

# CANCERS EPITHELIAUX INVASIFS DE L'OVAIRE, de la TROMPE et du PÉRITOINE

## PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

Version 5-1– Juin 2017

- Ce référentiel a été initialement réalisé en 2005 et mis à jour en 2008, 2011 dans le cadre du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie "OncoBN".
- Il a été rédigé par l'Unité de Concertation pluridisciplinaire en « Oncologie Gynécologique » du Centre François Baclesse.
- La Mise à jour 2017 a été réalisée par les Unités de Concertation pluridisciplinaire en « Oncologie Gynécologique » des plateaux universitaires de Caen et de Rouen, en se basant sur les référentiels nationaux et internationaux en les adaptant au contexte local (Référentiels St Paul de Vence, ESGO et ESMO) [1-3] . Les textes ont été diffusés par les Réseaux Régionaux de Cancérologie de « ex » Basse et de Haute Normandie à l'ensemble des équipes de gynécologie de la Région Grande Normandie, pour corrections et annotations et une validation en réunion plénière a été organisée par les Réseaux Régionaux de Cancérologie le 29/06/2017.

### Groupe de travail

DR ALLOUACHE	Nedjla	Radiothérapeute
DR ALMASRI	Fadi	Gynécologue
DR BARON	Marc	Gynécologue
DR BRACHET	Pierre-Emmanuel	Oncologue médical
DR CALLONNEC	Françoise	Radiologue
DR CARRE	Fabienne	Gynécologue
DR CARRILHO	Julien	Gynécologue
DR CHASTAN	Mathieu	Médecin nucléaire
DR CIAPPUCCINI	Renaud	Médecin nucléaire
DR COQUAN	Elodie	Oncologue médicale
DR CROUET	Hubert	Gynécologue
DR CROUZET	Agathe	Gynécologue
DR DAVID	Cécile	Gynécologue
DR DE GOURNAY	Emmanuel	Gynécologue
DR DIETRICH	Gauthier	Gynécologue
DR DOUVRIN	Françoise	Radiologue
DR DOXAT	Marine	Pathologiste
DR EDET-SANSON	Agathe	Médecin nucléaire

PR	FAUVET	Raffaèle	Gynécologue
DR	GOUERANT	Sophie	Oncologue médicale
DR	GUILLEMET	Cécile	Oncologue médicale
DR	HANZEN	Chantal	Radiothérapeute
DR	JEANNE	Corinne	Pathologiste
PR	JOLY	Florence	Oncologue médical
DR	LACROIX	Joelle	Radiologue
DR	LE BRUN	Jean-François	Gynécologue
DR	LEHEURTEUR	Marianne	Oncologue médicale
DR	LEROUGE	Delphine	Radiothérapeute
DR	LUCAS	Vincent	Gynécologue
DR	KALUZINSKI	Laure	Oncologue médicale
DR	KELLOU	Kamilia	Gynécologue
DR	MARIE	Gilles	Gynécologue
DR	MARTIN-FRANCOISE	Sandrine	Gynécologue
DR	MERIAUX	Emeline	Oncologue médicale
DR	MEYER	Emmanuel	Radiothérapeute
DR	MOATASSIM-DRISSA	Salwa	Gynécologue
DR	MOISE	Laura	Oncologue médicale
DR	PETRAU	Camille	Oncologue médicale
DR	POTEAU	Albane	Gynécologue
DR	RESCH	Benoit	Gynécologue
DR	SILVA	Marlon	Radiothérapeute
DR	TURCK	Mélusine	Gynécologue
DR	VAILHE	Patrick	Gynécologue
DR	VERESEZAN	Ovidiu	Radiothérapeute

# Cancers épithéliaux invasifs de l'ovaire

## SOMMAIRE

<b>RÉSUMÉ – Arbres de décision</b>	<b>3-6</b>
<b>- 1 – DOMAINE</b>	<b>7</b>
<b>- 2 – CLASSIFICATIONS</b>	<b>7</b>
- 2.1 – Classification clinique	7
- 2.2 – Classification histologique	8
<b>- 3 – MODALITES DU DIAGNOSTIC</b>	<b>9</b>
- 3.1 – Dépistage et recherche mutation BRCA.	9
- 3.2 – Diagnostic	10
- 3.3 – Bilan d'extension	10
- 3.4 – Marqueurs tumoraux	11
<b>- 4 - PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES PRECOCES, I et IIA</b>	<b>12</b>
- 4.1 – Chirurgie initiale	12
- 4.2 – Compte-rendus opératoire et histologique	13
- 4.3 – Traitement adjuvant	14
<b>- 5 – PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES ÉVOLUÉS, IIB à IV</b>	<b>15</b>
- 5.1 – Chirurgie initiale	16
- 5.2 – Traitements adjuvants après chirurgie complète	18
- 5.3 – Chimiothérapie néo adjuvante et seconde réduction tumorale	20
- 5.4 – Autres modalités thérapeutiques	21
<b>- 6 – SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE</b>	<b>22</b>
- 6.1 – Bilan de fin de traitement	22
- 6.2 – Surveillance à 3 mois	22
- 6.3 – Surveillance à distance	22
<b>- 7– PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES</b>	<b>23</b>
- 7.1 – Bilan de la récurrence	23
- 7.2 – Poursuites évolutives. Récurrences précoces	23
- 7.3– Récurrences entre 6 et 12 mois	23
- 7.4 – Récurrences tardives	24
- 7.5 – Traitements de rattrapage de 3 <sup>ème</sup> ligne et au-delà	24
<b>- 8- THS ET CONTRACEPTION HORMONALE</b>	<b>25</b>
<b>- 9 - RECHERCHE</b>	<b>25</b>
<b>- 10 - INFORMATION DES PATIENTES</b>	<b>25</b>
<b>- ANNEXE 1 Classification clinique et histologique</b>	<b>26-29</b>
<b>- ANNEXE 2 Compte-rendu opératoire type</b>	<b>30-34</b>
<b>- ANNEXE 3 Compte-rendu histologique type</b>	<b>35</b>
<b>- ANNEXE 4 : Circuit BRCA Réseau Basse-Normandie</b>	<b>36</b>
<b>- ANNEXE 5 : Traitement de la récurrence Platine sensible</b>	<b>37</b>
<b>- ANNEXE 6 : Références et bibliographie</b>	<b>38</b>

# CANCERS EPITHELIAUX INVASIFS DE L'OVAIRE

## Résumé, arbres de décision

Version 5.1 – Mars 2017

### Standard : Classification clinique

La Classification FIGO a changé en 2014 et elle doit être intégrée systématiquement aux comptes rendus. Les décisions de ce référentiel restent basées sur la classification de 1994. Cette classification tient compte des données des examens d'imagerie préopératoires, des constatations chirurgicales, des résultats anatomo cyto-pathologiques.

### Standard : Dépistage et recherche de mutation BRCA

- En population générale, il n'y a pas lieu de proposer un dépistage individuel par échographie ou dosage de marqueur.
- Toutes les patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade et celles ayant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire et/ou du sein (quel que soit l'âge) doivent se voir proposer une consultation d'oncogénétique.
- Chez les patientes avec mutation BRCA1/2 identifiée, la stratégie de surveillance sera définie suite à la consultation d'oncogénétique. Une chirurgie prophylactique pourra être proposée.

### Standard : Diagnostic

- Le diagnostic repose, en première intention, sur l'échographie pelvienne et endovaginale éventuellement complétée par une IRM, si elle ne retarde pas la prise en charge.

### Standard : Prise en charge

- Lorsque la suspicion de cancer de l'ovaire est forte sur les examens d'imagerie, la patiente doit être adressée à une équipe spécialisée multidisciplinaire, exerçant dans un établissement autorisé pour la chirurgie des cancers gynécologiques.

### Standard : Enregistrement des cancers de l'ovaire et primitifs du péritoine

Sont considérés comme cancers ovariens infiltrants communs les cancers de l'ovaire séreux de haut grade, et les cancers endométrioïdes ; les autres types histologiques sont considérés comme des tumeurs rares et sont à déclarer au réseau des tumeurs rares de l'ovaire et une relecture histologique sera réalisée ([www.ovaire-rare.org](http://www.ovaire-rare.org))

Le diagnostic final retenu sera, parfois, celui de cancer primitif péritonéal. Dans le cadre des réseaux nationaux des tumeurs rares, labellisés par l'INCa, tous les cas de cancer primitif péritonéal doivent être soumis au Réseau National des Tumeurs Malignes Primitives du Péritoine (RENAPE), par l'intermédiaire du centre expert régional (Unité d'Oncologie Gynécologique du CFB), et une révision des lames histologiques réalisée.

(<http://www.amarape.com/>)

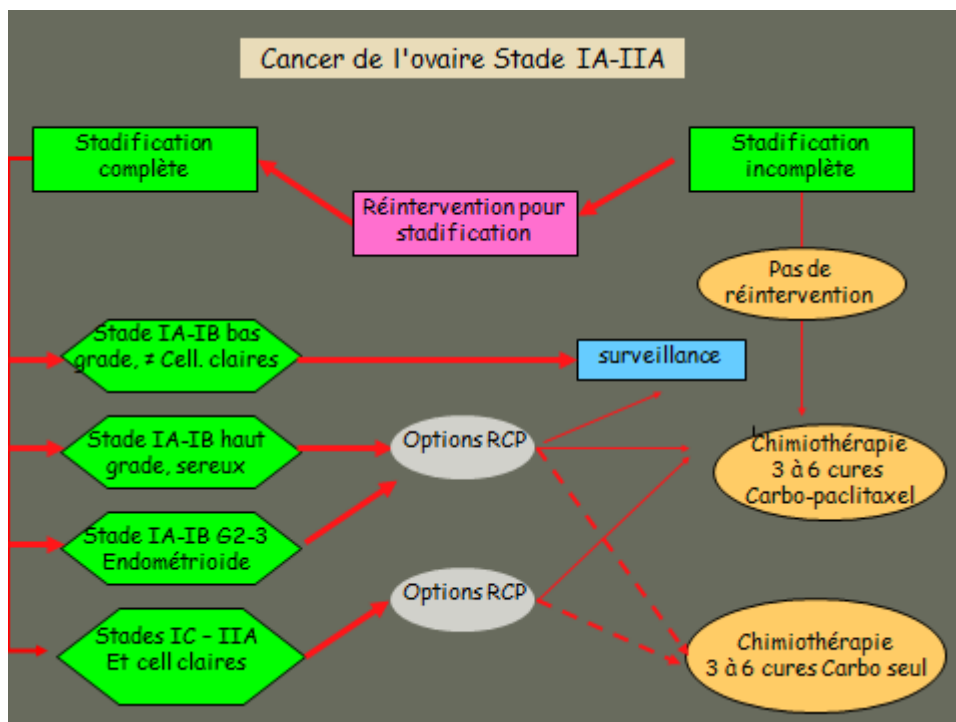
### Standard : Concertation pluridisciplinaire

- La stratégie de prise en charge de tout cancer de l'ovaire doit être discutée en RCP, avant la réalisation de tout acte thérapeutique pour valider l'indication opératoire et l'adéquation du plateau technique à l'intervention prévue et à la continuité des soins post-opératoires.

- Le chirurgien qui opérera la patiente, si l'intervention est décidée, participe à la discussion en RCP soit physiquement soit par téléconférence.

**Standard : chirurgie de stadification des cancers de l'ovaire apparemment limités**

- une coelioscopie diagnostique initiale avec une exploration abdominale complète est préconisée
- La chirurgie de stadification doit privilégier chaque fois que cela est possible un abord chirurgical mini-invasif et comprend :
  - cytologie péritonéale (prélèvement épanchement péritonéal, ascite ou lavage péritonéal),
  - hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, sauf en cas de traitement conservateur
  - omentectomie sus mésentérique,
  - biopsies péritonéales systématiques : gouttières pariétocoliques, coupes diaphragmatiques, mésentère, péritoine pelvien (Douglas ou fosses para rectales),
  - lymphadénectomie para aortique et pelvienne,
  - appendicectomie,
  - résection des orifices de trocart peut être réalisée
  - réduction tumorale complète.



## Stratégie thérapeutique dans les stades évolués IIB à IV

### Standard:

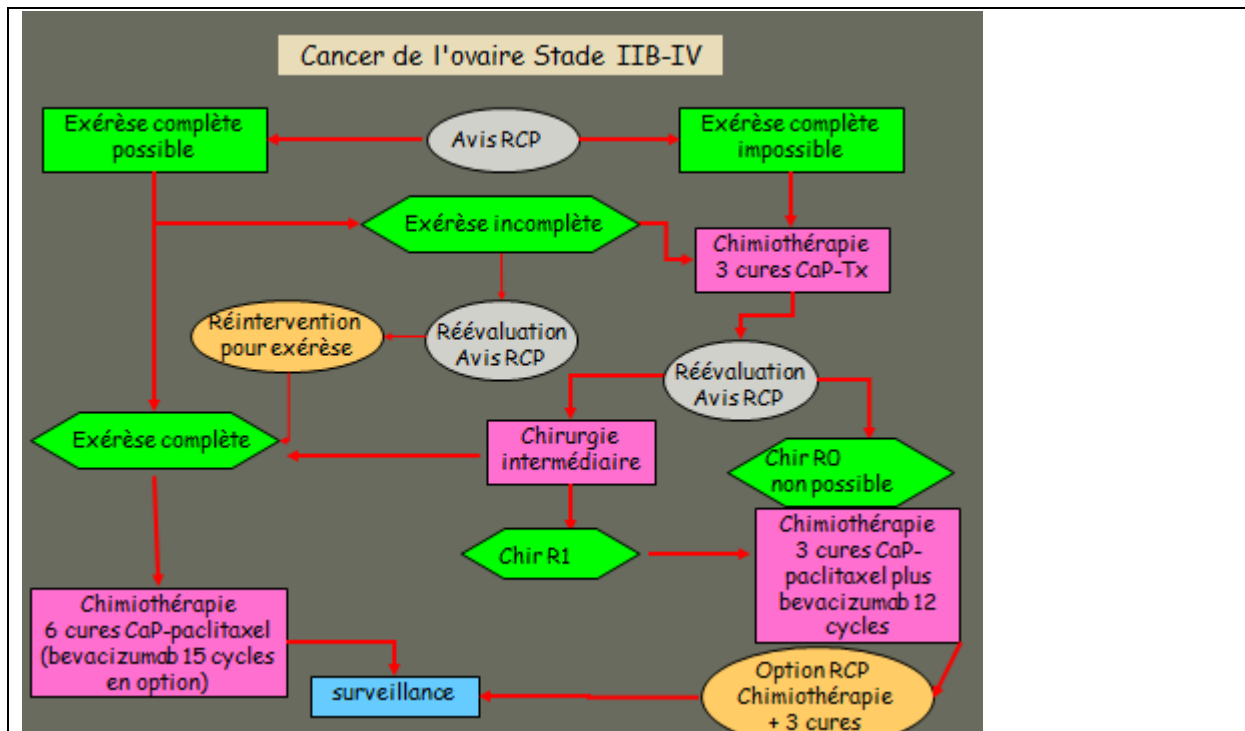
- Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale est initiale et complète (résidu nul) suivie d'une chimiothérapie adjuvante.
- Le bilan d'opérabilité initiale associe une coelioscopie première, un scanner TAP et un avis anesthésique. La laparotomie exploratrice d'emblée doit être réservée aux cas dont l'abord coelioscopique est impossible (tumeur volumineuse).

L'exérèse et la stadification complètes sont indispensables lorsqu'elles ne présentent pas de difficultés opératoires (stades II, IIIA et certains stades IIIB).

- L'exérèse et la stadification complètes nécessitent des compétences et des moyens techniques pour l'obtention de ce résultat.

### Options :

- Si la chirurgie initiale n'a pas été complète, discuter en RCP, selon des conditions précises, une reprise chirurgicale pour complément d'exérèse.
- Si les conditions (contre-indication opératoire, risque chirurgical majeur ou séquelles excessives) ou les arguments de la coelioscopie d'évaluation première (atteinte massive des coupes diaphragmatiques, du hile hépatique ou du mésentère) laissent prévoir que la chirurgie initiale ne peut être complète, la stratégie doit être celle d'un geste purement diagnostique, suivi d'une chimiothérapie néo-adjuvante pour 3 cures avec pour objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle. Ses indications doivent en être soigneusement pesées, en particulier cette option ne doit jamais être retenue pour des raisons purement organisationnelles ou institutionnelles.
- La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée exceptionnellement que si la cytoréduction complète après 3 cures n'est pas possible et doit être systématiquement discutée au cas par cas en RCP.



### Standard : Essais thérapeutiques

- Tout patient doit avoir accès et doit se voir proposer l'accès à l'innovation thérapeutique et en particulier aux essais thérapeutiques.
- Plusieurs sources d'accès à la liste des essais thérapeutiques sont disponibles :
- Site du Centre François Baclesse (<http://recherche.baclesse.fr>)
- Site du Centre Henri Becquerel ([www.becquerel.fr/les-essais-cliniques/](http://www.becquerel.fr/les-essais-cliniques/))
- Site du Réseau de Basse-Normandie pour l'ensemble des essais disponibles en Basse-Normandie ([www.oncobassenormandie.fr](http://www.oncobassenormandie.fr))
- Site du réseau de Haute-Normandie pour l'ensemble des essais disponibles en Haute-Normandie ([www.reseau-onco-normand.org/fr/professionnels/recherche-clinique](http://www.reseau-onco-normand.org/fr/professionnels/recherche-clinique))
- Site National de l'INCA, ([www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques](http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques))
- Site International du National Cancer Institute, ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov), Onglet Clinical Trials)

# **CANCERS ÉPITHÉLIAUX INVASIFS DE L'OVAIRE,**

## **de la TROMPE et du PÉRITOINE**

### **PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE**

**Version 5-1° – Mars 2017**

#### **- 1 - DOMAINE**

Ce référentiel concerne les tumeurs épithéliales invasives de l'ovaire et les lésions voisines, plus rares, que sont :

- les cancers primitifs de la trompe de Fallope,
- les carcinomes péritonéaux primitifs séreux de la femme, à l'exclusion des mésothéliomes malins péritonéaux et des maladies gélatineuses du péritoine.

Il ne concerne pas les tumeurs rares de l'ovaire qui font l'objet d'un référentiel séparé :

- tumeurs épithéliales frontières (tumeurs ovariennes border-line : T.O.B.L.)
- tumeurs non-épithéliales ou mixtes de l'ovaire : tumeurs germinales, tumeurs du mésenchyme des cordons sexuels [Annexe 1].

Il ne concerne pas :

- les sarcomes ovariens, carcinosarcomes et tumeurs mixtes mésodermiques ;
- les tumeurs secondaires, métastases ovariennes d'un autre primitif.

Malgré des traitements bien conduits, le taux global de survie à 5 ans, tous stades confondus, des cancers ovariens, est voisin de 30 %. Compte tenu de cette gravité, la recherche clinique devra être privilégiée et des essais thérapeutiques proposés aux patientes, chaque fois que cela sera possible et ce dès la prise en charge initiale

Ces pathologies peuvent, en Normandie être estimées à, environ, 300 nouveaux cas par an.

#### **- 2 – CLASSIFICATIONS [Annexe 1].**

##### **- 2.1 – Classification clinique**

###### **- Standard : Classification clinique**

La classification utilisée dans ce référentiel est celle de la FIGO en stades évolutifs de la maladie. Elle tient compte des données des examens d'imagerie préopératoires, des constatations chirurgicales, des résultats anatomo cyto-pathologiques.

La Classification FIGO a changé en 2014 et elle doit être intégrée systématiquement aux comptes rendus. Les décisions de ce référentiel restent basées sur la classification de 1994.



*Le comité d'Oncologie Gynécologique de la FIGO recommande que la classification clinique des cancers primitifs de l'ovaire soit basée sur les résultats de l'exploration chirurgicale aussi bien que sur les données de l'examen clinique habituel et des explorations radiologiques. Des biopsies des sites d'évolution (épiploon, mésentère, foie, diaphragme, ganglions pelviens et para aortiques) sont nécessaires. Les résultats histologiques et cytologiques définitifs doivent être pris en compte dans le staging.*

**La classification doit être précisée sur le bon de demande histologique**

## **Les modifications de la classification clinique des cancers ovariens primitifs 2014 par rapport à celle de 1994)**

### **Stade IC:**

IC1 : rupture péroopératoire

IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

IC3 cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

### **Stade IIIA**

IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)

IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie  $\leq 10$  mm

IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie  $>10$  mm.

IIIA2 : extension péritonéale  $\pm$  adénopathies.

### **Stade IV** : cancer de l'ovaire avec métastases à distance

IVA : plèvre (cytologie positive)

IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

## **- 2.2 – Classification histologique**

- La classification de l'OMS a été modifiée en 2014 pour la classification en différents types histologiques.

Il s'agit de carcinome séreux de haut grade dont la variante à cellules transitionnelles), et de bas grade, carcinomes endométrioïdes, à cellules claires, mucineux, les tumeurs de Brenner malignes et les carcinomes indifférenciés. Chaque type histologique de carcinome a un aspect morphologique, un profil immunohistochimique, une épidémiologie et un pronostic distinct. D'après les recommandations internationales sur le compte rendu histologique des tumeurs ovariennes, de la trompe et du péritoine, il est indispensable de connaître avec précision le **type histologique et le grade** du carcinome avant tout traitement chimiothérapique. En effet, la chimiothérapie peut altérer l'aspect morphologique des cellules, rendant le typage et l'évaluation du grade histologique très difficiles

- La classification en grades histologiques a été également modifiée et les tumeurs séreuses de l'ovaire sont classées soit en haut grade ou bas grade (il n'y a plus de grade intermédiaire). Les tumeurs à cellules claires sont systématiquement de haut grade.

### - 3 – MODALITES DU DIAGNOSTIC

Les cancers ovariens sont diagnostiqués, dans 75 % des cas, à des stades avancés III et IV. Ceci est en rapport avec les spécificités biologiques de ces tumeurs, une cinétique tumorale rapide, une extension péritonéale occulte rapide, et les difficultés du diagnostic précoce.

#### - 3.1 – Dépistage et recherche de mutation BRCA

##### **Dépistage :**

Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe aucun argument pour :

- définir, en population générale un groupe à risque, suffisamment important pour un dépistage efficace en matière de santé publique ;
- proposer, à titre individuel, à des patientes n'ayant pas d'histoire familiale d'adénocarcinome ovarien, un dépistage par échographie ou dosage de CA125. Les patientes doivent être averties de l'absence d'efficacité démontrée, de ce dépistage individuel [4].

Moins de 15 à 20% des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique.

L'avènement récent des inhibiteurs de PARP a conduit à considérer les mutations constitutionnelles de BRCA sous un nouvel angle. Utilisées depuis de nombreuses années comme facteur prédictif de risque de développer un cancer, elles sont maintenant devenues une information essentielle à la prise en charge thérapeutique des carcinomes ovariens de haut grade.

##### **Recherche mutation BRCA :**

Ainsi une consultation d'oncogénétique et la recherche d'une mutation somatique BRCA1 ou BRCA 2 doivent être proposées dès le diagnostic dans un délai de 3 mois :

- à toutes les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade, isolé ou familial, quel que soit l'âge.
- Si l'accès à la consultation d'oncogénétique est difficile, afin de permettre un diagnostic rapide, la probabilité de survenue d'un cancer de l'ovaire avec une mutation étant faible sans contexte familial après 70 ans, il est possible pour ces patientes de débiter par une recherche somatique (sur la tumeur) des mutations BRCA et de demander une consultation d'oncogénétique uniquement en cas de résultat somatique positif. (Annexe 5 : circuit proposé par la RCP de basse Normandie).

##### **Recherche de syndrome de Lynch**

- En cas d'antécédent familial ou personnel de cancer de l'endomètre ou du côlon, un syndrome de Lynch doit être recherché.

Une information sur les implications de la découverte de la mutation pour la patiente et sa famille doit être apportée, en particulier sur le risque de survenue de la maladie, l'absence de moyen de surveillance validé, sur les bénéfices et les inconvénients de l'annexectomie prophylactique et sur le risque résiduel de cancer péritonéal en cas de mutation BRCA1.

##### **Standard : Dépistage – recherche mutation BRCA**

**Dépistage :** - En population générale, il n'y a pas lieu de proposer un dépistage individuel par échographie ou dosage de marqueur.

### **Recherche BRCA : pour toute les patientes avec un diagnostic de cancer de l'ovaire de haut grade, isolé ou familial**

- Toute patiente avec un diagnostic de cancer de l'ovaire doit se voir proposer dès le diagnostic la recherche de mutation BRCA

Les patientes présentant un cancer de l'ovaire de haut grade et celles ayant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire et/ou du sein doivent avoir une consultation d'oncogénétique dans un délai de 3 mois.

Option : Pour les patients > 70 ans sans contexte familial, la recherche de BRCA peut être faite initialement sur la tumeur (recherche somatique) et si anomalie somatique suivi d'une consultation d'oncogénétique

- Chez les patientes avec mutation BRCA1/2 identifiée, aucune stratégie de surveillance efficace ne peut être recommandée en l'absence de chirurgie prophylactique.

### **- 3.2 – Diagnostic**

- En cas de suspicion clinique de tumeur ovarienne, le diagnostic repose sur l'échographie pelvienne et endovaginale (plus ou moins avec un temps doppler) qui permet d'établir des critères de présomption de malignité. En cas de doute, un deuxième avis échographique pourra être demandé. Les autres méthodes d'imagerie n'ont pas d'indication systématique en première intention.

- L'IRM pelvienne avec injection peut être utile en cas de difficulté du diagnostic échographique avec des lésions bénignes (endométriose, certains tératomes matures). Elle ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique.

- Le dosage de CA125 n'a qu'une valeur d'orientation au stade du diagnostic en raison de son manque de spécificité.

- Le diagnostic positif de certitude repose, toujours, sur les résultats histologiques. Une coelioscopie exploratrice première permet d'obtenir le diagnostic histologique et de définir la résecabilité initiale

### **Standard : Diagnostic**

- L'échographie pelvienne et endovaginale est l'examen de première intention devant une suspicion de tumeur ovarienne.

- Le dosage de CA 125 n'a qu'une valeur d'orientation.

- En cas de doute, une IRM, si elle est obtenue rapidement, peut permettre d'orienter le diagnostic et les modalités de prise en charge

- Le diagnostic positif de certitude repose, toujours, sur les résultats histologiques. Une coelioscopie exploratrice première permet d'obtenir le diagnostic histologique et de définir la résecabilité initiale

### **- 3.3 – Bilan d'extension**

- Bilan standard devant une suspicion de cancer ovarien :

- Tomodensitométrie : scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection, comportant, en particulier des coupes fines sur les coupes diaphragmatiques.

- En cas d'épanchement pleural ou d'ascite, ponction avec cytologie.

- Bilan biologique : Hémogramme, ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique, bilan nutritionnel : albuminémie, préalbuminémie, bilan d'hémostase.

- Dosage de marqueurs tumoraux (cf. infra §3.4).
- NB : La tomодensitométrie par émission de positons TEP-FDG n'a pas d'indication dans le cadre du bilan d'extension habituel. Elle ne pourra être discutée qu'au cas par cas devant des difficultés d'apprécier l'extension. Il ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique.

**Standard : Prise en charge**

- Lorsque la suspicion de cancer de l'ovaire est forte sur les examens d'imagerie, la patiente doit être adressée à une équipe spécialisée multidisciplinaire, exerçant dans un établissement autorisé pour la chirurgie des cancers gynécologiques.

**Standard : Enregistrement des cancers primitifs du péritoine**

Le diagnostic final retenu sera, parfois, celui de cancer primitif péritonéal. Dans le cadre des réseaux nationaux des tumeurs rares, labellisés par l'INCa, les cas de cancer primitif péritonéal quelle qu'en soit l'histologie doivent être soumis au Réseau National des Tumeurs Malignes Primitives du Péritoine (RENAP) par l'intermédiaire du centre expert régional (Unité d'Oncologie Gynécologique du CFB), et une révision des lames réalisée, sous réserve du respect de l'information et des droits des patients. <http://www.amarape.com/>

**- 3.4 – Marqueurs tumoraux**

Aucun marqueur sérique, quel que soit le seuil retenu, n'a la spécificité suffisante pour permettre un diagnostic de certitude. Ils ne peuvent être interprétés que comme des éléments d'orientation, en fonction du contexte clinique et de l'imagerie. Ils sont, à l'inverse, utiles dans le suivi thérapeutique.

**Standard : marqueurs tumoraux**

- Dosage du CA 125 sérique avant tout geste chirurgical.
- Dosage du CA 125 avant la première et avant chaque cure de chimiothérapie.
- Dosage du CA 125, 1 mois après la fin de tout traitement
- Si le CA125 sérique est initialement élevé, il n'y a pas lieu de doser d'autres marqueurs.
- Options :
- Si le CA 125 initial est normal ou en cas de tumeur mucineuse : dosage du CA 19.9 et ACE, y compris, éventuellement, en postopératoire.
- Chez la femme jeune, dosage des AFP et HCG (hypothèse de tumeur germinale).

L'utilisation des marqueurs sériques dans la surveillance post thérapeutique est discutée au chapitre surveillance (§ 6). Comme pour tous les marqueurs tumoraux, la variabilité des résultats selon les réactifs utilisés impose que le suivi de chaque malade soit effectué avec les mêmes réactifs, si possible dans le même laboratoire.

## - 4 - PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES PRECOCES - I et IIA –

### **Standard : Concertation pluridisciplinaire**

- La stratégie de prise en charge de tout cancer de l'ovaire doit être discutée en RCP, avant la réalisation de tout acte thérapeutique, en fonction des examens d'imagerie, pour valider l'indication opératoire et l'adéquation du plateau technique à l'intervention prévue et à la continuité des soins post-opératoires.
- Le chirurgien qui opérera la patiente, si l'intervention est décidée, participe à la discussion en RCP soit physiquement soit par téléconférence.

### **- 4.1 – Chirurgie initiale.**

La chirurgie initiale peut être précédée d'une coelioscopie exploratrice permettant de réaliser un prélèvement pour histologie et une exploration de la cavité abdominale pour préciser l'absence de carcinose péritonéale

Une fois le diagnostic anatomopathologique posé, il est recommandé de faire une stadification complète de la maladie

#### **- 4.1.1 – Bilan chirurgical "d'inventaire".**

Sous réserve des conditions d'anesthésie et d'opérabilité, le premier temps thérapeutique des cancers de l'ovaire apparemment limités, est une chirurgie comportant une check-list de prélèvements systématiques. Il convient de privilégier un abord chirurgical mini-invasif

### **Standard : chirurgie de stadification des cancers de l'ovaire apparemment limités**

- exploration abdominale complète,
- cytologie péritonéale (prélèvement épanchement péritonéal, ascite ou lavage\*),
- hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, sauf en cas de traitement conservateur
- omentectomie sus mésentérique,
- biopsies péritonéales systématiques : gouttières pariéto-coliques, coupes diaphragmatiques, mésentère, péritoine pelvien (Douglas ou fosses para rectales),
- lymphadénectomie para aortique et pelvienne,
- appendicectomie,
- réduction tumorale complète.

\* Lavage péritonéal = en l'absence d'ascite ou d'épanchement spontané, 100 à 200 cc de sérum physiologique stérile sont utilisés, avant tout geste de manipulation tumorale, pour laver le cul de sac de Douglas et ré aspirés pour être adressés en cytologie. Le même geste peut être réalisé au niveau de la coupole diaphragmatique droite.

#### **- 4.1.2 – Stadification incomplète :**

En cas de stadification incomplète, la chimiothérapie ne doit pas se substituer à une restadification chirurgicale qui doit être réalisée si une chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée par d'autres facteurs pronostiques défavorables. Si l'ensemble des gestes de bilan n'a pas été réalisé, une reprise chirurgicale pour complément de bilan doit être discutée en R.C.P.

### **Standard : en cas de stadification incomplète, discuter en RCP une reprise chirurgicale**

Une seconde intervention chirurgicale pour compléter le bilan doit être discutée si, dans un stade apparemment localisé, à l'issue d'une chirurgie initiale, manque un ou plusieurs des éléments suivants :

- hystérectomie totale,
- annexectomie bilatérale,
- omentectomie,
- biopsies péritonéales,
- prélèvement ganglionnaire quel que soit le site manquant.

#### **- 4.1.3 – Voie d'abord**

La voie d'abord peut être par laparoscopie par une équipe expérimentée sous réserve de que la présentation tumorale permet de réaliser tous les gestes nécessaires par cette voie.

#### **Option : stadification par coelioscopie dans les stades I et IIA**

Une stadification par coelioscopie peut être effectuée par une équipe expérimentée sous réserve de réaliser l'intégralité des gestes minimaux de bilan.

Si une reprise chirurgicale par laparotomie est réalisée après une coelioscopie première, l'exérèse des orifices de trocars doit être pratiquée, en regard de la zone de contamination pariétale potentielle.

#### **- 4.1.4 – Chirurgie conservatrice**

Contrairement aux situations spécifiques des TOBL, les indications de traitement conservateur sont exceptionnelles en cas de cancer invasif de l'ovaire. Elles ne peuvent être envisagées que dans des conditions très particulières.

#### **Option : chirurgie conservatrice dans les stades précoces**

Une chirurgie conservatrice peut être proposée chez une patiente désirant conserver ses possibilités de grossesse, aux strictes conditions suivantes :

- patiente parfaitement compliant à une surveillance régulière
- femme jeune (< 40 ans), désirant une grossesse,
- sans autre facteur de stérilité conjugale connu,
- Atteinte limitée (stade IA-IC) de forme histologique peu agressive (séreux de bas grade, endométrioïde de grade I-II, mucineux)
- inventaire chirurgical abdominal complet (omentectomie, biopsies péritonéales et ganglionnaires),
- annexectomie unilatérale et vérification de l'ovaire controlatéral,
- conservation utérine avec vérification de la cavité par hystéroscopie-curetage, en particulier, en cas de tumeur endométrioïde,
- information éclairée de la patiente sur les risques potentiels de récurrence et les difficultés éventuelles d'une grossesse ultérieure.

#### **- 4.2 – Compte-rendus opératoire et histologique.**

Les classifications FIGO et les décisions thérapeutiques tiennent compte des constatations chirurgicales et histologiques. Un des facteurs déterminants du pronostic est la taille des reliquats tumoraux après chirurgie. Les comptes-rendus devront comporter des informations minimales.

**- Compte-rendu opératoire** [Annexe 2].

- Description macroscopique des lésions découvertes lors de l'intervention avec utilisation d'un score (ex : Sugarbaker).
- Description détaillée des gestes réalisés.
- Qualité de l'exérèse avec la *taille des résidus laissés en place si chirurgie incomplète* selon le score UICC ou CCR.

**- Compte-rendu histologique [Annexe 3].**

- Description macroscopique de tous les prélèvements.
- Eléments nécessaires à la stadification et à la détermination du pronostic :
  - Type histologique et grade selon le type histologique (type 1 / type 2).
  - Degré de différenciation
  - Description de l'étendue histologique des lésions.

**- 4.3 – Traitement adjuvant.**

**Stades IA, IB, bas grade, et dont le bilan de stadification a été complet y compris avec des prélèvements ganglionnaires, à l'exception des tumeurs à cellules claires.**

**Standard :**

Pas de traitement adjuvant. Mise en route de la surveillance (§ 7) après une chirurgie exclusive.

**Stades IA-B, séreux de haut grade et endométrioïde de grade 2-3, dont le bilan de stadification a été complet**

**Pas de standard**

**Option :**

Discuter en RCP, selon les situations spécifiques, entre :

- Chimiothérapie adjuvante, protocole Carboplatine/Paclitaxel
- Mise en route d'une surveillance (§ 7) après une chirurgie exclusive.

**Tous les Stades IC et IIA et les cellules claires quel que soit le stade avec bilan complet  
Et tous les stades I et IIA dont le bilan de stadification a été incomplet.**

**Standard :**

- Chimiothérapie adjuvante, protocole Carboplatine/Paclitaxel

**Chimiothérapie adjuvante des Stades limités I et II**

**Standard :** Paclitaxel (*TAXOL*®) 175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures

Carboplatine (*PARAPLATINE*®) AUC5

Au minimum 3 cycles (toutes les 3 semaines I.V : de 3 à 6 cycles)

**Option chez une patiente fragile ou âgée après avis oncogériatrique :**

- Carboplatine seul AUC5, 3 à 6 cycles

## - 5 – PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES ÉVOLUÉS – IIB à IV –

### **Standard : Concertation pluridisciplinaire**

- La stratégie de prise en charge de tout cancer de l'ovaire doit être discutée en RCP, avant la réalisation de tout acte thérapeutique pour valider l'indication opératoire et l'adéquation du plateau technique à l'intervention prévue et à la continuité des soins post-opératoires.
- Le chirurgien qui opérera la patiente, si l'intervention est décidée, participe à la discussion en RCP soit physiquement soit par téléconférence.
- La chirurgie doit être faite par une équipe expérimentée

Les critères de qualité de la prise en charge chirurgicale du cancer avancé de l'ovaire sont issus des critères publiés récemment par l'European Society of Gynecologic Oncology 2016 (ESGO) [2]. Ces critères incluent l'intervention d'une équipe constituée d'au moins deux chirurgiens, pratiquant chacun au moins 10 interventions de chirurgie complète par an, en lien avec une équipe d'oncologie médicale, prise en charge permettant une chirurgie complète dans au moins 50% des cas, équipe présentant les dossiers en RCP avant tout traitement et participant à une activité de recherche clinique

### **Stratégie thérapeutique dans les stades évolués IIB à IV**

#### **Prise en charge péri-chirurgicale : elle doit comprendre**

- En pré-opératoire : un bilan nutritionnel et un conditionnement pré-opératoire (renutrition) et un bilan d'oncogériatrie (si pertinent)
- En per-opératoire : antibioprofylaxie et prise en charge optimale de la douleur.
- En post-opératoire : réhabilitation

#### **Standard:**

- Le bilan d'opérabilité initiale est réalisé par cœlioscopie, ce qui permet d'avoir également le diagnostic histologique. La cœlioscopie sera pratiquée par l'équipe qui réalisera la chirurgie d'exérèse.
- Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale est complète (résidu nul) suivie d'une chimiothérapie adjuvante.
- L'exérèse et la stadification complètes sont indispensables lorsqu'elles ne présentent pas de difficultés opératoires (stades II, IIIA et certains stades IIB).
- Privilégier, la chirurgie initiale si la résection peut être complète d'emblée
- L'exérèse et la stadification complètes nécessitent des compétences et des moyens techniques pour l'obtention de ce résultat.
- Le délai entre la cœlioscopie et la chirurgie d'exérèse ne doit pas excéder 15 jours.

#### **Options :**

- Si la chirurgie initiale n'a pas été complète, discuter en RCP, selon des conditions précises (§ 5.1.2), une reprise chirurgicale pour complément d'exérèse.
- Si les conditions (contre-indication opératoire, risque chirurgical majeur ou séquelles excessives) ou les constatations de la cœlioscopie d'évaluation (atteinte massive des coupes diaphragmatiques, du hile hépatique ou du mésentère) laissent prévoir que la chirurgie initiale ne peut être complète, la stratégie doit être celle d'un geste purement diagnostique, suivi d'une chimiothérapie néo-adjuvante pour 3 cures avec pour objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle. Ses indications doivent en être



soigneusement pesées, en particulier cette option ne doit jamais être retenue pour des raisons purement organisationnelles ou institutionnelles.

- La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée qu'exceptionnellement et que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cures n'a pas été possible et doit être systématiquement discutée au cas par cas en RCP.

## **- 5.1 – Chirurgie initiale.**

### **- 5.1.1 – Chirurgie à visée diagnostique**

Un diagnostic histologique doit être apporté par des biopsies transpariétales ou lors d'une cœlioscopie.

Le traitement ne pourra pas être débuté sur les données d'une cytologie péritonéale ou pleurale seule.

La cœlioscopie permet également d'apprécier la résecabilité.

Cette évaluation sera rapportée dans le compte rendu opératoire avec l'aide d'un score d'évaluation de l'extension de la carcinose (Score de Fagotti, Annexe 2).

L'évaluation de l'extension péritonéale par la chirurgie par laparotomie sera rapportée dans le compte rendu opératoire selon l'index de Sugarbaker (PCI) (Annexe 2)

Les trocarts de cœlioscopie doivent être positionnés sur la ligne médiane afin de permettre leur exérèse lors de la chirurgie d'exérèse.

### **Chirurgie diagnostique dans les stades évolués**

#### **Standard :**

- L'évaluation de la résecabilité est réalisée par cœlioscopie et permettra un diagnostic histologique
- Intervalle optimal entre la cœlioscopie et la chirurgie d'exérèse est de 15 jours.

#### **Option:**

La laparotomie exclusivement exploratrice doit être évitée sauf en situation d'urgence, de masse ovarienne symptomatique ou d'exploration cœlioscopie impossible ou dangereuse.

### **- 5.1.2 – Chirurgie de réduction tumorale complète**

#### **Chirurgie de réduction tumorale complète des cancers de l'ovaire étendus, y compris les stades IV (en particulier avec épanchement pleural isolé)**

#### **Standard :**

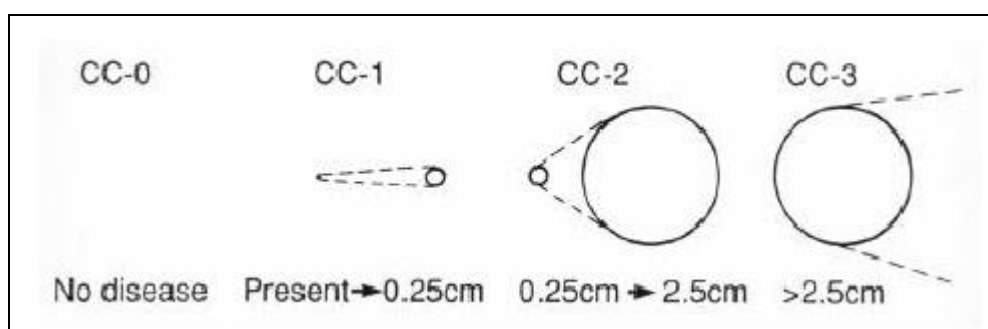
- laparotomie médiane, sous et sus ombilicale,
- exploration abdominale complète,
- cytologie péritonéale (prélèvement épanchement péritonéal, ascite),
- hystérectomie totale,
- annexectomie bilatérale,
- omentectomie complète infra gastrique
- biopsies péritonéales systématiques si la lésion apparaît limitée (Stades IIIA-IIIB) : gouttières pariétocoliques, coupes diaphragmatiques, mésentère, péritoine pelvien
- lymphadénectomie para aortique et pelvienne,

- **Option = si l'exérèse péritonéale est complète et en cas d'absence d'adénopathie radiologique et lors de l'exploration per-opératoire, le curage ganglionnaire n'est pas obligatoire.**

- appendicectomie,
- résection des orifices de trocart si une cœlioscopie première a été réalisée,
- résection tumorale maximale y compris avec des sacrifices d'organe si cela est nécessaire.
- résection péritonéale étendue si cela est nécessaire : coupes diaphragmatiques, douglas, péritoine pariétal.

Les reliquats tumoraux laissés en place en fin d'intervention initiale sont un des éléments déterminants du pronostic des tumeurs évoluées de l'ovaire. L'objectif de cette chirurgie est de ne laisser en place aucun résidu tumoral macroscopique en fin d'intervention.

L'évaluation du résidu tumoral selon la classification UICC peut être remplacée par le CCR (Completeness of Resection Score) de Sugarbaker (ci-dessous et Annexe 2).



### Taille du plus gros nodule en fin d'intervention

#### - 5.1.3 – Chirurgie de réduction tumorale initiale incomplète

Dans certains cas, on pourra discuter, en RCP, une reprise chirurgicale d'emblée, pour complément d'exérèse, dans des circonstances très précises :

- la chirurgie initiale a été incomplète ou à simple visée biopsique,
- la patiente est en bon état général, capable de subir une chirurgie large avec suivie d'une chimiothérapie,
- l'imagerie préopératoire, les données du CRO, et l'avis du chirurgien ayant opéré la patiente laissent penser qu'une exérèse est envisageable, permettant d'obtenir une résection complète
- cette chirurgie complémentaire peut être réalisée dans des délais corrects (< 4 semaines).

Dans tous les autres cas, la patiente sera traitée par une chimiothérapie néo-adjuvante pour 3 cures avec pour objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle (§ 5.3).

#### - 5.1.4 – Conditions de prise en charge

Les données de la littérature montrent que les taux de réduction tumorale maximale sont variables d'une équipe à l'autre. Dans de nombreuses études, l'expérience et le taux d'activité des équipes chirurgicales apparaissent comme des facteurs indépendants de la survie globale. La chirurgie des lésions ovariennes évoluées est une chirurgie lourde qui doit être réalisée par une équipe entraînée à ce type d'intervention et disposant des possibilités de chirurgie

polyvalente parfois nécessaire, ainsi que des moyens suffisants de prise en charge post opératoire d'une chirurgie lourde.

### **- 5.2 – Traitements adjuvants après chirurgie de réduction complète.**

Dans les stades IIB à IV, après chirurgie abdominale complète, la chimiothérapie adjuvante doit débiter dans des délais les plus courts possibles, idéalement dans les 3 à 6 semaines suivant la chirurgie.

En cas d'indication à un traitement associant bevacizumab et chimiothérapie, la première cure de chimiothérapie pourra être faite sans bevacizumab si le délai par rapport à la chirurgie est inférieur à 28 jours ou s'il y a eu des anastomoses digestives ou urologiques ou des complications post opératoires non résolues.

#### **5.2.1 Traitement adjuvant après chirurgie complète d'emblée**

##### **Traitements adjuvants des stades évolués après résection complète**

###### **Standard :**

- Chaque fois que possible, le traitement devra être conduit dans le cadre d'un essai clinique.
- Si l'inclusion dans une étude clinique n'est pas possible ou refusée par la patiente, le traitement postopératoire standard repose sur une **bithérapie à base de sel de platine et de taxane selon un schéma toutes les 3 semaines**
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures et Carboplatine AUC5 toutes les 3 semaines IV, 6 cycles,

Le Paclitaxel peut également être délivré selon un schéma hebdomadaire dose dense : 80 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15 sur une heure + Carboplatine AUC 5 ou 6 à J1, toutes les 3 semaines, 6 cycles tous les 3 semaines, IV (schéma japonais dose dense) (à privilégier si l'objectif est d'intensifier la chimiothérapie)

- OU Carboplatine AUC2 et Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> J1 J8 J15 reprise J28 selon le schéma italien pour les sujets âgés.

Le choix entre les deux protocoles dépendra des comorbidités, de l'état général et du contexte (toxicité hématologique accrue avec le schéma hebdomadaire dose dense).

###### **Option:**

- Poursuite de la chimiothérapie jusqu'à 8 ou 9 cures
- Chez une patiente fragile ou âgée, après avis oncogériatrique, Carboplatine seul AUC5, 6 cycles.
- Le bevacizumab (Avastin®) IV 15 mg/kg en association avec la chimiothérapie par Carboplatine-Paclitaxel 3 semaines suivi d'un traitement de maintenance par bevacizumab seul (pour un maximum de 15 mois) a une AMM pour les stades IIB et IV; cependant les résultats des essais cliniques montrent un réel bénéfice essentiellement pour les stades IIB et IV avec résidus macroscopiques. Bénéfice –risque à discuter systématiquement en RCP et avec la patiente.
- L'association d'une chimiothérapie intra péritonéale à la chimiothérapie systémique peut être une option possible. Elle ne doit être réalisée que par les quelques équipes en France qui en ont une pratique régulière.
- La chimio-hyperthermie intra péritonéale (CHIP) ne doit être proposée, dans le cancer de l'ovaire que dans le cadre d'essai thérapeutique.

##### **Option 1 : En cas de contre-indication à l'utilisation du Carboplatine**

**En cas de contre-indication à l'utilisation du Carboplatine (allergie), après discussion en RCP, celui-ci peut être remplacé par le cisplatine et un bilan d'allergologie doit être fait.**

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures,
- Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>

- 6 cycles (toutes les 3 semaines I.V)
- L'association du Cisplatine avec le bevacizumab n'a pas été testée => Bénéfice /Risque à discuter en RCP

### **Option 2 : En cas de contre-indication à l'utilisation du paclitaxel**

- En cas de contre indication à l'utilisation du Paclitaxel (allergie, neurotoxicité), après discussion en RCP, celui-ci peut être remplacé par le Docétaxel (Taxotère®).
- Docetaxel (*TAXOTÈRE* ®) 75 mg/m<sup>2</sup>
- Carboplatine (*PARAPLATINE* ®) AUC5
- 6 cycles (toutes les 3 semaines I.V.)

### **Option 3 : En cas de contre-indication à l'utilisation des taxanes**

- En cas de contre indication générale ou spécifique à l'utilisation d'un taxane, sera discuté en RCP :

1) Soit association cyclophosphamide + sel de Platine :

- Cyclophosphamide (*ENDOXAN* ®) : 600 mg/m<sup>2</sup>
- Carboplatine AUC5
- 6 cycles (toutes les 3 semaines I.V.)

2) Soit de n'utiliser qu'un sel de Platine (Carboplatine AUC 5 ou 6, 6 cycles toutes les 3 semaines I.V).

Ce protocole sera en particulier l'option de choix chez les patientes âgées en réalisant au préalable une évaluation oncogériatrique.

## 5.2.2- Chimiothérapie en cas de chirurgie d'emblée avec résidus macroscopiques

### **Chimiothérapie adjuvante des stades évolués avec chirurgie initiale étendue mais résidus macroscopiques (chirurgie non complète)**

#### **Standard :**

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures,
- Carboplatine AUC 5
- Bevacizumab 15mg/kg
- 6 cycles (toutes les 3 semaines IV) puis Bevacizumab entretien pour une durée totale de 15 mois soit 22 cycles (6 +16 cycles)

#### **Options :**

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures
- CDDP 75 mg/m<sup>2</sup>
- 6 cycles (toutes les 3 semaines IV)
- L'association avec le Bevacizumab n'a pas été testée => Bénéfice / risque à discuter en RCP

+ cf les options des stades avec chirurgie complète

## 5.3 – Chimiothérapie néo adjuvante et chirurgie de seconde réduction tumorale

### **Standard**

Dans les Stades IIB à IV pour lesquels une chirurgie initiale complète n'est pas possible

- Le contexte général (âge, état général, opérabilité) ne permet pas d'envisager une chirurgie initiale optimale,
- Les examens d'imagerie et la coelioscopie d'évaluation laissent prévoir que la chirurgie ne pourra pas être optimale,
- Une première chirurgie abdominale n'a pu être que partielle ou simple biopsie

Le traitement sera débuté par une chimiothérapie néo adjuvante 3 cures.

### **Chimiothérapie néoadjuvante des Stades évolués avant chirurgie de réduction**

- Paclitaxel (*TAXOL*®) 175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures
- Carboplatine (*PARAPLATINE*®) AUC5
- 3 cycles puis ré-évaluation

- Une évaluation sera réalisée lors ou dans les suites immédiates de la 3<sup>ème</sup> cure :

- état clinique, état général, tolérance du traitement
- scanner thoraco-abdomino pelvien
- dosage de CA 125
- la résecabilité sera évaluée par une nouvelle coelioscopie

- En cas de réponse à la chimiothérapie suffisante pour envisager une chirurgie optimale : *chirurgie de seconde réduction* selon les modalités du § 5.1, (idéalement 3 à 4 semaines après la 3<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie) puis, dans des délais les plus courts possibles (idéalement 3 à 4 semaines après l'intervention chirurgicale), reprise du traitement par 3 ou 4 cures de chimiothérapie identiques aux 3 premières.

### Traitement adjuvant

- **En cas de chirurgie d'intervalle complète**, poursuite par 3 à 4 cures de chimiothérapie. Discuter en fonction du compte rendu anatomopathologique, la possibilité d'y ajouter du bevacizumab pendant la chimiothérapie et en entretien. (Si la cicatrisation n'est pas

complètement acquise, le bevacizumab peut être introduit à partir de la seconde cure de chimiothérapie)

- **En cas de chirurgie d'intervalle non complète**, poursuite par 3 à 4 cures de chimiothérapie en associant le bevacizumab aux cures de chimiothérapie et en entretien

- **En cas de réponse partielle** mais ne permettant **pas d'envisager une chirurgie optimale**, poursuite de la chimiothérapie identique jusqu'à 6 cures en associant le bevacizumab aux 3 dernières cures et en entretien.

- En cas d'évolution tumorale certaine après 3 cycles, discuter en RCP, la mise en route d'une seconde ligne de chimiothérapie (cf. prise en charge des poursuites évolutives § 7.1).

### **Options**

- En cas de réponse partielle ne permettant pas une chirurgie optimale à 3 cures, et si l'activité de la chimiothérapie perdure au rythme des cures jusqu'à 6 cycles, discuter en RCP :

- une éventuelle chirurgie de cytoréduction tardive si elle semble simple
- la prolongation de la chimiothérapie identique jusqu'à 8 à 9 cures.

Il n'y a pas d'indication en l'absence de données scientifiques en faveur, d'associer le bevacizumab à la chimiothérapie néo-adjuvante.

### **- 5.4 – Autres modalités thérapeutiques.**

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'indication, en dehors d'un essai thérapeutique contrôlé pour :

- La chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP)
- l'intensification thérapeutique de la chimiothérapie avec auto ou allo greffe,
- la radiothérapie externe en première ligne de traitement ou en consolidation,
- la chirurgie de ré évaluation en fin de chimiothérapie (interventions de "second look"),
- un traitement d'entretien par inhibiteur de Parp
- un traitement d'entretien ou de consolidation après un traitement complet bien conduit qui a permis d'obtenir une réponse fonctionnelle complète chez une patiente asymptomatique.

### **Options :**

- En cas de poursuite évolutive, clinique, biologique (marqueurs) ou radiologique sans intervalle libre après un traitement complet bien conduit, discuter en RCP, en fonction de la tolérance fonctionnelle de la maladie et des traitements, la mise en route d'une seconde ligne de chimiothérapie (cf. prise en charge des récurrences § 8).

Il n'y a aucune indication pour du bevacizumab en IP seul ou en association avec la Chimio IP

## - 6 – SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE

### - 6.1 – Bilan de fin de traitement.

Environ 1 mois après la fin de la dernière cure de chimiothérapie :

#### **Standard :**

- examen clinique, y compris un examen gynécologique,
- évaluation de la tolérance globale au traitement, bilan hématologique,
- dosage de CA 125

#### **Options :**

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien,
- Bilan requis par un éventuel protocole de recherche clinique dans lequel la patiente est incluse.

### -6.2 – Surveillance à 3 mois.

#### **Standard :**

- examen clinique, y compris un examen gynécologique,
- évaluation de la toxicité globale du traitement, bilan hématologique,
- il n'y a aucun avantage, dans la surveillance, au dosage des marqueurs CA 125

#### **Options :**

- Le dosage du CA 125 ou autres marqueurs ne doit être réalisé en routine qu'après discussion avec la patiente de l'absence d'intérêt de cette surveillance.

### - 6.3 – Surveillance à distance.

#### **Standard :**

- surveillance tous les 6 mois les 2 premières années, puis tous les ans, ensuite,
- examen clinique, y compris un examen gynécologique,
- aucun examen d'imagerie n'est recommandé, à titre de surveillance systématique, en l'absence de symptôme clinique,
- aucun examen biologique n'est indispensable, à titre de surveillance systématique.

#### **Options :**

- Examens de surveillance requis par un protocole de recherche clinique dans lequel la patiente est incluse.
- Le dosage du CA 125 ou autres marqueurs ne doit être réalisé en routine qu'après discussion avec la patiente de l'absence d'intérêt de cette surveillance.
- Situation particulière : En cas de patiente OMS 0 et en résection complète lors de la chirurgie initiale : il est possible d'inclure systématiquement le dosage du CA125 dans la surveillance systématique afin de détecter plus précocement une rechute qui pourrait être chirurgicale.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien ou examen d'imagerie ciblé (TEP-Scanner à la recherche d'une récurrence localisée) en cas d'apparition d'une symptomatologie ou d'une anomalie de l'examen clinique.

## - 7 – PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES

### **Standard :**

- Une poursuite évolutive ou une récurrence dépistée sur des arguments uniquement biologiques (élévation des marqueurs tumoraux sans symptomatologie clinique) devra être confirmée par un second dosage, dans le même laboratoire, dans un délai d'au moins un mois, avant de mettre en route des explorations d'imagerie ou un traitement. La cinétique de la croissance du marqueur (temps de doublement) devra être prise en compte dans les décisions.

- **Recherche de mutation BRCA à la rechute** En cas de rechute > 6 mois par rapport à la fin de la chimiothérapie par platine, chez des patientes présentant un cancer de haut grade, faire une recherche systématique du statut BRCA si la recherche n'a pas été faite initialement avec une consultation d'oncogénétique selon un circuit rapide pour avoir un résultat en moins de 3 mois. La recherche doit également être réalisée au niveau de la tumeur car il peut y avoir des mutations somatiques dans 8 à 10% des cas en cas de bilan constitutionnel négatif. Si l'accès à un diagnostic constitutionnel rapide n'est pas possible, la recherche directement d'une mutation tumorale peut être envisagée et si présence de mutation, une consultation d'oncogénétique est organisée (annexe 5)

### **- 7.1 – Bilan de la récurrence**

Le diagnostic peut être clinique, radiologique par scanner ou petscanner.

Il n'y a pas de preuve qu'il y ait un intérêt d'initier une chimiothérapie sur la simple élévation des CA125 sans traduction clinique ni radiologique

### **- 7.2 – Poursuites évolutives et récurrences précoces. Récurrences survenant dans les 6 mois suivant la fin du traitement initial**

#### **Standard :**

- Inclusion dans un essai thérapeutique de chimiothérapie de seconde ligne.
- Discuter en R.C.P., une chimiothérapie de seconde ligne sans sel de platine

#### **Options :**

- Monochimiothérapie par Taxane selon un schéma hebdomadaire, - Anthracycline pégylée, Topotecan, Gemcitabine, Alkylants, Etoposide IV ou per os

- Le bevacizumab (Avastin®) en association avec la monochimiothérapie (paclitaxel, topotecan, anthracycline pégylée peut être proposé si la patiente n'en a pas reçu au préalable.

- Evaluation toutes les 2-3 cures, tenant compte de la réponse fonctionnelle, de l'état général, de la satisfaction de la patiente, pour juger de la poursuite du traitement.

- Instauration en parallèle des soins de support

- L'utilisation des marqueurs tumoraux est discutée, dans le suivi thérapeutique de ces traitements de seconde ligne.

### **- 7.3 – Récurrences survenant entre 6 et 12 mois après la fin du traitement initial (annexe 6)** Elle est considérée comme partiellement sensible

#### **Standard :**

- Inclusion dans un essai thérapeutique de chimiothérapie de seconde ligne. Si pas d'essai, discuter les options ci-dessous

#### **Options :**



- Dans le cadre de cancer de haut grade, en cas de mutation BRCA, chimiothérapie à base de platine (carboplatine plus doxorubicine pegylée ou carboplatine plus paclitaxel, ou carboplatine plus gemcitabine) suivi d'un traitement d'entretien par Olaparib (400 mg matin et soir) jusqu'à progression en cas de réponse à la chimiothérapie
  - Si absence de mutation BRCA, le bevacizumab en association avec carboplatine plus gemcitabine a une AMM en première rechute après 6 mois d'une chimiothérapie à base de platine (essai de phase III Océans)
- Si contre-indication au bevacizumab, chimiothérapie à base de platine sans bevacizumab
- Autre option : Caelyx ® + Trabectedine ou autre monothérapie

Nb :

- il n'y a encore aucune donnée scientifique en faveur de la réintroduction du bevacizumab en première rechute platine sensible chez des patientes l'ayant déjà reçu en première ligne
- si critères chirurgicaux AGO, discuter la possibilité d'une chirurgie (cf chap 7-4, options)

#### **- 7.4 – Récidives tardives survenant 12 mois ou plus après la fin du traitement initial (Annexe 6)**

##### **Standard :**

- Inclusion dans un essai thérapeutique de chimiothérapie de seconde ligne ou évaluant l'intérêt d'une chirurgie de rattrapage
  - Dans le cadre de cancer de haut grade, en cas de mutation BRCA, chimiothérapie à base de platine (carboplatine plus doxorubicine pegylée ou carboplatine plus paclitaxel, ou carboplatine plus gemcitabine) suivi d'un traitement d'entretien par Olaparib (400 mg matin et soir) jusqu'à progression en cas de réponse à la chimiothérapie
  - Si absence de mutation BRCA, le bevacizumab en association avec carboplatine gemzar a une AMM en première rechute après 6 mois d'une chimiothérapie à base de platine (essai de phase III Océans).
  - Bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines
  - Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> J1 – J8 sur 1h, toutes les 3 semaines
  - Carboplatine AUC 4 J1 toutes les 3 semaines
- 6 cycles (jusqu'à 10 possible) de chimiothérapie puis poursuite par BEVACIZUMAB monothérapie jusqu'à progression ou toxicité non acceptable

##### **Options :**

- Association carboplatine-taxol hebdomadaire
- En cas de rechute tardive et si les critères de chirurgie AGO sont présents (RC à la chirurgie initiale et OMS = 0 et Ascite < 500 ML), envisager une chirurgie de la récurrence en s'aidant des données du PET-scanner. Cette chirurgie ne doit être envisagée que si l'ensemble des arguments cliniques et de l'imagerie laissent prévoir une chirurgie complète.

#### **- 7.5 – Traitements de rattrapage de 3<sup>ème</sup> ligne et au-delà.**

##### **Standard :**

- Inclusion dans un essai thérapeutique de chimiothérapie de rattrapage.

##### **Options :**

- Les indications sont à discuter au cas par cas en fonction :
  - du délai par rapport à la précédente ligne de chimiothérapie
  - de l'état général, de la symptomatologie, de la gêne fonctionnelle,

- du statut BRCA
- du degré d'information et des souhaits de la patiente,
- des réponses antérieures aux précédentes lignes de chimiothérapie,
- des toxicités observées lors des précédentes cures de chimiothérapie.

- Les traitements proposés peuvent être :

- Une chimiothérapie par sels de platines seuls ou en association en cas de délai > 6 mois par rapport à la précédente ligne par platine, suivi d'une maintenance par Olaparib si patiente avec mutation BRCA et ne l'ayant pas reçu auparavant et ayant une nouvelle réponse aux platines

- Monochimiothérapie I.V. si rechute rapide : Anthracyclines seules ou en association avec un alkylant : Doxorubicine pégylée, Doxorubicine, Topotecan, Gemcitabine,

- Chimiothérapie per os : Alkeran®, Etoposide, Altretamine (Hexastat®), cyclophosphamide, association possible avec le bevacizumab si traitement non reçu antérieurement et en l'absence de troubles digestifs

- hormonothérapie : Tamoxifène, analogue LH-RH.

## **- 8- TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF ET CONTRACEPTION HORMONALE**

- Après traitement conservateur d'un adénocarcinome mucineux, séreux de haut grade, ou endométrioïde de haut grade, les contraceptions hormonales, quelles qu'elles soient ne sont pas contre-indiquées (cf référentiels ST Paul de Vence Fertilité 2017)

- Après traitement radical d'un adénocarcinome mucineux, séreux de haut grade, ou endométrioïde de haut grade ou à cellules claires les THS ou THM ne sont pas contre-indiqués (cf référentiels ST Paul de Vence Fertilité 2017)

## **- 9 - AXES DE RECHERCHE CLINIQUE - ESSAIS THERAPEUTIQUES**

Proposition de chimiothérapie dans le cadre de protocole de phase I, si la patiente est en bon état général, pauci-symptomatique et demandeuse de thérapeutique innovante dans les limites des études en cours.

## **- 10- INFORMATION DES PATIENTES**

Des fiches d'information sur le cancer de l'ovaire et du péritoine destinées aux patientes sont disponibles sur le Site d'Information Patient du CFB <http://oncologie-baclesse.docvadis.fr/> et sur le site de l'Association AMARAPE <http://www.amarape.com/index.html>

Les essais cliniques peuvent être consultés sur les sites des réseaux de hautes et basse Normandie :

- Site du Réseau de Basse-Normandie : [www.oncobassenormandie.fr](http://www.oncobassenormandie.fr)
- Site du réseau de Haute-Normandie: [www.reseau-onco-normand.org/fr/professionnels/recherche-clinique](http://www.reseau-onco-normand.org/fr/professionnels/recherche-clinique)

## **Annexe 1 : Classifications clinique et histologique**

### **Classification clinique des cancers ovariens primitifs (FIGO 1994)**

*Le comité d'Oncologie Gynécologique de la FIGO recommande que la classification clinique des cancers primitifs de l'ovaire soit basée sur les résultats de l'exploration chirurgicale aussi bien que sur les données de l'examen clinique habituel et des explorations radiologiques. Des biopsies des sites d'évolution (épiploon, mésentère, foie, diaphragme, ganglions pelviens et para aortiques) sont nécessaires. Les résultats histologiques et cytologiques définitifs doivent être pris en compte dans le staging.*

#### **Stade I Tumeur limitée aux ovaires.**

- Stade IA Tumeur limitée à un seul ovaire, pas d'ascite. Pas de tumeur de surface. Capsule intacte, cytologie négative.
- Stade IB Tumeur limitée aux deux ovaires, pas d'ascite. Pas de tumeur de surface. Capsule intacte, cytologie négative.
- Stade IC Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaires mais avec tumeur à la surface ovarienne ou rupture capsulaire ou cytologie positive dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

#### **Stade II Tumeur de un ou deux ovaires avec extension pelvienne**

- Stade IIA Extension et/ou métastases à l'utérus et/ou aux trompes.
- Stade IIB Extension aux autres tissus pelviens organes ou péritoine.
- Stade IIC Tumeur au stade II a ou II b avec tumeur à la surface ovarienne ou rupture capsulaire ou cytologie positive dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

**Stade III Tumeur de un ou deux ovaires avec implants péritonéaux en dehors du pelvis et/ou ganglions rétro péritonéaux ou inguinaux positifs. Les métastases capsulaires hépatiques de surface sont des stades III. L'atteinte du péritoine abdominal doit être prouvée histologiquement.**

- Stade IIIA Tumeur limitée au pelvis, avec des ganglions négatifs, mais avec atteinte microscopique, histologiquement confirmée du péritoine abdominal.
- Stade IIIB Tumeur de un ou deux ovaires, avec des ganglions négatifs, mais implants, histologiquement confirmés, de surface du péritoine abdominal, aucun n'excédant 2 cm de diamètre.
- Stade IIIC Implants du péritoine abdominal, de plus de 2 cm de diamètre. **et/ou** métastases ganglionnaires rétro péritonéales **ou** inguinales.

#### **Stade IV Métastases à distance**

- Stade IV Tumeur envahissant un ou deux ovaires avec métastases à distance. En cas d'épanchement pleural, une cytologie de l'épanchement positive est nécessaire pour classer la tumeur Stade IV. Les métastases hépatiques intra parenchymateuses sont des Stades IV au même titre que les ganglions sus-claviculaires ou les ganglions thoraciques.

## **Classification clinique FIGO 2014: les différences avec la précédente classification**

### **Stade IC:**

IC1 : rupture peropératoire

IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

IC3 cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

### **Stade IIIA**

IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)

IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie  $\leq$  10 mm

IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie  $>$ 10 mm.

IIIA2 : extension péritonéale  $\pm$  adénopathies.

### **Stade IV : cancer de l'ovaire avec métastases à distance**

IVA : plèvre (cytologie positive)

IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

## Annexe1bis : Classification histologique

### **Classification histologique des cancers ovariens (OMS 2003)**

- Tumeurs épithéliales communes
- Tumeurs du mésenchyme des cordons sexuels
- Tumeurs à cellules lipidiques
- Tumeurs à cellules germinales
- Gonadoblastome
- Tumeurs des tissus mous non spécifiques
- Tumeurs non classées
- Tumeurs secondaires
- Lésions pseudo tumorales

### **Classification histologique des tumeurs épithéliales communes de l'ovaire (OMS 2003)**

- Tumeurs séreuses ou séro papillaires
- Tumeurs mucineuses
- Tumeurs endométrioïdes
- Tumeurs à cellules claires
- Tumeurs de Brenner et à cellules transitionnelles
- Tumeurs mixtes épithéliales
- Carcinomes indifférenciés
- Tumeurs non classées

**Annexe 1 Ter : Caractéristiques histo-pathologiques des 5 principaux types de carcinomes ovariens**

<b>Carcinomes ovariens</b>	<b>Séreux de haut grade</b>	<b>Séreux de bas grade</b>	<b>Mucineux</b>	<b>endométriöide</b>	<b>A cellules claires</b>
<b>Fréquence</b>	70-80%	<5%	2-4%	15%	5-10%
<b>Facteurs de risque</b>	BRCA1-2	?	?	Lynch	Lynch
<b>Précurseur</b>	STIC	Borderline séreux micropapillaire	Borderline mucineux	Endométriose	Endométriose
<b>Grade</b>	Haut grade	Bas grade	Expansif Infiltratif	FIGO 1, 2, 3	Haut grade
<b>Anomalies moléculaires</b>	HR defect, BRCA, P53	BRAF, KRAS	KRAS, HER2	PTEN, ARD1A	HNF1b, PIK3, ARD1A, MET
<b>Morphologie</b>	Papilles Lumières en fentes Solide Noyaux atypiques Mitoses +++	Micropapilles Papilles inversées Noyaux réguliers < 2-3 mitoses pour 10 CFG	Cellules à gobelets Papillaire complexe Glandes confluentes Glandes infiltrantes	Glandes et cribriformes et zones solides Cellules cylindriques stratifiées Métaplasie malpighienne Métaplasie mucineuse	Tubulo-kystique Papillaire Cellules claires ou éosinophiles Noyaux irréguliers Clous de tapissier Peu de mitoses
<b>IHC</b>	PAX8 en général +++ CK7+++ CK20- ou focalement +				
	P53 (75% +++ ou totalement -) P16 +++ WT1 + (10% -) RE/RP + ou -	P53 (rares cellules +) WT1+ RE/RP+++	WT1- CK7+++ et CK20+ RE/RP -	WT1- RE/RP +	WT1- RE/RP- HNF1b + Napsine A +

## Annexe 2 : Compte-rendu opératoire : informations minimales

### - Type d'abord ou d'incision

#### - Description macroscopique des lésions découvertes lors de l'intervention : check-list

- ascite ou épanchement : quantité, aspect,
- péritoine pariétal, ombilic,
- épiploon,
- gouttières pariéto-coliques,
- coupoles diaphragmatiques, capsule hépatique, capsule splénique,
- mésentère, mésocolons
- ovaires : taille, latéralité, aspect des tumeurs ovariennes,
- pelvis : Douglas, utérus, trompes, rectum, cul de sac vésico utérin
- rétropéritoine : ganglions para aortiques, pelviens, paramètres, uretères

#### - Description détaillée des gestes réalisés.

- exploration abdominale complète,
- cytologie péritonéale (prélèvement épanchement péritonéal, ascite ou lavage),
- hystérectomie totale,
- annexectomie bilatérale,
- omentectomie sus mésocolique,
- biopsies péritonéales systématiques : gouttières pariéto-coliques, coupole droite, mésentère, petit bassin
- curage ganglionnaire para aortique et pelvien,
- appendicectomie.
- Réduction tumorale maximale. Exérèse d'organes. Qualité de l'exérèse.

#### - Conclusion :

- **Stade estimé sur l'aspect macroscopique**
- **Taille et localisation des résidus laissés en place**
- **Qualité de la chirurgie réalisée** (classifications infra
  - Score de Fagotti pour la cœlioscopie
  - Score de Sugarbaker pour la laparotomie
  - le résidu laissé en place selon le score UICC ou le score CC (completeness of cytoreduction)

## Annexe 2 bis

### **Classification des reliquats tumoraux après chirurgie initiale (UICC)**

- Rx : non évalué
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique (chirurgie complète)
- R1 : reliquat microscopique ou inférieur à 5 mm (préciser focal ou étendu)
- R2 : reliquat macroscopique

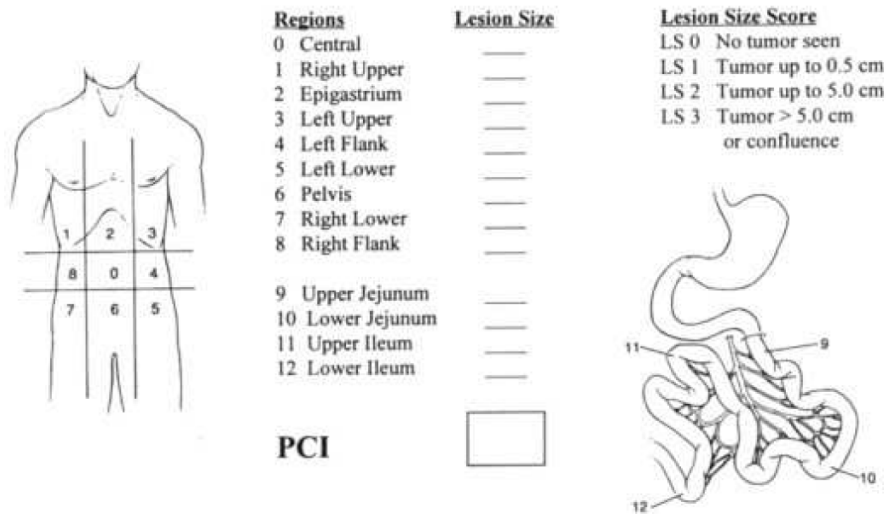
La classification de l'UICC des reliquats tumoraux est très restrictive, en particulier la distinction entre R0 et R1 est peu adaptée à la chirurgie des carcinomes péritonéaux. La plupart des auteurs gardent une classification macroscopique des reliquats tumoraux et le seuil de 1 cm est le plus souvent retenu (INCa, Chirurgie du cancer de l'ovaire, 2009) :

- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique (chirurgie complète)
- R1 : reliquat inférieur ou égal à 1 cm (chirurgie optimale)
- R2 : reliquat supérieur à 1 cm (chirurgie non optimale).

Ces données doivent figurer dans le compte-rendu opératoire



## Annexes 2 bis : PCI (score de Sugarbaker)



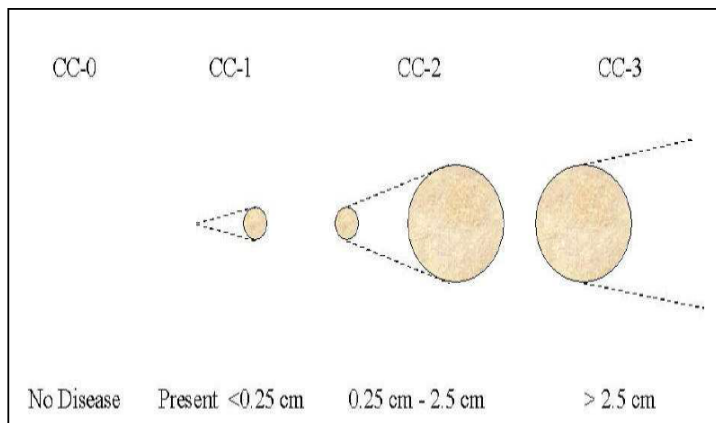
**Appendix Table 1:** Anatomic structures involved in the 13 abdominopelvic regions of the PCI

Regions	Anatomic structures
0 Central	Midline abdominal incision—entire greater omentum—transverse colon
1 Right upper	
2 Epigastrium	Superior surface of the right lobe of the liver—undersurface of the right hemidiaphragm—right retro hepatic space
3 Left upper	Epigastric fat pad—left lobe of the liver—lesser omentum—falciform ligament
4 Left flank	
5 Left lower	
6 Pelvis	Under surface of the left hemidiaphragm—spleen—tail of pancreas—anterior and posterior surfaces of the stomach
7 Right lower	
8 Right flank	Descending colon—left abdominal gutter
9 Upper jejunum	Pelvic sidewall lateral to the sigmoid colon—sigmoid colon
10 Lower jejunum	Female internal genitalia with ovaries, tubes, and uterus—bladder,
11 Upper ileum	Douglas pouch—rectosigmoid colon
12 Lower ileum	Right pelvic sidewall—cecum—appendix Right abdominal gutter—ascending colon

## ANNEXE 2 TER CC SCORE: COMPLETENESS OF CYTOREDUCTION FOLLOWING SURGERY

A scoring system is used to indicate the quantity of malignancy that remains following surgery. A CC-0 resection indicates patients in whom no tumour was visualized during the course of the complete resection. These are patients with walled off tumour nodules, tumour encased with in scar tissue, or patients with a localized recurrence. CC-1 resections leave behind tumour nodules less than 25 mm in diameter. CC-2 resections are those that have residual tumour nodules between 2.5 mm and 2.5 cm in diameter. The CC-3 resections are done in patients in whom tumours greater than 2.5 cm in diameter are left behind, or there is a layering of disease that is not completely peritonectomized. A CC-0 or CC-1 cytoreduction is usually scored as a complete resection. Theoretically, intraperitoneal chemotherapy can penetrate through a 2.5 mm tumour nodule, and thereby prevents its recurrence. Patients who have a tumour 2.5 mm or greater left behind within the abdomen or pelvis after the completion of cytoreductive surgery are scored as incomplete cytoreduction.

**Appendix Figure 2:** Completeness of cytoreduction following surgery



## Annexes 2 ter : score de FAGOTTI

<b>Index parameters</b>	<b>Fagotti score</b>
Omental cake	Oui/non
Peritoneal carcinosis	Oui/non
Diaphragmatic carcinosis	Oui/non
Mesenteric retraction	Oui/non
Bowel infiltration	Oui/non
Stomach infiltration	Oui/non
Liver metastases	Oui/non

Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1156-61

## Annexe 3 : Compte-rendu histologique : informations minimales

### Diagnostic histologique des tumeurs épithéliales malignes.

Le diagnostic histologique repose sur l'étude de prélèvements représentatifs de taille suffisante et de bonne qualité, originaires de la ou des tumeur(s) ovarienne(s) (standard). L'examen de simples biopsies de lésions péritonéales n'est pas suffisant car il ne permet pas de prouver l'origine ovarienne de la tumeur ni de préjuger de son degré de malignité (standard). Une étude macroscopique minutieuse doit précéder l'analyse histologique et doit se dérouler en toute connaissance du contexte clinique. Le dossier médical devrait toujours accompagner la pièce opératoire. La pièce opératoire doit parvenir le plus rapidement au laboratoire, intacte et non ouverte (standard). Les différentes étapes de sa prise en charge sont les suivantes :

- mensuration et pesée ;
- description macroscopique détaillée de l'ensemble des prélèvements ;
- fixation appropriée et échantillonnage multiple et bien dirigé de la ou des

localisation(s) ovarienne(s) (un par centimètre de plus grand diamètre) ainsi que des extensions extraovariennes et des prélèvements systématiques effectués dans le cadre du *staging* chirurgical. Le choix du fixateur est très important et doit tenir compte du recours éventuel à des techniques particulières (standard) ;

- la congélation systématique d'échantillons représentatifs devrait pouvoir se généraliser (recommandation).

Un examen extemporané de la ou des lésion(s) ovarienne(s) peut guider le geste chirurgical. Dans le cas particulier des tumeurs épithéliales de l'ovaire, il s'agit d'un acte difficile nécessitant une bonne connaissance du dossier clinique et une étroite collaboration avec l'équipe chirurgicale. Les limites de cet examen concernent essentiellement la discrimination des adénocarcinomes très bien différenciés d'avec les tumeurs à la limite de la malignité. Le recours à des immuno-marquages est justifié pour classer une tumeur peu différenciée dans le groupe des tumeurs épithéliales mais malheureusement, aucun des immuno-sérums actuellement commercialisés n'est spécifique de ce type de tumeurs.

### Compte rendu anatomopathologique.

La description macroscopique doit être précise et intégrer la totalité des prélèvements confiés au pathologiste (**taille tumorale, localisation de l'envahissement**). La description histologique doit également être précise et fournir tous les arguments destinés à étayer le diagnostic de malignité.

Elle doit également apporter tous les éléments nécessaires à la stadification et à la détermination du pronostic : **type histologique, le grade selon le type histologique, le degré de différenciation** et description de l'étendue histologique des extensions.

**Pour les ADK mucineux (invasif ou infiltrant) : préciser le type expansif ou infiltratif, la présence d'un contexte mucineux (cystadénome / borderline / carcinome intra-épithélial) ou tératome.**

La conclusion du compte rendu doit être claire et correspondre à une synthèse des étapes macroscopique et histologique. Elle doit préciser la latéralité, la présence de végétations exophytiques et/ou d'une rupture capsulaire, le type histologique, **le grade selon le type histologique**, le degré de différenciation et les éventuelles extensions aux organes pelviens ou abdominaux ainsi que les éventuelles métastases ganglionnaires. Elle doit également préciser en cas de chirurgie élargie la qualité des limites d'exérèse. Elle doit enfin reprendre les résultats de l'examen cytologique des liquides d'ascite ou de lavage péritonéal prélevés

## **Annexe 4 : Circuit BRCA proposé par la RCP de Basse Normandie**

### **Circuit de la recherche des anomalies de la voie de recombinaison homologue (BRACA) – CANCER de l'OVAIRE**

Organisation 2016

#### **1) Patientes en dehors d'un essai clinique, au diagnostic de cancer de l'ovaire**

- < 70 ans : recherche de mutation germinale dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique dès le diagnostic de cancer de l'ovaire
- >70 ans avec antécédents personnels et familiaux : recherche de mutation germinale dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique dès le diagnostic de cancer de l'ovaire
- >70 ans en l'absence d'antécédents personnels et familiaux : recherche de mutation somatique. Si la recherche de mutation somatique se révèle positive, demander une consultation d'oncogénétique

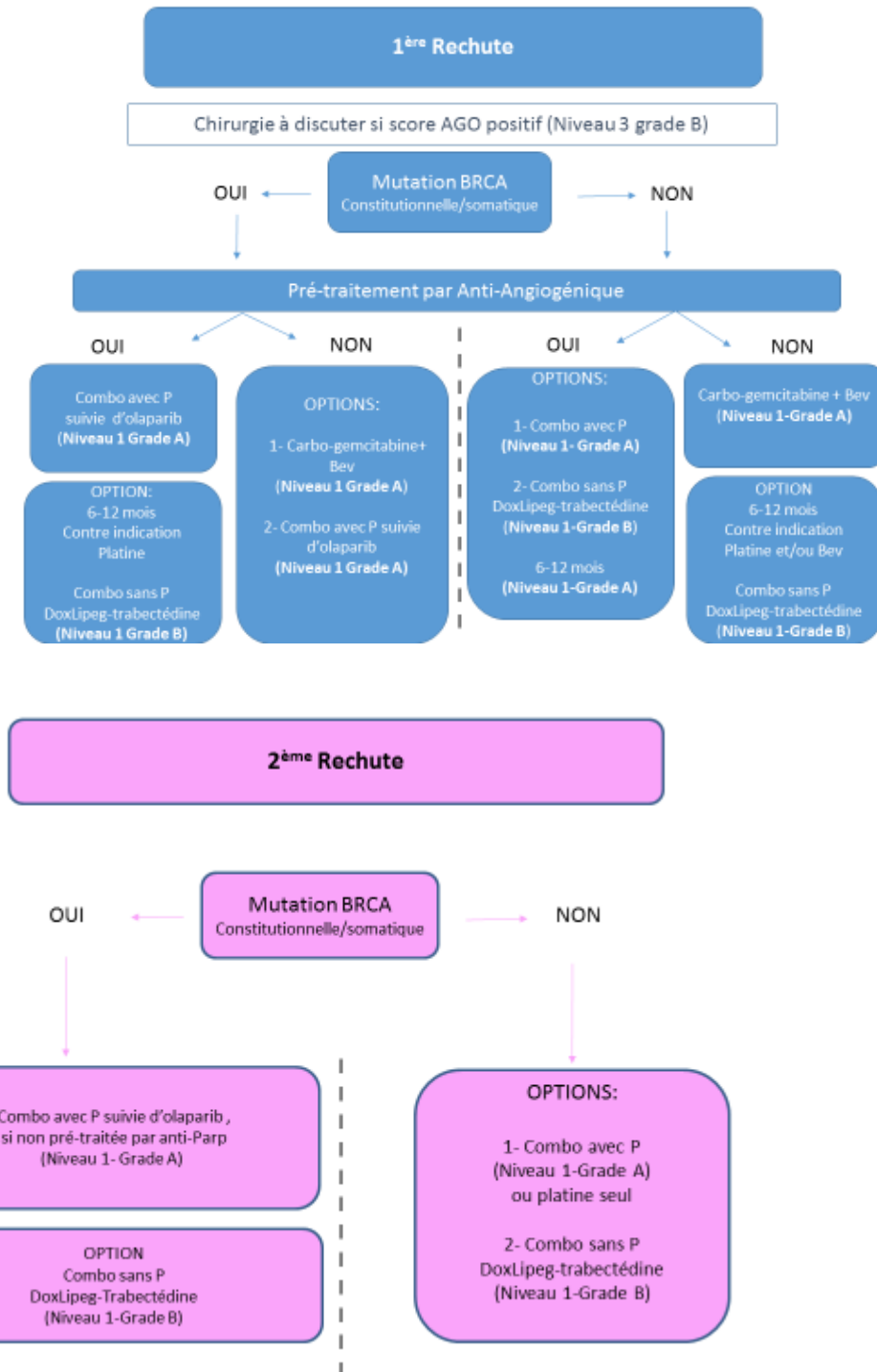
#### **2) Patiente en dehors d'un essai clinique, à la rechute platine sensible**

- Si la recherche de mutation germinale a été faite et est négative, faire la recherche de mutation somatique, quel que soit l'âge
- Si la recherche de mutation germinale n'a été faite, faire la recherche de mutation germinale dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique, circuit rapide, quel que soit l'âge.

#### **3) Patiente dans le cadre d'un essai clinique**

- A adapter en fonction des exigences des différentes études

## Annexe 5 : Traitement de la récurrence platinée sensible selon les référentiels de St Paul de Vence 2016



## **Annexe 6 : Références et bibliographie**

### Issues des référentiels

- 1- Classe JM, Guyon F, Falandry C et al. Cancer de l'ovaire : prise en charge pluridisciplinaire du cancer de l'ovaire en première ligne Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2016. Bull Cancer. 2017 : 104, suppl 1, in press
- 2- Querleu D et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. Int J Gynecol Cancer. 2016 Sep;26(7):1354-63
- 3- Ledermann J.A. et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32
- 4- Jacobs I. J. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) : a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):944