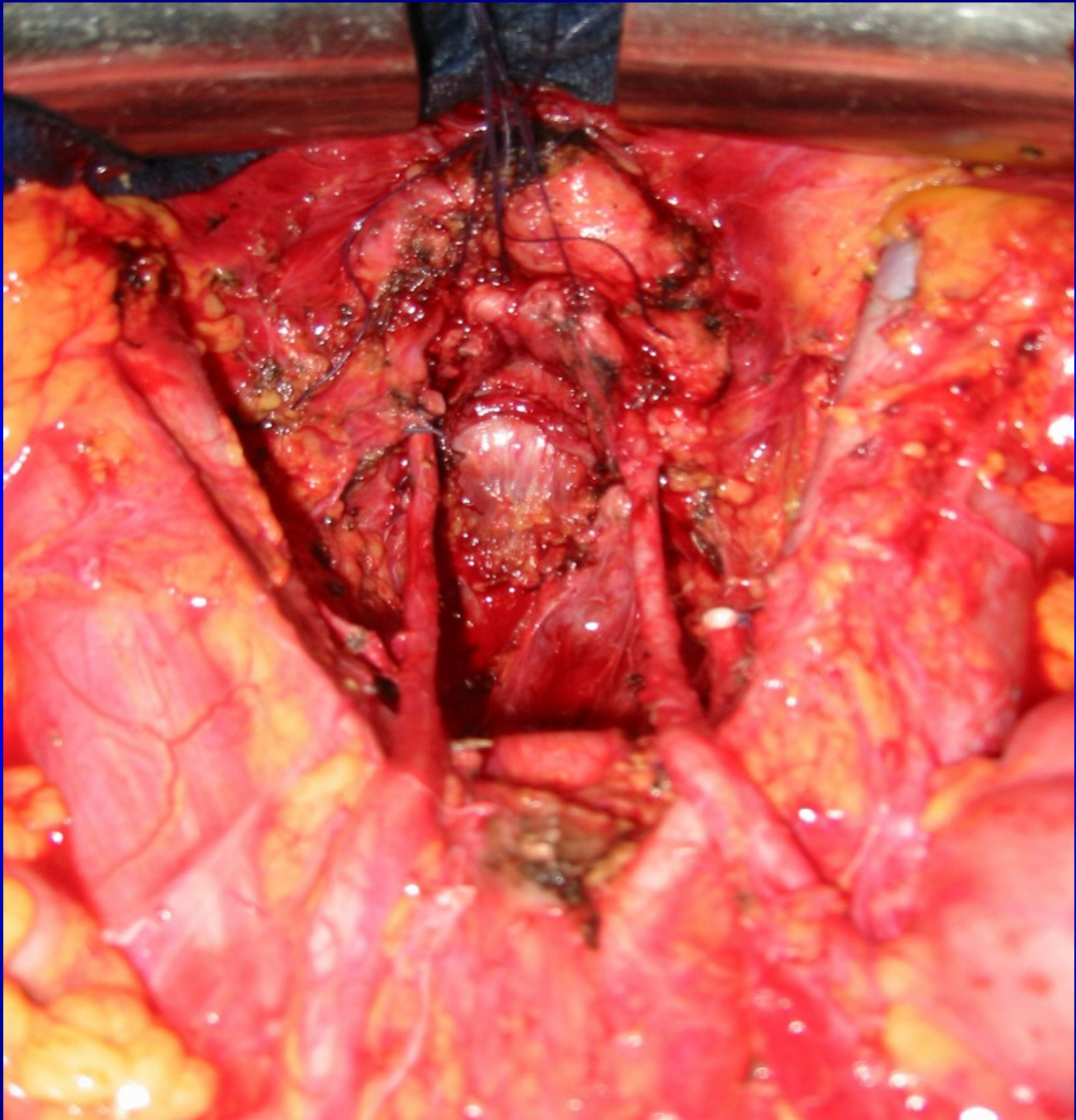
Quand la chirurgie est programmée,
commencer par le plus dure, (sus mésocolique +++)

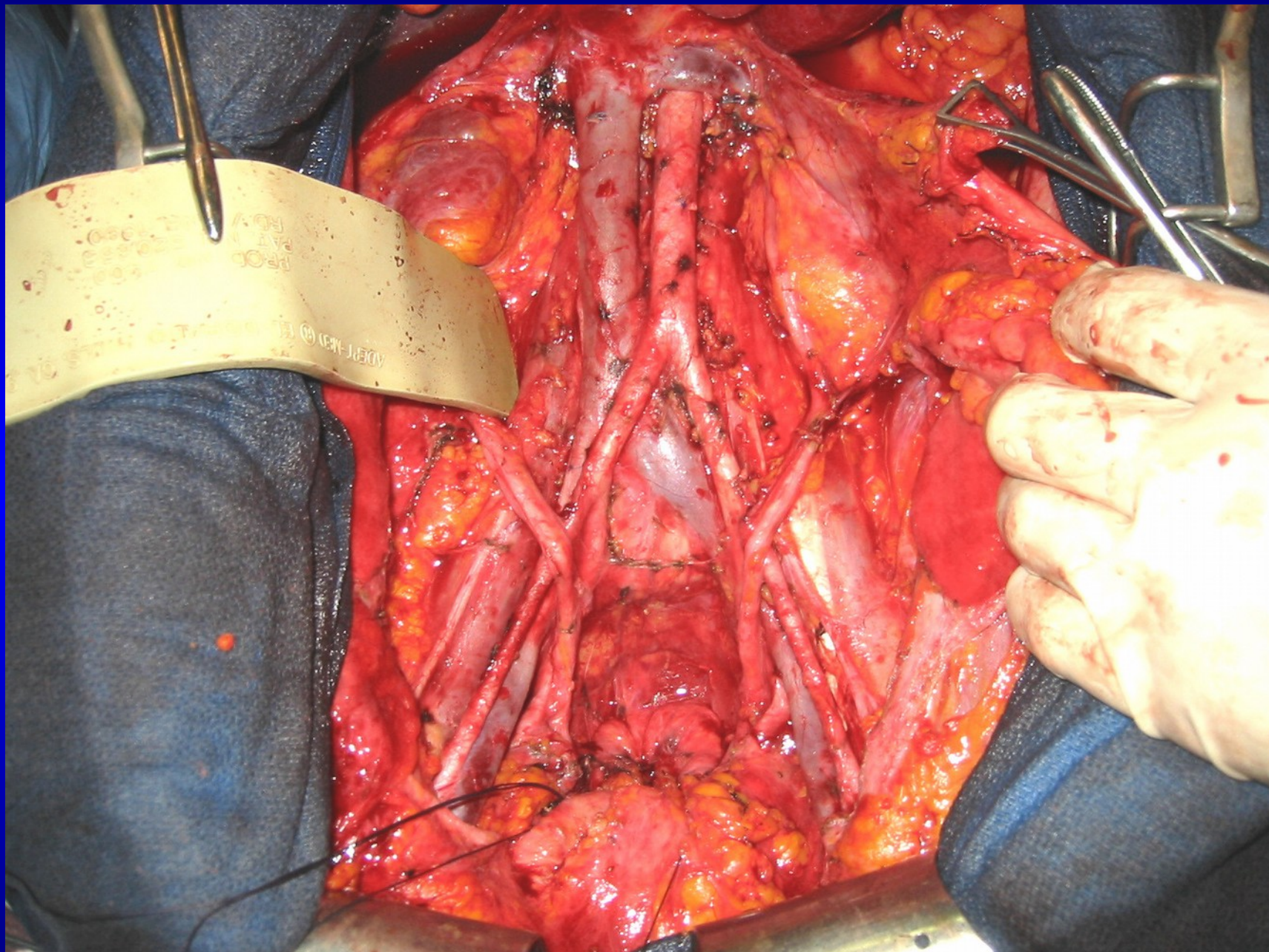












CONTRÔLE QUALITE

- ce qui n'est pas acceptable
 - une stomie définitive de première intention,
 - un grêle court (<1,7 à 2m),
 - une pelvectomie antérieure,
 - un sacrifice sphinctérien.

CONTRÔLE QUALITE

On admet cependant que la chirurgie

-ne peut pas être toujours complète.

L'évaluation préopératoire doit être

-méthodique et méticuleuse

Et proposer avec tact et mesure une stratégie de CNA

Chez les seules patientes non résécables.

EORTC TRIAL #55971

**La survie médiane est aussi faible que
l'essai GOG 111**

EORTC trial = Suboptimal surgery trial ?!!!

**« EVALUER LA RESECABILITE »
EST DONC L'OBJECTIF PRINCIPAL
DE LA PRISE EN CHARGE +++**

% de chimio NEO-Adjuvante

50 à 70 % de néoadjuvant dans les centres experts en France ... I

Mais après CNA, l'objectif chirurgical reste le même = 0 tumeur résiduelle

- La biologie tumorale influence t elle la stratégie ???

–Quelle stratégie dans le futur ?

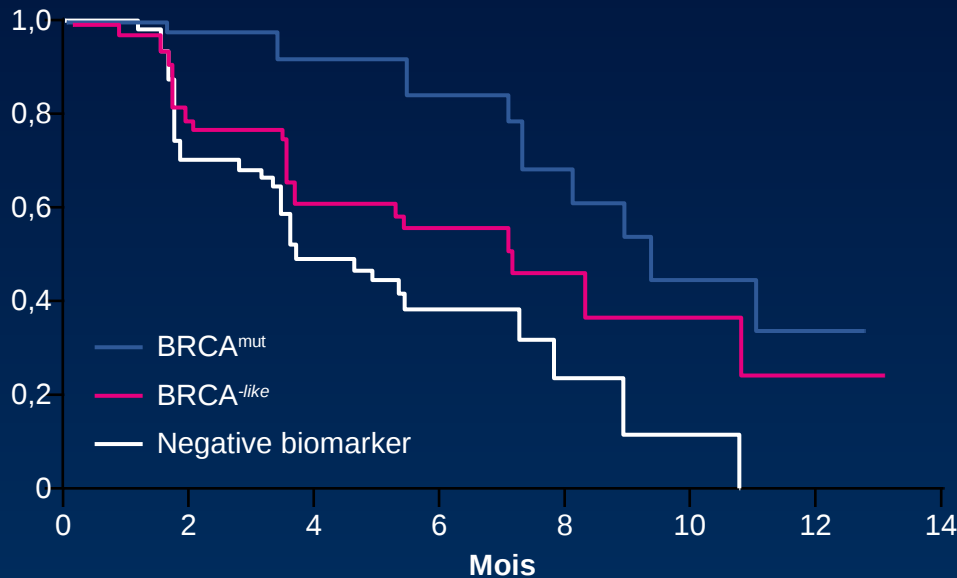
Use of PARP inhibitors (rucaparib)

High Grade Serous
Endometrioid

• ARIEL2

Oral session ASCO 2015

PFS related to HRD

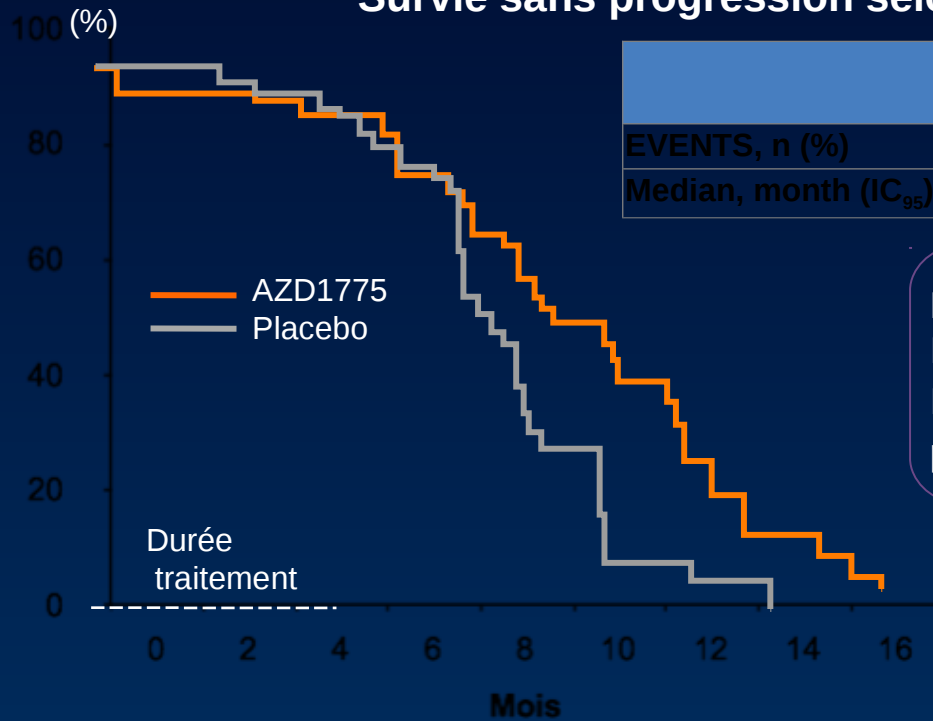


Sous-groupes HRD	PFS (IC ₉₀)
BRCA ^{mut}	9,4 (7,3-unreach)
BRCA ^{-like}	7,1 (3,7-10,8)
Biomarqueurs négatifs	3,7 (3,5-5,5)

Comparaison par sous-groupes	HR (IC ₉₀)
BRCA ^{mut} versus neg biomarkers	0,47 (0,35-0,64)
BRCA ^{-like} versus neg biomarkers	0,61 (0,41-0,92)

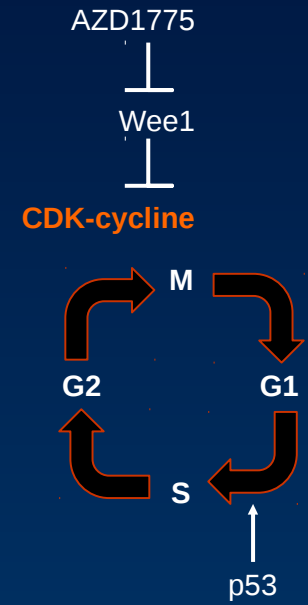
- Phase 2 randomized trial of paclitaxel + carboplatine + AZD1775 (Wee1 inhibitor) P53 mut in platine sensitive patient

Survie sans progression selon RECIST 1.1



	AZD1775 + PIC (n = 59)	PIC (n = 62)
EVENTS, n (%)	34 (57,6)	32 (51,6)
Median, month (IC ₉₅)	42,86	34,86

HR = 0,55
 IC₈₀ : 0,39-0,79
 IC₉₅ : 0,32-0,95
 p = 0,030



Patientes à risque (n)

Mois	0	2	4	6	8	10	12	14	16
AZD1775 (orange)	59	53	47	33	25				
Placebo (grey)	13	7	4	2					
PIC (grey)	62	49	45	32	17				
	3	2	0	0					

- Thérapies ciblées?
- CD31 for antiangiogenic agents....?? ICON 7
 - (ASCO 2015)
- PD1 PD L1 ...

Selon le type tumoral la stratégie changera...

NAC	Upfront CRS
HG serous cm +++	LG serous +++
All high grade > 1 +/- ? Positive biomarkers ?? No RCTs, No EBM...	Mucinous, clear cell, endometrioid +/- ?

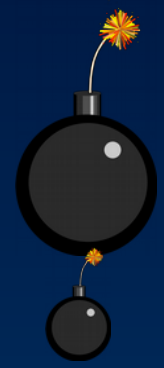
Ovarian cancer treatment
Surgery first in the 20th century
...Biology first in the 21st century...

Early stages

Low grade

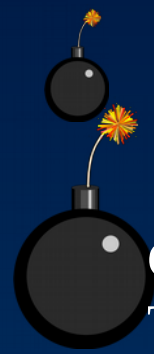
Advanced stages

High grade
BRCA mut/like
Positive targeted
therapies receptor



Surgery

Chemotherapy



Surgery

Chemotherapy
Targeted TTT

Checkpoint Inhibitors and Immune Modulators

- Three phase II trials of pembrolizumab (Keytruda®, MK-3475), an anti-PD-1 antibody, in patients with recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer (NCT02608684, NCT02440425, NCT02537444).
- A phase I/II trial of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 checkpoint inhibitor, in patients with recurrent ovarian cancer (NCT02484404).
- A phase I/II trial of durvalumab (MEDI4736) and motolimod, a Toll-like receptor 8 agonist, for patients with ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer for whom doxorubicin is indicated (NCT02431559). This is sponsored by the Cancer Research Institute.
- A phase I study of durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab, a CTLA-4 checkpoint inhibitor, for patients with advanced solid tumors, including ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer (NCT01975831). This is sponsored by the Cancer Research Institute.
- A phase I/II study to test nivolumab (Opdivo®), a PD-1 antibody, combined with INCB024360, an IDO1 inhibitor, in patients with advanced cancer, including ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (NCT02327078).

Vaccine trials

- **Several studies of antigen-based vaccines are currently recruiting patients with ovarian cancer, including:**
- A phase II/III trial of gemogenovatucl-T (Vigil™) for patients with stage 3/4 high-grade ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer (NCT02346747).
- A phase II trial of TroVax® (MVA-5T4), targeting the 5T4 antigen, versus placebo in patients with relapsed asymptomatic ovarian cancer (NCT01556841).
- A phase II trial of a dendritic cell vaccine for patients with advanced ovarian cancer (NCT00703105).
- A phase I/II trial combining CDX-1401, which targets the NY-ESO-1 protein, epacadostat (INCB024360), an IDO1 inhibitor, and Poly-ICLC, a Toll-like receptor 3 stimulant, in ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in remission (NCT02166905).
- A phase I/II study of a dendritic cell vaccine for patients with advanced ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer (NCT02432378).
- A phase I trial of CMB305 in patients with locally advanced, relapsed, or metastatic cancer that expresses NY-ESO-1, including ovarian cancer (NCT02387125).
- A phase I study of a p53 vaccine for patients with ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer (NCT02275039).
- A phase I trial of a vaccine given with Montanide and Poly-ICLC, a Toll-like receptor 3 stimulant, for patients with ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer (NCT02452775).
- A phase I trial in metastatic solid tumors, including ovarian cancer, of a vaccine targeting the HER2 antigen (NCT01376505).
- A phase I trial testing ID-LV305, a vaccine targeting the NY-ESO-1 antigen, in patients with solid tumors, including ovarian cancer (NCT02122861)
- - See more at: <http://www.cancerresearch.org/cancer-immunotherapy/impacting-all-cancers/ovarian-cancer#sthash.JRGc0d7p.dpuf>