



Cancer de l'ovaire de stades avancés en première ligne Traitements médicaux

Experts : **Frédéric Selle**, Jérôme Alexandre,
Karine Prulhière, Alexandra Leary, Elsa Kalbacher,
Isabelle Ray-Coquard

Avertissement

L'ensemble des recommandations exposées ne concerne que les tumeurs de l'ovaire, de la trompe et du péritoine de haut grade :

- Carcinomes séreux de haut grade
- Carcinomes endométrioides de haut grade
- Carcinomes indifférenciés
- Carcinosarcomes*

* Double lecture nécessaire par un pathologiste référent et avis de RCP du réseau TMRG (www.ovaire-rare.org)

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : chimiothérapie

- Standard : Carboplatine (AUC ≥ 5) + Paclitaxel (175 mg/m² /3h) Niveau 1 Grade A
 - J1 = J21
 - minimum de 6 cycles
 - +/- bevacizumab
- Option pour femmes âgées et vulnérables (GVS3): Niveau 2 Grade B
 - Le schéma hebdomadaire pour le paclitaxel (60 mg/m²) et le carboplatine (AUC 2) est moins toxique

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : chimiothérapie

- Option non recommandée : chimio IP Niveau 2 Grade B
 - La chimiothérapie intra-péritonéale n'est pas recommandée, compte tenu de l'utilisation du bevacizumab, ou d'un inhibiteur de PARP en maintenance et d'un essai récent de phase III randomisée négatif incluant le bevacizumab
- Option non retenue: schéma paclitaxel dose-dense Niveau 1 Grade A
 - Le schéma Dose Dense (Carboplatine $AUC_{\geq 5}$ J1-21, paclitaxel 80 mg/m²J1, J8,J15) n'améliore pas la SSP ni la SG des patientes caucasiennes
- Options hors AMM: Niveau 2 Grade B
 - Docetaxel + Carboplatine (allergie au paclitaxel)
 - Doxorubicine liposomale pégylée + Carboplatine (J1-J21) (neuropathie)

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : chimiothérapie néo-adjuvante

Niveau 1, grade A

- Toute indication de chimiothérapie néo-adjuvante relève d'une discussion préalable en RCP experte
- Une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée
 - si l'extension de la carcinose ne permet pas une résection complète d'emblée, cette évaluation chirurgicale ayant été faite par des équipes entraînées
 - si contre-indications médicales et/ou anesthésiques à une chirurgie immédiate
- Trois à quatre cycles seront réalisés avant l'intervention chirurgicale. Le délai entre le dernier cycle de chimiothérapie néo-adjuvant et la chirurgie doit être de 4 semaines maximum, et le délai de reprise de la chimiothérapie après chirurgie doit être de 4 semaines.

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : chimiothérapie

○ Modalités de la chimiothérapie

- Nombre de cures :
- Après Chirurgie complète initiale : 6 cycles au total **Niveau 1, grade A**
- Après Chirurgie d'intervalle à 3 ou 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante : 2-4 cycles (pour un total de 6-8) **Niveau 2, grade B**
- Situation où la chirurgie d'intervalle n'a pu être réalisée qu'après 6 cycles : compléter par 2 cycles (total de 8) **Niveau 2, grade B**

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : place du bévacizumab

Niveau 1, grade A

- Indication de l'AMM: en association au carboplatine et au paclitaxel en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes

- Quand initier le traitement par bevacizumab ?
 - Le bevacizumab peut être introduit au 1er cycle de chimiothérapie post-opératoire avec un délai d'au moins 28 jours après la chirurgie. Dans le cas contraire, ou si anastomose digestive ou complications post-opératoires non résolues, l'initiation de bevacizumab ne doit pas être faite au 1^{er} cycle mais au 2nd cycle.

- Pour quelle durée?
 - 15 mois, 22 cycles au total

- A quelle dose?
 - La posologie de l'AMM est de 15 mg/kg toutes les 3 semaines.

Place du bévacizumab

Évaluer le balance bénéfique/risque du bevacizumab

- les "vraies" contre-indications du bevacizumab
 - AVC et IDM récents,
 - Thromboses artérielles
 - Troubles de cicatrisation post-chirurgicaux
 - HTA malignes
- évaluer et gérer les situations à plus haut risque de toxicités
 - Âge, HTA, thromboses veineuses y compris les embolies pulmonaires, diabète, protéinurie
 - Contrôler l'HTA avant l'initiation du bevacizumab
 - Surveillance attentive (protéinurie, créatininémie, pression artérielle)

Place du bévacizumab en association avec la chimiothérapie néo-adjuvante

Niveau 2, grade B

- Un essai de phase III et deux essais de phase II randomisés ont montré que le profil de tolérance de la chimiothérapie néo adjuvante n'était pas modifiée par l'ajout du bevacizumab, les suites opératoires étaient moins lourdes chez les patientes ayant reçu du bevacizumab en situation néo adjuvante.
- En revanche, l'ajout du bevacizumab n'augmente pas le taux de résection complète par rapport à une chimiothérapie seule
- Si la chirurgie de debulking est retardée à 6 cycles (car jugée non réalisable en intermédiaire après 3 cycles) peut se discuter en RCP l'ajout du bevacizumab et poursuivre la chimiothérapie

Stades FIGO III – IV - bévacizumab en NACT & post IDS

○ *Quand initier le traitement par bevacizumab ?*

- En situation néo adjuvante le bevacizumab peut être introduit dès le 1^{er} cycle de chimiothérapie mais ne sera pas réalisé pour le cycle précédant la chirurgie intervalaire.
- En post IDS, Le bévacizumab peut être introduit au 1^{er} cycle de chimiothérapie post-opératoire avec un délai d'au moins 28 jours après la chirurgie. Dans le cas contraire, ou si anastomose digestive ou complications post-opératoires non résolues, l'initiation de bévacizumab ne doit pas être faite au 1^{er} cycle mais au 2nd cycle.

Niveau 2, grade B

Niveau 2, grade B

○ *Pour quelle durée?*

- 15 mois, 22 cycles au total

○ *A quelle dose?*

- La posologie de l'AMM est de 15 mg/kg toutes les 3 semaines.

Stades FIGO III – IV mutés BRCA : PARPi Olaparib monothérapie AMM

niveau 1, grade A

Pour les patientes avec mutation BRCA, constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique), un traitement de maintenance par OLAPARIB sera proposé :

- Si carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade, de stade FIGO III ou IV
- Après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par Carboplatine Paclitaxel
- En réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie
- Pour une durée maximale de 2 ans en cas de réponse complète

La même recommandation s'applique pour toutes les tumeurs ovariennes malignes mutées BRCA

Avis d'expert

Stades FIGO III – IV haut grade, mutés BRCA : PARP-i : Olaparib + bévacicumab (en post-ATU) en 2021

niveau 1, grade A

Pour les patientes avec mutation BRCA, constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique) ou HRD positive (score d'instabilité génomique), un traitement de maintenance par OLAPARIB + bevacizumab sera proposé :

- Si carcinome de haut grade, de stade FIGO III ou IV
- Après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par Carboplatine Paclitaxel plus bevacizumab
- En réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie + bevacizumab
- Pour une durée maximale de 15 mois pour le bevacizumab (22 cycles) et de 2 ans pour Olaparib

Stades FIGO III – IV, haut grade, PARP-i Niraparib en ATU en 2021

niveau 1, grade A

Pour les patientes sans mutation BRCA, constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique), un traitement de maintenance par Niraparib peut être proposé :

- Si carcinome séreux de haut grade, de stade FIGO III ou IV
- Après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par Carboplatine Paclitaxel **non éligible à du bevacizumab**
- En réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie
- Pour une durée maximale de 3 ans en cas de réponse complète

Indication de traitement systémique

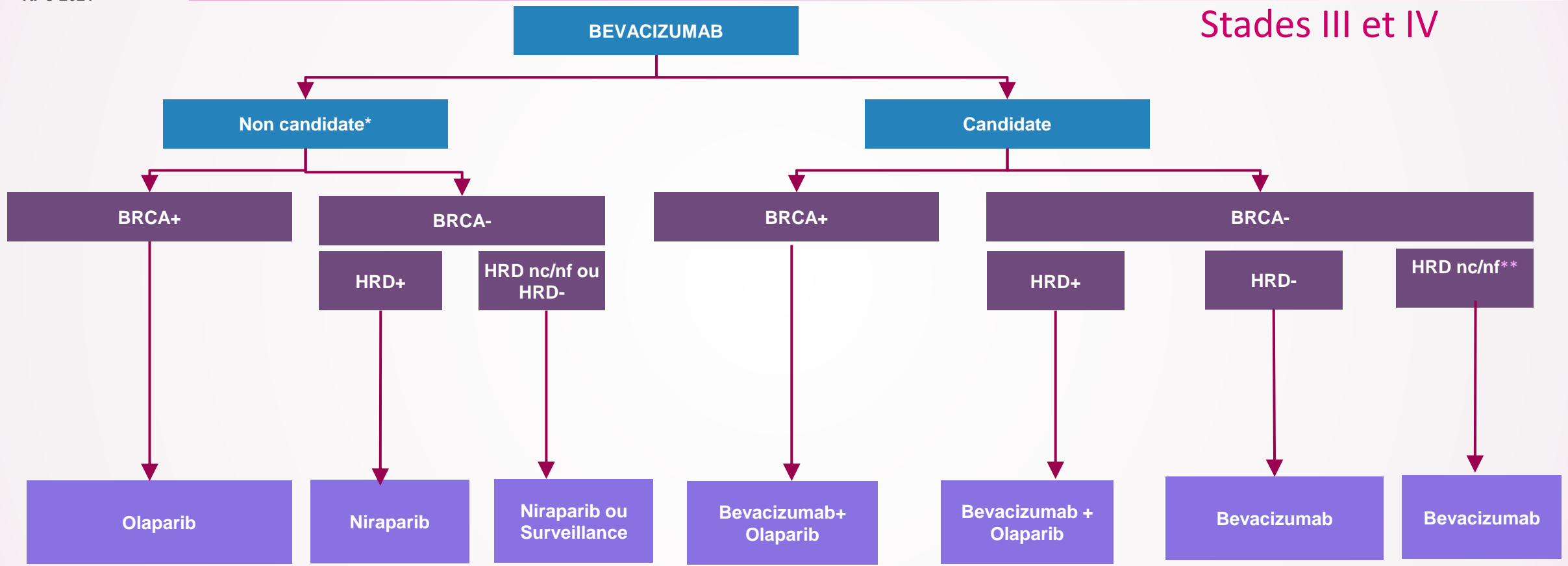
Trois critères de décision thérapeutique

A discuter pour le choix du traitement systémique

1. Chirurgie:
 - initiale vs d'intervalle
 - présence de résidu après la chirurgie
2. Génétique tumorale:
 - Testing BRCA et test HRD
3. Place du bevacizumab

Algorithme de choix thérapeutiques avec les nouvelles ATU et post-ATU disponibles en 2021

Cancer ovaire – haut grade –
Stades III et IV



*Non candidate: contre-indication ou option du bévacizumab non retenue par le médecin

HRD + : Test HRD positif (le test a identifié une défaillance de la recombinaison homologue)

HRD- : Test HRD négatif (le test n'a pas identifié de défaillance de la recombinaison homologue)

HRDnf : test non fait (à faire)

HRDnc : test non contributif (à refaire)

Cancers de l'ovaire de haut grade

Surveillance post-thérapeutique

Niveau 3, grade C

1. Surveillance clinique

- Evaluation des symptômes à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois, puis 1 fois par an

2. Surveillance paraclinique

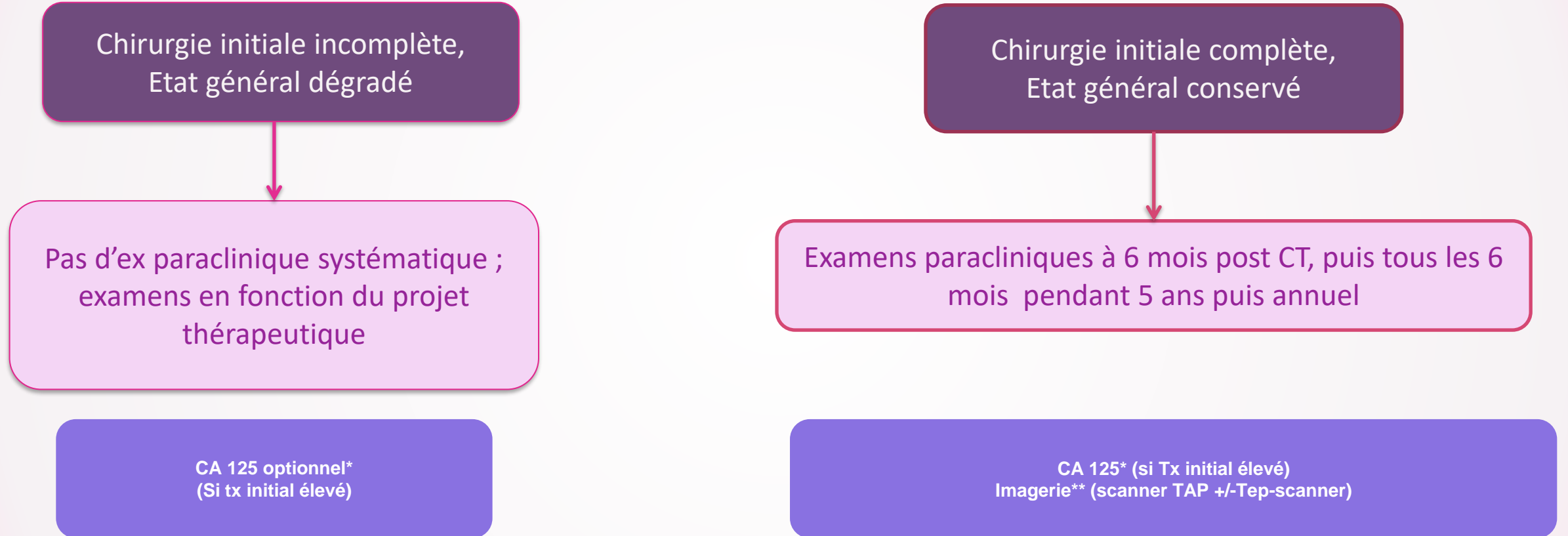
- Surveillance du CA-125 (si élevé initialement)
 - Si anormal → réalisation d'un examen d'imagerie (scanner TAP et/ou PET-scanner (en cas de projet chirurgical))
- Pas d'Imagerie systématique (scanner TAP, IRM)
 - Sauf si CA-125 initial non élevé au diagnostic

3. Stratégie adaptée

- Chirurgie initiale incomplète, Etat général dégradé → Pas d'ex paraclinique systématique en l'absence de symptômes ou examens en fonction du projet thérapeutique
- Chirurgie initiale complète, Etat général conservé → intensifier la surveillance si projet chirurgical

Cancers de l'ovaire de haut grade de stades avancés

Surveillance post-thérapeutique paraclinique



** Scanner TAP en première intention; TEP si Scanner TAP négatif et élévation CA125