



Cancer de l'ovaire en première ligne

Actualités chirurgicales et médicales

Mise à jour

Frédéric Selle, Laurence Gladieff, Philippe Morice,
Isabelle Treilleux, Anne Claire Hardy-Bessard,
Jean Marc Classe, Fabrice Lecuru, Thibault de la Motte Rouge,
Benoit You et Isabelle Ray-Coquard

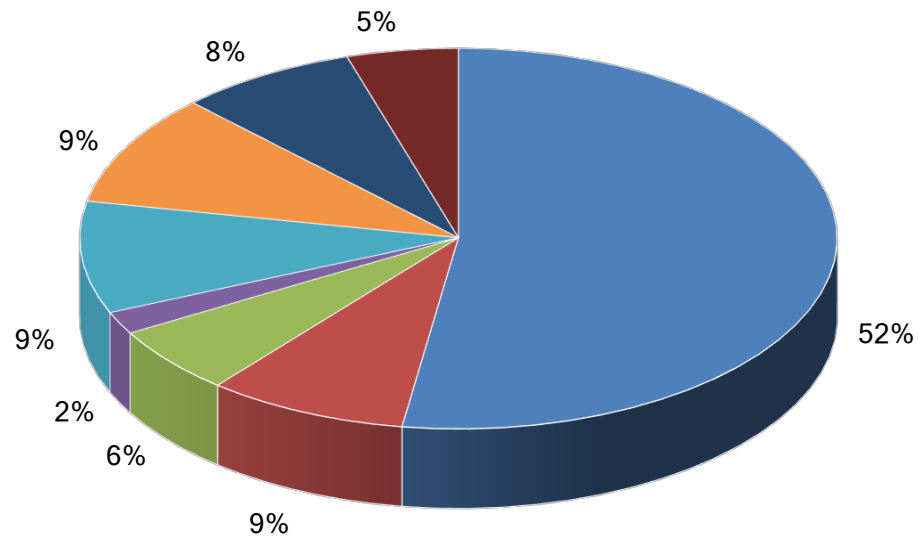
Questions abordées

- Anapath (toutes histologies)
- Prise en charge des carcinomes ovariens de haut grade
 - Prise en charge des stades localisés : chirurgie , chimiothérapie
 - Prise en charge des stades avancées
 - Chirurgie
 - Chimiothérapie et traitements d’entretien
 - Surveillance

Histologie des cancers épithéliaux de l'ovaire

Sous types histologiques carcinomes de l'ovaire

- carcinome séreux de haut grade
- carcinome endometroïde de grade I
- carcinome à cellules claires
- carcinome indifférencié
- carcinome séreux de bas grade
- carcinome endometroïde de grade II et III
- carcinome mucineux
- carcinosarcome



Histologie des cancers épithélias de l'ovaire

Carcinomes ovariens	Séieux de haut grade	Séieux de bas grade	Mucineux	Endométrioïdes	Cellules claires
Fréquence	52%	9%	9%	8%	9%
Facteur de risque	BRCA1/2	?	?	Lynch	Lynch
Précurseurs	STIC	Border line	Border line	Endometriose	Endometriose
Grade	Haut	Bas	Expansif Infiltratif	Grade FIGO 3 classes	Haut
Anomalie moléculaire	TP53, BRCA HRR, RB1, CDK12, CCNE	HER2, BRAF KRAS, IGFR1	KRAS, HER2 SRC, BRAF FGFR2, STK11 PTEN	Grade 1 : HR, PIK3CA AKT1, PTEN Grade 2-3 : TP53, PIK3CA PTEN, EMT	ARID1A, PTEN, PI3K HER2, KRAS IL6, HIF1 AKT2, MSI
Sensibilité CT	Élevée	Faible	Faible	Élevée	Faible
Pronostic	Mauvais	Intermédiaire	Favorable si localisé	Favorable	Intermédiaire

Compte-rendu Anatomie Pathologique

1- Données macroscopiques

- Taille et siège de la tumeur primitive, intégrité de la capsule
- Taille du plus volumineux nodule de carcinose péritonéale

Avis d'experts

2- Type histologique et grade de la tumeur

Sous type histologique des carcinomes	Grade : le système de grading est différent selon les sous-types [20-22]
Séreux	Haut (dont le variant à cellules transitionnelles) ou bas grade
Mucineux	Mode infiltratif ou expansif Grade nucléaire de 1 (noyau régulier) à 3 (noyau pléomorphe)
Endométrioïde	Grade 1/2/3 basé sur l'architecture tumorale et les atypies nucléaires selon le grading FIGO utilisé dans les cancers de l'endomètre
Cellules claires	Toujours considérées comme des tumeurs de haut grade et ne doivent pas être gradées
Indifférenciées	Toujours considérées comme des tumeurs de haut grade et ne doivent pas être gradées

3- Extension de la tumeur sur les différents prélèvements (utérus, résections digestives, péritoine,...)

4- Envahissement ganglionnaire et taille de la métastase la plus volumineuse

5- Score d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie ou CRS (Chemo-Responsive Score)

Panel Immunohistochimie

Avis d'experts

	WT1	p53	p16	ER/PR	HNF1β ou <u>NapsinA</u>	PAX8
HGSC	+	diffus ou absent	diffus	+	-	+
LGSC	+	hétérogène	<u>hétérogène</u>	+	-	+
EC	-	hétérogène	<u>hétérogène</u>	+	-	+
CCC	-	hétérogène	<u>hétérogène</u>	-	+	+
MC	-	hétérogène	<u>hétérogène</u>	-	-	+/-

HGSC = carcinome séreux de haut grade

LGSC = carcinome séreux de bas grade

EC = carcinome endométriöide

CCC = carcinome à cellules claires

MC = carcinome mucineux (CK7+ diffus, CK20 + focal, CDX2+)

Carcinome indifférencié : PanCK +/-, perte de BRG1, SMARCA2 et/ou SMARCB1

Cancers épithéiaux de l'ovaire

Particularités de la prise en charge

- Carcinomes séreux de bas grade
 - Carcinomes endométrioides de grade I
 - Carcinomes à cellules claires
 - Carcinomes mucineux
- Avis d'experts**
- Pathologies différentes
 - Double lecture nécessaire par un pathologiste référent
TMRG*
 - Arbres décisionnels du réseau **TMRG** (www.ovaire-rare.org)
 - Avis de RCP du réseau **TMRG** (www.ovaire-rare.org)

Avertissement

L'ensemble des recommandations qui suivent 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 grade 2 et 3
- 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 I – II : traitement chirurgical conservateur

Niveau 3, grade B

1. Pour les stades I

- La sécurité carcinologique n'est pas confirmée par des essais prospectifs ou de larges études de cohorte. Cette stratégie conservatrice doit donc être discutée au cas par cas pour les stades $< IC$.
- Elle est contre-indiquée en cas de tumeurs $\geq IC$

2. Pour les stades II

- Contre-indication au traitement conservateur

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO I – II : stadification péritonéale et ganglionnaire

Niveau 2, grade B

- En ce qui concerne l'exérèse tumorale, l'effort chirurgical doit être fait pour ne pas rompre la tumeur en per opératoire quelque soit la voie d'abord utilisée
- La stadification péritonéale complète incluant cytologie, biopsies péritonéales multiples et omentectomie infra colique est la stratégie standard dans ces tumeurs.
- La chirurgie ganglionnaire de stadification doit être réalisée en cas d'adénomégalie (au bilan pré op ou découverte per op)
- En l'absence d'adénomégalie, la chirurgie ganglionnaire de stadification doit être réalisée si la découverte d'un envahissement ganglionnaire histologique change les modalités de traitement adjuvant

La lymphadénectomie de référence est pelvienne et lombo aortique bilatérale jusqu'aux hiles rénaux.

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO I – II : traitement adjuvant

Niveau 1, grade A

- Une chimiothérapie adjuvante est recommandée pour tous les stades FIGO I – II (sauf pour les carcinomes endométrioides stade IA grade 2) ; l'indication de chimiothérapie doit être cependant discutée au cas par cas pour les adénocarcinomes endométrioides stade IB/C grade 2
- Thérapies innovantes : aucune indication des anti-angiogéniques, des inhibiteurs de PARP ou de l'immunothérapie en l'absence de données d'efficacité

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO I – II : traitement adjuvant

- La chimiothérapie doit comporter un sel de platine **Niveau 1, grade A**
- Une association doit être privilégiée par rapport à la monothérapie **Niveau 2, grade B**
- La chimiothérapie recommandée repose sur la combinaison carboplatine (AUC 5-6) J1 et paclitaxel (175 mg/m²) J1 toutes les 3 semaines **Niveau 2, grade B**
- Elle doit débuter entre 4 à 6 semaines post chirurgie
- La durée de la chimiothérapie recommandée est de 6 cycles*

* La chimiothérapie des cancers endométrioides de stade IB/IC de grade 2, doit comporter au moins 3 cycles et au maximum 6

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : traitement chirurgical

Niveau 1, grade A

Bilan de résecabilité, diagnostic histologique connu

- **La résection complète est l'objectif quelque soit le moment de la chirurgie : première ou d'intervalle**
- D'emblée, si bilan de résecabilité satisfaisant, chez une patiente dont l'état général n'est pas altéré
- Par définition, la chirurgie d'intervalle (après chimiothérapie néo-adjuvante) **ne concerne que les stades FIGO IIIC non résecables** (ou les patientes ayant un état général très altéré). Elle doit être discutée au cas par cas dans certains stades IV

Si stade FIGO inférieur au stade IIIC : chirurgie première

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : traitement chirurgical

Expertise transversale de l'équipe

Niveau 2, grade B

– Chirurgie

- Multi viscérale
- Au moins 2 chirurgiens /équipe
- Au moins 10 cas de cytoréduction/chirurgien soit au minimum 20/an

– Anesthésiste

- Pré habilitation
- Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie

– Structurelle organisationnelle

- RCP pré thérapeutique
- USC- Réanimation
- Recherche clinique

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : traitement chirurgical

Avis d'experts

Bilan de résécabilité, diagnostic histologique connu

- Clinique
- Scanner TAP
- CA 125
- Cœlioscopie exploratrice (utilisation de score de résécabilité : score Fagotti, PCI). La laparotomie à visée exploratoire est à proscrire sauf situations particulières
- Chirurgie de résection par laparotomie médiane

Le premier temps de la laparotomie est la validation de la résécabilité (PCI)

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : traitement chirurgical

Stratégie de résecabilité (initiale ou d'intervalle), diagnostic histologique connu

Catégories de Makar et al. (2016)

Catégorie 1	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 2	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 3	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 4	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 5	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique, Ascite abondante ou présence de miliaire sur le mésentère. Nécessité de plusieurs résections digestives

**Chirurgie
initiale**

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : Check list avant la prise en charge

Avis d'experts

- **Bilan diagnostic**
 - Scanner TAP
 - Dosage CA125
 - Diagnostic anatomopathologique: les biopsies pré thérapeutiques doivent avoir un volume suffisant pour l'ensemble des analyses nécessaires et notamment l'éventuelle recherche de mutation sur le tissu tumoral
- **Pré habilitation**
 - Age, OMS, IMC
 - Age >75 ans et score G8+ (oncodage \leq 14) : consultation d'onco-gériatrie
 - Bilan nutritionnel
 - Attention si >10% de perte de poids et /ou dénutrition sévère
- **Organisation de la consultation d'onco-génétique (+ information sur le test somatique)**
- **Information sur les essais possibles + autorisations locales (congélation, etc.)**
- **RCP pré-opératoire**

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : Check list pendant la prise en charge

Avis d'experts

- **Equipe médicale**
 - Examen extemporanée accessible
 - Lien avec USC, ou réanimation
 - Lien avec oncologie médicale
 - Inclusion en recherche clinique
- **Laparotomie médiane**
 - Antibioprophylaxie avant incision
 - Analgésie péridurale
 - Utilisation de score de description de la carcinose: PCI
 - Utilisation de score décrivant le résidu: CCS score
- **Préparation RAAC (Ré hAbilitation Accélérée après Chirurgie)**
 - Limiter drainage, sonde nasogastrique

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : Check list après la prise en charge

Avis d'experts

Post-opératoire : RAAC (Récupération Améliorée Après Chirurgie)

- Prévention thrombo embolique
- Anti émétiques
- Prise en charge kinésithérapeutique
- Ré alimentation précoce
- Déambulation
- Prise en charge psychologique

Score de morbi-mortalité chirurgicale

- Type Clavien Dindo , prospectif

RCP post opératoire

- Prise en charge en oncologie médicale anticipée
- Rdv oncogénétique anticipé

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : place des curages

Niveau 1, grade B

Chirurgie première :

- pas d'adénopathie radiologique suspecte ou en per opératoire :

PAS DE CURAGE

- adénopathie radiologique suspecte ou de découverte per opératoire :

CURAGE

Chirurgie d'intervalle :

- pas d'adénopathie radiologique suspecte sur le bilan initial ou en per opératoire : **PAS DE CURAGE**

- adénopathie radiologique suspecte sur le bilan initial et persistant au bilan d'intervalle ou de découverte per opératoire : **CURAGE**

- adénopathie radiologique suspecte sur le bilan initial et en réponse complète au bilan d'intervalle : **DISCUSSION AU CAS PAS CAS EN RCP SPÉCIALISÉE**

La valeur thérapeutique des curages ganglionnaires systématiques n'est pas démontrée

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : chirurgie d'intervalle

Niveau 2, grade B

- Toute indication de **chimiothérapie néo-adjuvante** relève d'une discussion préalable en RCP experte
- Une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée si contre-indications médicales et/ou anesthésiques à une chirurgie immédiate ou si l'extension de la carcinose ne permet pas une résection complète d'emblée, cette évaluation chirurgicale ayant été faite par des équipes entraînées
- Trois à quatre cycles (sans bévacizumab) seront réalisés avant l'intervention chirurgicale. Le délai entre le dernier cycle de chimiothérapie néo-adjuvante et la chirurgie doit être de 4 semaines maximum, et le délai de reprise de la chimiothérapie après chirurgie doit être de 4 semaines.
- L'utilisation du bévacizumab ne contre-indique pas la réalisation d'une chirurgie, le délai entre la dernière injection de bévacizumab et la chirurgie doit être de 8 semaines

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III : place de la CHIP

- **En chirurgie première** : pas d'indication hors étude
- **En chirurgie d'intervalle (non résécabilité initiale validée)**
 - CHIP en option selon les critères stricts de l'étude OVHIPEC
 - Par équipes expérimentées CHIP
 - Pour séreux ou endométrioïde de haut grade, stade FIGO III
 - Après 3 cures
 - CDDP 100mg/m² en séquentiel (50%, 25%, 25%) sur 90 mn
 - Néphro-protection par thiosulfate (bolus per op puis perf sur 6h) avec suivi de la fonction rénale
 - En dehors d'une étude de phase I, il n'existe pas de données sur l'utilisation du bévacicumab après CHIP
- **Si la chirurgie est retardée au delà de la 4^{ème} cure** : Pas d'indication de CHIP hors étude
- Pas d'indication de PIPAC hors essai thérapeutique

Niveau 2, grade B

Avis d'experts

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : chimiothérapie IV

✓ **Standard : carboplatine ($AUC \geq 5$) + paclitaxel ($175 \text{ mg/m}^2/3\text{h}$)**

- IV
- J1 = J21
- minimum de 6 cycles
- +/- bévacizumab

Niveau 1, grade A

✓ **Option :**

- **Paclitaxel + carboplatine hebdomadaire**
 - Le schéma dose dense (carboplatine $AUC 6$ J1, paclitaxel 80 mg/m^2 J1, J8, J15) n'améliore pas la SSP ni la SG des patientes caucasiennes
 - Le schéma hebdomadaire pour le paclitaxel (60 mg/m^2) et le carboplatine ($AUC 2$) (MITO7) est moins toxique (hématologique et neurologique)
- **Doxorubicine liposomale pégylée + carboplatine** (si neuropathie, hors AMM)
- **Docétaxel + carboplatine** (si allergie au paclitaxel) (hors AMM)

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : chimiothérapie IV

Niveau 1, grade A

- **Modalités de la chimiothérapie**

- Nombre de cures :

- Après chirurgie complète initiale : 6 cycles au total
- Après chirurgie complète d'intervalle à 3 ou 4 cycles : 2-4 cycles (pour un total de 6-8)

- Après chirurgie première, la chimiothérapie doit débuter 4 à 6 semaines maximum après l'intervention

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III : chimiothérapie IP

Niveau 2, grade B

Option, patiente non éligible à un traitement par bévacizumab :
chimiothérapie IP : cisplatine paclitaxel (cf Schéma Armstrong)

- A discuter au cas par cas en RCP
- Par équipe entraînée
- Stade FIGO III, en résection complète (CC0) et sans résection digestive
- Patientes sélectionnées (état général, comorbidités) et informées de la balance bénéfique/risque et de la toxicité

NB : aucune donnée spécifique pour le sous groupe de malades BRCA mutées

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : place du bévacizumab

– Pas d'indication en néo-adjuvant hors essai

Niveau 1, grade A

– **Quand initier le traitement par bévacizumab ?**

- Le bévacizumab peut être introduit au 1^{er} cycle (ou 2nd) de chimiothérapie post-opératoire si le délai est au minimum de 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.

– **Pour quelle durée?**

- 15 mois, 22 cycles au total

– **A quelle dose?**

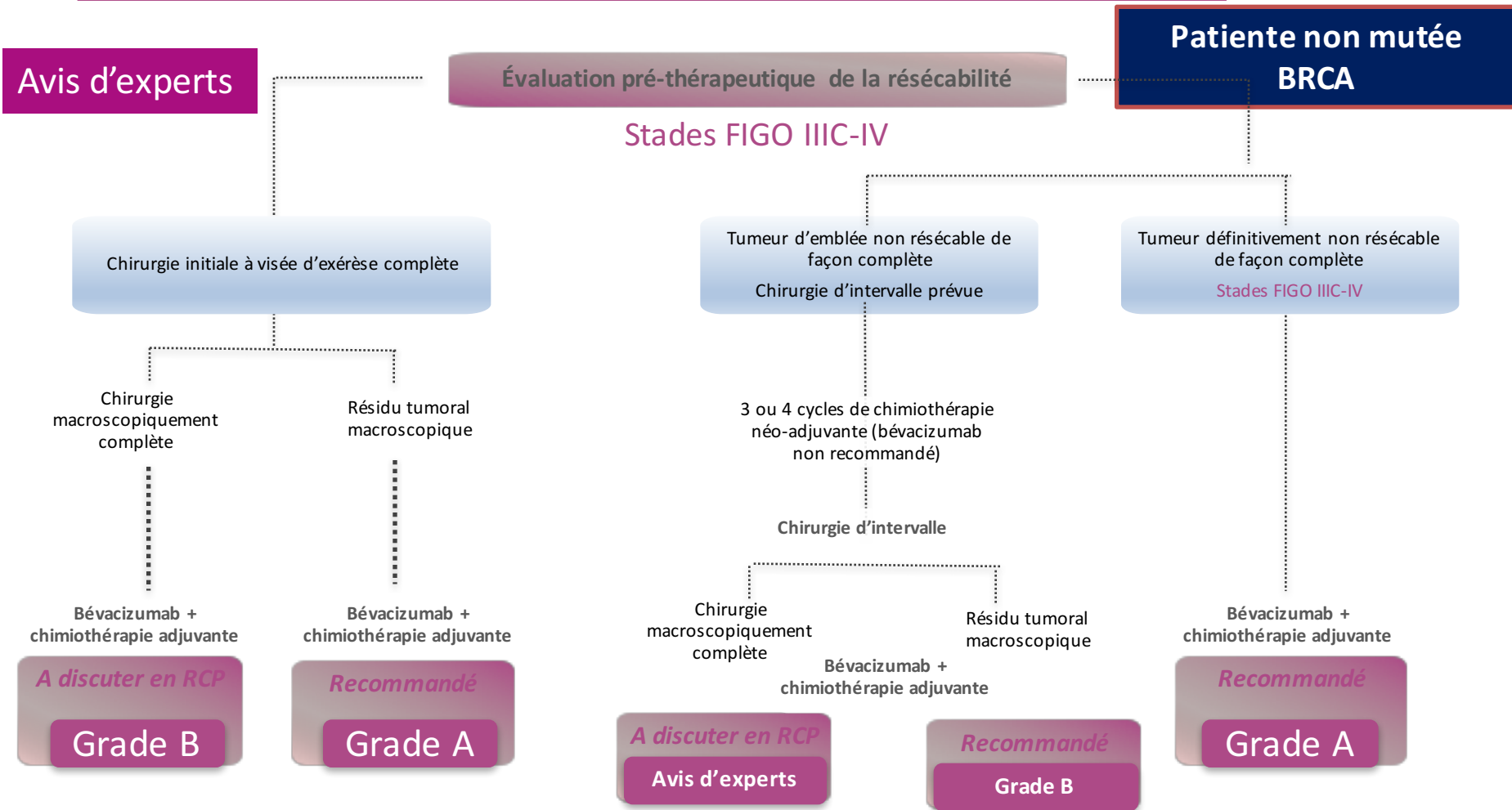
- La posologie de l'AMM est de 15 mg/kg toutes les 3 semaines.
- Cependant la dose de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines est également efficace.

Ne contre-indique pas une chirurgie (délai minimum entre dernier cycle et intervention : 8 semaines)

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : place du bévacizumab

THERAPIES CIBLEES / ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE EN TRAITEMENT INITIAL AVEC LE BEVACIZUMAB



Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : place des inhibiteurs de PARP

Pour les patientes mutées BRCA, mutation constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique), un traitement de maintenance par olaparib comprimés 600 mg par jour (2 cps à 150 mg matin et soir)* 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 **SANS bévacizumab**
- En réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie
- Pour une durée de 2 ans en cas de réponse complète

Niveau 1, grade A

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

Avis d'experts

* ATU de cohorte d'extension d'indication pour Olaparib en Mars 2019

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : place des inhibiteurs de Parp

Etablissement du statut BRCA au diagnostic

Avis d'experts

Pour les patientes présentant un carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade, de stade FIGO III ou IV, le statut **BRCA** doit être connu au **primo-diagnostic**, dans un délai de **6 à 8 semaines en cas de chirurgie première**, 4 mois si chirurgie d'intervalle.

- Le statut BRCA peut être obtenu par recherche **tumorale ou constitutionnelle**
- Toute recherche constitutionnelle négative impose une recherche tumorale.
- Pour les patientes ayant une recherche constitutionnelle première, la recherche tumorale doit être demandée en parallèle.
- Toute recherche tumorale positive impose une consultation d'oncogénétique dans les délais les plus brefs.
- La patiente doit être **informée de la recherche d'une mutation tumorale** de BRCA et de ses implications potentielles pour elle-même et sa famille. Cette **information doit être tracée dans le dossier médical**.

Cancers de l'ovaire de haut grade

Surveillance post-thérapeutique

Surveillance clinique

Niveau 3, grade C

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

- Examen clinique

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