

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 réalisée 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'oncogynécologie) 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^e 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

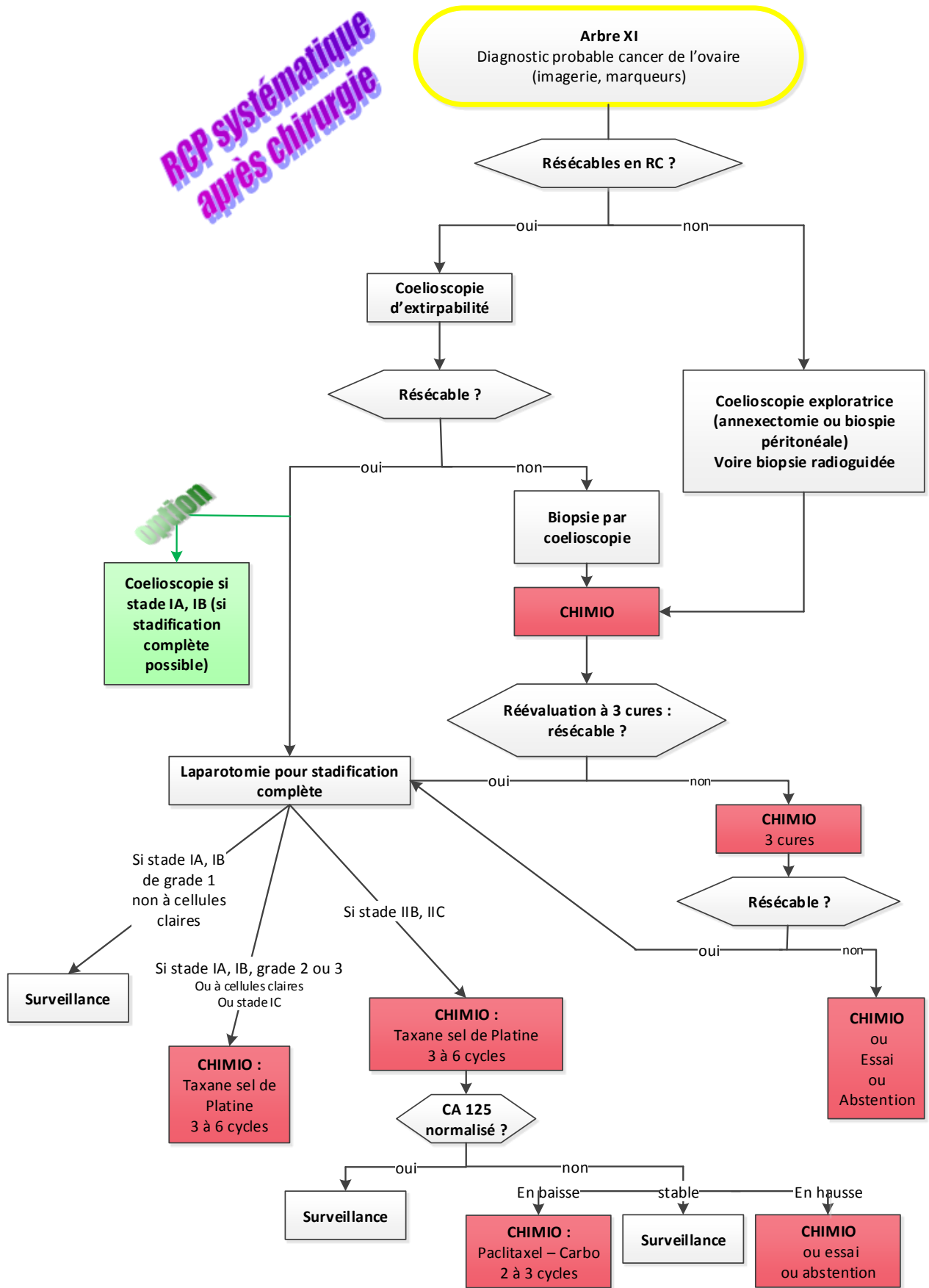
Protocoles de recherche clinique actuellement ouverts

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