



THESAURUS

Appareil gynécologique

Juin 2015

Sommaire

Introduction et méthode

Chapitre 1 : Les cancers du col de l'utérus

Généralités	6
Introduction - Classification	6
Bilan d'un cancer du col de l'utérus	7
CAT devant une dysplasie cervicale	7
Abréviations utilisées	7
Arbres décisionnels	8
Annexes	14
Annexe 1 : Remarque concernant la radiothérapie	14
Annexe 2 : Remarque concernant la chimiothérapie concomitante	14
Annexe 3 : Surveillance	15

Chapitre 2 : Les cancers de l'endomètre

Généralités	16
Prise en charge.....	16
Bilan diagnostique et d'extension	16
Classification	17
Classification FIGO (2009).....	17
Classification histologique	17
Classification pronostique	17
Traitements	18
La chirurgie	18
Les traitements adjuvants	19
Arbres décisionnels	19
Annexe	26

Chapitre 3 : Le cancer de l'ovaire

Généralités	28
Dépistage	28
Population générale	28
Population à risque de cancer de l'ovaire	28
Quand demander une consultation d'oncogénétique ?	29

Bilan diagnostique	31
Bilan d'extension	31
Traitement chirurgical	32
Anatomopathologie	34
Classification	36
Chimiothérapie	38
Chimiothérapie première ligne	38
Surveillance en cours et fin de chimiothérapie	40
Surveillance pendant le traitement	40
Surveillance après chimiothérapie.....	40
Récidives	41
Définitions	41
Délai	41
Chirurgie	41
Traitement de la récurrence	42
Tumeurs malignes rares ovariennes	43
Protocoles de recherche cliniques actuellement ouverts	43
Arbres décisionnels	43

Annexes

Introduction - Méthode

La rédaction et validation du thésaurus

Une dernière réunion de mise à jour s'est tenue le 04 avril 2014. Chaque chapitre de la version précédente (2009) sauf vulve et vagin a été revu. Des groupes de relecteurs ont effectué les mises à jour des différents chapitres avant une validation de ces derniers en réunion. Les relecteurs ainsi que les médecins présents à la réunion de validation sont les suivants :

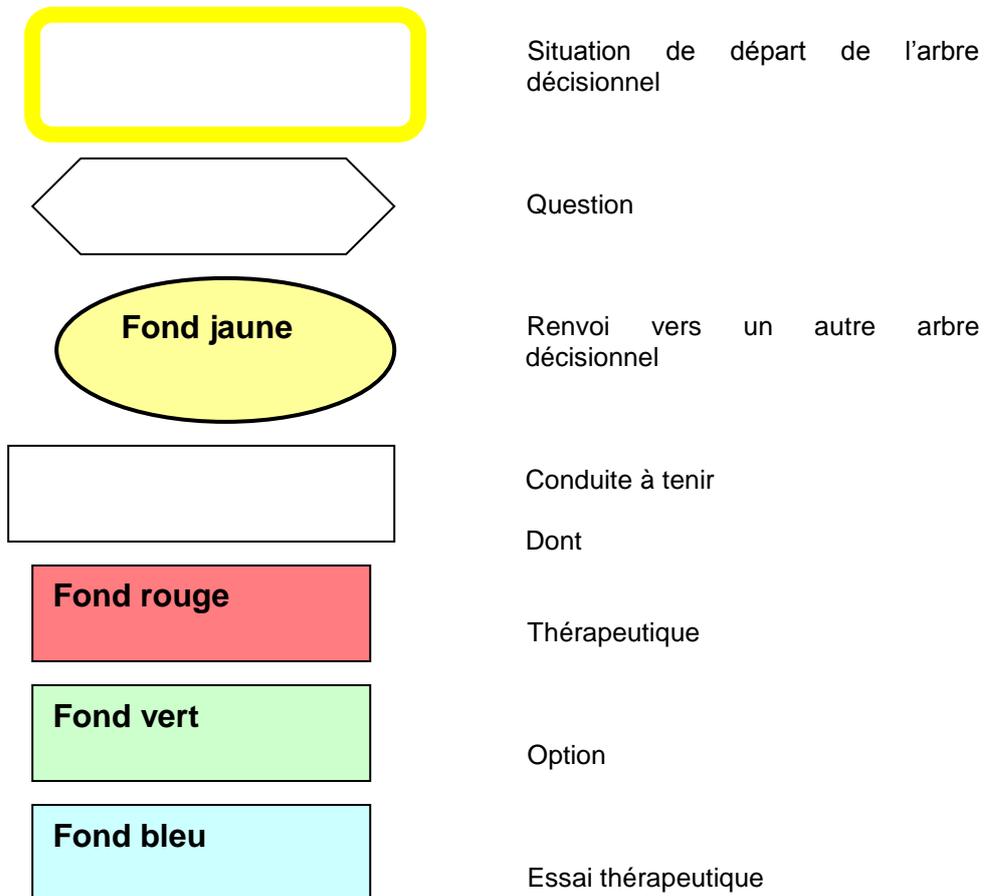
	Nom	Prénom	Etablissement	Ville	Spécialités
Dr	ALLEAUME	Corinne	Centre Hospitalier	St BRIEUC	Oncologie médicale
Dr	ANDRE	Valérie	Cabinet privé	BREST	Imagerie médicale
Dr	ARGO LEIGNEL	Delphine	CHBS	LORIENT	Radiothérapie
Dr	ARTIGNAN	Xavier	CHP	St GREGOIRE	Radiothérapie
Dr	BESSON	Dominique	CAR	St BRIEUC	Oncologie médicale
Dr	BLANCHOT	Jérôme	Centre Eugène Marquis	RENNES	Chirurgie gynéco
Dr	BLOT	Emmanuel	Centre d'Oncologie St Yves	VANNES	Oncologie médicale
Dr	BOUKHEDDAMI	Arezki	CH	LANNION	Chirurgie
Dr	CHASSERAY	Isabelle	Cabinet privé	BREST	Imagerie médicale
Dr	DEVILLERS	Anne	Centre Eugène Marquis	RENNES	Médecine nucléaire
Dr	D'HALLUIN	François	CHP	St GREGOIRE	Gynéco-obstétrique
Dr	DUGAST	Catherine	Centre Eugène Marquis	RENNES	Oncogénétique
Dr	DUPRE	Pierre-François	CHU	BREST	Chirurgie gynéco
Dr	FOUCHER	Fabrice	CHU – Hôpital Sud	RENNES	Chirurgie gynéco
Dr	FADEL	Alaa	CH	LANNION	Gynéco-obstétrique
Dr	LAVOUE	Vincent	CHU	RENNES	Gynéco-obstétrique
Dr	LE DORTZ	Ludovic	CHP	St GREGOIRE	Médecine nucléaire
Dr	LEFEUVRE-PLESSE	Claudia	Centre Eugène Marquis	RENNES	Oncologie médicale
Dr	LENOIR	Laurence	Centre Eugène Marquis	RENNES	Médecine nucléaire
Dr	LE ROL	Annick	CHIC	QUIMPER	Oncologie médicale
Dr	LE SCODAN	Romuald	CHP	St GREGOIRE	Radiothérapie
Dr	LESEUR	Julie	Centre Eugène Marquis	RENNES	Radiothérapie
Dr	LESOURD	Agnès	CHBA	VANNES	Anatomopathologie
Dr	MOISAN-LEMANISSIER	Sabine	Cabinet privé	VANNES	Imagerie médicale
Dr	MONPETIT	Erik	Centre d'Oncologie St Yves	VANNES	Radiothérapie
Dr	MORZEL	Annick	Clinique Pasteur St Esprit	BREST	Radiothérapie
Dr	MULLER	Matthieu	CH	MORLAIX	Gynéco-obstétrique
Dr	PERRIN	Christophe	Centre Eugène Marquis	RENNES	Oncologie médicale
Dr	SIMON	Hélène	CHU	BREST	Oncologie médicale
Dr	VAN WALLEGHEM	Eric	Polyclinique Quimper Sud	QUIMPER	Chirurgie gynéco
Dr	VUILLEMIN	Eric	Centre d'Oncologie St Yves	VANNES	Oncologie médicale
Dr	WILLIAUME	Danièle	Centre Eugène Marquis	RENNES	Radiothérapie
Dr	ZAKA	Parwana	Clinique la Sagesse	RENNES	Chirurgie gynéco
Dr	ZIAI	David	CHP	St GREGOIRE	Médecine nucléaire

Ce document s'adresse à tous les médecins prenant en charge des patientes porteuses de cancers gynécologiques. Les tumeurs du sein font l'objet d'un thésaurus spécifique. Ce document est téléchargeable dans son intégralité ou par chapitre sur le site internet du réseau Oncobretagne : www.oncobretagne.fr,

La charte graphique

Lorsque cela est possible, des arbres décisionnels ont été réalisés.

La Charte graphique de ces arbres a été approuvée par le conseil scientifique d'ONCOBRETAGNE.



Et quand cela est possible :

Le sigle :

-  Signifie qu'il existe des précisions techniques sur cette conduite à tenir proposée
-  Voir l'annexe correspondante OU l'encadré
-  Signifie qu'il existe un essai clinique



signifie que la discussion en RCP s'impose

Le quorum des RCP de gynécologie

Les RCP de gynécologie ne se réunissent qu'en présence d'au moins 3 spécialités comprenant au minimum les spécialités/compétences suivantes : un chirurgien gynécologique, un oncologue médical, un oncologue radiothérapeute.

Généralités

Introduction - Classification

La classification utilisée est celle de la FIGO¹

Stade I : limité au col

- **IA : micro-invasif** (défini sur pièce de conisation ou d'hystérectomie)
 - IA1 : invasion ≤ 3 mm en profondeur et ≤ 7 mm en surface
 - IA2 : $3 \text{ mm} < \text{invasion} < 5$ mm en profondeur et ≤ 7 mm en surface
- **IB : invasif clinique** (à partir invasion > 5 mm en profondeur ou > 7 mm en surface)
 - IB1 : diamètre col ≤ 4 cm dans son plus grand diamètre clinique (privilégier le diamètre maximal IRM de la tumeur)
 - IB2 : diamètre col > 4 cm dans son plus grand diamètre clinique.

Stade II : extension vaginale ou paramétriale limitée

- **IIA** : atteinte vaginale isolée mais limitée aux 2/3 supérieurs.
 - IIA1 : ≤ 4 cm
 - IIA2 : > 4 cm
- **IIB** : atteinte paramétriale mais sans fixation à la paroi pelvienne : proximale, distale

Stade III : extension vaginale ou paramétriale étendue

- **IIIA** : atteinte isolée du 1/3 inférieur du vagin
- **IIIB** : atteinte paramétriale fixée à la paroi pelvienne ou hydronéphrose ou rein muet

Stade IV : extension aux organes pelviens ou métastases

- **IVA** : atteinte muqueuse de la vessie ($>$ à œdème bulleux) et/ou rectum
- **IVB** : métastases à distance

¹ Mutch DG: The New FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium, and sarcomas. Gynecol Oncol 115:325-328, 2009.

Bilan d'un cancer du col de l'utérus

(En référence de l'HAS et de l'INCA, guide ALD 2010)

Après antibiothérapie et anti-inflammatoires non stéroïdiens pour les stades \geq Ib, le bilan comprend :

- IRM (volume tumoral + paramètres + adénopathies pelviennes et/ou lombo-aortiques)⁷
- évaluation radiologique thoracique si \geq IB1⁷
- biologie:
 - ↳ NFS,
 - ↳ fonction rénale, bilan hépatique
 - ↳ Ta4 : SCC si épidermoïde

En option si doute clinique ou IRM :

- Examen clinique sous AG (à faire en réalité au moment de l'évaluation ganglionnaire coelioscopique pré thérapeutique) car il permet une meilleure évaluation clinique de l'extension locale notamment pour les gros cols
 - ↳ Cystoscopie et rectoscopie en option.
 - ↳ Echographie rénale en option +/- uroscan.

La TEP-TDM est recommandée à partir des stades Ib1

CAT devant une dysplasie cervicale

Se référer à la publication de l'ANAES :

« Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002 »⁸ »

Abréviations utilisées

CHE : colpohystérectomie élargie
CT : chimiothérapie
CURIET : curiethérapie
ELV : embolies lympho-vasculaires
ExtraP : extra-péritonéal
FCV : frottis cervico-vaginaux
GG : ganglionnaire
LAo : Lombo-aortique
Pelv : pelvien
RADIOT: radiothérapie

⁷ SFOG

⁸ ANAES : Recommandation par la pratique clinique : « Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002 » Service de recommandations professionnelles. Septembre 2002, 22 pages

Arbres décisionnels

Tableau I :

Carcinomes micro-invasifs stade Ia.

Tableau II :

Cancer invasif du col utérin stade IB1 et IIA1

Tableau III :

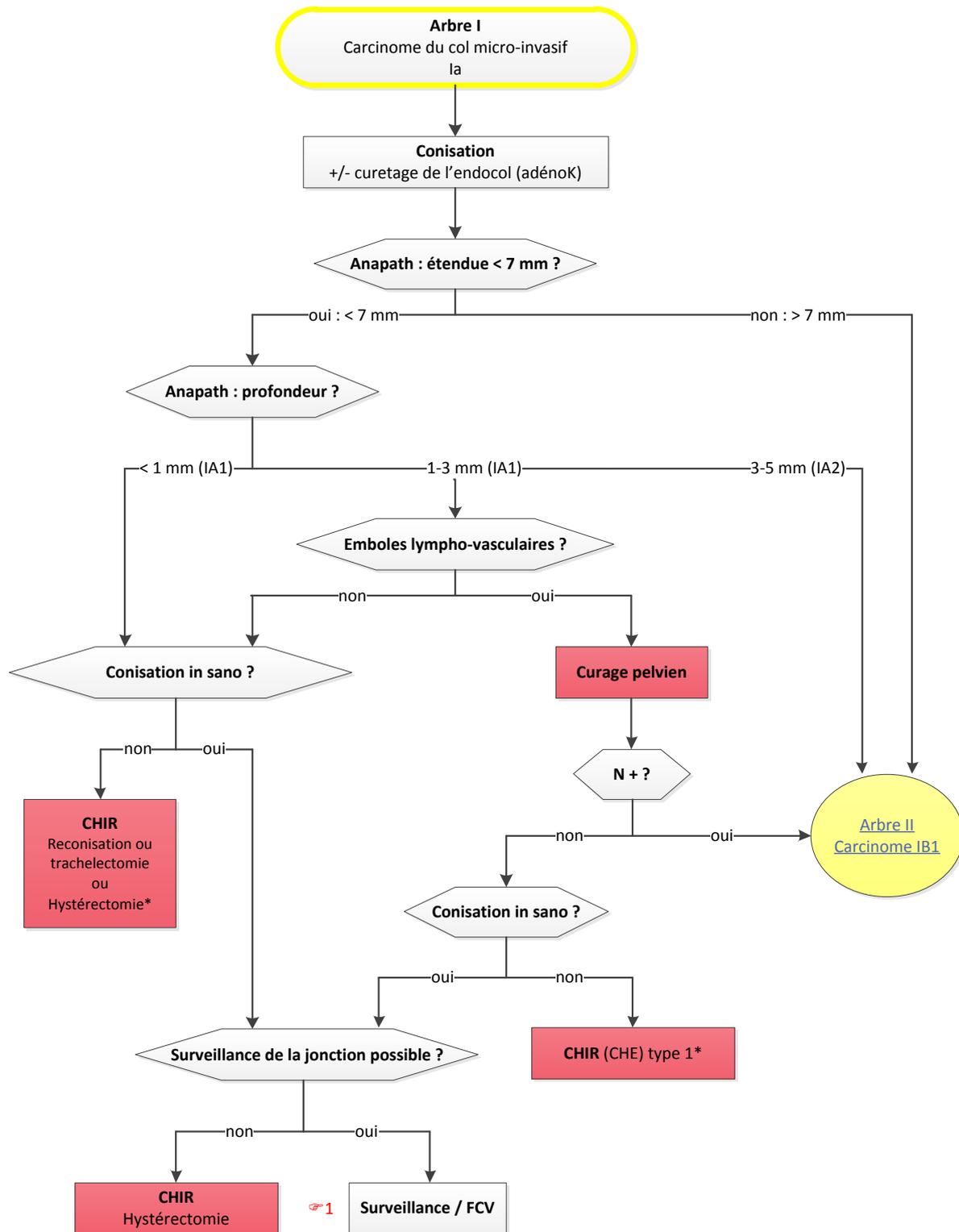
Cancer invasif du col utérin stade IB2, IIA2 à IVA

Tableau IV :

Cancer invasif du col utérin stade IVB

Tableau V :

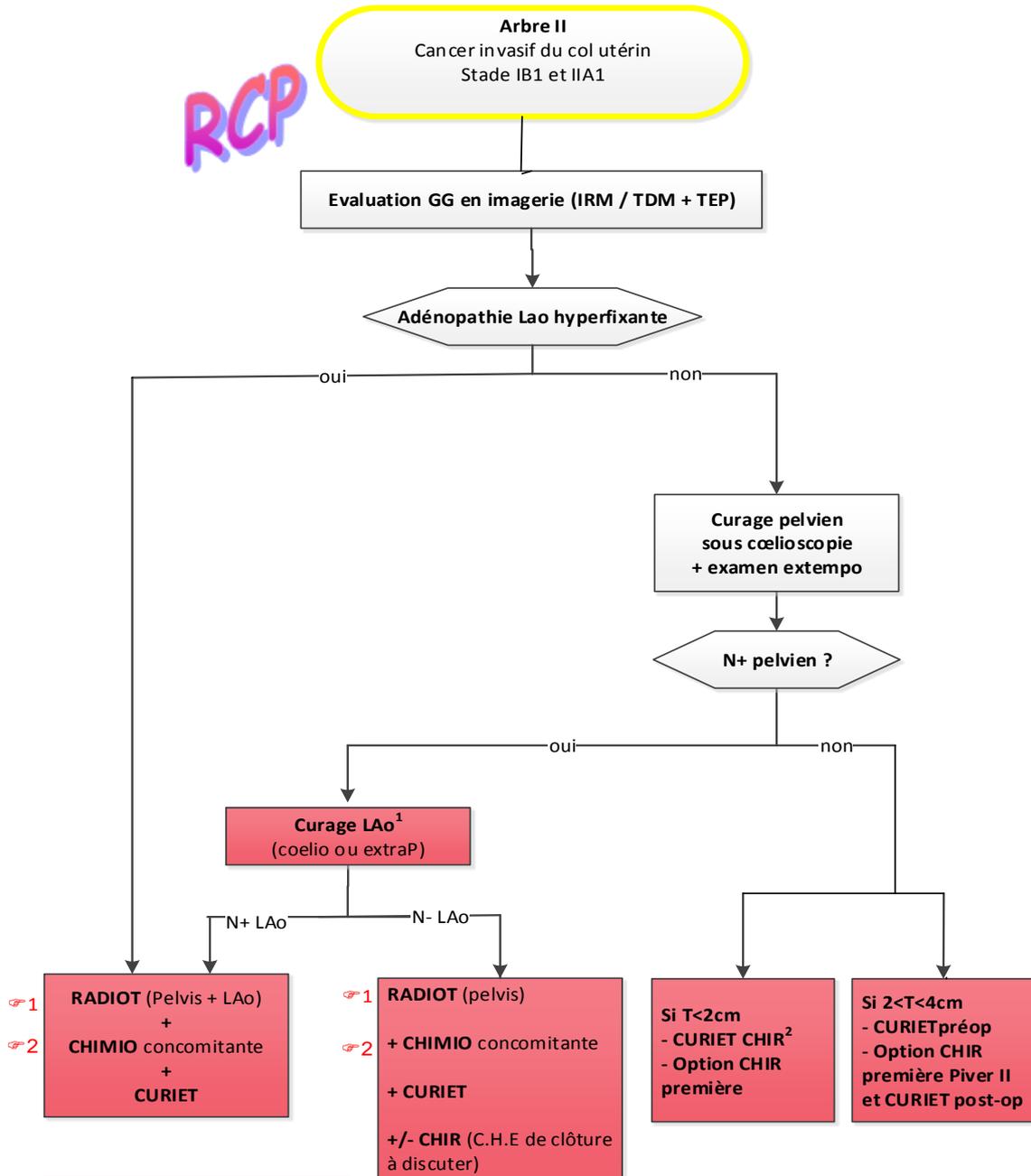
Récidive pelvienne.



☞ 1 : annexe 2 p.14

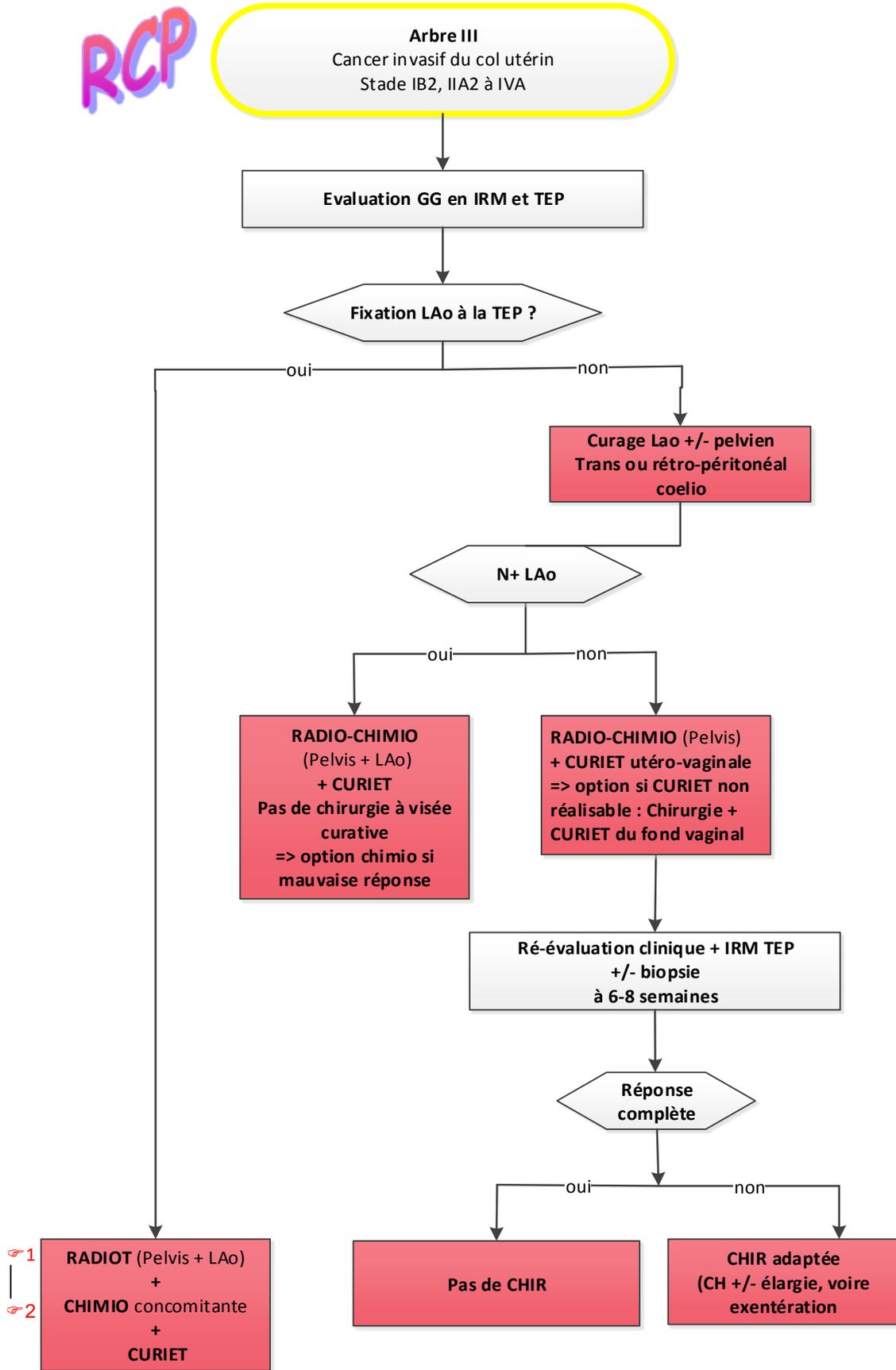
*élément à discuter en fonction du désir de conservation de la fertilité

RCP



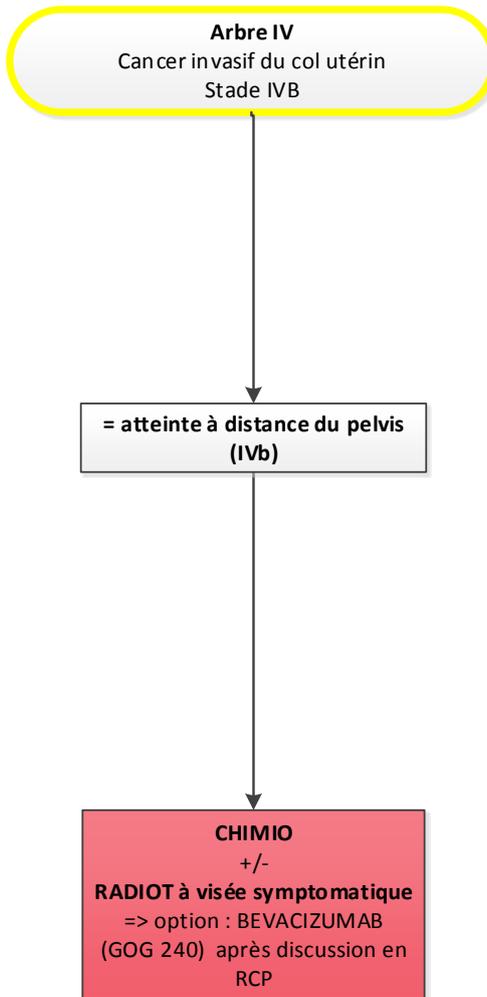
☞1 : voir la radiothérapie p.14
☞2 : voir la chimiothérapie p.14

¹ En cas de curage complet, pas de radiothérapie lombo-aortique
² Si N-, âge compatible et désir de grossesse : trachélectomie
NB : essai SHAPE (ouverture en 2014) : largeur d'exérèse (HT simple ou élargie, stade IA2-IA1 < 2cm, N-, sans embolie

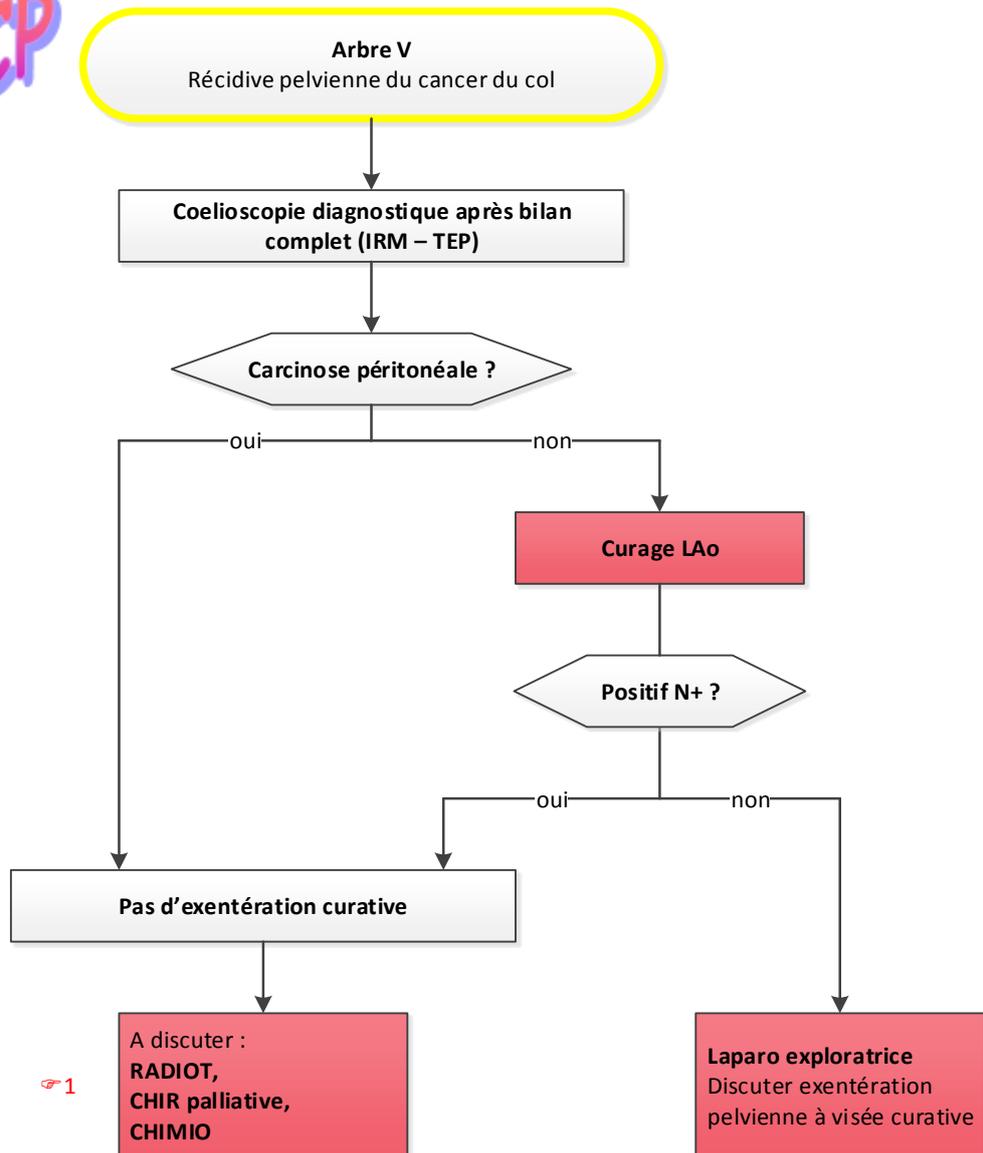


☞ 1 : annexe 1 : la radiothérapie p. 14
☞ 2 : annexe 2 : la chimiothérapie p. 14

RCP



RCP



1

1 : annexe 1 : la radiothérapie p. 14

Annexe 1 : Remarque concernant la radiothérapie

Radiothérapie pelvienne :

IMRT recommandée

Radiothérapie pelvienne externe = 45 à 50,4 Gy en 5 semaines

– 1,8 à 2 Gy/séance/ 5 semaines

– Accélérateur 15-25 MV

Possibilité de boost intégré ou non sur des ganglions LAo +

Puis 15 jours après curiethérapie utéro-vaginale / équivalent de 15 à 20 Gy si bas débit sur l'isodose d'enveloppe en 1 ou 2 temps, dose cumulée aux points vésical et rectal < 60 Gy

+/- complément externe de 10 à 15 Gy sur paramètres et aires ganglionnaires si adénopathies ou envahissement paramétrial.

Radiothérapie lombo-aortique :

45 Gy (*en option : IMRT*)

Annexe 2 : Remarque concernant la chimiothérapie

NEOADJUVANTE : essai prospectif randomisé récent négatif (Katsuma BJC 2013), résultat de l'essai 55994 de l'EORTC en attente

CONCOMITANTE :

Cisplatine : 40mg/m² : 1 cure/semaine pendant la radiothérapie

A discuter : l'association 5FU + Cisplatine si adénopathies N+ lombo-aortiques volumineuses

Pouvant se discuter :

Cisplatine Paclitaxel Bevacizumab

Taxol Carboplatine

Topotecan Cisplatine

Recommandations de bon usage des molécules onéreuses hors GHS INCa (03/2010) : tableau de synthèse en annexe du thésaurus p.46

Annexe 3 : Surveillance

- Micro-invasif (si traitement conservateur) :**
 - ✓ **la1** : frottis cervico-vaginal tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an pendant trois ans.
 - ✓ **la1 avec emboles positifs et la2** : frottis cervico-vaginal tous les 3 mois pendant 1 an, puis frottis cervico-vaginal tous les 6 mois pendant 1 an, puis frottis cervico-vaginal tous les ans

- Invasif du col** Surveillance essentiellement clinique, pas de modification (SFOG 2013)
 - ✓ Recherche de signes fonctionnels
 - ✓ Examen clinique : 3 à 4 fois par an pendant 2 ans, puis 2 fois par an pendant 3 ans, puis 1 fois par an.

- Traitement conservateur** : IRM

- Examens complémentaires si symptômes

Généralités

Prise en charge

Il convient d'évaluer les facteurs de **comorbidité** et l'**espérance de vie**.
La stratégie thérapeutique repose principalement sur l'**opérabilité** de la patiente.

Les recommandations INCA pour le cancer de l'endomètre sont considérées comme référentiels en région Bretagne.

Bilan diagnostique et d'extension

Standard

Biopsie endomètre systématique (80 % de formes endométrioïdes)

✓ **en option** : Hystéroskopie avec biopsies étagées si absence d'IRM

L'imagerie : stadification par IRM

✓ **en option** : si le délai d'obtention IRM est trop long, échographie endovaginale pour apprécier l'infiltration myométriale préopératoire une fois le diagnostic posé + TDM

Si suspicion de stade avancé: tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

La **TEP FDG** est indiquée au moins à partir du stade II en cas d'extension régionale.

Forme avec implications thérapeutiques particulières

- Carcinome séropapillaire : CA 125 et TDM thoraco abdominal
- Carcinome à cellules claires : TDM thoraco abdominal

Classifications

Classification FIGO (2009)

FIGO (2009) ⁴⁴	TNM (2009) ⁴⁵	DESCRIPTION	FIGO (1989)
Stades I*	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II*	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	Stades IIA-B
Stades III*	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes**	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions lombosacrés +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IV
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

* grades 1, 2 ou 3 ; ** les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

Classification histologique

La classification histologique retenue est celle de l'OMS 2003 :

- **Type 1** : tumeurs endométrioïdes divisée en 3 grades (le grade histopronostique est réalisé en fonction de l'architecture de la prolifération épithéliale maligne en excluant le contingent épidermoïde ou les morules. Lorsque les atypies cytonucléaires sont marquées, le grade est augmenté de 1)
 - ↳ Grade 1 : ≤ 5 % de contingent indifférencié,
 - ↳ Grade 2 : 6-50 % de contingent indifférencié,
 - ↳ Grade 3 : > 50 % de contingent indifférencié.
- **Type 2** : carcinomes à cellules claires, carcinomes papillaires séreux et carcinosarcomes.

Classification pronostique

La classification pronostique des tumeurs limitées au corps utérin est celle de l'European society for medical oncology (ESMO) publiée en 2009, modifiée :

RISQUE BAS	RISQUE INTERMÉDIAIRE	RISQUE ÉLEVÉ
Stades IA/T1a, grade 1 ou 2 (type 1 histologique)	Stade IA/T1a, grade 3 (type 1 histologique)	Stade IB/T1b, grade 3 (type 1 histologique)
	Stade IB/T1b, grade 1 ou 2 (type 1 histologique)	Stade IA-B/T1 (type 2 histologique)
		Stade I/T1 présentant des embolies lymphatiques*

La chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence sauf contre-indication.

Standard

- La voie d'abord : privilégier la coelioscopie dans les stades précoces. (Morbidity < à la laparotomie et carcinologiquement idem.)
- Voie coelio-vaginale avec lavage péritonéal, exploration abdominale et curage, hystérectomie extrafasciale et annexectomie bilatérale.
- Elargissement de l'exérèse aux paramètres (Piver II) en cas d'extension massive au col utérin (stade IIB) ;

Cas particuliers

- Laparotomie si contre-indication à la coelio chirurgie (volume utérin, tumeur ovarienne, et dans ce cas omentectomie, atteinte séreuse ou péritonéale).
- La lymphadénectomie pelvienne est un standard si l'état général le permet (recommandation de curage pelvien iliaque externe et interne complet)
- L'abstention de curage se discute ou admis si stade 1a ou 1b, et grade 1 ou 2.
- Adénocarcinome séropapillaire : omentectomie et lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique
- Adéno 1c grade 3 et cellules claires : associer un curage LAo au curage pelvien
- Pelvectomie antérieure ou postérieure au cas par cas

N.B : Tous les dossiers doivent être discutés en RCP (Réunions de Concertation Pluridisciplinaire) après la chirurgie.

Anatomopathologie

- L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires doit permettre d'évaluer l'infiltration du myomètre, la présence d'emboles, l'extension aux cornes, au col de l'utérus, aux annexes et le cas échéant aux ganglions, le stade et de confirmer le type histologique et le grade pour l'indication du traitement adjuvant.
- Chez toutes les patientes présentant un **cancer de l'endomètre avant 50 ans** (cette recherche peut se discuter entre 50 et 60 ans) **ou quel que soit l'âge chez une patiente dont un apparenté au premier degré a été atteint d'un cancer colorectal ou du « spectre HNPCC »** (endomètre, intestin grêle, urothélium, voies biliaires, estomac, ovaire), la recherche d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral est recommandée pour poser le diagnostic d'un syndrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer)/Lynch.

Les traitements adjuvants

La radiothérapie externe (IMRT) et la curiethérapie

Radiothérapie externe :

De préférence en IRMT, 45-50.4 Gy, 5 x 1.8 Gy/fractions, 5 fractions/semaines ; volumes sur lits de récidence possibles, aires ganglionnaires plus ou moins étendues selon histologie et résultats du curage. Dose de 45 Gy en lombo-aortique, IRMT optionnelle.

Curiethérapie :

Elle doit être haut débit de dose, 2 ou 4 applications, selon qu'il y ait eu ou non une RTE : dose de 5-7 Gy/fractions à 1 semaine d'intervalle.

Protocoles de radiothérapie post-opératoire

Stade I

- Stades IA, grades 1 et 2, stade IB grade 1**
Surveillance
option si atteinte isthmique : curiethérapie
- Stades IA grade 3, IB grade 2**
Curiethérapie vaginale en BDD ou en HDD
- Stade IB grade 3 et IC**
Radiothérapie externe pelvienne + curiethérapie vaginale.

Stade II

- Stades IIA de grades 1 et 2:**
Curiethérapie vaginale
- Stade IIA de grade 3, stades IIB tous grades**
Radiothérapie externe + curiethérapie

Stade III

- Stade III, tous grades**
Radiothérapie externe + curiethérapie

Stade IV

- Stade IVA, tous grades**
Radiothérapie externe pelvienne transcutanée en fonction de la symptomatologie
- Option 1 : la chirurgie a permis d'enlever toute la maladie macroscopique (patiente de statut R0 en fin d'intervention). Complément de curiethérapie**
- Option 2 : la chirurgie n'a pas permis d'enlever toute la maladie et la pelvectomie est irréalisable.** Il faut alors évaluer la réponse (endoscopie vésicale ou rectale) avant d'envisager un

complément de traitement focalisé en tenant compte des risques de morbidité (dose aux organes critiques).

Stades IVB avec atteinte inguinale

Au cas par cas : radiothérapie externe pelvienne
+/- adénectomie du reliquat ganglionnaire éventuel après la radiothérapie pelvienne ou complément de dose sur les reliquats ganglionnaires inguinaux.

Patientes inopérables

Tenter chaque fois que possible l'association radiothérapie externe et curiethérapie.
Option : si l'état général de la patiente est très altéré, tenter une curiethérapie exclusive en HDD.

La chimiothérapie

Palliative

Elle est délivrée chez des patientes sélectionnées (extension tumorale abdominale inopérable, métastase)

A visée curative

Elle est délivrée chez des patientes présentant un cancer séropapillaire de stade IIIa, b, c, et IVa et IVb selon les protocoles de traitement des cancers de l'ovaire. La radiothérapie clôture le traitement selon les mêmes règles que celles adoptées pour les autres formes histologiques : irradiation pelvienne.

Elle est discutée dans les grades III de type 1 histologique en cas d'envahissement ganglionnaire **et systématique si envahissement annexiel**

L'hormonothérapie

Les progestatifs peuvent être tentés en cas de tumeur bien différenciée en situation palliative.

Arbres décisionnels

(les arbres ne concernent pas les tumeurs séropapillaires)

Tableau VI : procédure générale

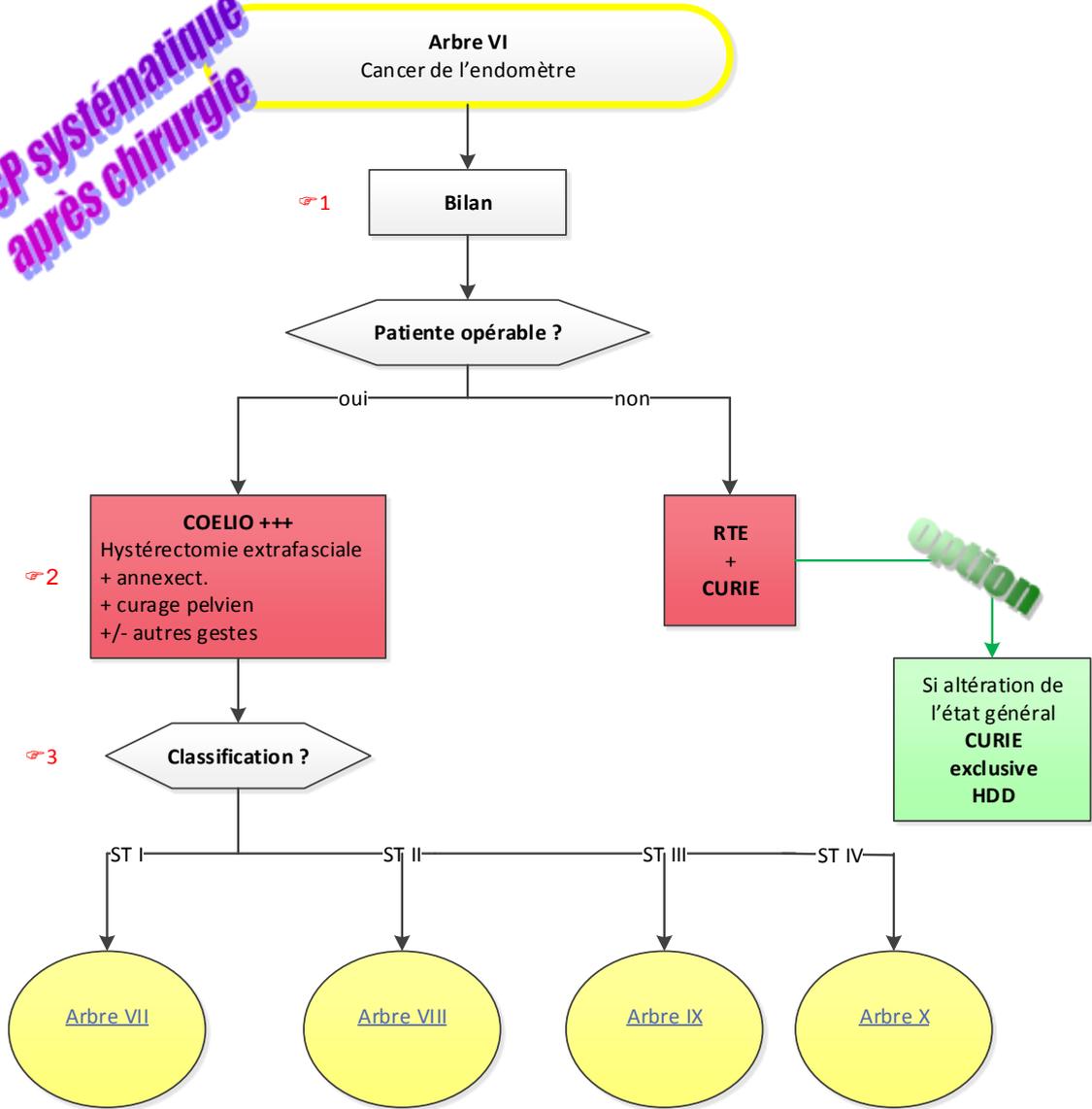
Tableau VII : stades I

Tableau VIII : stades II

Tableau IX : stades III

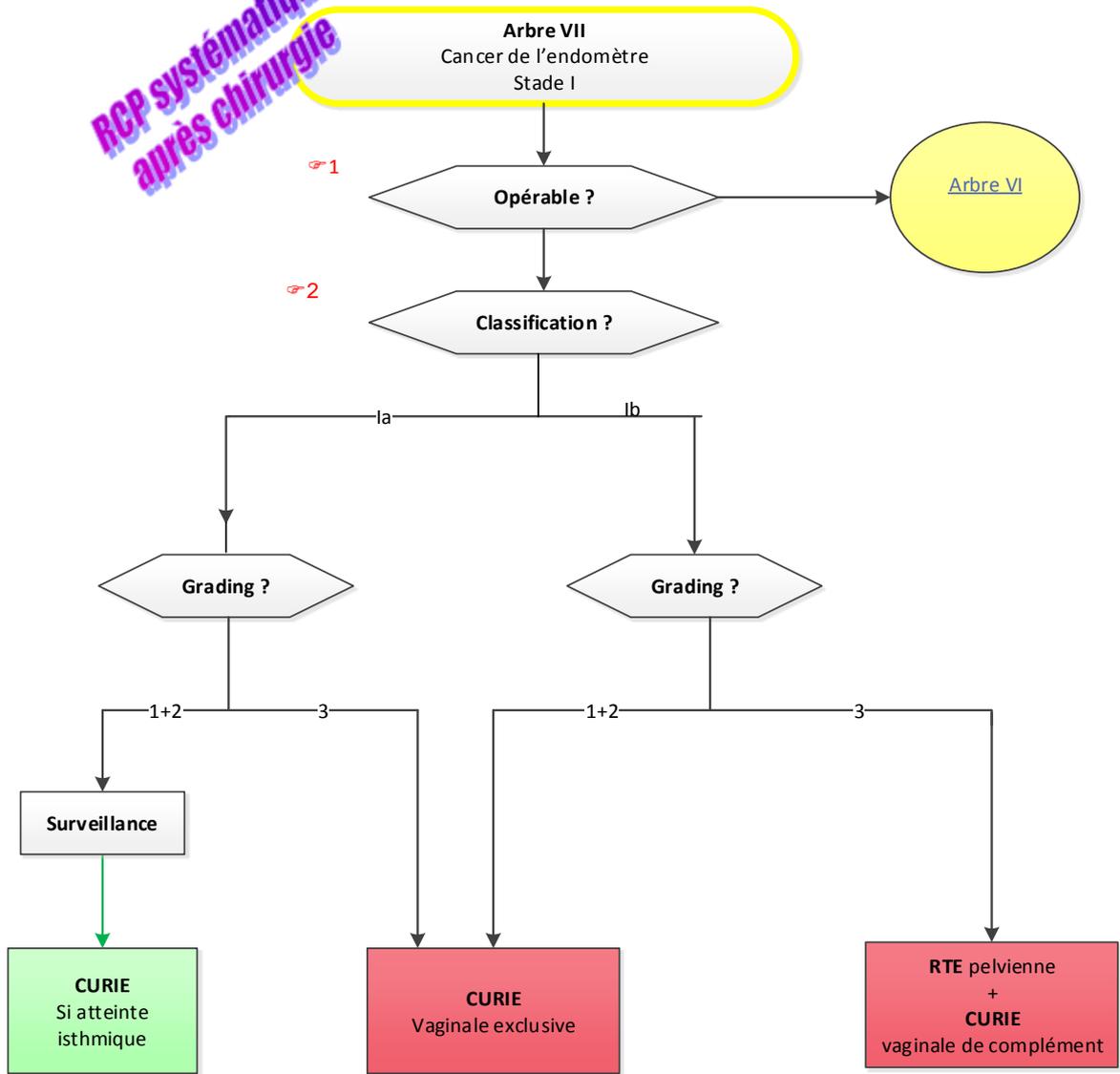
Tableau X : stades IV

RCP systématique après chirurgie



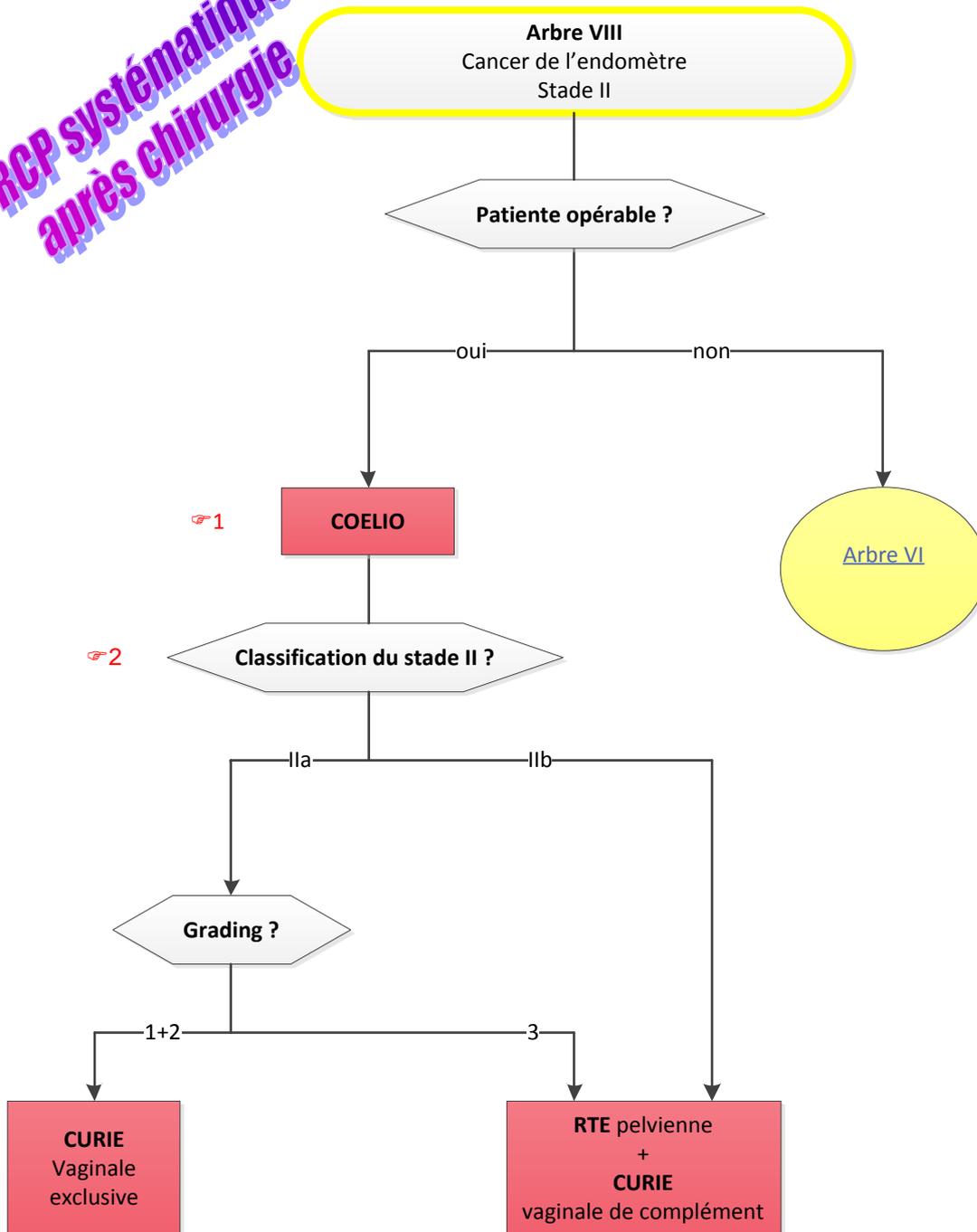
☞ 1 : Bilan d'extension p.16
 ☞ 2 : Chirurgie p. 17
 ☞ 3 : Classification p.17

RCP systématique après chirurgie



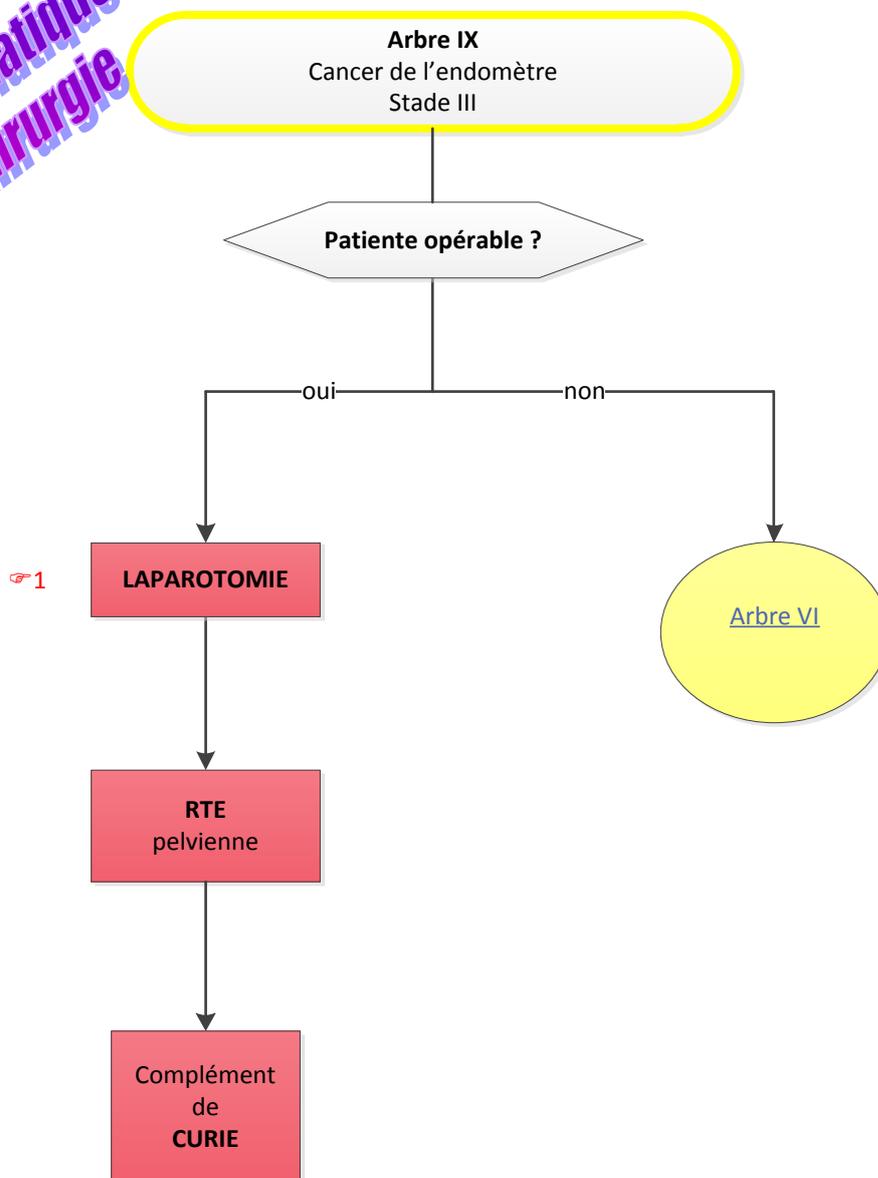
☞ 1 : Chirurgie p.17
 ☞ 2 : Classification p. 17
 ☞ 3 : Surveillance p. 25

**RCP systématique
après chirurgie**



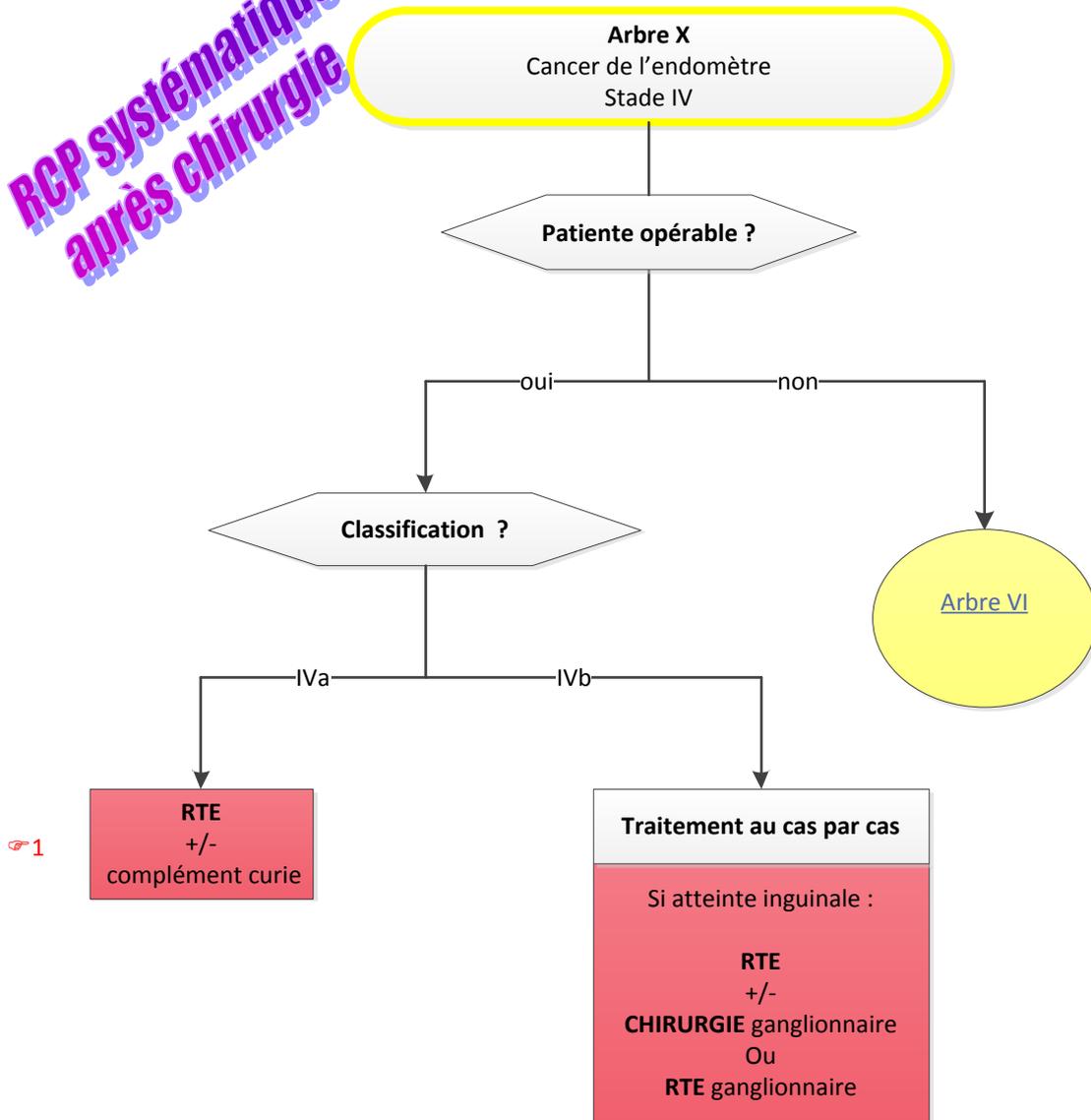
☞ 1 : Types de chirurgie p.17
☞ 2 : Classification p. 17

**RCP systématique
après chirurgie**



1 : Chirurgie p.17

**RCP systématique
après chirurgie**



☞ 1

☞ 1 : Types de radiothérapie p.18

Annexe

Protocole n°1 : Surveillance

Examen clinique et gynécologique tous les 6 mois pendant 3 années puis 1 fois par an pendant 5 années.

En cas de forme histologique séro-papillaire, on se reportera au protocole de surveillance des tumeurs ovariennes

SURVEILLANCE

Les objectifs de la surveillance sont notamment : la recherche d'une récurrence et des effets secondaires tardifs des traitements, la prévention ou le dépistage d'un 2^d cancer ainsi qu'un accompagnement social et à la réinsertion professionnelle lorsque cela est pertinent.

ACTES ET EXAMENS RÉALISÉS

- La surveillance repose sur l'examen clinique. Il comprend un examen gynécologique avec exploration de la totalité du vagin, les touchers pelviens et la palpation des aires ganglionnaires.
- Il n'y a pas d'indication pour des examens d'imagerie, de biologie ou des frottis vaginaux systématiques.
- La surveillance comprend un temps d'échange avec la patiente pour l'accompagner en fonction de ses besoins dans l'après-cancer.

PÉRIODICITÉ

La surveillance doit être réalisée :

- tous les 4 à 6 mois, durant les 3 premières années, puis annuellement pour les stades I et II,
- tous les 4 à 6 mois, durant les 5 premières années, puis annuellement pour les stades III et IV.

ORGANISATION

- Le plus souvent, la surveillance peut être prise en charge en ville par le médecin généraliste ou le gynécologue. Elle se fait en alternance avec l'équipe référente du traitement les premières années.

SIGNES ÉVOCATEURS DE RÉCIDIVE

- La patiente doit être informée sur la nécessité de consulter en cas de métrorragies ou de douleurs qui sont les signes les plus fréquents de récurrence.
- En cas de suspicion de récurrence ou de complications, la patiente doit être réadressée à l'équipe référente du traitement.

PRÉVENTION ET DÉPISTAGE DE 2^d CANCER

- Pour les femmes âgées de 50 à 74 ans, la participation aux programmes nationaux de dépistage organisé du cancer du côlon et du cancer du sein doit être encouragée.
- Si elle n'a pas été réalisée avant, la recherche d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral est recommandée pour identifier un syndrome HNPCC/Lynch chez toutes les patientes présentant un cancer de l'endomètre avant 50 ans ou quel que soit l'âge chez une patiente dont un apparenté au premier degré a été atteint d'un cancer colorectal ou du « spectre HNPCC » (endomètre, intestin grêle, urothélium, voies biliaires, estomac, ovaire). En cas de syndrome HNPCC avéré, des recommandations sur les indications de surveillance et de chirurgie prophylactique sont disponibles sur le site internet de l'INCa¹⁹.

PLACE DES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS DE LA MÉNOPAUSE

- Il n'y a pas de contre-indication à un traitement hormonal substitutif uniquement œstrogénique chez les femmes de moins de 50 ans qui peut être proposé au titre du traitement de la ménopause secondaire à l'ovariectomie bilatérale. Après 50 ans, les indications et contre-indications sont les mêmes que dans la population générale.

PRISE EN CHARGE GLOBALE DE LA PATIENTE

- Le suivi du cancer s'intègre dans une prise en charge médicale globale, notamment cardiovasculaire, l'obésité et le diabète étant des facteurs de risque de ce cancer.

¹⁹ Recommandations professionnelles. Chirurgie prophylactique dans les cancers avec prédisposition génétique - Syndrome HNPCC / lynch. Institut national du cancer. Août 2009.
<http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/oncogenetique>

Généralités

En cas de diagnostic histologique ou de cytologie positive d'une ponction d'ascite, le dossier doit être discuté en RCP avant une intervention chirurgicale complète, si celle-ci n'a pas déjà été réalisée.

Le dossier d'une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire doit systématiquement être discuté en RCP après l'intervention chirurgicale.
Les tumeurs rares de l'ovaire doivent être rediscutées en RCP spécifiques d'experts avec relecture anapath.

Dépistage

Population générale

Il n'y a pas de politique de dépistage connue en population générale.

Population à risque de cancer de l'ovaire

Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Ils sont alors le plus souvent liés à une mutation des gènes BRCA1/2 et surviennent avant 60 ans. La plupart des tumeurs de l'ovaire liées à BRCA1/2 sont épithéliales, de type séreux de haut grade, les cancers mucineux et les tumeurs frontières sont sous-représentés dans ce contexte génétique. La proportion de tumeurs à cellules claires et endométrioïdes est identique ou légèrement plus faible que dans les groupes sans contexte familial. Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire. Il est prudent de considérer les femmes appartenant à des familles comportant des cancers de l'ovaire comme étant à risque de cancer de l'ovaire même si la mutation n'est pas identifiée (nombreux autres gènes encore non identifiés).

Patiente avec mutation BRCA1/2 identifiée

- Aucune stratégie de surveillance efficace ne peut être recommandée en l'absence de chirurgie prophylactique.
- L'annexectomie bilatérale est recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2
L'âge de l'intervention se discute généralement après 40 ans avec la patiente, en concertation avec le chirurgien et l'oncogénéticien impliqués dans sa prise en charge. Il est modulé en fonction de la demande de la patiente et du gène en cause.
- Après chirurgie prophylactique ovarienne, il n'y a pas lieu de proposer une surveillance gynécologique particulière.

Patiente sans mutation BRCA1/2 identifiée

Pour les femmes appartenant à des familles sein-ovaire (agglomération de plusieurs cas de cancer du sein et/ou de cancer de l'ovaire), l'attitude est la même que pour les femmes porteuses d'une mutation, à discuter au cas par cas.

Pour les familles sein seul, l'annexectomie n'est pas recommandée (accord professionnel)

Patiente atteinte d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré

L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré après accomplissement du projet parental.

Quand demander une consultation d'oncogénétique devant un cancer de l'ovaire ?

(Sont assimilés aux cancers de l'ovaire les tumeurs des trompes et les carcinomes péritonéales primitives).

Devant une tumeur épithéliale de l'ovaire (hors tumeur germinale, mucineuse et borderline), une consultation est indiquée si:

- survenant chez une femme de moins de 61 ans.
- et/ou survenant chez une personne ayant déjà présenté un cancer du sein, ou un cancer du pancréas
- et/ou chez une personne ayant comme antécédent familial au moins un cas de cancer du sein ou de cancer de l'ovaire chez un apparenté lié au premier degré (ou second degré si l'intermédiaire est un homme)
- et/ou chez une personne ayant une prédisposition de type syndrome de LYNCH/HNPCC :
 - devant toute patiente porteuse d'un cancer de l'ovaire (ou assimilé) découvert avant 61ans
 - et/ou toute patiente ayant comme antécédent un cancer du spectre LYNCH/HNPCC : cancer colorectal, cancer de l'endomètre, cancer de l'estomac, cancer des voies biliaires, cancer des voies excrétrices urinaires, cancer de l'intestin grêle. (Il est préférable, quand cela est possible, de demander le test RER sur une tumeur colique ou endométriale)
 - Toute patiente ayant un antécédent familial au premier degré de cancer du spectre LYNCH/HNPCC.
 - Un antécédent personnel de cancer du spectre ou d'adénome colique avancé découvert avant 40 ans (un adénome avancé est défini par une taille > 1 cm, ou la présence d'un contingent villositaire (> 25 % de l'adénome), ou la présence de lésion de dysplasie de haut grade ou de carcinome in situ (catégorie 4.1 ou 4.2 de la classification de Vienne).

- Un antécédent familial lié au premier degré de cancer du spectre découvert avant l'âge de 50 ans.
- Au moins 2 autres cas familiaux de cancers du spectre, un des cas étant lié aux deux autres par un lien de premier degré, deux générations successives concernées, un des cancers étant survenu avant 50 ans
- Présence d'une instabilité micro-satellitaire tumorale et/ou perte d'expression protéique observée sur le phénotype RER de la tumeur.

Des tests somatiques sont disponibles pour mettre en évidence cette pathologie (phénotype RER sur la tumeur) ; cette analyse peut être demandée par tout médecin auprès du laboratoire d'anatomopathologie préalablement à la consultation de génétique. Ils serviront à guider la recherche de mutation constitutionnelle d'un des gènes MMR. Il est important de noter qu'il n'y a que très peu de données concernant l'efficacité de ces tests dans le cadre des cancers ovariens, les indications de consultations d'oncologie génétique restent donc larges dans cette situation

Dans tous ces cas, deux pathologies doivent être recherchées en raison d'une réduction de mortalité par cancer démontrée dans ces familles par le biais d'une prise en charge adaptée :

- une prédisposition aux cancers du sein et/ou ovaire liée notamment aux gènes BRCA1 et BRCA2
- et
- une prédisposition aux cancers de type syndrome de LYNCH / HNPCC lié aux gènes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

Devant une tumeur germinale de l'ovaire, on peut observer deux pathologies rares :

- Le syndrome de Peutz Jeghers (gène STK11) responsable de tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires (SCTATs) ces tumeurs sont typiquement bilatérales, multifocales, de petites taille avec des calcifications focales et d'évolution bénigne.
- Une prédisposition aux pleuro-pneumoblastomes (gène DICER1) et aux néphromes kystiques est responsable de tumeurs germinales de l'ovaire,

Bilan diagnostique (CAT devant une masse annexielle)

2 cadres :

1/ Conduite à tenir devant une masse annexielle de nature indéterminée à l'échographie ?

- L'examen de seconde intention (après une échographie) à réaliser pour préciser la nature de la tumeur ovarienne est l'IRM pelvienne (NP1, Grade A) (Recommandation).
- La TEP-TDM peut aider à caractériser des lésions équivoques sur l'imagerie conventionnelle (Option).

2/ Conduite à tenir devant une masse annexielle à forte suspicion de malignité (à l'IRM ou à l'échographie) ?

- Un bilan d'extension pré-opératoire par TDM thoraco-abdomino-pelvienne doit être réalisé à la recherche de lésion de carcinose péritonéale et de localisation thoracique.

Bilan d'extension

L'objectif du bilan d'extension est d'évaluer le stade, la résecabilité et de prendre en compte l'état général de la patiente.

- La coelioscopie est le meilleur outil d'évaluation de la résecabilité initiale. Elle permet le diagnostic histologique. Elle permet d'évaluer l'étendue de la carcinose péritonéale avec la détermination de score (Fagotti ou PCI)
- Dosage CA125, CA 19-9 (si mucineux)
- Bilan nutritionnel (albumine et pré-albumine)
- Evaluation de l'état général, score (performans status, indice de Karnowsky)
- Evaluation gériatrique si âge \geq 70 ans : calcul du G8, si G8 \leq à 14 prévoir une consultation en oncologie gériatrique
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien (recherche de lésions de carcinose péritonéale, lésions thoraciques, ADP pelviennes ou lombo-aortiques)
- IRM pelvienne non recommandée
- **TEP TDM : option en pré opératoire**, elle détecte plus de lésions que l'imagerie conventionnelle, notamment ganglionnaire et extra abdominale, elle est plus spécifique. Elle peut également identifier les patientes qui bénéficieront d'une chimiothérapie néo-adjuvante (Stade III et IV) ou caractériser des images équivoques en imagerie conventionnelle.

En cas de tumeur mucineuse, le bilan est à compléter par des explorations digestives préopératoires (endoscopies digestives)

En post opératoire, le scanner n'est pas recommandé.

Traitement chirurgical²

La prise en charge chirurgicale doit être réalisée dans un centre expert.

Devant une suspicion de cancer de l'ovaire à l'imagerie, **une stadification complète est indispensable**

2 cas de figures :

- **Masse unique, sans ascite ou signe de carcinose à l'imagerie, mais suspecte d'être un cancer de l'ovaire :**
 - Le geste opératoire doit commencer par une cytologie péritonéale systématique
 - Une annexectomie d'emblée doit être réalisée (kystectomie non souhaitable). Ceci doit cependant être discuté pour les femmes jeunes de moins de 40 ans avec un désir de grossesse ultérieure et surtout en cas d'antécédent d'annexectomie controlatérale.
 - Une laparotomie médiane est la voie d'abord à privilégier pour les lésions volumineuses suspectes de cancer ovarien.
 - Si la tumeur ovarienne est très volumineuse, une coelioscopie première est en général non réalisable et peu souhaitable du fait du risque de rupture de la pièce lors de l'exérèse chirurgicale. En cas de masse suspecte ovarienne (ou tubaire) de petite taille (moins de 4 cm), une coelioscopie peut être envisagée

² ANAES : « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale 2005 ». Suivi des recommandations professionnelles.
Page 85

mais l'extraction de la pièce opératoire doit être réalisée protégée par un endobag et une courte incision cutanée doit être associée (verticale et sur la ligne médiane) pour aider l'extraction si nécessaire.

- Un examen extemporané per-opératoire est souhaitable pour permettre d'adapter les gestes chirurgicaux secondaires dans le même temps opératoire en cas de cancer de l'ovaire confirmé à l'examen extemporané.
 - En l'absence d'examen extemporané, si le diagnostic est porté sur l'examen histologique définitif, le dossier doit être présenté en RCP d'oncologie gynécologique et une deuxième chirurgie doit être proposée pour réaliser les gestes de stadification nécessaires (cytologie, hystérectomie avec annexectomie controlatérale, omentectomie, appendicectomie, curages pelviens et lombo-aortiques bilatéraux). La voie d'abord est une laparotomie médiane (standard), mais peut être une voie coelioscopique (option).
 - Dans tous les cas, le compte rendu opératoire doit préciser le geste ou les gestes réalisés, l'aspect de l'ovaire controlatéral et l'exploration de la cavité péritonéale abdominale et pelvienne.
- **Suspicion de carcinose d'origine annexielle ou péritonéale primitive sur l'imagerie pré-opératoire**
 - Il convient de proposer une coelioscopie d'évaluation première dont le but est :
 - De réaliser un prélèvement tumoral (soit de la tumeur primitive, soit de la carcinose, privilégier le geste le plus facile) pour avoir un diagnostic histologique et une cytologie sur l'ascite.
 - D'évaluer la possibilité d'une résécabilité tumorale afin d'obtenir un résidu tumoral nul à l'issue du geste de debulking tumoral. L'utilisation d'un score (soit de Sugarbaker, soit de Fagotti) est souhaitable pour l'évaluation de l'extension de la carcinose. Les scores sont prédictifs des possibilités d'obtention d'un résidu tumoral nul après chirurgie d'une part et permettent d'autre part d'évaluer la réponse à la chimiothérapie en cas de chimiothérapie néo-adjuvante.
 - Les trocarts opérateurs sont préférentiellement positionnés sur la ligne médiane afin de permettre l'ablation des orifices (si nécessaire) plus facilement lors d'une laparotomie médiane secondaire.
 - Une fois la certitude histologique de cancer de l'ovaire obtenue (soit sur l'examen extemporané, soit sur une histologie définitive) :
 - Si l'extension tumorale évaluée par coelioscopie autorise une chirurgie permettant de rendre un résidu tumoral nul en post-opératoire, une laparotomie médiane doit être réalisée afin de réaliser les gestes de stadification minimum (Hystérectomie avec annexectomie, omentectomie infra-gastrique, appendicectomie, curages pelvien et lombo-aortique et tout autre geste permettant l'ablation de tumeurs résiduelles : résection digestive, splénectomie, stripping de coupole diaphragmatique...). On évitera les dérivations et les stomies définitives. Cette laparotomie médiane peut être réalisée soit au cours de la même anesthésie générale que la coelioscopie d'évaluation ou alors différée sur une deuxième anesthésie générale prévue dans les 2 à 3 semaines suivantes.
 - Si l'extension tumorale évaluée par coelioscopie n'autorise pas une chirurgie permettant de rendre un résidu tumoral nul en post-opératoire ou si la chirurgie doit être ultra radicale avec des résections digestives étendues (stade II, II et IV), une chimiothérapie néo-adjuvante doit être proposée le plus rapidement possible. Une nouvelle évaluation chirurgicale doit être prévue à 3 ou 4 cycles de la chimiothérapie. Toutefois, l'effort chirurgical doit s'attacher à rendre un résidu tumoral nul lors d'une chirurgie première (standard) et non après chimiothérapie néo-adjuvante, la chimiothérapie néo-adjuvante reste une option et non un standard dans le cancer épithélial de l'ovaire. (cf RPC ST PAUL)

- En cas de chimio néo-adjuvante, une TEP peut être réalisée avant (en option)
- Après une chimiothérapie néo-adjuvante, une chirurgie d'évaluation doit être prévue à l'issue du 3ème cycle de chimiothérapie. Une TDM d'évaluation et ou TEP TDM (en option) à l'issue de la 3ème cure et le dosage du CA 125 doivent être réalisés pour permettre d'évaluer la réponse tumorale et les possibilités de résection tumorale (objectif résidu tumoral nul). L'imagerie et le CA 125 sont très imparfaits pour prédire les possibilités de résection chirurgicales.
 - Une nouvelle coelioscopie peut être proposée afin d'évaluer les possibilités de résection chirurgicale et si celles-ci sont satisfaisantes, une laparotomie médiane doit être réalisés afin de réaliser les gestes de stadification et d'exérèse habituels (cf paragraphe concerné). En cas d'impossibilité d'obtention d'un résidu tumoral nul lors de cette nouvelle coelioscopie, la patiente peut être à nouveau proposée à la chimiothérapie (protocole de chimiothérapie à rediscuter en RCP d'onco-gynécologie) pour 3 nouvelles cures de chimiothérapie à l'issue desquelles une chirurgie d'exérèse peut être proposée (pour obtenir un résidu tumoral nul). Ces schémas thérapeutiques doivent s'adapter à l'état physiologique de la patiente. Ce type d'approche peut aboutir à la conclusion de la non résécabilité définitive de la patiente et donc une maladie palliative d'emblée. En cas de non résécabilité, cette prise en charge thérapeutique permet de discuter l'intérêt du bévacizumab (Avastin™) en association avec la chimiothérapie.

Chirurgie conservatrice :

- Une chirurgie conservatrice peut être proposée chez la femme désirant une grossesse, pour les stades IA bas grade, cancers non à cellules claires et si la patiente est parfaitement compliant à une surveillance régulière :
 - annexectomie unilatérale et inspection de l'ovaire controlatéral, biopsie de l'ovaire restant uniquement en cas d'anomalie macroscopique ;
 - conservation de l'utérus dont la cavité doit être vérifiée par hystérocopie et curetage ;
 - stadification complète sous réserve des conditions d'opérabilité ;
 - surveillance régulière basée sur l'examen clinique avec examen gynécologique, les marqueurs et une imagerie systématique (échographie abdomino-pelvienne) ;
 - une annexectomie controlatérale (associée éventuellement à une hystérectomie) après l'obtention des enfants désirés ou après 40 ans en l'absence de grossesse est recommandée après discussion avec la patiente.
- Concernant les stades IA, anciennement grade 2, cancers non à cellules claires, les données de la littérature ne permettent pas actuellement de conclure de manière définitive sur la prise de risque carcinologique du traitement conservateur.

Anatomo-pathologie

Classification OMS des tumeurs épithéliales de l'ovaire

Il existe 7 sous types histologiques :

- Tumeurs séreuses
- Tumeurs mucineuses
- Tumeurs endométrioïdes
- Tumeurs à cellules claires
- Tumeurs à cellules transitionnelles
- Tumeurs indifférenciées
- Tumeurs épithéliales mixtes

Données minimales à renseigner dans le compte-rendu :

Données macroscopiques

- Conditions d'envoi (pièce fraîche, fixée)
- Prélèvements adressés : type de pièce opératoire (kystectomie, ovariectomie, annexectomie...) et autres pièces (hystérectomie, omentectomie, prélèvements péritonéaux, curages, autres...)
- Latéralité
- Tumeur monobloc, morcelée, rupture capsulaire éventuelle

Type histologique : séreux, endométrioïde, mucineux, à cellules claires, à cellules transitionnelles, indifférencié.

Si tumeur mixte, préciser le pourcentage des différents contingents.

Grade : dépend du type histologique :

- *Pour les carcinomes séreux : Grade MD Anderson (ou de Malpica)*
Repose sur le degré d'atypies nucléaires (critère principal) et l'index mitotique (critère secondaire)
 - carcinome de bas grade (atypies nucléaires faibles à modérées ; ≤ 12 mitoses pour 10 grands champs)
 - carcinome de haut grade (atypies nucléaires marquées ; > 12 mitoses pour 10 grands champs)
- *Pour les carcinomes mucineux : préciser le type*
 - Carcinome de type infiltratif
 - Carcinome de type expansif
- *Pour les carcinomes endométrioïdes : Grade analogue aux adénocarcinomes de l'endomètre*
Repose sur l'architecture (pourcentage de zones solides) et le degré d'atypies cellulaires
 - Grade 1 : ≤ 5 % de zones solides
 - Grade 2 : 6 à 50 % de zones solides
 - Grade 3 : > 50 % de zones solidesSi les atypies sont marquées, le grade est augmenté de 1 (G1→G2 ou G2→G3)
- *Pour les carcinomes à cellules claires : Ils sont par définition considérés comme des tumeurs de haut grade*

Extension tumorale

- Atteinte ovarienne unilatérale ou bilatérale
- Taille de la ou des tumeurs

- Emboles vasculaires
- Tumeur exophytique (en surface de l'ovaire) ou endophytique ou les deux
- Capsule : intacte / rompue
- Extension à la trompe, l'utérus, au tube digestif, autre organe... (préciser si elle se fait par continuité ou sous forme de nodules satellites et préciser la taille des nodules)
- Extension péritonéale (préciser la taille du ou des nodules)
- Curages ganglionnaires (nombre de ganglions dans chaque localisation et nombre de ganglions métastatiques.
- Cellules tumorales dans l'ascite et/ou le lavage péritonéal

En cas de chirurgie néo-adjuvante

- Evaluer le reliquat tumoral (taille, nécrose tumorale, localisation)
- Préciser le grade histologique (avec les réserves liées au traitement)

Classification

Tumeurs secondaires

Classification FIGO et correspondance avec la classification TNM (2002)

Stades	Classification		Survie à 5 ans ⁵
FI	TNM		
G			
O			
I	T1	Tumeur limitée aux ovaires	84 %
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte	
IB	T1b	Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes	
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis	59 %
IIA	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes	
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens	
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
III	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales	35 %
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques	
IIIB	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm	
IIIC	T3c et/ou N1	Métastases péritonéales > 2 cm et/ou adénopathies métastatiques régionales	
IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)	22 %

Classification de la FIGO (1995)

TNM	FIGO	Description
Tx		Tumeur primitive non évaluable
T0		Pas de lésion ovarienne
T1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1a ▪ T1b ▪ T1c 	St I <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ia ▪ Ib ▪ Ic 	Tumeur limitée aux ovaires <ul style="list-style-type: none"> ▪ un ovaire, capsule intacte, ▪ deux ovaires, capsules intactes, ▪ rupture capsulaire, cellules malignes dans ascite ou au lavage péritonéal.
T2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ T2a ▪ T2b ▪ T2c 	St II <ul style="list-style-type: none"> ▪ IIa ▪ IIb ▪ IIc 	Tumeur limitée au pelvis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Extension sur utérus et/ ou trompes ▪ Extension aux autres tissus pelviens, ▪ Idem + cellules malignes dans ascite ou au lavage péritonéal
T3 <ul style="list-style-type: none"> ▪ T3a ▪ T3b ▪ T3c ▪ et/ou N1 	St III <ul style="list-style-type: none"> ▪ IIIa ▪ IIIb ▪ IIIc-p ▪ et IIIc-g 	Tumeur limitée à l'abdomen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Extension péritonéale microscopique ▪ Masses péritonéales < 2cm ▪ Masses péritonéales > 2 cm et/ou ▪ Ganglions sous péritonéaux ou inguinaux.
M1	St IV	Métastase à distance Cytologie positive exigée pour un épanchement pleural

La présentation du dossier en RCP doit être systématique avant toute chimiothérapie.

Le chapitre ci-dessous concerne les tumeurs de type séro-papillaire.

Les TMRO doivent faire l'objet d'une discussion en RCP centre expert avec application des arbres décisionnels site TMRO (cf. paragraphe dédié)

Chimiothérapie première ligne

Seuls les **stades la bas grade non à cellules claires** n'ont pas de traitement complémentaire, sous réserve d'une stadification complète (standard).

Dans tous les autres cas, le traitement hors essai comporte 6 cycles de chimiothérapie :

- Paclitaxel 175 mg/m²
- Carboplatine AUC 5 ou 6
- Toutes les 3 semaines

OPTION

- **Administration du paclitaxel selon un schéma dose-dense en hebdomadaire :**

- paclitaxel : 80 mg/m² à J1, J8, J15 avec reprise à J21
- carboplatine : Soit hebdomadaire AUC2
Soit toutes les 3 semaines (AUC 5 ou 6)⁷

- **Femmes âgées :** L'âge supérieur à 70 ans est habituellement retenu.

Il existe des données de faisabilité pour les protocoles suivants :

- Carboplatine - cyclophosphamide (FAG1) : 72%
- Carboplatine AUC5 – paclitaxel 175 mg/m² (FAG2) toutes les 3 semaines : 68%
- Carboplatine AUC 5 en monothérapie toutes les 3 semaines (FAG3) : 74%
- Carboplatine AUC2 et paclitaxel 60mg/m² en administration hebdomadaire 3 semaines sur 4 (MITO5) : 88,5%.

Il n'y a pas de données spécifiques d'efficacité validées. Ces protocoles sont des options thérapeutiques.

- **Bevacizumab** (Les recommandations, quant à l'utilisation du bevacizumab sont issues des RPC St Paul ovaire 2012)

A- Situations où le bevacizumab **n'est pas recommandé** (par absence de données prospectives). :

- **Stades FIGO I à IIIA** inclus (hors AMM).
- **En association avec une chimiothérapie néo-adjuvante** avant une chirurgie à visée d'exérèse.
- En association avec la chimiothérapie intra-péritonéale.

⁵ INCA « Cancer de l'ovaire : traitement chirurgical » juin 2009

⁶ INCa : RBU chimiothérapie hors GHS dans les cancers gynécologiques mars 2010. Des synthèses de ces documents sont présentes en annexe du thésaurus page 46.

⁷ 3 études sont publiées (l'étude japonaise JGOG3016, l'étude MITO 7, l'étude GOG ?)

Seule l'étude japonaise montre un avantage en survie sans récurrence et en survie globale avec un recul de 6 ans, en faveur du schéma hebdomadaire. Le profil de tolérance est différent avec en particulier moins d'alopécie avec le schéma hebdomadaire

B- Situations où le bevacizumab est **recommandé**.

- **Résidu tumoral macroscopique** après chirurgie de cyto-réduction initiale pour les stades FIGO IIIB à IV.
- **Stade IIIC-IV définitivement non résecable** de façon complète.
Le caractère définitivement non résecable des lésions doit être jugé en RCP en présence d'une équipe chirurgicale entraînée.

C- Situations où l'indication du bevacizumab est à **évaluer en RCP et à discuter avec la patiente en fonction du rapport bénéfice/ risque***

- **Stades IIIB ou IIIC avec exérèse macroscopiquement complète lors de la chirurgie initiale (grade B)**
- **Après chirurgie d'intervalle après 3 ou 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante (accord professionnel).**

*prenant en compte notamment les antécédents néphro-cardio-vasculaires et la réalisation d'anastomoses digestives lors de la chirurgie initiale ou tout risque de fistule

Quand initier le bevacizumab ?

- Le bevacizumab sera introduit au 1^o cycle 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, initiation de bevacizumab au 2^o cycle.

Avec quelle chimiothérapie ?

- Carboplatine - paclitaxel IV toutes les 3 semaines.
- Option: Schéma hebdomadaire de paclitaxel associé au carboplatine (toutes les 3 semaines).

Pour quelle durée ?

- Durée totale du bevacizumab : 15 mois, 22 cycles au total.

A quelle dose ?

- La posologie de l'AMM est de 15 mg/kg toutes les 3 semaines.
- **Option** : dose de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines.

- **Chimiothérapie des petits stades et TMRO**
 - Proposer 3 cycles de chimiothérapie (cf. arbre décisionnel)
- **La CHIP n'est ni un standard, ni une option. Elle ne peut se faire actuellement que dans le cadre d'essais thérapeutiques.** Les seuls essais ouverts sont en cas de rechute.

Surveillance en cours et en fin de chimiothérapie

Elle repose sur l'examen clinique, les dosages des marqueurs sériques tumoraux (en particulier CA 125) et l'examen tomodensitométrique abdomino-pelvien s'il était anormal initialement ou s'il n'y a pas de marqueurs biologiques.

La surveillance pendant le traitement

- Le suivi du CA 125 en cours de traitement est recommandé
- La réponse est définie par une baisse $\geq 50\%$ du CA125
 - s'il était $\geq 2N$ avant le début de traitement
 - si la baisse est confirmée à 28 jours
 - * Le taux du CA 125 est non fiable après un geste sur la plèvre ou le péritoine. Donc attention à l'interprétation du CA 125 en postopératoire
- Imagerie pendant la chimiothérapie
 - Chirurgie R0 : pas d'imagerie au départ avant de débiter la chimiothérapie
 - Chirurgie incomplète
 - TDM au départ avant chimiothérapie
 - TDM en fin de traitement de chimiothérapie si anormal au départ

Surveillance après chimiothérapie

- Le CA 125 s'élève avant la récurrence clinique (Rustin)
- La surveillance standard comporte tous les 3 mois un examen clinique (gynécologique) +/- un dosage des marqueurs, sans radiologie (Avis d'experts)
- Intérêt de la surveillance par CA 125 dans le diagnostic de la récurrence précoce pour la chirurgie de la rechute (N Fleming 2011) Niveau 2 Grade B
- Examen radiologique : TEP TDM si ascension des marqueurs ou symptômes (Avis d'experts)
- Intérêt du PET-scanner si projet chirurgical (Avis d'experts)
- Pas de traitement de chimiothérapie recommandé sur une simple augmentation des marqueurs - Niveau1 Grade A
- Fréquence : Tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois par an

Récidives

Définitions

La récidive peut être biologique et/ou clinique et/ou radiologique.

En cas de récidive biologique : si ré-augmentation des taux du CA 125 (x2N) après normalisation, il est recommandé de réaliser un second dosage après 4 à 6 semaines afin de confirmer l'augmentation.

En cas de suspicion de récidive sur la présence de signes cliniques et/ou d'une élévation confirmée des marqueurs tumoraux, il est nécessaire de réaliser une TEP TDM

La TEP TDM est l'examen d'imagerie de choix dans la détection et le bilan des récidives. Ses performances sont supérieures à l'imagerie conventionnelle (scanner et IRM). Elle modifie de manière significative la prise en charge thérapeutique et permet de sélectionner les candidates à une chirurgie.

La composante TDM doit être réalisée avec injection de produit de contraste iodé ce qui améliore les performances de l'examen.

Les études semblent à ce jour suffisamment nombreuses et pertinentes pour considérer son utilisation comme un standard

Délai

L'intervalle libre se calcule à partir de la date de la dernière dose de platine jusqu'à la rechute (CA 125 ou imagerie ou clinique) :

- platine réfractaire ou résistant : récidive dans les 6 mois suivants la dernière administration de platine ou progression sous traitement
- platine partiellement sensible : rechute entre 6 et 12 mois
- platine sensible : récidive au-delà de 12 mois

Chirurgie

OPTION : La chirurgie d'exérèse est discutée et doit être réalisée dans un objectif d'exérèse carcinologique complète :

- masse unique ou quelques masses dont l'exérèse a des chances d'être complète,
- rechute tardive > 6 mois par rapport au dernier cycle de chimiothérapie ou de la chirurgie en l'absence de chimiothérapie.

L'utilisation du score AGO pour sélectionner les patientes à la chirurgie en cas de récidive est souhaitable :

- Performans status = 0 (Annexe)
- Pas de résidu tumoral après la chirurgie initiale
- Pas d'ascite ou volume inférieur à 500cc à l'échographie ou au scanner

A noter que pour les adénocarcinomes séreux de bas grade, la chirurgie est à privilégier à la chimiothérapie.

Platine réfractaire ou résistant (≤ 6 mois)

- ✓ Récurrence purement biologique :
 - Surveillance (Cf. paragraphe III F)
 - Option : Chimiothérapie de seconde ligne
- ✓ Récurrence clinique et/ou radiologique :
 - Discuter une chimiothérapie de 2^o ligne : MONOCHIMIOThERAPIE

Les combinaisons de chimiothérapies ne sont pas recommandées. L'association de 2 molécules de chimiothérapie est plus toxique, mais pas plus efficace qu'une seule molécule.

Les cytotoxiques de référence qui ont une efficacité prouvée dans les cancers de l'ovaire en rechute précoce sont :

- la doxorubicine liposomale pégylée,
- le paclitaxel hebdomadaire,
- le topotécan (le schéma sur 5 jours (3s) tend à être plus efficace et plus toxique que le schéma hebdomadaire),
- la gemcitabine.

Leur efficacité est équivalente et le choix dépend de leur profil de tolérance individuel

Bevacizumab est en option en association avec une monothérapie doxorubicine liposomale pégylée paclitaxel topotécan Etude AURELIA

- **Option** : Abstention et soins de support

Platine partiellement sensible (6 à 12 mois)

- ✓ Récurrence purement biologique :
 - Surveillance ou chimiothérapie
- ✓ Récurrence clinique et/ou radiologique :
 - Chirurgie indiquée (PET Scan avant la chirurgie) si possibilité de R0
 - Chimiothérapie de seconde ligne

Si décision de Chimiothérapie (association supérieure à monothérapie) :

- Carboplatine + DoxoLiposomale Pegylée
- Carboplatine + Gemcitabine +/- bevacizumab (étude océans)
- Carboplatine + Paclitaxel
- DoxoLiposomalePegylée + Trabectédine

Platine sensible (≥ 12 mois)

Association à base de platine

- **Standard: Carboplatine + DoxoLiposomalePegylée**
- Pas d'indication à remplacer DoxLipeg par Dox lipo ou Epirubicine

➤ **Alternatives :**

- Carboplatine + paclitaxel ou CDDP + paclitaxel (si allergie au carboplatine)
- Carboplatine + gemcitabine ou CDDP + gemcitabine (si allergie au Carboplatine)
- DoxoLiposomalePegylée + trabectédine si allergie au carboplatine

Tumeurs malignes rares ovariennes :

Les types histologiques concernés sont :

- Tumeurs du stroma et des cordons sexuels
- Tumeurs germinales malignes
- Carcinomes séreux de bas grade
- Adénocarcinomes à cellules claires
- Adénocarcinomes mucineux invasifs
- Tumeurs Borderline ou à malignité atténuée mucineuses
- Tumeurs Borderline ou à malignité atténuée séreuses avec implants
- Carcinomes à petites cellules
- Carcinosarcomes
- Tumeurs carcinoïdes sur strumes ovariennes
- Autres tératomes cancérisés

Ces tumeurs ne seront pas traitées dans le thésaurus.

Elles doivent faire l'objet d'une présentation en RCP de recours dans un centre expert régional (Institut Rennais de Cancérologie ou Clinique Armoricaïne de Radiologie) ou national. Elles doivent faire l'objet également d'une deuxième lecture anatomopathologique par un expert national et d'un enregistrement sur le site des TMRO (www.ovaire-rare.or).

Les arbres décisionnels de prise en charge par tumeur sont consultables sur le site des TMRO : www.ovaire-rare.or

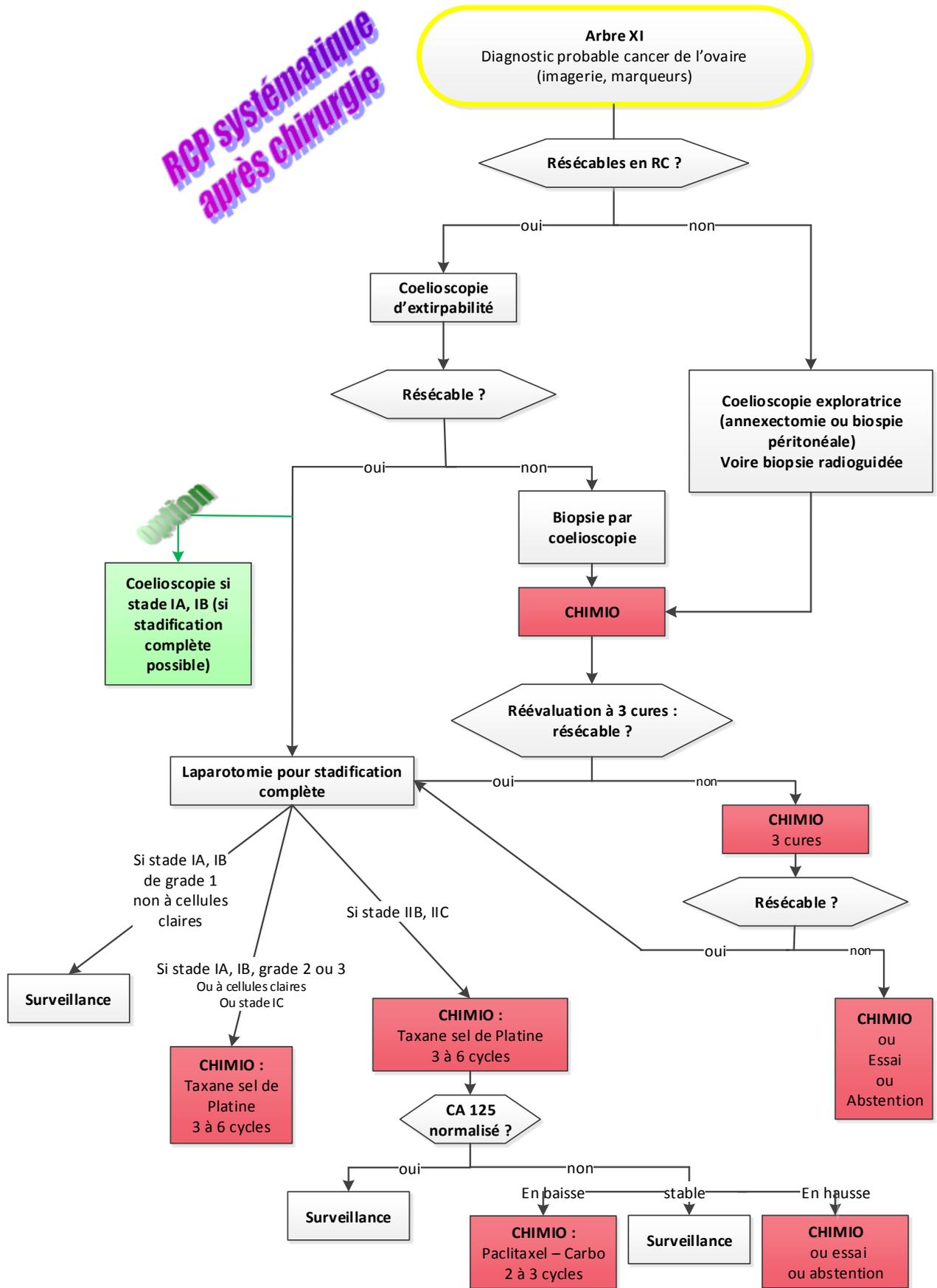
Protocoles de recherche clinique actuellement ouverts

Tout patient doit avoir accès et doit se voir proposer l'accès à l'innovation thérapeutique et en particulier aux essais thérapeutiques :

- annuaire des essais cliniques du Pôle Régional de Cancérologie de Bretagne : www.pole-cancerologie-bretagne.fr

Arbres décisionnels

RCP systématique après chirurgie



RCP systématique

Arbre XII
Tumeurs épithéliales des ovaires
Récidives

Augmentation isolée CA 125 ?
(R. biologique pure)

oui / Non = récurrence clin et/ou RX

2ème dosage CA 125
Après 2-3 semaines

Surveillance

option
CHIMIO
2ème ligne

Apparition < 6 mois ?

Non (> 6 mois) / oui

PET SCAN

CHIMIO 2ème ligne
(intra-périt. si clinique pure)

Récurrence isolée ?

Abstention,
soins de support

oui / non

A discuter :
- CHIR
- CHIMIO sde ligne

CHIMIO
2ème ligne

Annexe 1 : RBU INCa Mars 2010

SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DE LA LISTE « hors-GHS » DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES

Date de publication : mars 2010.

(AMM : Autorisation de mise sur le marché ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables)

CANCERS GYNECOLOGIQUES	AMM	PTT	SNA
▶ AVASTIN® - bevacizumab			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer de l'ovaire avancé, lourdement prétraité (ex : chirurgie antérieure, plusieurs lignes de chimiothérapie antérieure...) et/ou avec facteur(s) physiopathologique(s) de risque de perforation digestive (ex : ulcères gastro-duodénaux). 			X
▶ CAELYX® - chlorhydrate de doxorubicine sous forme liposomale pégylée			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement d'un cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après l'échec d'une chimiothérapie de 1ère intention à base de platine. ▪ Cancans gynécologiques, en association aux taxanes. 	X		X
▶ CAMPTO® - irinotecan			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer de l'ovaire non à cellules claires, en 1ère ligne de chimiothérapie. ▪ Cancer de l'ovaire, non à cellules claires, en rechute, en association avec etoposide. ▪ Cancer de l'ovaire, non à cellules claires, en rechute, en association avec mitomycine C. ▪ Cancer de l'ovaire, non à cellules claires, en rechute, en association avec docetaxel. ▪ Cancer de l'ovaire, non à cellules claires, en rechute, en association avec doxorubicine. 			X X X X X
▶ ERBITUX® - cetuximab			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer du col de l'utérus avancé ou en rechute, en association au cisplatine et au topotecan. 			X
▶ GEMZAR® et génériques - gemcitabine			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La gemcitabine est indiquée dans le traitement du carcinome épithélial de l'ovaire localement avancé ou métastatique, en association avec le carboplatine, chez les patientes en rechute suite à un intervalle sans récurrence d'au moins 6 mois après un traitement en 1ère ligne à base de sels de platine. ▪ Cancer de l'ovaire, en 1ère ligne de traitement, en association avec carboplatine-paclitaxel ou cisplatine-paclitaxel. 	X		X
▶ HYCAMTIN® injectable - topotecan			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Topotecan, en monothérapie, est indiqué dans le traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une 1ère ou plusieurs lignes de chimiothérapie. ▪ Topotecan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association. 	X X		

