NOVEMBRE 2019

/Thésaurus

# CONDUITES À TENIR INITIALES DEVANT DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER ÉPITHÉLIAL DE L'OVAIRE

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

SFOG société française d'onco-gynécologie

FRANCOGYN

CNGOF

ARCAGY - GINECO

LABEL INSTITUT NATIONAL DU CANCER

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document a été élaboré par le groupe FRANCOGYN (Groupe français de recherche en chirurgie oncologique et gynécologique), en partenariat avec la SFOG (Société française d'oncologie gynécologique) et ARCAGY-GINECO sous l'égide du CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français), qui en détient les droits.

Il a bénéficié du soutien financier d'Unicancer dans le cadre du programme des recommandations.

Ce document doit être cité comme suit : © *Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire / Thésaurus*, novembre 2019.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

Ce document a reçu le label de l'Institut national du cancer par décision de son président N°2019-48 en date du 18/10/2019 qui annule et remplace la décision N°2018-35 en date du 06/11/2018. Cette décision est publiée au Bulletin officiel Santé protection sociale et solidarité.

Cela signifie que le groupe d'experts a été accompagné par les services de l'Institut et que le document a été réalisé dans le respect de la procédure de labellisation et des règles de qualité, de méthode et des règles déontologiques.

# TABLE DES MATIÈRES

Abréviations ..... 12
Liste des tableaux ..... 13
Liste des algorithmes ..... 14

**1. INTRODUCTION ..... 15**

**2. MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION ..... 17**
2.1. Objectifs et cibles ..... 17
2.1.1. Objectifs ..... 17
2.1.2. Cibles ..... 17
2.2. Matériel et méthode ..... 18
2.3. Sélection bibliographique ..... 18
2.4. Niveau de preuve scientifique (NP) et grade de recommandations (Tableau 1) ..... 19
2.5. Relecture externe ..... 21
2.6. Actualisation des recommandations ..... 21
2.7. Modalités de diffusion ..... 22
2.8. Gestion des liens d'intérêts des experts ..... 22
2.9. Accompagnement de l'INCa ..... 22
2.10. Références ..... 23

**3. CHAPITRE 1 : OUTILS ET MODÈLES PRÉDICTIFS D'AIDE À LA DÉCISION ..... 24**
3.1. Questions traitées dans ce chapitre ..... 24
3.2. Sélection bibliographique ..... 24
3.2.1. Questions 2, 4 et 5 ..... 24
3.2.2. Question 1 ..... 25
3.2.3. Questions 3 et 6 ..... 26
3.3. Question 1 : Quelle est la valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, doppler, échographie de contraste, scanner, IRM, et TEP) pour le diagnostic d'un cancer de l'ovaire ? ..... 27
3.3.1. Quelle est la valeur diagnostique de l'échographie pelvienne pour caractériser une masse annexielle ?Faut-il utiliser un score diagnostique ? ..... 27
3.3.2. Devant une lésion indéterminée en échographie, quel examen doit-on pratiquer pour procurer la meilleure information diagnostique ? ..... 28
3.3.3. Comment doit-on réaliser et interpréter une IRM pelvienne pour le diagnostic d'un cancer de l'ovaire ? ..... 30
3.4. Question 2 : Quelle est la place des marqueurs tumoraux (CA125, ACE, CA19.9, HE4, nouveau biomarqueurs) pour définir : le diagnostic/la charge tumorale/la résécabilité/la réponse thérapeutique après chimiothérapie (3, 4, 6 cycles) /la stratégie thérapeutique le risque de récidive/ la probabilité de survie ? ..... 34
3.4.1. Place des marqueurs tumoraux CA125, ACE, CA19.9, HE4 et nouveaux biomarqueurs devant une masse ovarienne suspecte d'une tumeur épithéliale de l'ovaire ..... 34
3.4.2. Place des scores (cliniques et biologiques) pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie ..... 42
3.4.3. Valeur des marqueurs tumoraux CA125, ACE, CA19,9, HE4 et des nouveaux biomarqueurs pour prédire la résécabilité d'un cancer ovarien, tubaire ou péritonéal primitif de stade avancé ..... 47
3.4.4. Valeur des marqueurs tumoraux CA125, ACE, CA19.9, HE4 et nouveaux biomarqueurs pour prédire la réponse à la chimiothérapie ..... 51
3.5. Question 3 : Quelle est la valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, échographie de contraste, doppler, scanner, IRM, TEP) pour mesurer l'extension du cancer de l'ovaire (charge tumorale) et évaluer la résécabilité chirurgicale ? ..... 55
3.5.1. Valeur diagnostique de l'imagerie pour mesurer l'extension d'une carcinose à priori d'origine ovarienne, primitive ou tubaire ..... 55
3.5.2. Valeur diagnostique de l'imagerie pour évaluer la résécabilité chirurgicale ..... 59

3.6. Question 4 : Quelle est la place des scores descriptifs chirurgicaux (laparoscopiques/laparotomiques) dans le bilan pré-thérapeutique pour évaluer la résécabilité ? ... 63
3.6.1. Place de la cœlioscopie dans l'évaluation de la résécabilité complète ... 63
3.6.2. Place des scores descriptifs chirurgicaux (laparoscopiques/laparotomiques) dans le bilan pré-thérapeutique pour évaluer la résécabilité ... 65
3.7. Question 5 : Quelle est la valeur ou l'intérêt des scores, modèles, outils, et algorithmes pour définir : le diagnostic/la charge tumorale /la résécabilité/la réponse thérapeutique après chimiothérapie (3, 4, 6 cycles) /la stratégie thérapeutique/le risque de récidive/la probabilité de survie, les risques de complications après traitement ? - Déclinaison de la question selon les outils préopératoires et postopératoires ... 73
3.7.1. Synthèse des données de la littérature ... 73
3.7.2. Conclusion de la littérature ... 80
3.7.3. Recommandations ... 80
3.8. Question 6 : Quelle est la valeur diagnostique de l'échographie, du scanner, de l'IRM, de la TEP pour évaluer la réponse thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante ? ... 81
3.8.1. Synthèse des données de la littérature ... 81
3.8.2. Conclusions de la littérature ... 81
3.8.3. Recommandations ... 81
3.9. Références bibliographiques ... 82

**4. CHAPITRE 2 : BIOPATHOLOGIE ... 91**
4.1. Questions traitées dans ce chapitre ... 91
4.2. Introduction ... 91
4.3. Sélection bibliographique ... 91
4.4. Question 7 : Quelle est la valeur diagnostique de l'examen extemporané dans le cas d'une suspicion de carcinome ovarien ? ... 94
4.4.1. Synthèse des données de la littérature ... 94
4.4.2. Conclusions de la littérature ... 95
4.4.3. Recommandations ... 95
4.5. Question 8 : Critères qualité des prélèvements chirurgicaux coelioscopiques (nombre, sites, volume du prélèvement), modalités de transport et de conservation, et de l'échantillonnage d'une pièce opératoire par le pathologiste (lors de chirurgie d'emblée ou d'intervallaire). ... 96
4.5.1. Question 8a : Prélèvements chirurgicaux cœlioscopiques (nombre, sites, volume du prélèvement) ... 96
4.5.2. Question 8b : Modalités de fixation et transport et conservation tissulaire ... 100
4.5.3. Question 8c : Modalités d'échantillonnage d'une pièce opératoire ... 102
4.6. Question 9 : Pour tous les stades de la maladie, quels sont les critères histologiques et immunohistochimiques requis pour permettre le diagnostic des différents sous-types histologiques de cancers épithéliaux de l'ovaire ? Indiquer la reproductibilité inter- et intra-observateur avec niveau de preuve ... 104
4.6.1. Synthèse des données de la littérature ... 104
4.6.2. Conclusions de la littérature ... 107
4.6.3. Recommandations ... 108
4.7. Question 10 : Quelle est la place des différents outils biologiques dans la prise en charge des patientes avec un carcinome ovarien ? ... 109
4.7.1. Synthèse des données de la littérature ... 109
4.7.2. Conclusions de la littérature ... 111
4.7.3. Recommandations ... 111
4.8. Question 11 : Quelle est la valeur de l'examen anatomopathologique pour évaluer la réponse thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante ? Quelles informations doivent figurer dans le compte rendu anatomopathologiques post chimiothérapie néoadjuvante ? ... 112
4.8.1. Synthèse des données de la littérature ... 112
4.8.2. Conclusions de la littérature ... 113
4.8.3. Recommandations ... 114
4.9. Question 12 : Quels sont les critères qualité d'un examen anatomo-cytopathologique et les éléments minimaux à faire apparaître dans le compte rendu ? ... 115
4.9.1. Synthèse des données de la littérature ... 115
4.9.2. Conclusions de la littérature ... 117
4.9.3. Recommandations ... 117
4.10. Références bibliographiques ... 118

**5. CHAPITRE 3 : MODALITÉS DE LA CHIRURGIE DES CANCERS DE L'OVAIRE AU STADE PRÉCOCE (STADES I À IIA) ... 124**
5.1. Questions traitées dans ce chapitre ... 124
5.2. Introduction ... 124
5.3. Sélection bibliographique ... 125
5.3.1. Équation de recherche bibliographique ... 125
5.3.2. Critères de sélection des études ... 125
5.3.3. Résultats de la sélection bibliographique ... 125
5.4. Question 13 : Quels sont l'intérêt et la nature de la (re)stadification chirurgicale en cas de découverte d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ? ... 127
5.4.1. Omentectomie ... 127
5.4.2. Appendicectomie ... 128
5.4.3. Cytologie ... 129
5.4.4. Biopsies péritonéales étagées ... 130
5.4.5. Lymphadénectomies pelviennes et lombo-aortiques ... 131
5.5. Question 14 : Quelle est la place de la chirurgie mini-invasive dans la (re)stadification d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ? ... 136
5.5.1. Synthèse des données de la littérature ... 136
5.5.2. Conclusions de la littérature ... 142
5.5.3. Recommandations ... 142
5.6. Question 15 : Quel est l'impact de la rupture peropératoire sur la survie d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ? ... 143
5.6.1. Synthèse des données de la littérature ... 143
5.6.2. Conclusions de la littérature ... 144
5.6.3. Recommandations ... 145
5.7. Question 16 : Faut-il faire une stadification immédiate lors d'un diagnostic anatomopathologique extemporané d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ? ... 146
5.7.1. Synthèse des données de la littérature ... 146
5.7.2. Conclusions de la littérature ... 146
5.7.3. Recommandations ... 146
5.8. Références bibliographiques ... 147

**6. CHAPITRE 4 : MODALITÉS ET STRATÉGIES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ POUR UNE FEMME JEUNE EN CAS DE CANCER DE L'OVAIRE STADE I ... 151**
6.1. Questions traitées dans ce chapitre ... 151
6.2. Introduction ... 151
6.3. Sélection bibliographique ... 152
6.3.1. Équation de recherche bibliographique ... 152
6.3.2. Critères de sélection des études ... 152
6.3.3. Résultats de la sélection bibliographique ... 152
6.4. Question 17 : La préservation de la fertilité doit-elle influencer la stratégie thérapeutique en cas de cancer de l'ovaire de stade I ? ... 153
6.4.1. Synthèse des données de la littérature ... 153
6.4.2. Conclusions de la littérature ... 153
6.4.3. Recommandations ... 153
6.5. Question 18 : Quand proposer une chirurgie préservant la fertilité en cas de cancer de l'ovaire ? ... 154
6.5.1. Synthèse des données de la littérature ... 154
6.5.2. Conclusions de la littérature ... 157
6.5.3. Recommandations ... 158
6.6. Question 19 : Quelles sont les indications de traitement conservateur dans les « situations limites » (stade IC) en cas de demande de fertilité ultérieure ? ... 159
6.6.1. Synthèse des données de la littérature ... 159
6.6.2. Conclusions de la littérature ... 159
6.6.3. Recommandations ... 160
6.7. Question 20 : Quelles stratégies complémentaires de préservation de la fertilité ? ... 161
6.7.1. Synthèse des données de la littérature ... 161
6.7.2. Conclusions de la littérature ... 161
6.7.3. Recommandations ... 162
6.7.4. Question 20a : Place de la cryoconservation de tissu ovarien ... 162

6.7.5. Question 20b : Place de la vitrification ovocytaire : peut-on proposer une stimulation ovarienne sur ovaire controlatéral après chirurgie conservatrice d'une tumeur épithéliale de l'ovaire ? ... 162
6.7.6. Question 20c : Place de la maturation ovocytaire in vitro ... 163
6.7.7. Question 20d : Place des analogues (agonistes) de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) ... 164
6.8. Références bibliographiques ... 165

**7. CHAPITRE 5 : SOINS PÉRIOPÉRATOIRES DANS LE CANCER DE L'OVAIRE ... 168**
7.1. Questions traitées dans ce chapitre ... 168
7.2. Introduction ... 168
7.3. Sélection bibliographique ... 168
7.4. Question 21 : Quel est le bénéfice thérapeutique de la correction des carences nutritionnelles et de l'anémie en préopératoire dans le traitement initial d'un cancer de l'ovaire ? ... 170
7.4.1. Correction des carences nutritionnelles en préopératoire ... 170
7.4.2. Pharmaconutrition (ou immunonutrition) en préopératoire ... 171
7.4.3. Correction de l'anémie en préopératoire ... 172
7.5. Question 22 : Préparation digestive avant chirurgie des cancers avancés de l'ovaire ... 174
7.5.1. Synthèse des données de la littérature ... 174
7.5.2. Conclusions de la littérature ... 177
7.5.3. Recommandations ... 177
7.6. Question 23 : Quel est le bénéfice thérapeutique du monitoring du remplissage peropératoire et de la perfusion peropératoire d'acide tranéxamique dans la chirurgie d'un cancer de l'ovaire ? ... 178
7.6.1. Monitoring du remplissage peropératoire ... 178
7.6.2. Perfusion peropératoire d'acide tranéxamique ... 178
7.7. Question 24 : Quel est le bénéfice thérapeutique de l'analgésie périopératoire en fonction de ses modalités dans la chirurgie d'un cancer de l'ovaire ? ... 180
7.7.1. Synthèse des données de la littérature ... 180
7.7.2. Conclusions de la littérature ... 181
7.7.3. Recommandations ... 181
7.8. Question 25 : Quel est le bénéfice thérapeutique de la réalimentation et mobilisation précoce après chirurgie d'un cancer de l'ovaire (Réhabilitation Améliorée après chirurgie) ? ... 182
7.8.1. Synthèse des données de la littérature ... 182
7.8.2. Conclusions de la littérature ... 183
7.8.3. Recommandations ... 183
7.9. Références bibliographiques ... 184

**8. CHAPITRE 6 : MODALITÉS DE LA CHIRURGIE DES CANCERS DE L'OVAIRE AU STADE AVANCÉ (STADES IIB À IV) ... 187**
8.1. Questions traitées dans ce chapitre ... 187
8.2. Sélection bibliographique ... 187
8.2.1. Équation de recherche bibliographique ... 187
8.2.2. Critères de sélection des études ... 187
8.2.3. Résultats de la sélection bibliographique ... 188
8.3. Question 26 : Quel est le bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en termes de survie globale et sans récidive, de qualité de vie et de complications si la chirurgie est dite radicale ou supra-radicale ? Préciser l'intérêt de la chirurgie sus-mésocolique, de la chirurgie intra-thoracique, la place des différentes lymphadénectomies ? Définir si le bénéfice est équivalent quel que soit le type histologique ... 189
8.3.1. Question 26a: Quel est le bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en termes de survie globale et sans récidive, de qualité de vie et de complications si la chirurgie est dite radicale ou supra-radicale ? ... 189
8.3.2. Question 26b: Préciser l'intérêt de la chirurgie intra-thoracique et de la chirurgie dans les stades IV ... 195
8.3.3. Question 26c : Préciser la place des différentes lymphadénectomies (pelviennes, lombo-aortiques, du pédicule hépatique) ... 198
8.4. Question 27 : Quel est le bénéfice d'une chirurgie initiale, d'intervalle ou de clôture en termes de survie globale, sans récidive, de qualité de vie et de complications dans les cancers de stade avancé ? Définir si le bénéfice est équivalent quel que soit le type histologique ... 202
8.4.1. Synthèse des données de la littérature ... 202
8.4.2. Conclusions de la littérature ... 208
8.4.3. Recommandations ... 209

8.5. Question 28 : Quel est le bénéfice d'une voie d'abord par laparotomie *versus* mini-invasive en termes de survie sans récidive, globale, de qualité de vie et de complications pour les cancers de stade avancé en chirurgie initiale ou chirurgie d'intervalle ou de clôture ? Définir si le bénéfice est équivalent quel que soit le type histologique ..... 210
8.5.1. Synthèse des données de la littérature ..... 210
8.5.2. Conclusions de la littérature 1 ..... 212
8.5.3. Conclusions de la littérature 2 ..... 213
8.5.4. Recommandations ..... 213
8.6. Question 29 : Quels sont la nature et le bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en cas de résidu tumoral macroscopique en fin d'intervention non nul ? ..... 214
8.6.1. Synthèse des données de la littérature ..... 214
8.6.2. Conclusions de la littérature ..... 214
8.6.3. Recommandations ..... 215
8.7. Question 30 : Quelles sont les informations minimales qui doivent figurer dans un compte rendu opératoire d'une chirurgie pour cancer de l'ovaire ? ..... 216
8.7.1. Synthèse des données de la littérature ..... 216
8.7.2. Conclusions de la littérature ..... 217
8.7.3. Recommandations ..... 217
8.8. Références bibliographiques ..... 218

**9. CHAPITRE 7 : LES VOIES D'ABORD DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ..... 223**
9.1. Question traitée dans ce chapitre ..... 223
9.2. Introduction ..... 223
9.3. Sélection bibliographique ..... 223
9.3.1. Équation de recherche bibliographique ..... 223
9.3.2. Critères de sélection des études ..... 223
9.3.3. Résultats de la sélection bibliographique ..... 224
9.4. Question 31 : Quels sont la nature et le bénéfice thérapeutique de la chimiothérapie administrée par voie intrapéritonéale, avec ou sans hyperthermie, dans le traitement initial du cancer épithélial de l'ovaire ? ..... 225
9.4.1. Voie intrapéritonéale (IP) sans hyperthermie ..... 225
9.4.2. Voie intrapéritonéale avec hyperthermie : CHIP ..... 231
9.5. Références bibliographiques ..... 235

**10. CHAPITRE 8 : LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES ..... 239**
10.1. Questions traitées dans ce chapitre ..... 239
10.2. Introduction ..... 239
10.3. Sélection bibliographique ..... 240
10.3.1. Équation de recherche bibliographique ..... 240
10.3.2. Critères de sélection des études ..... 240
10.3.3. Résultats de la sélection bibliographique ..... 240
10.4. Question 32 : Quels sont la nature et le bénéfice thérapeutique de la chimiothérapie (sels de platine, taxane…) dans le traitement initial du cancer de l'ovaire (en cas de chirurgie complète ou non, en situation néo-adjuvante et adjuvante) ? ..... 242
10.4.1. Stades précoces : stades I-IIA ..... 242
10.4.2. Stades avancés : stades IIB-IV ..... 247
10.5. Question 33 : Quels sont la nature et le bénéfice thérapeutique des thérapies ciblées (inhibiteur de PARP, anti-angiogénique, immunothérapie, hormonothérapie…) dans le traitement initial du cancer de l'ovaire (en cas de chirurgie complète ou non, en situation néo-adjuvante et adjuvante) ? ..... 261
10.5.1. Stades précoces : stades I et IIA ..... 261
10.5.2. Stades avancés : stades IIB-IV ..... 261
10.6. Références bibliographiques ..... 270

**11. CHAPITRE 9 : LES PERSONNES ÂGÉES ..... 274**
11.1. Questions traitées dans ce chapitre ..... 274
11.2. Introduction ..... 274
11.3. Sélection bibliographique ..... 274
11.3.1. Équation de recherche bibliographique ..... 274
11.3.2. Critères de sélection des études ..... 274
11.3.3. Résultats de la sélection bibliographique ..... 275
11.4. Question 34 : Quels paramètres ont démontré un impact pronostique ou prédictif dans le cancer de l'ovaire de la patiente âgée ? ..... 276
11.4.1. Synthèse des données de la littérature ..... 276
11.4.2. Conclusions de la littérature ..... 282
11.4.3. Recommandations ..... 282
11.5. Question 35 : Quelle adaptation de la stratégie chirurgicale en fonction de l'âge et/ou des paramètres gériatriques ? ..... 283
11.5.1. Synthèse des données de la littérature ..... 283
11.5.2. Conclusions de la littérature ..... 285
11.5.3. Recommandations ..... 286
11.6. Question 36 : Quelle adaptation de la chimiothérapie en fonction de l'âge et/ou des paramètres gériatriques ? ..... 287
11.6.1. Synthèse des données de la littérature ..... 287
11.6.2. Conclusions de la littérature ..... 291
11.6.3. Recommandations ..... 291
11.7. Question 37 : Quelle adaptation de la séquence thérapeutique entre chimiothérapie et chirurgie ? ..... 292
11.7.1. Synthèse des données de la littérature ..... 292
11.7.2. Conclusions de la littérature ..... 292
11.7.3. Recommandations ..... 292
11.8. Références bibliographiques ..... 293

**12. CHAPITRE 10 : SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE ET PLACE DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM) ..... 296**
12.1. Questions traitées dans ce chapitre ..... 296
12.2. Question 38 : Quelle est la surveillance à instaurer après traitement initial d'une tumeur épithéliale de l'ovaire (rythme, durée et examens complémentaires) ? ..... 296
12.2.1. Préambule ..... 296
12.2.2. Sélection bibliographique ..... 296
12.2.3. Épidémiologie de la récidive du cancer de l'ovaire ..... 297
12.2.4. Les outils du suivi après un cancer de l'ovaire : modalités diagnostiques de la récidive et leur pertinence ..... 299
12.2.5. Prise en charge de la récidive : Indications et rationnels du suivi des patientes après prise en charge du cancer de l'ovaire ..... 307
12.3. Question 39 : Quelles sont les possibilités de traitement hormonal substitutif de la ménopause après une tumeur épithéliale de l'ovaire, en fonction des différentes histologies ? ..... 311
12.3.1. Sélection bibliographique ..... 311
12.3.2. Synthèse des données de la littérature ..... 312
12.3.3. Conclusions de la littérature ..... 317
12.3.4. Recommandations ..... 318
12.4. Question 40 : Quelles sont les possibilités de contraception après traitement initial d'une tumeur épithéliale de l'ovaire, en fonction des différentes histologies ? ..... 319
12.4.1. Sélection bibliographique ..... 319
12.4.2. Synthèse des données de la littérature ..... 320
12.4.3. Conclusions de la littérature ..... 320
12.4.4. Recommandations ..... 321
12.5. Références bibliographiques ..... 322

**13. ALGORITHMES ..... 325**
13.1. Cancers de l'ovaire ou de la trompe au stade précoce (FIGO I à IIA) ..... 325
13.2. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO III) ..... 327
13.3. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV) ..... 329
13.4. Surveillance post-thérapeutique des cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs ..... 330

**14. GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION** ..... **331**
14.1. Coordination ..... 331
14.2. Groupe de travail ..... 331
14.3. Suivi du projet par l'INCa ..... 332

**15. RELECTEURS** (n = 99) ..... **333**

**16. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE** ..... **336**

**17. ANNEXES** ..... **342**
17.1. Tableaux complémentaires pour le Chapitre 1 ..... 342
17.1.1. Evaluation des documents sources pour la question 4 ..... 342
17.1.2. Simple Rules ..... 344
17.1.3. Evaluation des documents sources des questions 5 et 6 ..... 345
17.2. Équations de recherche bibliographiques ..... 350
17.2.1. Chapitre 3 ..... 350
17.2.2. Chapitre 4 ..... 351
17.2.3. Chapitre 5 ..... 352
17.2.4. Chapitre 6 ..... 354
17.2.5. Chapitre 7 ..... 355
17.2.6. Chapitre 8 ..... 356
17.2.7. Chapitre 9 ..... 357
17.2.8. Chapitre 10 ..... 358

# ABRÉVIATIONS

AAbs : autoanticorps associés aux tumeurs
ACS-NSQIP : American college of surgeons national surgical quality improvement program
ACTION : adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm
ADC : apparent diffusion coefficient
ADL : activities of daily living
AFIC : Association française des infirmiers en cancérologie
AFSOS : Association francophone pour les soins oncologiques de support
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMP : assistance médicale à la procréation
AUC : aire sous la courbe ROC (area under the curve)
BRCA : mutation du gène BRCA1 (breast cancer 1) ou BRCA2 (breast cancer 2)
CC0 : chirurgie de cytoréduction complète
CEBM : Center for Evidence Based Medicine
CEO : cancer épithélial de l'ovaire
CHIP : chimiothérapie par voie intrapéritonéale avec hyperthermie / chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale.
CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CPH-I : Copenhagen index
DPI : déclaration publique d'intérêts
DFG : débit de filtration glomérulaire
EPIC : The European prospective investigation into cancer and nutrition
ER : récepteur à l'estradiol
ESGO : The European society of gynaecological oncology
EVA : échelle visuelle analogique
FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique
FIV : fécondation in vitro
FNCGM : Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale
FranCOGyn : Groupe français de recherche en chirurgie oncologique et gynécologique
GN : grade nutritionnel
GnRH : gonadotropin releasing hormone
GVS : geriatric vulnerability score
HADS : hospital anxiety and depression scale
HAS : Haute Autorité de santé
HE4 : human epididymal protein 4
HR : ratios de risque (hazard ratio)
IADL : Instrument Activities of Daily Living
IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %
ICCR : International Collaboration on Cancer Reporting
ICER : différentiel de coût efficacité (incremental cost-effectiveness ratio)
ICS : infirmières cliniques spécialisées
INCa : Institut national du cancer
IRM : imagerie par résonance magnétique
IOP : insuffisance ovarienne prématurée
IP : intrapéritonéale
IV : intraveineuse
IVSE : voie intraveineuse à la seringue électrique
MP9 : maladie progressive à 9 mois
NP : niveau de preuve
NRI : nutritional risk index
NRS : nutritional risk screening
OMS : Organisation mondiale de la santé
OR : odds-ratio
PARP : poly ADP-ribose polymérase
PCA : analgésie opioïde par pompes autocontrôlées (patient controlled analgesia)
PCEA : analgésie péridurale par pompes autocontrôlées (patient controlled epidural analgesia)
PCI : Index de carcinose péritonéale (Peritoneal Carcinosis Index)
TEP (PET) : tomographie par émission de positons (Positron Emission Tomography)
PR : récepteur à la progestérone
PF : préservation de la fertilité
ROMA : risk of ovarian malignancy algorithm
RPC : recommandations pour la pratique clinique
RR : risque relatif
RRC : réseaux régionaux de cancérologie
SCGP : Société de chirurgie gynécologique et pelvienne
Score CRS : chemotherapy reponse score
SCS : score de complexité de la chirurgie
SEER : surveillance, epidemiology, and end results
SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation
SFCO : Société française de chirurgie oncologique
SFG : Société française de gynécologie
SFMG : Société française de médecine générale
SFMN : Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire
SFNCM : Société francophone de nutrition clinique et métabolisme
SFOG : Société française d'oncologie gynécologique
SFP : Société française de pathologie
SFPO : Société française de pharmacie oncologique
SFR : Société française de radiologie
SG : survie globale
SIFEM : Société d'imagerie de la femme
SOFOG : Société francophone d'oncogériatrie
SoFOM : Société française d'oncologie médicale
SPPB : short physical performance battery
SSR : survie sans récidive
STIC : serous tubal intraepithelial carcinoma
TDM : tomodensitométrie
THM : traitement hormonal de la ménopause
THS : traitement hormonal substitutif
TMRO : tumeurs malignes rares de l'ovaire
VPI : valeur prédictive index
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive

# LISTE DES TABLEAUX


**Tableau 1.** Niveau de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations selon la HAS ..... 19
**Tableau 2.** Niveau de preuve des études diagnostiques, adaptée de la grille du CEBM Oxford ..... 20
**Tableau 3.** Score de risque basé sur les Simple Rules [TIMMERMAN2016] ..... 28
**Tableau 4.** ADNEX MR score system [RUIZ2016] ..... 32
**Tableau 5.** Synthèse de la place dans le diagnostic du CA125 d'après les travaux de Montagnana et coll. [MONTAGNANA2017] ..... 35
**Tableau 6.** Synthèse de la place dans le diagnostic du HE4 sérique d'après les travaux de Montagnana et coll. [MONTAGNANA2017] ..... 37
**Tableau 7.** Comparaison des performances de HE4 et CA125 pour le diagnostic [MONTAGNANA2017] ..... 41
**Tableau 8.** Comparaison de la place dans le diagnostic du CA125, de l'HE4 sérique et du score ROMA d'après les travaux de Montagnana et coll. [MONTAGNANA2017] ..... 43
**Tableau 9.** Niveaux préopératoires de CA125 et prédiction de la cytoréduction optimale dans les cancers de l'ovaire avancé ..... 47
**Tableau 10.** Niveaux préopératoires de CA125/HE4 et prédiction de la cytoréduction optimale dans les cancers de l'ovaire avancé ..... 49
**Tableau 11.** Niveaux préopératoires de CA-125/HE4 après chimiothérapie néoadjuvante et prédiction de la cytoréduction optimale dans les cancers de l'ovaire avancé ..... 52
**Tableau 12.** Évaluation par l'imagerie du bilan d'extension ..... 57
Tableau 13. Évaluation par l'imagerie de la résécabilité ..... 60
**Tableau 14.** Score de Fagotti ..... 65
**Tableau 15.** Score de Fagotti modifié ..... 68
**Tableau 16.** Performances diagnostiques des scores de Fagotti et Fagotti modifié d'après Varnoux et coll. [VARNOUX2013] ..... 68
**Tableau 17.** Index de carcinose péritonéale (PCI) ..... 70
**Tableau 18.** Score d'Eisenkop ..... 71
**Tableau 19.** Le score d'Aletti ..... 71
**Tableau 20.** Outils de prédiction de la survie globale et survie sans récidive ..... 74
**Tableau 21.** Outils de prédiction de chirurgie complète/ réponse à la chimiothérapie ..... 76
**Tableau 22.** Outils de prédiction de la morbidité chirurgicale postopératoire ..... 78
**Tableau 23.** Études de validation externe ..... 79
**Tableau 24.** Critères immunohistochimiques requis pour permettre le diagnostic des différents sous-types histologiques de cancers épithéliaux de l'ovaire [LAURY2011, VANG2006, MOH2016, HUANG2016, FADARE2015, LIM2016, HU2015, LI2015, LIM2015] ..... 107
**Tableau 25.** Stadification chirurgicale des cancers de l'ovaire de stade précoce en fonction de la voie d'abord ..... 138
**Tableau 26.** Revue de la littérature présentant le risque de récidive et les taux de survie après traitement chirurgical conservateur d'un cancer épithélial de l'ovaire ..... 155
**Tableau 27.** Fertilité après traitement conservateur chez des femmes traitées pour tumeur épithéliale de l'ovaire ..... 157
**Tableau 28.** Récapitulatif des survies selon le résidu et le type de chirurgie première ou intervallaire [MAKAR2016, KESSOUS2017] ..... 202
**Tableau 29**. Effets secondaires grade 3 ou 4, significativement différents selon la voie d'abord dans l'étude GOG 172 [ARMSTRONG2006, WALKER2006] ..... 226
**Tableau 30.** Protocoles modifiés sur la base du GOG 172 : population, schéma d'administration de la chimiothérapie, toxicités, compliance ..... 227

**Tableau 31.** Protocoles utilisant le carboplatine IP : population, schéma d'administration de la chimiothérapie, toxicités, compliance ..... 229
**Tableau 32.** Principaux essais de phase III réalisés dans les stades précoces ayant utilisé une chimiothérapie à base de sels de platine ..... 243
**Tableau 33.** Principales études rétrospectives et de sous-groupes réalisées dans les stades précoces ..... 244
**Tableau 34.** Résultats des principaux essais cliniques randomisés de phase III en première thérapeutique chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade IIB-IV. ..... 248
**Tableau 35.** Résultats des principaux essais cliniques randomisés de phase III évaluant la chimiothérapie péri-opératoire. ..... 255
**Tableau 36.** Principaux essais réalisés dans les stades avancés en 1re ligne avec le bevacizumab ..... 264
**Tableau 37.** Impact de l'âge sur le taux de mortalité à 90 J et le taux de survie à 1 an (base SEER, [URBAN2016]) ..... 276
**Tableau 38.** Impact du score de complexité chirurgicale et des catégories de risque définies par Aletti et coll. sur la morbidité post-opératoire [ALETTI2007] ..... 278
**Tableau 39.** Score de complexité chirurgicale, d'après Aletti et coll. [ALETTI2007] ..... 278
**Tableau 40.** Impact de l'âge sur la réalisation d'une chirurgie exclusive ..... 279
**Tableau 41.** Impact d'un âge avancé sur la réalisation des traitements chirurgicaux et médicaux dans les cancers de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif ..... 280
**Tableau 42.** Impact de l'âge avancé sur les modalités des traitements chimiothérapiques dans les cancers de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif ..... 287
**Tableau 43.** Synthèse des principales études évaluant la pertinence diagnostique du HE4 sérique pour identifier une récidive, d'après [CAPRIGLIONE2017] ..... 302
**Tableau 44.** Synthèse des principales études évaluant la pertinence diagnostique de l'échographie abdomino-pelvienne pour identifier une récidive, d'après [GADUCCI2009] ..... 303

## LISTE DES ALGORITHMES

**Algorithme 1**. Cancers de l'ovaire ou de la trompe au stade précoce (FIGO I à IIA) ..... 325
**Algorithme 2**. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO III) ..... 327
**Algorithme 3**. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV) ..... 329
**Algorithme 4**. Surveillance post-thérapeutique des cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs ..... 330

# 1. INTRODUCTION

Le cancer épithélial de l'ovaire, des trompes et du péritoine primitif affecte une femme sur 70 dans les pays industrialisés. Son incidence est d'environ 4 600 nouveaux cas en France en 2015. Il est le 8e cancer le plus fréquent chez la femme et représente la 4e cause de mortalité par cancer chez la femme, avec 3 100 décès par an[1]. Il concerne majoritairement les femmes après la ménopause. Le pronostic du cancer de l'ovaire reste sombre avec une survie globale à 5 ans de 43 %, tous stades confondus et la majorité des décès interviennent dans les deux premières années après le diagnostic. Les trois quarts des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé (stade IIIC et IV de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO)), c'est-à-dire avec une diffusion de la maladie au-delà des ovaires, sur toute la surface du péritoine. Ces patientes au stade IIIC-IV de la maladie ont une survie globale à 5 ans inférieure à 20 %.

La prise en soins des cancers de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif, surtout à un stade avancé, est hétérogène en France, tant sur le plan du traitement chirurgical que sur le plan du traitement chimiothérapique ou de la séquence thérapeutique (chirurgie première *versus* chirurgie d'intervalle). L'effort chirurgical réalisé conditionne à la fois le pronostic oncologique de la patiente par sa capacité à rendre ou non un résidu tumoral nul et les morbi-mortalités périopératoires. Cette modulation du bénéfice de la chirurgie de cytoréduction est corrélée à la structure de prise en charge avec notamment le nombre d'interventions chirurgicales pour stade avancé réalisées. Plus le volume est important (seuil à 20 chirurgies par an sur 2 chirurgiens), plus le taux de chirurgie complète augmente, plus le taux de complications périopératoires diminue[2]. Cependant, malgré la mise en place de seuil de chirurgie oncologique pelvienne (20 procédures oncologiques par an), on observe encore une grande hétérogénéité de la prise en charge chirurgicale des patientes atteintes de cancer de l'ovaire[3]. Par ailleurs, le traitement par chimiothérapie peut être effectué par différentes voies d'abord, soit sur une modalité de chimiothérapie intrapéritonéale, soit sur une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale, avec un bénéfice positif montré pour l'approche intrapéritonéale. Dans les deux cas, l'approche intrapéritonéale a objectivé des bénéfices en termes de survie globale mais est finalement utilisée de manière très inégale, voire parcimonieuse, sur le territoire français. De même, l'utilisation de thérapies ciblées comme le bevacizumab est variable. Il s'agit d'un traitement anti-angiogénique prescrit en entretien sur 15 mois et qui a montré un bénéfice en survie sans récidive, surtout pour les patientes de plus mauvais pronostic (i.e. avec résidu tumoral postchirurgie, patiente non opérée ou encore avec un stade FIGO IV)[4]. Ce médicament peut être utilisé massivement dans certains centres avec une certaine toxicité (20 % de complications de grade III, principalement des complications de type hypertension artérielle) ou simplement réservé aux cas de plus mauvais pronostic dans d'autres centres.

[1] Les cancers en France, éditions 2016, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2017.
[2] Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. Gynecologic Oncology 2010;118(3):262-7.
[3] Querleu D, Meurette J, Daraï E, Morice P, Planchamp F. Surgical management of ovarian cancer: Trends in clinical practice. Bull Cancer. 2016 ;103(11):935-940.
[4] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015;16(8):928-36.

Malgré l'établissement de ces critères de qualité structuraux, de critères de processus et de critères de résultats, la situation n'a pas évolué en France. Le but de ces recommandations pour la pratique clinique (RPC) est de permettre une prise en soins optimale des patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif. L'objectif ultime est l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patientes.

Il est rappelé que tout cas de cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif doit bénéficier d'une discussion préalable en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Doivent également être discutés en RCP toute évolution majeure de traitement et tout traitement d'une rechute.

# 2. MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

## 2.1 Objectifs et cibles

### 2.1.1 Objectifs

Ces recommandations de pratique clinique « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » ont été élaborées par le Groupe FranCOGyn (Groupe français de recherche en chirurgie oncologique et gynécologique), sous l'égide du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), en partenariat avec la SFOG (Société française d'oncologie gynécologique) et ARCAGY-GINECO. Ce projet a bénéficié du suivi et du soutien logistique de l'Institut national du cancer (INCa) afin d'obtenir son label.

### 2.1.2 Cibles

- *Professionnels de santé concernés par ces RPC*

Ces recommandations sont destinées aux professionnels de santé impliqués dans le diagnostic, le traitement initial et le suivi des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire : chirurgiens, gynécologues médicaux, gynécologues-obstétriciens, oncologues médicaux, anatomopathologistes, médecins généralistes, radiologues, anesthésistes réanimateurs, biologistes moléculaires (plateforme oncogénomique), oncogénéticiens, oncogériatres, nutritionnistes et onco-nutritionnistes, médecins de médecine nucléaire, infirmiers, pharmaciens hospitaliers ou officinaux.

- *Patients concernés par ces RPC*

Ces recommandations concernent les cancers épithéliaux de l'ovaire de tous types, de tous stades et atteignant des patientes adultes à tous les âges (avec deux focus, l'un pour les personnes jeunes concernant la préservation de la fertilité et l'autre pour les patientes âgées). Les tumeurs frontières (borderline) de l'ovaire, les cancers de l'ovaire non épithéliaux ou encore la récidive du cancer de l'ovaire n'entrent pas dans le champ de ce projet et en sont donc exclus.

## 2.2 Matériel et méthode

La Haute Autorité de santé (HAS) a défini un certain nombre de principes méthodologiques utilisés pour élaborer ces RPC [1,2]. La méthodologie appliquée répond aux critères de qualité recensés dans la grille d'évaluation de la qualité des RPC (dérivée de la grille AGREE II) [3].

Le promoteur de cette RPC est le groupe FRANCOGYN sous l'égide du CNGOF en partenariat avec la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG) et ARCAGY-GINECO. Le 31 mars 2017, une réunion entre les coordonnateurs du projet à l'INCa a permis de structurer les questions cliniques en chapitres thématiques et de proposer des experts pressentis pour la rédaction des chapitres. Un calendrier prévisionnel des grandes étapes du projet a également été défini. Quarante et une questions ont été définies et regroupées en dix chapitres :

- Chapitre 1. Outils et modèles prédictifs d'aide à la décision
- Chapitre 2. Biopathologie
- Chapitre 3. Modalités de la chirurgie des cancers de l'ovaire au stade précoce (stade I à IIA)
- Chapitre 4. Modalités et stratégies de préservation de la fertilité pour une femme jeune en cas de cancer de l'ovaire stade I
- Chapitre 5. Soins périopératoires dans le cancer de l'ovaire
- Chapitre 6. Modalités de la chirurgie des cancers de l'ovaire au stade avancé (stade IIB à IV)
- Chapitre 7. Les voies d'abord de la chimiothérapie
- Chapitre 8. Les traitements systémiques
- Chapitre 9. Les personnes âgées
- Chapitre 10. Suivi post-thérapeutique et place du traitement hormonal de la ménopause (THM)

Les critères de sélection des preuves étaient clairement décrits. Seules les méta-analyses, les essais randomisés, les études comparatives et les grandes cohortes ont été retenus pour les recommandations de Grade A ou B.

## 2.3 Sélection bibliographique

Ce travail s'appuie sur une revue exhaustive de la littérature de 2005 à 2018. Les équations de recherche ont été définies par les experts avec l'appui logistique du département Bonnes pratiques de l'INCa. Les bases de données consultées étaient : *PubMed, Medline, Cochrane library, Cochrane database of systematic reviews, EMBASE*. Les équations de recherche utilisées sont présentées dans chaque chapitre.

Les membres du groupe de travail ont synthétisé la littérature pour chacune des questions abordées.

## 2.4 Niveau de preuve scientifique (NP) et grade de recommandations (Tableau 1)

**Tableau 1 : Niveau de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations selon la HAS**

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques) | Grade des recommandations |
|---|---|
| **Niveau 1**<br>▪ Essais comparatifs randomisés de forte puissance.<br>▪ Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés.<br>▪ Analyse de décision basée sur des études bien menées. | **A**<br>**Preuve scientifique établie** |
| **Niveau 2**<br>▪ Essais comparatifs randomisés de faible puissance.<br>▪ Études comparatives non randomisées bien menées.<br>▪ Études de cohorte. | **B**<br>**Présomption scientifique** |
| **Niveau 3**<br>▪ Études cas-témoins<br>**Niveau 4**<br>▪ Études comparatives comportant des biais importants<br>▪ Études rétrospectives<br>▪ Séries de cas | **C**<br>**Faible niveau de preuve** |

Chaque article sélectionné par les experts a été analysé selon les principes de lecture critique. Les conclusions des articles ont été libellées de façon synthétique et un niveau de preuve a été affecté selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1). La méthodologie de la HAS ne prévoit pas de niveau de preuve pour les études épidémiologiques et diagnostiques. Des grilles traduites et adaptées du Center for Evidence Based Medicine (CEBM) d'Oxford ont été utilisées (http:\www.cebm.net) dans ce cas.

**Tableau 2 : Niveau de preuve des études diagnostiques, adaptée de la grille du CEBM Oxford[5]**

| | |
|---|---|
| ▪ Méta-analyse d'études de cohortes de validation<br>▪ Études de cohortes de validation avec de bons standards de référence | **Niveau de preuve 1** |
| ▪ Méta-analyse d'études de cohortes exploratoires<br>▪ Études de cohortes exploratoires avec de bons standards de référence | **Niveau de preuve 2** |
| ▪ Étude de sujets non consécutifs ou sans application homogène du/des standards de référence | **Niveau de preuve 3** |
| ▪ Étude cas-témoins avec mauvais ou sans standard de référence indépendant | **Niveau de preuve 4** |

Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1).

Dans un certain nombre de cas, le groupe de travail et les coordonnateurs scientifiques du projet ont jugé utile de préciser les limites des données disponibles en signalant clairement l'incertitude dans la RPC.

**Concernant le médicament**

Il est à noter que les AMM de certaines molécules anciennes (notamment paclitaxel, carboplatine), aujourd'hui génériquées, n'ont jamais été revues malgré l'évolution de certaines connaissances et pratiques. Ainsi, certaines conduites à tenir retenues par le groupe d'experts pour ces médicaments sont basées sur les résultats des essais ayant été conduits après l'octroi des AMM et sur les pratiques cliniques qui en ont découlé.

Les effets indésirables des traitements médicamenteux sont pour la plupart mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit de l'AMM des molécules correspondantes. Certains effets indésirables apparus après la mise sur le marché et non encore mentionnés dans l'AMM sont signalés sur le site de l'ANSM.
En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le cancérologue dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin cancérologue et peuvent conduire à une nouvelle réunion de concertation pluridisciplinaire pour une nouvelle proposition thérapeutique si pertinente.

[5] www.cebm.net.

Les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable suspect en ligne *via* le portail dédié **http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr**, informations également disponibles sur le site de l'ANSM.

## 2.5 Relecture externe

Les propositions de recommandations et l'argumentaire complet ont été envoyés à 184 relecteurs entre le 12 juillet et le 31 août 2018. Les relecteurs ont été identifiés par : le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), FRANCOGYN, la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG), ARCAGY GINECO, la Société française de pathologie (SFP), la Société française de radiologie (SFR), la Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (SFMN), la Société francophone d'oncogériatrie (SOFOG), la Société francophone de nutrition clinique et métabolique (SFNCM), le Collège de médecine générale (CMG), la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), l'Association française des infirmiers en cancérologie (AFIC), la Société française de pharmacie oncologique (SFPO), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française d'oncologie médicale (SoFOM), la Fédération française des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), l'association de patientes IMAGYN et les réseaux régionaux de cancérologie (RRC).

Ces relecteurs ont été sollicités par mail et leurs retours se sont faits par format électronique. L'évaluation a été réalisée à l'aide d'un questionnaire rempli en ligne (SPHINX) préparé par l'INCa ou en commentaires sur le support électronique des chapitres de recommandations.

En septembre 2018, après analyse et discussion des commentaires du groupe de lecture, les recommandations initiales seront éventuellement modifiées par le groupe de travail.

En cas de recommandation fondée sur un niveau de preuve élevé (grade A ou B), le groupe de travail a pris en compte les commentaires pertinents pour améliorer la forme, et a éventuellement apporté des modifications sur le fond, s'il y avait lieu, en fonction des données supplémentaires fournies (article ou données de pratique) avec parfois une modification du grade de la recommandation si nécessaire. Pour les recommandations fondées sur un faible niveau de preuve (grade C), lorsque le groupe de relecture confirmait nettement le caractère approprié de la recommandation, la recommandation était conservée et les commentaires pertinents étaient pris en compte pour améliorer la forme. Lorsque le groupe de relecture était plus largement indécis ou en désaccord avec la recommandation initiale, le groupe de travail a discuté de la pertinence des commentaires et modifié s'il y avait lieu la recommandation. Quand les débats en réunion ont fait apparaître des divergences de points de vue, un vote en séance du groupe de travail a confirmé l'abandon ou la formulation finale de la recommandation modifiée.

## 2.6 Actualisation des recommandations

Une veille scientifique sera effectuée par le groupe de travail tous les ans. Une actualisation des recommandations se fera tous les 3 ans après la parution des recommandations. En cas de publications majeures ou de données impliquant la modification d'une ou plusieurs recommandations, une actualisation plus précoce sera proposée.

## 2.7 Modalités de diffusion

La clarté et la présentation ont été soignées. Les recommandations seront facilement identifiables sous la forme d'un résumé (synthèse) rappelant prioritairement les recommandations de grade élevé. Cette synthèse sera diffusée sous forme papier dans les différents congrès nationaux des sociétés savantes impliquées (CNGOF, SFOG…). Ces recommandations ont été présentées aux journées du CNGOF de décembre 2018.

Sur les sites internet de l'INCa et du CNGOF, les recommandations, textes longs et textes courts ainsi que la synthèse reprenant les conduites à tenir et des algorithmes décisionnels, sont mises à disposition en ligne, en accès libre.

## 2.8 Gestion des liens d'intérêts des experts

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- i/ la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- ii/ la charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- iii/ le code de déontologie de l'INCa ;
- iv/ le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'INCa[6].

Les experts du groupe de travail participent *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

L'Institut s'assure, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts proposés par le promoteur disposent de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, et les informations les concernant disponibles dans la base « Transparence santé »[7].

L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. La commission des expertises a rendu un avis motivé au Président de l'INCa qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE[8].

## 2.9 Accompagnement de l'INCa

Le projet a été suivi par le département Bonnes Pratiques de l'Institut national du cancer. L'équipe de l'Institut a assuré et veillé au respect de la prévention et gestion des conflits d'intérêts et accompagné le promoteur dans le déroulement du projet et assisté à toutes les réunions du groupe de travail.

---

[6] http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise
[7] https://www.transparence.sante.gouv.fr
[8] Avant le 1er mars : DPI disponibles sur le site de l'INCa http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Declarations-publiques-d-interets-DPI et à partir du 1er mars sur le site DPI-SANTE https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home

L'Institut a apporté un soutien méthodologique et logistique à différentes étapes, notamment : aide logistique ou conseils pour la recherche bibliographique ; accompagnement dans la gestion de projet (respect du calendrier notamment) ; mise à disposition d'outils (création du site Sharepoint dédié au projet, grilles d'analyse méthodologique, modèle d'argumentaires) ; aide sur la conception graphique, les illustrations et la réalisation de la maquette du document final.

Des points réguliers ont été organisés entre le promoteur et les correspondants de l'Institut afin de s'assurer du respect du cahier des charges, de la note de cadrage et de la méthodologie d'élaboration.

## 2.10 Références

[1] Rédaction de l'argumentaire scientifique - Élaboration de recommandations de bonne pratique et des recommandations - Fiche méthodologique de la HAS - décembre 2010.

[2] Méthode Recommandations pour la pratique clinique - Élaboration de recommandations de bonne pratique - Fiche méthodologique de la HAS - décembre 2010.

[3] Grille d'évaluation de la qualité des recommandations de bonne pratique (dérivée de la grille AGREE II). Fiche Méthodologique de la HAS - juin 2011.

# 3. CHAPITRE 1 : OUTILS ET MODÈLES PRÉDICTIFS D'AIDE À LA DÉCISION

## 3.1 Questions traitées dans ce chapitre

Question 1 : Quelle est la valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, doppler, échographie de contraste, scanner, IRM, et TEP) pour le diagnostic d'un cancer de l'ovaire ?

Question 2 : Quelle est la valeur ou l'intérêt des marqueurs tumoraux (CA125, ACE, CA19.9, HE4, nouveaux biomarqueurs) pour définir : le diagnostic/la charge tumorale/la résécabilité/la réponse thérapeutique après chimiothérapie (3, 4, 6 cycles) /la stratégie thérapeutique le risque de récidive/ la probabilité de survie ?

Question 3 : Quelle est la valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, échographie de contraste, doppler, scanner, IRM, TEP), pour mesurer l'extension du cancer de l'ovaire (charge tumorale) et évaluer la résécabilité chirurgicale ?

Question 4 : Quelle est la place des scores descriptifs chirurgicaux (laparoscopiques/laparotomiques) dans le bilan préthérapeutique pour évaluer la résécabilité ?

Question 5 : Quelle est la valeur ou l'intérêt des scores, modèles, outils, et algorithmes pour définir : le diagnostic/la charge tumorale /la résécabilité/la réponse thérapeutique après chimiothérapie (3, 4, 6 cycles) /la stratégie thérapeutique/le risque de récidive/la probabilité de survie, les risques de complications après traitement ? - Déclinaison de la question selon les outils préopératoires et postopératoires

Question 6 : Quelle est la valeur diagnostique de l'échographie, du scanner, de l'IRM, de la TEP, pour évaluer la réponse thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante ?

## 3.2 Sélection bibliographique

### 3.2.1 Questions 2, 4 et 5

- *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation des bases de données suivantes sur la période 1990-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe :

- Medline : PubMed (Internet portal of the National Librairie of Medicine) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed ;
- The Cochrane library: Cochrane-database 'Cochrane Reviews' and 'Clinical Trials' http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOMEDARE ;
- Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services, 540 Gaither Road, Rockville, MD 20850 (www.ahrq.gov).

La recherche bibliographique a été réalisée indépendamment par deux auteurs.

- *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 1 000 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 400 ont été analysées. Trois cent sept références ont par la suite été exclues sur la base de la lecture du texte intégral. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 85 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 3.2.2 Question 1

- *Équation de recherche et critères de sélection des études*

Le terme « masse » a été employé pour l'appellation de lésion ovarienne quelle que soit sa nature (tumorale, kystique...).

La recherche a été réalisée sur les 10 dernières années en utilisant les termes « MeSH » sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® avec l'équation suivante :

(Ovarian masses OR Ovarian neoplasms OR Adnexal masses OR Ovarian cancer) AND (Imaging OR magnetic resonance imaging OR ultrasonography OR Computed CT OR PET CT) AND (Diagnosis OR characterization OR differentiation Neoplasms)

La recherche dans ces bases de données a été complétée par la revue des références contenues dans les méta-analyses, revues systématiques et articles originaux inclus. Seuls les articles publiés en langue anglaise ont été pris en compte.

- *Critères de sélection des études*

Population : femme adulte (> 18 ans), n ≥ 60

Pathologie concernée : masse ovarienne

Intervention : échographie pelvienne, imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne, tomodensitométrie (TDM), tomographie par émission de positons (TEP), score diagnostique

Types d'études retenues : essais cliniques, méta-analyses, revues de la littérature, études prospectives ou rétrospectives

Critères de jugement retenus : sensibilité, spécificité, VPP, VPN

- *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 8 932 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 6 103 ont été exclues par les filtres spécifiant le type d'étude, la période de recherche, la langue des publications et la restriction à des études portant sur des populations humaines, féminines.

Parmi les 2 829 abstracts restants, 2 408 ont été exclus car ils portaient sur du staging, des troubles fonctionnels, ne portaient pas sur des masses ovariennes ou car il s'agissait de séries de cas.

Parmi les 421 références lues en texte intégral, 386 ont été exclues car portant sur de trop faibles effectifs (n < 60), correspondaient à des revues de la littérature ou portaient sur des corrélations radiopathologiques.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 35 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

### 3.2.3 Questions 3 et 6

- *Équation de recherche*

La recherche a été effectuée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, de janvier 2000 à janvier 2018 inclus, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items suivants : ((("ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ("ovarian"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "ovarian neoplasms"[All Fields] OR ("ovarian"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "ovarian cancer"[All Fields]) AND ("Bildgebung"[Journal] OR "imaging"[All Fields])) AND (staging[All Fields] OR resectability[All Fields] OR (("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND response[All Fields]))) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) AND ("english" [Language] OR "french"[Language]) AND "humans"[MeSH Terms].

- *Critères de sélection des études*

Les articles exclus sont ceux portant sur les études de mécanismes moléculaires, les études de techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres, les rapports de cas, les récidives, la CHIP, chimiothérapies adjuvantes ou 2e ligne de cancer de l'ovaire, les autres cancers, les techniques ou traceurs au stade préclinique ou étude clinique pilote et les études pédiatriques. Une première exclusion s'est faite sur la base des critères ci-dessus à la lecture du titre. Dans le doute, si le titre n'était pas suffisamment explicite, le résumé a été lu. Une deuxième sélection a été réalisée sur la base des mêmes critères après lecture des résumés, en privilégiant les études prospectives et longitudinales et les cohortes les plus importantes.

- *Résultat de la sélection bibliographique*

Au 1er février 2018 et à partir de 976 références, 135 références répondaient aux critères à la lecture des titres (dont 46 synthèses méthodiques).

Parmi ces références, 78 ont été exclues sur la base des raisons des critères décrits ci-dessus à la lecture des abstracts. 57 articles originaux ont été lus en intégralité : 1 NP1, 20 NP2 (prospectifs, N≥30), 36 NP3 (rétrospectifs et/ou N<30 et/ou pas de standard de référence pour toutes les patientes et/ou méthodologie non/insuffisamment décrite).

Parmi ces 57 références, les 36 références de niveau de preuve 3 ont été exclues. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 21 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

## 3.3 Question 1 : Quelle est la valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, doppler, échographie de contraste, scanner, IRM, et TEP) pour le diagnostic d'un cancer de l'ovaire ?

### 3.3.1 Quelle est la valeur diagnostique de l'échographie pelvienne pour caractériser une masse annexielle ? Faut-il utiliser un score diagnostique ?

- *Synthèse des données de la littérature*

La description des références citées dans cette question est disponible en Annexe, paragraphe17.1.1.

Selon les recommandations du CNGOF en 2013, l'échographie transvaginale est la technique de première intention pour l'exploration d'une masse annexielle avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 80 % (NP2) [BRUN2014]. De nombreuses études ont démontré que la performance de l'échographie est fonction du niveau d'expertise de l'échographiste (NP1) [BRUN2014].

La méta-analyse de Meys et coll., publiée en 2016, portant sur 47 articles et incluant 19 674 tumeurs annexielles a comparé l'analyse subjective d'un expert et d'un non expert et les principaux modèles validés dans la littérature : Simple Rules (NP1) [NUNES2014], LR2 (NP2) [NUNES2012] et RMI (NP4) [ABDULRAHMAN2014, CAMPOS2016]. Meys et coll. ont démontré que l'analyse subjective par un expert était la meilleure technique avec une sensibilité de 0,93 (IC 95 % = 0,92-0,95) et une spécificité de 0,89 (IC 95 % = 0,86-0,92) comparativement aux Simple Rules (sensibilité = 0,93 ; IC 95 % = 0,91-0,95 et spécificité = 0,80 ; IC 95 % = 0,77-0,82), au LR2 (sensibilité = 0,93 ; IC 95 % = 0,89-0,95 et spécificité = 0,84 ; IC 95 % = 0,78-0,89) ou au RMI (sensibilité = 0,75 ; IC 95 % = 0,72-0,79 et spécificité = 0,92 ; IC 95 % = 0,88-0,94) (NP1) [MEYS2016].

Concernant le score ROMA ou le simple dosage de l'hormone HE4, les résultats sont discordants. Une première étude prospective sur 461 patientes a démontré que l'ajout du score ROMA à l'analyse subjective permet d'augmenter significativement la sensibilité à hauteur de 11,8 % pour atteindre une sensibilité de 89,7 % mais au prix d'une baisse de spécificité de 84,3 % à 67,5 % (NP3) [MOORE2014]. Une seconde étude prospective multicentrique de 360 patientes a démontré une absence de supériorité du score ROMA à l'analyse subjective voire une détérioration de la performance diagnostique (NP3) [KAIJSER2014], tout comme une autre étude rétrospective ayant inclus 253 patientes (NP4) [MOSZYNSKI2013]. Dans une troisième étude portant sur 160 patientes, le score ROMA a montré son intérêt pour diminuer le nombre de sous-estimations de tumeurs borderline à l'examen extemporané (NP3) [GIZZO2014].

Ainsi les Simples Rules (voir Annexe, paragraphe 17.1.2) sont le score le plus largement évalué (17 centres ayant validé ce score en externe) et le seul score qui a permis d'atteindre, dans les mains d'un non expert, les performances d'un échographiste expert (NP1) [KAIJSER2014A]. En effet, la stratégie combinant les Simple Rules avec une impression subjective était la seule qui permettait d'arriver pour un non expert à une performance équivalente à celle d'un expert avec une sensibilité de 0,91 (IC 95 % = 0,89-0,93) et une spécificité de 0,91 (IC 95 % = 0,87-0,94) (NP1) [MEYS2016]. Enfin les performances des Simple Rules étaient supérieures dans les centres où la prévalence de malignité était plus importante (NP3) [RUIZDEGAUNA2015]. Dans une étude récente de 2016 portant sur 4 848

patientes, Timmerman et coll. ont combiné les critères utilisés dans les Simples Rules pour stratifier en 5 niveaux de risque les lésions annexielles (NP2) [TIMMERMAN2016] (Tableau 3) :

**Tableau 3 : Score de risque basé sur les Simple Rules [TIMMERMAN2016]**

| | Risque de malignité observé | Risque individuel estimé | Classification |
|---|---|---|---|
| Pas de critère malin et >2 critères bénins | 0,6 % | <0,01 et 0,29 % | Très faible risque |
| Pas de critère malin et 2 critères bénins<br>Pas de critère malin et atténuation du faisceau ultrasonore (B1) | 1,3 % | 0,19 et 2,7 %<br>1,2 et 3,1 % | Faible risque |
| Pas de critère malin et 1 critère bénin (sauf B1) | 8,3 % | 2,4 et 15,2 % | Risque intermédiaire |
| Aucun critère malin ou bénin<br>Même nombre de critères malin et bénin<br>Au moins 1 critère malin et plus de 1 critère bénin | 41,1 % | 27,5 et 48,7 %<br>5,6 et 78,1 %<br>1,3 et 28,4 % | Risque élevé |
| Plus de critères malins que de critère bénin | 87,5 % | 42,0 et >99,9% | Très haut risque |

❖ *Conclusions de la littérature*

L'échographie transvaginale pour l'exploration d'une masse annexielle a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 80 % (NP2). De nombreuses études ont démontré que la performance de l'échographie est fonction du niveau d'expertise de l'échographiste mais l'utilisation des règles simples (« simple rules ») permet au non expert de rejoindre les performances de l'expert (NP1).

❖ *Recommandations*

Une échographie par voie endovaginale et sus-pubienne est recommandée pour l'analyse d'une masse ovarienne (Grade A).

En cas d'échographie réalisée par un échographiste expérimenté, l'analyse subjective est la technique recommandée (Grade A).

En cas d'échographie par un échographiste non expert, l'utilisation des règles simples (« Simple Rules ») est recommandée (Grade A) et doit être au mieux combinée à l'analyse subjective pour rejoindre les performances d'un échographiste expert (Grade A).

### 3.3.2 Devant une lésion indéterminée en échographie, quel examen doit-on pratiquer pour procurer la meilleure information diagnostique ?

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Les Simple Rules ne sont applicables que dans 79 à 89 % des masses annexielles (NP2) [TIMMERMAN2010, SAYASNEH2013]. Il est donc nécessaire d'utiliser un examen de seconde intention dans 11 à 21 % des cas. Ceci rejoint les chiffres publiés dans les méta-analyses de Kinkel et coll. publiées en 2000 et 2005 et repris dans les recommandations du CNGOF de 2013 [THOMASSINNAGGARA2013] décrivant que 20 à 25 % de masses annexielles restent indéterminées (NP1) [HRICAK2000, KINKEL2005].

Une étude préliminaire publiée en 2008 avait démontré que l'IRM était supérieure à la TDM pour la caractérisation des masses pelviennes. Sur une population de 67 patientes, la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de l'IRM étaient de 95,2 %, 98,4 % et 97,6 %, contre 90,5 %, 93,7 % et 92,9 %, respectivement pour la TDM (NP4) [TSILI2008].

Une méta-analyse récente regroupant 6 études (<2008) a confirmé ces résultats. Incluant 467 patientes porteuses de 160 cancers parmi 556 lésions identifiées (prévalence de malignité 34,26 %), cette étude a démontré que l'IRM pelvienne était l'examen de choix pour la caractérisation des lésions indéterminées en échographie. Notamment l'IRM pelvienne, grâce à son excellente spécificité, permettait de reclasser comme lésions bénignes de nombreuses lésions jugées indéterminées à l'échographie (> 0,8) (NP1) [ANTHOULAKIS2014]. De plus, la TDM est une technique irradiante qui ne doit être proposée qu'en troisième intention après l'IRM pelvienne en raison d'une VPP faible autour de 60 % (NP2) [JUNG2014].

Certains auteurs ont évalué la performance de la TEP pour la caractérisation des masses annexielles. Une étude prospective portant sur 160 patientes a suggéré qu'en utilisant un seuil de SUVmax à 2,9, la présence d'une tumeur maligne pouvait être prédite avec une sensibilité de 80,6 %, une spécificité de 94,5 %, une VPP de 91,5 % et une VPN de 87,1 % (NP3) [TANIZAKI2014]. Cependant, le biais majeur de cette étude était que la prévalence de cancer était très haute (> 50 %, 81/160) puisque seules les patientes avec masses suspectes étaient référées en TEP et non pas les patientes porteuses de masses indéterminées. Le principal écueil que pose la TEP est le nombre de faux positifs important au sein des kystes bénins tels que les kystes fonctionnels, les endométriomes, et l'infection pelvienne (NP3) [KHIEWVAN2017].

Plus récemment, une étude portant sur 161 patientes a comparé l'IRM de diffusion corps entier à la TDM et a démontré la meilleure performance diagnostique de l'IRM (93 *versus* 82 %, $p < 0,001$) non seulement pour confirmer la nature maligne de la tumeur mais également pour correctement distinguer les cancers d'origine ovarienne des cancers d'origine non ovarienne dans 81 % des cas (26/32) et ce contrairement à la TDM (seulement 31 % des cas (10/32)). Avec 122 vrais positifs, 8 faux positifs, 4 faux négatifs et 27 vrais négatifs, l'IRM de diffusion corps entier avait une sensibilité de 97 %, une spécificité de 77 %, une valeur prédictive positive de 94 %, une valeur prédictive négative de 87 % et une précision diagnostique de 93 %. Avec 110 vrais positifs, 14 faux positifs, 16 faux négatifs et 21 vrais négatifs, la TDM avait une sensibilité de 87 %, une spécificité de 60 %, une valeur prédictive positive de 89 %, une valeur prédictive négative de 57 % et une précision diagnostique de 82 % (NP4) [MICHIELSEN2017].

En effet, l'IRM pelvienne présentait une excellente performance diagnostique pour caractériser les masses pelviennes, quelle que soit leur origine, avec une sensibilité et une spécificité de 100 % et 97,5 % pour les masses d'origine utérine, de 97,3 % et 96 % pour les masses ovariennes et de 66,6 % et 100 % pour les masses extra-utérines et extra-ovariennes (NP4) [ANWAR2014]. De plus, l'IRM pelvienne permettait de mieux déterminer l'origine des masses annexielles. Ainsi, en IRM, les tumeurs primitives tubaires apparaissaient comme des tumeurs de petite taille solide, de forme en saucisse, de signal homogène, avec un rehaussement faible à modéré et associé à un hydrosalpinx (NP4) [MA2015].

- *Conclusions de la littérature*

L'IRM pelvienne, grâce à son excellente spécificité, permet de reclasser comme lésions bénignes de nombreuses lésions jugées indéterminées à l'échographie (NP1).

En cas de doute diagnostique quant à l'origine d'une masse pelvienne, l'IRM pelvienne permet d'aider au diagnostic (NP4).

- *Recommandations*

En cas de lésions ovariennes indéterminées en échographie endovaginale et sus-pubienne, il est recommandé de réaliser une IRM pelvienne (Grade A).

### 3.3.3 Comment doit-on réaliser et interpréter une IRM pelvienne pour le diagnostic d'un cancer de l'ovaire ?

- *Protocole de réalisation de l'IRM pelvienne*

**Synthèse des données de la littérature**

Le protocole d'acquisition est habituellement réalisé avec des aimants de 1,5 T et 3 T en utilisant des séquences sans contraste en pondération T2 et T1 sans et avec suppression de graisse et injection de gadolinium éventuelle (NP2) [SPENCER2010].

Le rôle complémentaire des séquences dynamiques après injection a été démontré comme un outil améliorant la spécificité de l'IRM dans la caractérisation des masses annexielles complexes permettant d'atteindre une précision diagnostique supérieure à 95 % (NP3) [THOMASSINNAGGARA2011]. Plusieurs études récentes ont confirmé l'intérêt de l'IRM dynamique injectée pour la caractérisation des masses annexielles (NP3) [THOMASSINNAGGARA2008]. Sur une population de 102 patientes consécutives, il a été confirmé que les courbes de prise de contraste de la portion tissulaire décrite par rapport au myomètre (type 1 : courbe progressivement croissante sans plateau, courbe de type 2 : rehaussement modéré présentant un plateau et non précédée par rapport au myomètre, courbe de type 3 : courbe prédécalée par rapport au myomètre adjacent) permettaient de différencier non seulement les tumeurs bénignes des tumeurs malignes avec une sensibilité, une spécificité et une précision diagnostique de 94 %, 80 % et 92 % mais également de distinguer au sein des tumeurs malignes les tumeurs borderline des tumeurs invasives avec une sensibilité de 88 %, une spécificité de 80 % et une précision diagnostique de 84 % (NP3) [LI2017]. D'autres paramètres ont été évalués dans la littérature comme la pente maximale, le temps de demi-ascension ou l'amplitude de rehaussement ; tous étaient significativement supérieurs dans les tumeurs malignes par rapport aux tumeurs bénignes et borderline ($p < 0,01$) (NP3) [MANSOUR2015]. La limite de ces paramètres est leur reproductibilité entre les patientes et selon les conditions d'acquisition. Un moyen pour améliorer la reproductibilité est d'utiliser un référentiel interne qui peut être soit le myomètre adjacent [THOMASSINNAGGARA2008] soit le psoas (NP4) [TANG2014]. Ainsi dans une étude rétrospective portant sur 126 patientes, les paramètres semi-quantitatifs relatifs permettaient d'être très spécifique de bénignité en cas d'intensités maximales de rehaussement inférieures à celles du psoas (spécificité = 100 %) et très spécifique de malignité en cas de valeurs de « wash in rate » supérieures à celles du myomètre (spécificité = 97 %) (NP4) [TANG2014].

Concernant les séquences de diffusion, leur apport est controversé pour optimiser la caractérisation des masses annexielles. Une méta-analyse récente portant sur 1 646 patientes a démontré que le calcul de l'ADC (Apparent Diffusion Coeffficient) ne permettait pas de caractériser la portion tissulaire d'une masse annexielle, notamment parce que des valeurs basses d'ADC sont observées pour les endométriomes et les tératomes matures kystiques [KIM2016] (NP2). Les séquences de diffusion s'avéraient cependant utiles pour la caractérisation des masses bénignes en utilisant des

critères de signal. Ainsi une tumeur présentant une portion tissulaire en hyposignal T2 et hyposignal DW était toujours bénigne [THOMASSINNAGGARA2009] (NP4). Il a été montré que les séquences de perfusion et de diffusion augmentaient la précision diagnostique de lecture du radiologue de 15 et 25 % respectivement avec un apport significatif notamment pour reclasser comme bénignes des tumeurs qui auraient été diagnostiquées comme malignes sur les critères IRM classiques (NP4) [THOMASSINNAGGARA2011].

**Conclusions de la littérature**

Les séquences T2, T1, T1 avec saturation de la graisse, dynamiques injectées, diffusion et après injection de gadolinium en IRM améliorent la sensibilité et la spécificité diagnostiques des masses annexielles (NP2).

**Recommandations**

Dans l'analyse d'une masse annexielle, si une IRM est réalisée, le protocole d'IRM avec des séquences T2, T1, T1 avec saturation de la graisse, dynamiques injectées, diffusion et après injection de gadolinium est recommandé (Grade B).

- *Compte rendu d'IRM pelvienne*

**Synthèse des données de la littérature**

Une étude rétrospective monocentrique a construit le premier score diagnostique en IRM pour les masses annexielles combinant certains critères morphologiques et fonctionnels dans un modèle multivarié. Cette étude portant sur 496 tumeurs démontrait une précision diagnostique de 96 % sur la population avec laquelle le modèle a été construit et sur la partie de la population sur laquelle le modèle a été validé (NP2) [THOMASSINNAGGARA2013A]. Deux études, l'une rétrospective et l'autre prospective (l'une française, la seconde brésilienne), ont confirmé les performances de ce score appelé ADNEX MR score (Tableau 4). Ainsi dans l'étude de validation française portant sur 148 patientes (prévalence de malignité = 16,2 % (24/148)), un score 1 avait une VPP = 0 % (IC 95 % = 0-8), un score 2 une VPP de 1,7 % (IC 95 % = 0,04-8,9), un score 3 une VPP de 7,7 % (IC 95 % = 0,2-36), un score 4 une VPP de 57,1 % (IC 95 % = 34,2-78,8) et un score 5 une VPP de 100 % (IC 95 % = 69,2-100) (NP3) [RUIZ2016]. Avec un score supérieur ou égal à 4, la sensibilité était de 91,7 % (IC 95 % = 73-99) et la spécificité de 92,7 % (IC 95 % = 86,7-96,6) pour faire prédire une tumeur maligne invasive ou borderline. L'aire sous la courbe était de 0,92 (IC 95 % = 0,86-0,98) (NP4) [RUIZ2016]. Dans l'étude de validation prospective brésilienne sur 200 patientes porteuses de 237 masses dont 79 étaient malignes (prévalence de malignité = 33,3 %), l'ADNEX MR scoring system démontrait une sensibilité de 94,9 % (IC 95 % = 87,5-98,6), une spécificité de 97,5 % (IC 95 % = 93,6-99,3) pour prédire la malignité soit des valeurs similaires au score original avec un haut niveau de reproductibilité quelle que soit l'expérience du lecteur (κ = 0,91) (NP3) [PEREIRA2018]. Une étude européenne multicentrique de validation de ce score (EURAD study) est en cours.

**Tableau 4 : ADNEX MR score system [RUIZ2016]**

| | Risque de malignité* | Classification |
|---|---|---|
| Disparition de la lésion en IRM | 0 % | Très faible risque |
| Kyste uniloculaire ou trompe avec hyperT2 (type 5) sans portion tissulaire<br>Kyste uniloculaire endométriosique, sans rehaussement interne<br>Lésion graisseuse, sans portion tissulaire<br>Absence de rehaussement pariétal<br>Portion tissulaire en hypoT2W et hypo DW signal | 0-1,7 % | Faible risque |
| Kyste uniloculaire avec hyperT1 (type 3-4) (non graisseux ou endométriosique)<br>Kyste multiloculaire, sans portion tissulaire<br>Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 1 | 5,1-7,7 % | Risque intermédiaire |
| Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 2 | 26,6-57,1 % | Risque élevé |
| Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 3<br>Implants péritonéaux | 68,3-100 % | Très haut risque |

*** Pourcentage observé dans les deux études de validation externe [RUIZ2016, PEREIRA2018].**

Dans un centre tertiaire intégrant des radiologues experts, l'IRM pelvienne permettait également de prédire un diagnostic anatomopathologique avec une sensibilité de 95,0 % et une spécificité de 94,1 %. En effet, le degré de concordance entre l'IRM et l'anatomopathologie était de 0,846 (IC 95 % = 0,716-0,976), indiquant un degré important de concordance (NP4) [HAGGERTY2014]. Les critères d'IRM permettaient non seulement de prédire la nature bénigne ou maligne mais aussi son diagnostic histologique spécifique tout particulièrement pour prédire les sous-types histologiques bénins (concordance entre les données d'IRM et l'anatomopathologie > 71 %) (NP4) [HAGGERTY2014]. Ainsi, les tumeurs borderline présentaient une portion tissulaire de plus petite taille que les tumeurs invasives (NP4) [DENEWAR2017]. De plus les tumeurs borderline présentaient un ADC (Apparent Diffusion Coeffficient) moyen significativement plus élevé que les tumeurs invasives (1,7 *versus* 1,2) (NP4) [KURATA2017]. De plus l'IRM pelvienne permettait de différencier au sein des tumeurs borderline mucineuses, les formes endocervicales des formes intestinales, les formes endocervicales présentant 11 fois plus souvent des végétations vues en IRM que les formes intestinales (seul critère significatif en analyse multivariée sur une population de 77 patientes porteuses de 84 tumeurs borderline) (NP4) [WOO2015].

La valeur moyenne du coefficient d'ADC permettait de différencier les tumeurs borderline des tumeurs invasives. Sur une population rétrospective de 102 patientes porteuses de 125 tumeurs borderline, la valeur moyenne de l'ADC de la portion tissulaire des tumeurs borderline était significativement supérieure à celle des tumeurs invasives ($1{,}562 \pm 0{,}346 \times 10^{-3}$ mm$^2$/s versus $0{,}841 \pm 0{,}209 \times 10^{-3}$ mm$^2$/s). Avec un seuil à $1{,}039 \times 10^{-3}$ mm$^2$/s, on différencie les tumeurs borderline des tumeurs invasives avec une sensibilité de 97,0 %, une spécificité de 92,2 % et une précision diagnostique de 96,4 % (NP4) [ZHAO2014].

Une autre étude incluant 103 patientes, a également montré que l'IRM pelvienne permettait de différencier les tumeurs borderline sero-mucineuses par rapport aux cancers invasifs développés sur endométriome de type cellules claires ou endométrioïde en se basant sur la valeur moyenne de l'ADC (meilleur critère avec un seuil à 1,3 pour une sensibilité de 100 % et une spécificité de 60 %) suivi de la taille de la tumeur (seuil à 6,8 cm), de la quantité relative de liquide (2 fois la quantité de tissu) et de la prise de contraste relative (1,8 %) (NP4) [KURATA2017].

**Conclusions de la littérature**

L'IRM pelvienne incluant notamment des séquences de diffusion (avec l'utilisation du score ADNEX MR) permet de caractériser les tumeurs malignes en distinguant les tumeurs frontières (borderline) des tumeurs invasives et les différents sous-types histologiques de tumeurs borderline (tumeurs frontières de l'ovaire) (NP3).

**Recommandations**

Pour caractériser une image annexielle à l'IRM, il est recommandé d'inclure un score de risque de malignité (type ADNEX MR) (Grade C) dans le compte rendu et de formuler une hypothèse anatomopathologique (Grade C).

## 3.4 Question 2 : Quelle est la place des marqueurs tumoraux (CA125, ACE, CA19.9, HE4, nouveaux biomarqueurs) pour définir : le diagnostic/la charge tumorale/la résécabilité/la réponse thérapeutique après chimiothérapie (3, 4, 6 cycles) /la stratégie thérapeutique le risque de récidive/ la probabilité de survie ?

### 3.4.1 Place des marqueurs tumoraux CA125, ACE, CA19.9, HE4 et nouveaux biomarqueurs devant une masse ovarienne suspecte d'une tumeur épithéliale de l'ovaire

Ce sous-chapitre propose une synthèse de la littérature selon une analyse distincte de la valeur diagnostique de chacun des biomarqueurs puis une analyse comparative afin de développer des recommandations de pratiques cliniques.

- *Marqueur tumoral CA125*

**Synthèse des données de la littérature**

Le CA125 (cancer antigène) également appelé mucin 16 ou MUC16 est une glycoprotéine codée par le gène MUC16, exprimée par les cellules épithéliales de plusieurs tissus normaux et potentiellement surexprimée en cas de cancers épithélial. Le taux de CA125 dans le sérum est élevé chez 80 % et 50 % des patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire (CEO) de stade avancé et de stade précoce (stade FIGO I) respectivement [DAVIS1986, BOCHEVA2015, ALEXANDRE2012, BAST2005] (NP3).

Le CA125 peut également être élevé dans nombre de pathologies gynécologiques bénignes (fibromes utérins, pathologie inflammatoire bénigne, endométriose, grossesse et même pendant les menstruations et au cours de l'ovulation), ce qui explique une faible spécificité notamment chez les femmes en période préménopausique.

L'évaluation de la valeur diagnostique de ce biomarqueur repose sur l'analyse de près de 10 méta-analyses et revues de la littérature. La revue de la littérature la plus récente proposée par Montagnana et coll., décrite dans le Tableau 5, présente la particularité de tenir compte des travaux antérieurement réalisés et de développer l'analyse de la littérature la plus exhaustive sur le sujet. (NP1) [MONTAGNANA2017]. Après une analyse poolée, la valeur diagnostique du CA125 devant une masse ovarienne suspecte d'une tumeur épithéliale de l'ovaire variait de 0,74 à 0,80 pour la sensibilité, de 0,76 à 0,84 pour la spécificité et de 0,85 à 0,88 pour l'Aire sous la courbe ROC (AUC) (NP1) [MONTAGNANA2017]. Les résultats détaillés par étude sont rapportés dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Synthèse de la place dans le diagnostic du CA125 d'après les travaux de Montagnana et coll. [MONTAGNANA2017]**

| Référence | Caractéristiques études | Caractéristiques diagnostiques | CA125 | NP |
|---|---|---|---|---|
| Dayyani, 2016 | Méta-analyse<br>5 études<br>n = 1 975 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,79 (IC 95 % = 0,66-0,88)<br>0,82 (IC 95 % = 0,66-0,92)<br>0,88 (IC 95 % = 0,77-0,95) | NP1 |
| Wang, 2014 | Méta-analyse<br>32 études<br>n = 7 640 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,79 (IC 95 % = 0,74-0,84)<br>0,82 (IC 95 % = 0,77-0,86)<br>0,87 (IC 95 % = 0,84-0,90) | NP1 |
| Zhen, 2014 | Méta-analyse<br>25 études<br>n = 4 729 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,74 (IC 95 % = 0,72-0,76)<br>0,83 (IC 95 % = 0,81-0,84)<br>0,85 (IC 95 % = -) | NP1 |
| Ferraro, 2013 | Revue systématique<br>14 études<br>n = 3 653 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,79 (IC 95 % = 0,77-0,82)<br>0,78 (IC 95 % = 0,76-0,80)<br>- | NP1 |
| Lin, 2013 | Méta-analyse<br>11 études<br>n= 3 395 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,80 (IC 95 % = 0,73-0,77)<br>0,76 (IC 95 % = 0,74-0,85)<br>0,87 (IC 95 % = -) | NP1 |
| Lin, 2012 | Méta-analyse<br>11 études<br>n = 2 878 (4 études pour CE0 n = 715) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,77 (IC 95 % = 0,58-0,89)<br>0,84 (IC 95 % = 0,76-0,90)<br>0,88 (IC 95 % = 0,85-0,91) | NP1 |

**Conclusions de la littérature**

La valeur diagnostique du CA125 devant une masse ovarienne suspecte d'un cancer épithélial de l'ovaire varie de 0,74 à 0,80 pour la sensibilité, de 0,76 à 0,84 pour la spécificité et de 0,85 à 0,88 pour l'aire sous la courbe ROC (NP1). La normalité du CA125 n'exclut pas le diagnostic de cancer de l'ovaire.

**Recommandations**

Le dosage du CA125 sérique est recommandé pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité à l'imagerie (Grade A).

- *Marqueur tumoral ACE*

**Synthèse des données de la littérature**

Une étude récente en 2017 de Dolscheid-Pommerich et coll. proposait une évaluation rétrospective de la valeur diagnostique de l'ACE portant sur 49 cas de cancer de l'ovaire. Les auteurs rapportaient une sensibilité, une spécificité et une AUC de 0,29, 0,95 et 0,70 respectivement (NP4) [DOLSCHEIDPOMMERICH2017].

De façon similaire, Sagi-Dain et coll., sur la base d'une étude rétrospective, confirmait une valeur diagnostique du biomarqueur ACE avec une sensibilité, une spécificité et une VPP de 0,10, 0,95 et 0,60, respectivement (NP4) [SAGIDAIN2015].

L'analyse de la littérature complémentaire ne permet pas de mettre en évidence de travaux d'un niveau de preuve suffisant qui répondent à la question de la valeur diagnostique de ce biomarqueur.

**Conclusions de la littérature**

La valeur diagnostique de l'ACE devant une masse ovarienne suspecte d'un cancer épithélial de l'ovaire, présente une sensibilité qui varie de 0,10 à 0,29, une spécificité de l'ordre de 0,95 et une AUC qui varie de 0,60 à 0,70 (NP4).

**Recommandations**

En l'absence de données scientifiques de qualité suffisante, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation du dosage de l'ACE en cas de masse ovarienne indéterminée.

- *Marqueur tumoral CA19.9*

**Synthèse des données de la littérature**

Le CA19.9 est un glucolipide (monosialoganglioside) sur les membranes cellulaires et un type de marqueur de tumeurs mucineuses. Il peut donc être élevé en cas de tumeurs gastro-intestinales comme le cancer colorectal, le cancer de l'œsophage et le cancer du pancréas (NP4) [LIANG2016].

Plusieurs travaux rétrospectifs rapportaient une élévation de ce marqueur en cas de cancer épithélial de l'ovaire dans 41,7 % à 48,8 % des cas (NP4) [CANNEY1985, YABUSHITA1989]. Une étude rétrospective réalisée entre 2005 et 2012 sur 503 patientes présentant une masse annexielle (268 avec tumeurs bénignes, 182 avec CEO, 17 métastases ovariennes, 28 tumeurs borderline, 8 tumeurs stromales), rapportait que l'association du CA19.9 au dosage du CA125 ne contribuait pas significativement au diagnostic en comparaison au dosage du CA125 seul (sensibilité = 86,9 % *versus* 88,9 %, p = 0,54 et spécificité = 79,5 % *versus* 73,5 %, p = 0,10) (NP4) [SAGIDAIN2015].

A contrario, une ancienne étude rétrospective réalisée sur 90 patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire et 254 lésions bénignes rapportait que l'association du dosage du CA19.9 au dosage du CA125 augmentait la sensibilité diagnostique (93,2 % *versus* 81,1 %, p = 0,03) mais diminuait la spécificité (78,9 % *versus* 86 % p = 0,46) chez les patientes de plus de 50 ans (NP4) [FIORETTI1992].

Une étude récente en 2017 de Dolscheid-Pommerich et coll. proposait une évaluation rétrospective de la valeur diagnostique du CA19.9 portant sur 49 cas de cancer de l'ovaire. Les auteurs rapportaient une sensibilité, une spécificité et une AUC de 0,39, 0,95 et 0,72 respectivement (NP4) [DOLSCHEIDPOMMERICH2017].

**Conclusions de la littérature**

Les travaux identifiés sont de faible niveau de preuve et contradictoires. Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant la valeur diagnostique du CA19.9.

**Recommandations**

En l'absence de données spécifiques de qualité suffisante, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation du dosage du CA19.9 en cas de masse ovarienne indéterminée.

- *Dosage sérique de l'HE4*

**Synthèse des données de la littérature**

Le HE4 (human epididymis protein 4) est codé par le gène WFDC2 (WAP four-disulfide core domain) qui est localisé sur le chromosome 20q12-13.

L'évaluation de la valeur diagnostique de ce biomarqueur repose sur l'analyse de près de 10 méta-analyses et revues de la littérature. La revue de la littérature la plus récente proposée par Montagnana et coll, qui présente la particularité de tenir compte des travaux antérieurement

réalisés et de développer l'analyse de la littérature la plus exhaustive sur le sujet, est détaillée dans le Tableau 6 (NP1) [MONTAGNANA2017].

Après une analyse poolée, la valeur diagnostique du HE4 devant une masse ovarienne suspecte d'une tumeur épithéliale de l'ovaire varie de 0,74 à 0,85 pour la sensibilité, de 0,93 à 0,84 pour la spécificité et de 0,82 à 0,89 pour l'AUC (NP1) [MONTAGNANA2017]. Les résultats détaillés par étude sont rapportés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Synthèse de la place dans le diagnostic du HE4 sérique d'après les travaux de Montagnana et coll. [MONTAGNANA2017]**

| Références | Caractéristiques études | Caractéristiques diagnostiques | HE4 | NP |
|---|---|---|---|---|
| Dayyani, 2016 | Méta-analyse<br>5 études<br>n = 1 975 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,82 (IC 95 % = 0,68-0,90)<br>0,85 (IC 95 % = 0,72-0,93)<br>0,89 (IC 95 % = 0,83-0,94) | NP1 |
| Wang, 2014 | Méta-analyse<br>32 études<br>n = 7 640 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,76 (IC 95 % = 0,72-0,80)<br>0,93 (IC 95 % = 0,90-0,96)<br>0,89 (IC 95 % = 0,86-0,92) | NP1 |
| Zhen, 2014 | Méta-analyse<br>25 études<br>n = 4 729 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,74 (IC 95 % = 0,72-0,76)<br>0,90 (IC 95 % = 0,89-0,91)<br>0,89 (IC 95 % = -) | NP1 |
| Ferraro, 2013 | Revue systématique<br>14 études<br>n = 3 653 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,79 (IC 95 % = 0,76-0,81)<br>0,93 (IC 95 % = 0,92-0,94)<br>- | NP1 |
| Lin, 2013 | Méta-analyse<br>11 études<br>n = 3 395 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,74 (IC 95 % = 0,72-0,76)<br>0,87 (IC 95 % = 0,85-0,89)<br>0,89 (IC 95 % = -) | NP1 |
| Lin, 2012 | Méta-analyse<br>11 études<br>n = 2 878 (4 études pour CE0 n = 715) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,79 (IC 95 % = 0,74-0,84)<br>0,93 (IC 95 % = 0,87-0,96)<br>0,82 (IC 95 % = 0,78-0,85) | NP1 |

**Conclusions de la littérature**

La valeur diagnostique du HE4 devant une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie varie de 0,74 à 0,85 pour la sensibilité, de 0,93 à 0,84 pour la spécificité et de 0,82 à 0,89 pour l'AUC (NP1).

**Recommandations**

Le dosage du HE4 sérique est recommandé pour le diagnostic d'une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie (Grade A).

Le dosage de l'HE4 n'est actuellement pas remboursé.

❖ *HE4 urinaire*

**Synthèse des données de la littérature**

L'évaluation de la valeur diagnostique de ce biomarqueur urinaire repose sur les résultats d'une méta-analyse réalisée en 2017 portant sur les données de 413 patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire. Ces données ont été comparées aux résultats de 573 patientes sans lésion (NP1) [JIA2017]. Cette méta-analyse repose majoritairement sur des études rétrospectives. Les principaux résultats sont les suivants :

- la sensibilité diagnostique poolée des taux urinaires était de 0,76 (IC 95 % = 0,72-0,80) ;
- la spécificité diagnostique poolée des taux urinaires était de 0,92 (IC 95 % = 0,89-0,94) ;
- le likelihood ratio positif des taux urinaires était de 8,39 (IC 95 % = 4,81-14,63) ;
- le likelihood ratio négatif des taux urinaires était de 0,23 (IC 95 % = 0,13-0,39) ;
- l'Odds ratio poolé des taux urinaires était de 37,9 (IC 95 % = 18,69-76,83), AUC = 0,93.

**Conclusions de la littérature**

La valeur diagnostique de l'HE4 urinaire n'est pas supérieure à celle du dosage sérique de l'HE4 (NP1).

**Recommandations**

L'utilisation de l'HE4 urinaire n'est pas recommandée pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité (Grade A).

❖ *ADN des cellules tumorales circulantes*

**Synthèse des données de la littérature**

Zhou et coll., en 2016, rapportaient les résultats d'une méta-analyse évaluant la performance pour le diagnostic de cancer de l'ovaire à l'aide d'une évaluation quantitative de l'ADN libre circulant tumoral. Cette méta-analyse reposait majoritairement sur des études rétrospectives avec une synthèse de 9 études incluant 462 patientes ayant présenté un cancer de l'ovaire et 407 patientes dites contrôles indemnes de néoplasie (NP1) [ZHOU2016]. Les principaux résultats sont les suivants :

- la sensibilité diagnostique poolée était de 0,70 (IC 95 % = 0,65-0,74) ;
- la spécificité diagnostique poolée était de 0,90 (IC 95 % = 0,87-0,93) ;
- le likelihood ratio positif était de 6,60 (IC 95 % = 3,90-11,17) ;
- le likelihood ratio négatif était de 0,34 (IC 95 % = 0,25-0,47) ;
- l'Odds ratio poolé était de 26,05 (IC 95 % = 14,67-46,26), AUC = 0,89 (IC 95 % = 0,83-0,95).

**Conclusions de la littérature**

En comparaison aux données de sensibilité, spécificité et AUC du CA125 et du HE4 sérique, l'évaluation quantitative de l'ADN libre circulant tumoral ne présente pas de résultats supérieurs. (NP1)

**Recommandations**

L'utilisation de l'ADN sérique libre circulant tumoral n'est pas recommandée pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité (Grade A).

- *Autoanticorps associés aux tumeurs*

**Synthèse des données de la littérature**

Les autoanticorps associés aux tumeurs (AAbs) sont produits en réponse par le système immunitaire à des protéines modifiées de manière aberrante, mutées ou post-traductionnelles ou d'autres auto-antigènes associés aux tumeurs et/ou peuvent être favorisés par une inflammation associée aux tumeurs [FORTNER2017].

Ces marqueurs représenteraient une nouvelle voie de détection précoce du cancer. Les AAbs sont particulièrement intéressants en tant que biomarqueurs diagnostiques du cancer, car ils peuvent circuler à des concentrations plus élevées que leur antigène correspondant, démontrer une plus grande stabilité dans le temps et être détectables au stade précoce de la maladie [FORTNER2017].

Les recherches d'AAbs ont été accélérées par l'avènement des technologies protéomiques et ont conduit à l'identification d'un nombre croissant d'AAbs pour lesquels des taux sériques élevés ont été mis en évidence chez des patients présentant un cancer [ZAENKER2013].

Pour le cancer de l'ovaire, les AAbs circulants ont été étudiés par Fortner et coll. dans le cadre d'une revue systématique de la littérature qui a porté sur l'analyse de plus de 80 anticorps sélectionnés (NP2) [FORTNER2017] :

- Un total de 29 études incluant 85 AAbs a été analysé ; 27 des études portaient sur des cas de cancers épithéliaux de l'ovaire en comparaison à un groupe contrôle de patientes sans cancer.
- Les sensibilités les plus élevées pour les AAbs individuels ont été rapportées pour RhoGDI-AAbs (89,5 %) et TUBA1C-AAbs (89 %). Les niveaux de spécificité étaient relativement faibles pour ces deux AAbs (80 % et 75 %, respectivement).
- Des sensibilités élevées à haute spécificité ont été rapportées pour HOXA7-AAbs pour la détection de tumeurs ovariennes modérément différenciées (sensibilité de 66,7 % à spécificité de 100 %) et IL8-AAbs dans le cancer de l'ovaire de stade I-II (sensibilité de 65,5 % à spécificité de 98 %).
- Un panel de 11 AAbs (ICAM3, CTAG2, p53, STYXL1, PVR, POMC, NUDT11, TRIM39, UHMK1, KSR1 et NXF3) a fourni une sensibilité de 45 % à une spécificité de 98 % pour le cancer séreux de l'ovaire, lorsqu'au moins 2 AAA seuil de spécificité de 95 %.

Cette revue de la littérature s'appuie sur des travaux rétrospectifs, aux effectifs limités et dont la méthodologie ne permet pas d'identifier un AAbs pertinent avec une sensibilité et une spécificité permettant son utilisation pour une pratique courante.

Récemment, en 2018, Kaaks et coll. rapportaient les données de validation prospective des AAbs issus des prélèvements réalisés au sein de la cohorte EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)) (NP2) [KAAKS2018].

- Des mesures ELISA des AAbs CTAG1A, CTAG2, P53 et NUDT11, pour 194 patientes atteintes de cancers de l'ovaire et 705 témoins appariés de la cohorte européenne EPIC ont été réalisés en utilisant des échantillons de sérum prélevés jusqu'à 36 mois avant le diagnostic.
- En comparaison, le CA125 a été évalué. Les statistiques de discrimination diagnostique ont été calculées par périodes entre la collecte de sang et le diagnostic.
  - Avec des délais ≤ 6 mois, la sensibilité de détection du cancer de l'ovaire à 0,98 de spécificité (SE98) variait de 0,19 (IC 95 % = 0,08-0,40) pour CTAG1A, CTAG2 et NUDT1 à 0,23 (IC 95 % = 0,10-0,44) pour P53 (0,33 (IC 95 % = 0,11-0,68) pour les tumeurs séreuses de haut grade).
  - Avec des délais > 6 mois, la capacité de ces marqueurs AAb à distinguer les cas de cancers de l'ovaire en comparaison aux témoins a rapidement diminué ; dans les délais > 1 an, les estimations avec une spécificité à 98 % étaient proches de zéro (tous les cas invasifs, fourchette : 0,01-0,11).
- Comparativement au CA125 seul, les scores de régression logistique combinés d'AAbs et de CA125 n'ont pas amélioré la sensibilité de détection à un niveau de spécificité égal.

**Conclusions de la littérature**

En comparaison aux données sur la sensibilité, spécificité et AUC du CA125 et de l'HE4 sérique, l'évaluation d'autoanticorps associés aux tumeurs ne présente pas de résultats supérieurs (NP2).

**Recommandations**

L'utilisation d'un Auto-anticorps associé aux tumeurs (AAbs) n'est pas recommandée pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie (Grade B).

❖ *Analyse comparative de la performance diagnostique des 2 principaux biomarqueurs*

**Synthèse des données de la littérature**

Les principales données de la littérature sont présentées dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Comparaison des performances de HE4 et CA125 pour le diagnostic [MONTAGNANA2017]**

| Références | Caractéristiques études | Caractéristiques diagnostiques | HE4 | CA125 |
|---|---|---|---|---|
| Dayyani, 2016 | Méta-analyse 5 études<br>n = 1 975 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,82(IC 95 % = 0,68-0,90)<br>0,85(IC 95 % = 0,72-0,93)<br>0,89(IC 95 % = 0,83-0,94) | 0,79(IC 95 % = 0,66-0,88)<br>0,82(IC 95 % = 0,66-0,92)<br>0,88(IC 95 % = 0,77-0,95) |
| Wang, 2014 | Méta-analyse 32 études<br>n = 7 640 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,76(IC 95 % = 0,72-0,80)<br>0,93(IC 95 % = 0,90-0,96)<br>0,89(IC 95 % = 0,86-0,92) | 0,79(IC 95 % = 0,74-0,84)<br>0,82(IC 95 % = 0,77-0,86)<br>0,87(IC 95 % = 0,84-0,90) |
| Zhen, 2014 | Méta-analyse 25 études<br>n = 4 729 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,74(IC 95 % = 0,72-0,76)<br>0,90(IC 95 % = 0,89-0,91)<br>0,89 (IC 95 % = -) | 0,74(IC 95 % = 0,72-0,76)<br>0,83(IC 95 % = 0,81-0,84)<br>0,85 (IC 95 % = -) |
| Ferraro, 2012 | Revue systématique<br>14 études<br>n = 3 653 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,79(IC 95 % = 0,76-0,81)<br>0,93(IC 95 % = 0,92-0,94)<br>- | 0,79(IC 95 % = 0,77-0,82)<br>0,78(IC 95 % = 0,76-0,80)<br>- |
| Lin, 2013 | Méta-analyse 11 études<br>n = 3 395 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,74(IC 95 % = 0,72-0,76)<br>0,87(IC 95 % = 0,85-0,89)<br>0,89 (IC 95 % = -) | 0,80(IC 95 % = 0,73-0,77)<br>0,76(IC 95 % = 0,74-0,85)<br>0,87 (IC 95 % = -) |
| Lin, 2012 | Méta-analyse 11 études<br>n = 2 878 | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,79(IC 95 % = 0,74-0,84)<br>0,93(IC 95 % = 0,87-0,96)<br>0,82(IC 95 % = 0,78-0,85) | 0,77(IC 95 % = 0,58-0,89)<br>0,84(IC 95 % = 0,76-0,90)<br>0,88(IC 95 % = 0,85-0,91) |

**Conclusions de la littérature**

La comparaison des données sur la sensibilité, spécificité et AUC du CA125 et du HE4 sériques montre des résultats similaires pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie (NP1).

**Recommandations**

En cas d'utilisation d'un seul marqueur sérique, il n'est pas possible de proposer de recommandation sur le choix entre le dosage du CA125 et de l'HE4 pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie (Grade B).

### 3.4.2 Place des scores (cliniques et biologiques) pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie

Ce chapitre propose une synthèse de la littérature selon une analyse distincte de la place r dans le diagnostic de chacun des scores utilisés pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité afin de développer des recommandations de pratiques cliniques.

- *L'algorithme ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)*

**Synthèse des données de la littérature**

En 2009, Moore et coll. ont développé l'algorithme ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), qui combine, devant une masse ovarienne suspecte, les résultats des taux sériques du CA125 et de l'HE4 avec le statut ménopausique afin de proposer une probabilité diagnostique de CEO plus sensible et spécifique en comparaison au dosage du CA125 seul (NP3) [MOORE2009].

Des travaux de validation prospectifs ont rapporté des résultats favorables en utilisant l'algorithme ROMA devant une masse ovarienne suspecte (NP3) [VANGORP2011, CHAN2013].

Le score ROMA a été calculé sur la base des équations suivantes :

$$\text{Premenopausal}: p = -12.0 + 2.38 \cdot \ln(\text{HE4}) + 0.0626 \cdot \ln(\text{CA125})$$

$$\text{Postmenopausal}: p = -8.09 + 1.04 \cdot \ln(\text{HE4}) + 0.7320 \cdot \ln(\text{CA125})$$

$$\text{ROMA}(\%) = \frac{\exp(\text{p})}{1+\exp(\text{p})} \cdot 100$$

Where $\exp(p) = e^{p}$ and ln() is the function of the natural logarithm with base $e$.

L'évaluation de la valeur diagnostique de ce score ROMA a reposé sur l'analyse de près de 10 méta-analyses et revues de la littérature. La revue de la littérature la plus récente proposée par Montagnana et coll., en 2017, qui présente la particularité de tenir compte des travaux antérieurement réalisés et de développer l'analyse de la littérature la plus exhaustive sur le sujet en comparaison aux autres biomarqueurs, est décrite dans le Tableau 8 (NP1) [MONTAGNANA2017].

Après une analyse poolée, la valeur diagnostique du score ROMA devant une masse ovarienne suspecte d'une tumeur épithéliale de l'ovaire variait de 0,79 à 0,82 pour la sensibilité, de 0,86 à 0,84 pour la spécificité et de 0,91 à 0,93 pour l'AUC (NP1) [MONTAGNANA2017]. Les résultats détaillés par étude sont rapportés dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : Comparaison de la place dans le diagnostic du CA125, de l'HE4 sérique et du score ROMA d'après les travaux de Montagnana et coll. [MONTAGNANA2017]**

| Références | Études | Caractéristiques diagnostiques | HE4 | CA125 | ROMA |
|---|---|---|---|---|---|
| Dayyani, 2016 | Méta-analyse<br>5 études<br>n = 1 975 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,82 (IC 95 % = 0,68-0,90)<br>0,85 (IC 95 % = 0,72-0,93)<br>0,89 (IC 95 % = 0,83-0,94) | 0,79 (IC 95 % = 0,66-0,88)<br>0,82 (IC 95 % = 0,66-0,92)<br>0,88 (IC 95 % = 0,77-0,95) | 0,87 (IC 95 % = 0,75-0,94)<br>0,85 (IC 95 % = 0,72-0,93)<br>0,92 (IC 95 % = 0,86-0,92) |
| Wang, 2014 | Méta-analyse<br>32 études<br>n = 7 640 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,76 (IC 95 % = 0,72-0,80)<br>0,93 (IC 95 % = 0,90-0,96)<br>0,89 (IC 95 % = 0,86-0,92) | 0,79 (IC 95 % = 0,74-0,84)<br>0,82 (IC 95 % = 0,77-0,86)<br>0,87 (IC 95 % = 0,84-0,90) | 0,79 (IC 95 % = 0,74-0,84)<br>0,82 (IC 95 % = 0,77-0,86)<br>0,91 (IC 95 % = 0,88-0,93) |
| Zhen, 2014 | Méta-analyse<br>25 études<br>n = 4 729 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,74 (IC 95 % = 0,72-0,76)<br>0,90 (IC 95 % = 0,89-0,91)<br>0,89 (IC 95 % = -) | 0,74 (IC 95 % = 0,72-0,76)<br>0,83 (IC 95 % = 0,81-0,84)<br>0,85 (IC 95 % = -) | 0,90 (IC 95 % = 0,87-0,92)<br>0,85 (IC 95 % = 0,82-0,87)<br>HE4+CA125 |
| Ferraro, 2012 | Revue systématique<br>14 études<br>n = 3 653 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité | 0,79 (IC 95 % = 0,76-0,81)<br>0,93 (IC 95 % = 0,92-0,94) | 0,79 (IC 95 % = 0,77-0,82)<br>0,78 (IC 95 % = 0,76-0,80) | 0,82 (IC 95 % = 0,78-0,86)<br>0,76 (IC 95 % = 0,72-0,80)<br>HE4+CA125 |
| Lin, 2013 | Méta-analyse<br>11 études<br>n = 3 395 (cancer ovaire) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,74 (IC 95 % = 0,72-0,76)<br>0,87 (IC 95 % = 0,85-0,89)<br>0,89 (IC 95 % = -) | 0,80 (IC 95 % = 0,73-0,77)<br>0,76 (IC 95 % = 0,74-0,85)<br>0,87 (IC 95 % = -) | 0,87 (IC 95 % = 0,83-0,90)<br>0,82 (IC 95 % = 0,79-0,85)<br>0,93 (IC 95 % = -) |
| Lin, 2012 | Méta-analyse<br>11 études<br>n = 2 878 (4 études pour CE0 n = 715) | Sensibilité<br>Spécificité<br>AUC | 0,79 (IC 95 % = 0,74-0,84)<br>0,93 (IC 95 % = 0,87-0,96)<br>0,82 (IC 95 % = 0,78-0,85) | 0,77 (IC 95 % = 0,58-0,89)<br>0,84 (IC 95 % = 0,76-0,90)<br>0,88 (IC 95 % = 0,85-0,91) | 0,89 (IC 95 % = 0,84-0,93)<br>0,83 (IC 95 % = 0,77-0,88)<br>0,93 (IC 95 % = 0,90-0,95) |

**Conclusions de la littérature**

La valeur diagnostique du score ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) devant une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie varie de 0,79 à 0,82 pour la sensibilité, de 0,86 à 0,84 pour la spécificité et de 0,91 à 0,93 pour l'Aire sous la courbe ROC (AUC) (NP1).

Le score ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) présente une supériorité pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie en termes de sensibilité, spécificité et d'AUC en comparaison aux données sur le CA125, et l'HE4 sérique dosés isolément devant une masse ovarienne indéterminée à l'échographie (NP1).

**Recommandations**

Devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie, l'utilisation du score ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) peut être proposée (Grade A).

D'autres scores ont été proposés devant une masse ovarienne suspecte en échographie afin d'identifier un risque de CEO. Dans la suite de ce travail, nous proposons une synthèse des principaux outils actuellement publiés.

- *Le Copenhagen index (CPH-I)*

**Synthèse des données de la littérature**

Karlsen et coll. en 2015, ont développé le Copenhagen index (CPH-I) sur une population multicentrique internationale rétrospective de patientes (n = 809) avec des tumeurs ovariennes bénignes ou un cancer épithélial ovarien (n = 246). Cet index est basé sur le dosage sérique de l'HE4, le taux de CA125 et l'âge de la patiente (NP4) [KARLSEN2015].

Huit études internationales ont permis la validation externe de ce test sur une population totale de 1 060 femmes avec tumeurs ovariennes bénignes et 550 avec un cancer épithélial ovarien. Ce travail a été réalisé par Hogdall et coll. (NP3) [HOGDALL2016] :

- Avec un seuil de 0,07, la sensibilité et la spécificité diagnostique étaient de 95 % et 87,4 % respectivement dans la population qui a permis la création de l'algorithme et de 82 % et 88,4 % dans la cohorte de validation.
- La comparaison de CPH-I et du score ROMA a mis en évidence une AUC de 0,96 et 0,959 dans la population qui a permis la création de l'algorithme et 0,951 et 0,953 dans la cohorte de validation, respectivement.
- En utilisant une sensibilité de 95,0 %, les spécificités pour le CPH-I et le score ROMA dans la cohorte de développement étaient de 78,4 %, et 71,7 % respectivement, et dans la cohorte de validation 67,3 %, et 70,7 % respectivement.

En 2016, Yoshida et coll. proposaient une évaluation comparative de la performance diagnostique d'une tumeur épithéliale de l'ovaire entre présence d'une masse pelvienne en utilisant l'indice de Copenhague (CPH-I) et le score ROMA (NP4) [YOSHIDA2016] :

- Trois cent quatre-vingt-quatre femmes opérées en raison d'une masse ovarienne ont été recrutées entre janvier 2010 et juin 2015. Toutes les patientes avaient un diagnostic histologique,

une évaluation sérique de l'HE4 et du CA125. Le CPH-I et ROMA ont été estimés et leurs performances comparées.

- Sur les 384 femmes, 224 présentaient une tumeur bénigne de l'ovaire, 32 une tumeur frontière de l'ovaire, 87 une tumeur ou cancer épithélial de l'ovaire, 26 une tumeur de l'ovaire non épithéliale, et 15 avaient des métastases ovariennes.
- Les deux scores présentaient 89 % de sensibilité et 85 % de spécificité.

Minar et coll., en 2018, rapportaient les résultats d'une étude rétrospective afin de comparer l'indice de Copenhague (CPH-I) et l'algorithme de risque de malignité ovarienne (ROMA) dans le diagnostic différentiel des tumeurs de l'ovaire (NP4) [MINAR2018]. Le score ROMA a montré une sensibilité de 71 % et une spécificité de 88 %, tandis que CPH-I présentait une sensibilité de 69 % et une spécificité de 85 %.

**Conclusions de la littérature**

En comparaison au score ROMA, le Copenhagen index (CPH-I) ne présente pas une pertinence supérieure pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie (NP4).

**Recommandations**

Devant une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie, l'utilisation à visée diagnostique du Copenhagen index (CPH-I) n'est pas recommandée pour identifier une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire (Grade C).

❖ *Le score R-OPS*

**Synthèse des données de la littérature**

Yanaranop et coll., en 2016, ont proposé un nouveau score basé sur le statut ménopausique, les résultats échographiques descriptifs de la masse ovarienne, les dosages du CA125 et de l'HE4 afin de prédire le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes présentant une masse pelvienne ou annexielle. Le score a été développé à partir des données de 2012 et validé à partir des données de 2013 à 2014. [YANARANOP2016] (NP3)

- Sur une population de développement de 260 femmes dont 74 avec une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire, le statut ménopausique (M), les CA125 et HE4 sériques, et les données échographiques ont été identifiés comme des prédicteurs. Le score R-OPS = M × U × $(CA125 \times HE4)^{1/2}$ était associé à une discrimination de ROC-AUC = 92,8 %.
- La validation de la performance diagnostique de CEO chez 266 femmes, dont 82 cas de CEO, a montré une bonne discrimination avec une ROC-AUC de 94,9 %.
- Les performances dans l'échantillon de validation avec une valeur limite de R-OPS > 330 ont révélé une sensibilité, une spécificité et des valeurs prédictives positives et négatives de 93,9 %, 79,9 %, 67,5 % et 96,7 %, respectivement.

**Conclusions de la littérature**

En comparaison au score ROMA, le score R-OPS ne présente pas une pertinence supérieure pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie (NP3).

**Recommandations**

Devant une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie, l'utilisation à visée diagnostique du score R-OPS n'est pas recommandée pour identifier une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire (Grade C).

- *Score OVA500*

**Synthèse des données de la littérature**

Ce test utilise un algorithme basé sur 5 marqueurs tumoraux pour prédire la malignité devant une masse ovarienne suspecte. Les marqueurs suivants étaient utilisés dans le modèle : CA125, transferrine, transthyretine (préalbumine), apolipoprotéine A1 et la bêta2-microglobuline.

Coleman et coll. proposaient en 2016 le développement de la seconde génération du score de prédiction d'une tumeur ovarienne sur la base d'une étude portant sur les données multicentriques recueillies prospectivement de patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical pour une masse annexielle. Trois marqueurs (CA125, transferrine et apolipoprotéine A1) et 2 nouveaux biomarqueurs (hormone folliculo-stimulante et HE4) ont été inclus dans le score (NP2) [COLEMAN2016].

La spécificité (69 % ; IC 95 % = 64,4-73,4) et la VPP (84/208 ; 40 % ; IC 95 % = 33,9-47,2) ont été significativement améliorées en comparaison au précédent score OVA1 (spécificité = 54 % ; IC 95 % = 48,7-58,4 % et VPP = 31 % ; IC 95 % = 26,1-37,1 %, respectivement) dans cette cohorte.

**Conclusions de la littérature**

Le score OVA500 ne présente pas une pertinence diagnostique validée et supérieure au score ROMA pour identifier une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire (NP3).

**Recommandations**

Devant une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie, l'utilisation à visée diagnostique du score OVA500 n'est pas recommandée (Grade C).

### 3.4.3 Valeur des marqueurs tumoraux CA125, ACE, CA19,9, HE4 et des nouveaux biomarqueurs pour prédire la résécabilité d'un cancer ovarien, tubaire ou péritonéal primitif de stade avancé

Ce sous-chapitre propose une synthèse de la littérature selon une analyse distincte de la valeur diagnostique de chacun des marqueurs pour prédire la résécabilité d'une carcinose péritonéale d'origine ovarienne afin de développer des recommandations de pratique clinique.

- *CA125*

**Synthèse des données de la littérature**

Le dosage préopératoire du CA125 supérieur à 500 UI/mL en cas de chirurgie première semble corrélé dans la littérature à un risque de chirurgie non optimale (Tableau 9). Pour un seuil à 500 UI/mL, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative du dosage du CA125 pour évaluer la résécabilité varient de 58 à 78 %, de 54 à 89 %, de 64 à 84 % et de 31 à 85 %.

La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative de l'imagerie pour évaluer la résécabilité varient selon les séries de 52 à 100 %, de 75 à 100 %, de 49 à 100 % et de 50 à 100 %.

Une méta-analyse a été publiée en 2010 (NP2) [KANG2010] incluant les données de 14 études en plus de données de 154 patientes avec cancer ovarien. Un total de 2 192 patientes a été inclus dans l'analyse ; le taux de cytoréduction optimale était de 53,7 % avec un taux médian de CA125 de 580 UI/mL :

- à un seuil de CA125 à 500 UI/mL, la sensibilité et spécificité étaient de 68,9 % (IC 95 % = 62-75,1) et 63,2 % (IC 95 % = 53,7-71,7) respectivement ;
- le likelihood ratio positif était de 1,87 (IC 95 % = 1,40-2,50) ;
- le likelihood ratio négatif était de 0,49 (IC 95 % = 0,37-0,66) ;
- un taux de CA125 > 500 UI/mL était associé à un risque plus élevé de chirurgie non optimale : OR = 3,69 (IC 95 % - 2,02-6,73).

**Tableau 9 : Niveaux préopératoires de CA125 et prédiction de la cytoréduction optimale dans les cancers de l'ovaire avancé**

| Références | N | Stade FIGO | Type séreux (%) | Taux de chirurgie optimale (%) | Seuil de CA125 (U/ml) | Sensibilité | Spécificité | Valeur prédictive Positive | Valeur Prédictive négative |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [VORGIAS2009] | 426 | III-IV | 68 | 41 | 500 | 78 | 89 | 84 | 85 |
| [GEMER2005] | 424 | III-IV | 78 | 57 | 500 | 63 | 62 | 55 | 69 |
| [MURY2011] | 231 | I-IV | 71 | 76 | 500 | 52 | 79 | NA | NA |
| [BARLOW2006] | 164 | III-IV | 72 | 47 | 500 | 65 | 60 | 64 | NA |
| [COOPER2002] | 142 | I-IV | 67 | 66 | 500 | 59 | 75 | 82 | 48 |
| [ARITS2008] | 132 | I-IV | 54 | 42 | 330 | 77 | 57 | NA | NA |
| [CHI2000] | 100 | III | 56 | 45 | 500 | 78 | 73 | 78 | 73 |
| [MEMARZADEH2003] | 99 | III-IV | 67 | 73 | 912 | 58 | 54 | 78 | 31 |
| [BROCKBANK2004] | 97 | I-IV | 59 | 53 | 586 | 80 | 88 | 86 | NA |
| [SAYGILI2002] | 92 | IIIC | 52 | 52 | 500 | 73 | 77 | 75 | 75 |
| [ALCAZAR2003] | 67 | III-IV | 84 | 48 | 620 | 60 | 40 | NA | NA |
| [GEMER2001] | 40 | III | NA | 60 | 500 | 62 | 83 | 71 | 77 |
| [OBEIDAT2004] | 40 | III | 80 | 55 | 500 | 72 | 73 | 68 | 76 |

**Se : sensibilité, Sp : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, NA non disponible, la chirurgie optimale est définie par un résidu≤1 cm.**

Depuis 2010-2011, et la méta-analyse de KANG et coll., de très nombreux travaux rétrospectifs ont été publiés dans l'objectif de corréler l'évolution du taux de CA125/HE4 et la réalisation d'une chirurgie complète (Tableau 10).

Il est à noter que l'ensemble de ces études repose sur des données rétrospectives et des populations d'études aux effectifs limités. Le Tableau 10 présente une synthèse de ces travaux à visée descriptive.

**Tableau 10 : Niveaux préopératoires de CA125/HE4 et prédiction de la cytoréduction optimale dans les cancers de l'ovaire avancé**

| Références et niveau de preuve | Type d'étude | Nombre de patientes | | Cytoréduction optimale | Facteurs évalués | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PAUNOVIC2017, NP4 | Rétrospective | 50 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade III/ IV FIGO opérées entre 2014 et 2016 | Chirurgie première | 22 patientes (44 %) | Taux sérique préopératoire de HE4 | Le seuil significatif prédictif de cytoréduction optimale était HE4 ≤ 413pmol/L<br>En cas de HE4 ≥ 413pmol/L la cytoréduction optimale était moins probable (OR = 4,921, p = 0,021) |
| SHEN2016, NP4 | Rétrospective | 39 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade I/ IV FIGO opérées entre 2012 et 2015 | Chirurgie première | 31 patientes avec résidu tumoral < 1 cm (79,5 %) | Taux sérique préopératoire de HE4, CA125 | HE4 était supérieur à CA125 dans la prédiction du résultat chirurgical (AUC = 0,758 *vs* 0,633)<br>Au seuil de 353,22 pmol/L, HE4 avait une Se de 77,4 % et une Sp de 75 % |
| TANG2015, NP4 | Rétrospective | 90 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade III/ IV FIGO opérées entre 2005 et 2010 | Chirurgie première | 22 patientes CC0 (24,4 %), 21 patientes avec résidu tumoral < 1 cm (23,3 %) | Taux sérique préopératoire de HE4, CA125 | HE4 était supérieur à CA125 dans la prédiction du résultat chirurgical (AUC = 0,716 *vs* 0,599)<br>Au seuil de 473 pmol/L, HE4 avait une Se de 81 % et une Sp de 56 % VPP de 63 % et VPN de 63 % |
| CHUDECKAGLAZ2014, NP4 | Rétrospective | 56 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade I/ IV FIGO | 31 chirurgies d'intervalle et 25 chirurgies premières | | Taux sérique postchimiothérapie de CA125, HE4, YKL-40 et bcl-2 | Le HE4 était considéré comme le meilleur prédictif de chirurgie complète. Aucune valeur seuil n'a été établie (toutes les AUC étant < 0,5) |
| ANGIOLI2013, NP4 | Prospective | 57 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade III-IV FIGO opérées entre 2011 et 2012 | Après cœlioscopie diagnostique, 36 patientes ont eu une chir 1e CC0 et 21 une CNA | NA | Taux sérique préopératoire de HE4, CA125 | HE4 préopératoire est un meilleur prédicteur pour une cytoréduction CC0 par rapport à CA125, La meilleure combinaison était HE4 ≤ 262 pmol/L et ascite < 500 ml avec une Se de 100 % et une Sp de 89,5 % (PPV = 94 % et VPN = 100 %) |
| BRAICU2013, NP3 | Prospective | 275 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade II-IV | Chirurgie première | 188 patientes CC0 (68,4 %), | Taux sérique préopératoire de HE4, CA125 | La meilleure combinaison était HE4 ≤ 235 pmol/L et ascite < 500 mL avec une Se de 64,8 % et une Sp de 73,5 %. |

**Conclusions de la littérature**

La valeur diagnostique de résécabilité du CA125 en chirurgie initiale d'un cancer de l'ovaire, tubaire et péritonéal primitif, au seuil de 500 UI/mL varie de 0,52 à 0,80 pour la sensibilité et de 0,40 à 0,89 pour la spécificité (NP1).

**Recommandations**

Il n'est pas recommandé de se baser uniquement sur le CA125 sérique pour l'évaluation de la résécabilité d'une carcinose péritonéale d'origine ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive (Grade A).

- *CA125 et HE4 combinés*

**Synthèse des données de la littérature**

L'évaluation de la valeur diagnostique de résécabilité du HE4 sérique a été évaluée seule ou en association au dosage du CA125 dans plusieurs études portant sur de faibles effectifs (Tableau 10) (NP4). Le seuil de HE4 proposé pour prédire la résécabilité variait en fonction des études de 235 à 473 pmol/L avec une sensibilité variant de 0,77 à 1 et une spécificité variant de 0,75 à 0,89.

**Conclusions de la littérature**

Le seuil de HE4 proposé pour prédire la résécabilité varie en fonction des études de 235 à 473 pmol/L avec une sensibilité variant de 0,77 à 1,00 et une spécificité variant de 0,75 à 0,89 (NP4).

**Recommandations**

En l'absence de données spécifiques pour le taux de HE4 concernant la résécabilité chirurgicale, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation de ce dosage pour évaluer la résécabilité d'une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive.

- *Autres biomarqueurs (ACE, CA19.9)*

**Synthèse des données de la littérature**

Aucune référence n'a été trouvée.

**Conclusions de la littérature**

Aucune donnée n'est disponible sur la valeur diagnostique des marqueurs ACE et CA19.9 pour évaluer la résécabilité d'une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive.

**Recommandations**

En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation des autres biomarqueurs (ACE, CA19.9) pour évaluer la résécabilité d'une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive.

- *Nouveaux biomarqueurs*

**Synthèse des données de la littérature**

Ce domaine de la littérature est actuellement à l'état de développement (études expérimentales) avec essentiellement des travaux rétrospectifs qui visent à déterminer la pertinence de ces biomarqueurs (NP4).

**Conclusions de la littérature**

Aucune donnée n'a été retrouvée permettant de corréler de nouveaux biomarqueurs à la prédiction d'une chirurgie complète.

**Recommandations**

En l'absence de données publiées, aucune recommandation ne peut être formulée sur la valeur diagnostique de résécabilité des nouveaux biomarqueurs.

### 3.4.4 Valeur des marqueurs tumoraux CA125, ACE, CA19.9, HE4 et nouveaux biomarqueurs pour prédire la réponse à la chimiothérapie

- *CA125 et HE4*

**Synthèse des données de la littérature**

Un dosage seuil du CA125 variant entre 20 à 100 UI/mL a été proposé dans la littérature pour prédire une chirurgie optimale après chimiothérapie néoadjuvante (Tableau 11).

**Conclusions de la littérature**

La littérature présente un faible niveau de preuve et aucun seuil uniforme spécifique de CA125 ou de HE4 n'existe pour juger de la résécabilité optimale après chimiothérapie néoadjuvante.

**Recommandations**

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation des dosages du CA125 ou de l'HE4 pour évaluer la résécabilité en cas de carcinose péritonéale d'origine ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive, après chimiothérapie néoadjuvante.

**Tableau 11 : Niveaux préopératoires de CA-125/HE4 après chimiothérapie néoadjuvante et prédiction de la cytoréduction optimale dans les cancers de l'ovaire avancé**

| Références, Niveau de preuve | Type d'étude | Nombre de patientes | Cytoréduction optimale | Facteurs évalués | résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| DUCOULOMBIER2017, NP4 | rétrospective | 54 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade IIIc / IV FIGO traités entre 2006 et 2014 | 40 patientes (74,1 %) | cinétique du CA125 soit la KELIM (constante du taux d'élimination du CA125 modélisé) | La KELIM était un paramètre prédictif indépendant de la réduction tumorale optimale (OR = 0,18, IC 95 % = 0,04-0,69, p = 0,02) |
| MATSUHASHI2017, NP4 | rétrospective | 107 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade III/ IV FIGO traités entre 2001 et 2012 | | Taux sérique postchimiothérapie de CA125 | Les taux étaient significativement plus bas dans le groupe chirurgie complète vs groupe chirurgie non-optimale (moyenne ± écart type : 48,1 ± 27,6 *vs* 346,5 ± 295,2 UI/mL, p < 0,01).<br>Les patientes ayant un taux de CA125 préopératoires (< 35 UI/mL) avaient une probabilité plus élevée de chirurgie optimale (78,1 ± 41,9 % *vs* 33,3 ± 19,2 %, p < 0,01) |
| PLOTTI2017, NP3 | prospective | 114 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade III/ IV FIGO traités entre 2006 et 2015 | 94 patientes (82,4 %) | Taux sérique postchimiothérapie de HE4, CA125 | La valeur de seuil HE4 de 226 pmol/L après NACT a permis de classer les patientes à risque élevé ou faible de chirurgie non-optimale, avec une Se de 75 % et une Sp de 85 % (VPP = 0,87, VPN = 0,70)<br>La combinaison de l'imagerie CA125, HE4 et CT a donné les meilleurs résultats avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 92 % (VPP = 0,96, VPN = 0,94) |
| GILL2017 | rétrospective | patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade IIIC/ IV FIGO traités entre 2007 et 2013 | | Taux sérique postchimiothérapie de CA125 | Les facteurs associés à une SG diminuée :<br>Age avancé (HRa = 1,6 (1,18-2,16) par tranche d'âge de 10 ans.<br>CA125 pré-op élevé (N < 35 UI/mL) HRa = 2,3 (1,25-4,23) |
| PELISSIER2016, NP4 | rétrospective | 30 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade III/ IV FIGO<br>traités entre 2002 et 2009 | 16 patientes (53 %) | Taux sérique postchimiothérapie de HE4, CA125 | D'après les courbes ROC, l'association de :<br>CA125 ≤ 75 UI/mL et HE4 ≤ 252 pmol/L après la 3e chimio avait Se de 93,7 % et une Spe de 92,3 % (VPP = 93,7 % et VPN = 92,3 %) pour prédire la cytoréduction complète<br>la valeur HE4 de 115 pmol/L est le meilleur seuil pour identifier les patients sensibles au platine |

| Références, Niveau de preuve | Type d'étude | Nombre de patientes | Cytoréduction optimale | Facteurs évalués | résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| SHEN2016, NP4 | rétrospective | 43 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade III/ IV FIGO<br>traités entre 2012 et 2015 | 29 patientes avec résidu tumoral < 1 cm (67,4 %) | Taux sérique postchimiothérapie de HE4, CA125 | HE4 était supérieur à CA125 dans la prédiction de l'opérabilité complète (AUC = 0,793 *contre* 0,633)<br>Au seuil de 154,3 pmol/L, HE4 avait une Se de 92,9 % et une Sp de 69 %<br>La modification > 70 % de la valeur de HE4 pourrait prédire la cytoréduction |
| ZENG2016, NP4 | rétrospective | 118 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade III/ IV FIGO<br>traités entre 1996 et 2015 (un seul opérateur) | 37 patientes (31,4 %) | Taux sérique postchimiothérapie de CA125 | En multivarié :<br>CA125 préopératoire ≤ 200 UI/mL était le seul prédicteur indépendant de CC0 (OR = 3,667, IC 95 % = 1,337-10,057, p = 0,012)<br>Ce seuil était associé à une maladie sensible à la chimiothérapie dans l'analyse univariée (p = 0,037), |
| MAHDI2015, NP4 | rétrospective | 115 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade IIIC/ IV FIGO<br>traités entre 2000 et 2013 | 37 patientes CC0 (32,2 %) | Taux sérique postchimiothérapie de CA125 | Une réduction du CA125 d'au moins 90 % était plus susceptible d'avoir une chirurgie complète (p = 0,035), moins susceptible d'avoir une résection intestinale (p < 0,001)<br>En multivariée, CA125 < 20 était prédictif de SSR (HR = 0,37, IC 95 % = 0,20-0,66, p = 0,001) mais pas de SG (HR = 0,64, IC 95 % = 0,34-1,21, p = 0,17) |
| CHUDECKAGLAZ2014, NP4 | rétrospective | 56 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade I/ IV FIGO | | Taux sérique postchimiothérapie de CA125, HE4, YKL-40 et bcl-2 | Le HE4 était considéré comme le meilleur prédictif de chirurgie complète. Aucune valeur seuil n'a été établie (toutes les AUC étant < 0,5) |
| FURUKAWA2013, NP4 | rétrospective | 75 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade III FIGO<br>traités entre 1994 et 2009 | 46 patientes CC0 (61,3 %) | Taux sérique postchimiothérapie de CA125, | CA125 ≤ 20 UI/mL a été proposé pour prédire la cytoréduction complète avec Se = 0,744 et Sp = 0,821. Ce seuil était également prédictif de SG |
| RODRIGUEZ2012, NP4 | Rétrospective | 103 patientes porteuses d'un cancer ovarien de stade IIIC/ IV FIGO<br>traités entre 2006 et 2009 | 47 patientes CC0 (47,5 %) | Taux sérique postchimiothérapie de CA125, | Une réduction du CA125 d'au moins 80 % suggérait une sensibilité aux sels de platine.<br>CA125 ≤ 100 UI/mL a été proposé pour prédire la cytoréduction complète |

**CC0 : chirurgie de cytoréduction complète**

- *Nouveaux biomarqueurs*

**Synthèse des données de la littérature**

Ce domaine de la littérature est actuellement à l'état de développement (études expérimentales) avec essentiellement des travaux rétrospectifs qui visent à déterminer la pertinence de ces biomarqueurs.

Il n'a pas été identifié de données qui permettent de corréler les biomarqueurs comme un facteur déterminant de prédiction d'une chirurgie complète après la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante. Certains facteurs ont été reliés dans la littérature à la chimiorésistance (NP4) (OCT4A-POU5F1 (Octamer binding transcription factor 4/ POU domain class 5 transcription factor 1), Nanog homeobox, CD117, CD133 (prominin), CXCR4, ALDH1, HSP (Hoechst side population), EpCAM (epithelial cell adhesion molecule).

**Conclusions de la littérature**

Il n'est pas identifié de données qui permettent de corréler les biomarqueurs comme un facteur déterminant de prédiction d'une chirurgie complète après la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante.

**Recommandations**

En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation des biomarqueurs de type ACE, CA19.9, et nouveaux biomarqueurs pour évaluer la résécabilité d'une carcinose péritonéale d'origine ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive après chimiothérapie néoadjuvante.

## 3.5 Question 3 : Quelle est la valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, échographie de contraste, doppler, scanner, IRM, TEP) pour mesurer l'extension du cancer de l'ovaire (charge tumorale) et évaluer la résécabilité chirurgicale ?

### 3.5.1 Valeur diagnostique de l'imagerie pour mesurer l'extension d'une carcinose a priori d'origine ovarienne, primitive ou tubaire

- *Synthèse des données de la littérature*

Il existe plusieurs manières d'évaluer l'extension tumorale. Selon les articles, les performances des examens d'imagerie en termes de sensibilité et spécificité ont été évaluées par lésion ou par patient, ou pour prédire le stade FIGO de la maladie (Tableau 12).

Le scanner est considéré comme l'examen de référence pour l'évaluation préopératoire de l'extension de la maladie intra-abdominale devant l'accumulation d'études concordantes de niveaux de preuve 1-2 [MICHIELSEN2017, SUIDAN2017, MICHIELSEN2014, CHANDRASHEKHARA2011, NAM2010, KITAJIMA2008] et 3 (exclues pour la rédaction de cette partie mais décrites en Annexe). Son exactitude diagnostique s'échelonne selon les études entre 75-95 % par lésion et 80-90 % par patiente. Sa capacité à prédire le stade FIGO semble moins démontrée, allant de 35-55 % dans des études récentes (NP3) [MICHIELSEN2017, MICHIELSEN2014, KITAJIMA2008].

Il n'y a pas suffisamment de preuves pour montrer la supériorité éventuelle de la TEP ou de l'IRM. En TEP, les études sont nombreuses mais contradictoires, en particulier sur le caractère incrémental de l'information apportée par rapport au scanner seul [MICHIELSEN2014, NAM2010, KITAJIMA2008, SIGNORELLI2013] (NP2). En IRM, les études sont trop peu nombreuses et limitées à quelques équipes, avec deux études prospectives seulement réalisées par la même équipe [MICHIELSEN2017, MICHIELSEN2014] (NP3). Ces études semblent indiquer au moins l'équivalence de l'IRM au scanner, voire sa supériorité dans la détection de certaines localisations comme l'atteinte mésentérique ou la séreuse digestive (p =0,07 et 0,001) mais ceci pourrait être un effet du petit nombre d'études.

Il pourrait exister une supériorité de la TEP pour la détection d'atteintes extra-abdominales, mais les études sont rares et la démonstration de la nature maligne des anomalies détectées n'est pas toujours faite [MICHIELSEN2014, NAM2010, SIGNORELLI2013] (NP2). Bien que l'existence de ces atteintes extra-abdominopelviennes soit un facteur de mauvais pronostic [BATS2012] (NP2), le changement éventuel de prise en charge n'est pas justifié par les données de la littérature. Deux études se sont intéressées à rechercher des critères prédictifs de la survie globale des patientes en TEP [RISUM2011, RISUM2012] (NP2), mais n'ont pas montré de critère apportant une information supplémentaire par rapport au caractère complet de la chirurgie.

Au-delà de l'atteinte péritonéale, l'atteinte ganglionnaire est peu évaluée individuellement dans les études, mais montrait une exactitude diagnostique de 71-77 % pour le scanner [MICHIELSEN2014, NAM2010] (NP2), 87 % pour l'IRM [MICHIELSEN2014] (NP2) et 87-96 % pour la TEP-TDM [MICHIELSEN2014, NAM2010, SIGNORELLI2013] (NP2). Les quelques études sur l'atteinte ganglionnaire ne distinguaient pas les adénopathies pelviennes et abdominales sous-rénales qui seraient enlevées au curage, des adénopathies supra-rénales et extra-abdominales qui ne le seraient

pas. Il est probable que les performances des examens soient similaires à celles pour les autres cancers pelviens, et que la TEP pourrait prendre tout son intérêt à la fois pour sa valeur prédictive positive et négative, mais cela reste à démontrer. En IRM, une large étude sur 259 patientes porteuses de cancers pelviens quels qu'ils soient (mais aucun cancer de l'ovaire) a montré que la séquence de diffusion n'apportait pas d'argument supplémentaire par rapport au simple critère de taille pour déterminer quels ganglions étaient métastatiques (NP3) [ROY2010].

Bien qu'il existe deux études prospectives s'intéressant à l'échographie pour le bilan d'extension préopératoire des cancers de l'ovaire, ces études présentaient quelques limites ne permettant pas la recommandation de l'échographie dans cette indication. La première ne s'intéressait qu'à l'extension pelvienne de la maladie [WEINBERGER2016] (NP2). La deuxième [FISCHEROVA2017] (NP2), monocentrique prospective, chez 394 patientes, n'a pas été confirmée par une autre série et venait en contradiction avec la littérature qui la précède [HANBIDGE2003, TEMPANY2000] (NP3).

**Tableau 12 : Évaluation par l'imagerie du bilan d'extension**

| Références | Type d'études, nombre de patientes | Par lésion ou région | Par patient | Ganglions | Stade | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Scanner** | | | |
| MICHIELSEN2017 | Monocentrique, prospectif, phase 2, N=161 | | | | Acc = 35% | 32 primitifs non ovariens, 35 lésions bénignes |
| MICHIELSEN2014 | Monocentrique, prospectif, N=32 | Acc = 75% | | Acc = 71% | Acc = 56% | |
| CHANDRASHEKHARA2011 | Monocentrique, prospectif, N=38 | Se = 33-89%<br>Sp = 89-97%<br>VPP = 50-94%<br>VPN = 70-97%<br>Acc = 82-95% | Se = 61,6%<br>Sp = 94,3%<br>VPP = 75,2%<br>VPN = 88,2%<br>Acc = 87,2% | | | |
| NAM2010 | Monocentrique, prospectif, N=41 | Se = 94,1%<br>Sp = 71,4%<br>VPP = 94,1%<br>VPN = 71,4% | | Se = 62,5%<br>Sp = 83,6%<br>VPP = 60,0%<br>VPN = 85,0% | | (Pour les ganglions, scanner ou IRM réalisés, N=90) |
| KITAJIMA2008 | Monocentrique, prospectif, N=40 | Se = 37,6%<br>Sp = 97,1%<br>Acc = 89,7% | | | Acc = 55% | |
| | | | **IRM** | | | |
| MICHIELSEN2017 | Monocentrique, prospectif, phase 2, N=161 | | | | Acc = 87% | 32 primitifs non ovariens |
| MICHIELSEN2014 | Monocentrique, prospectif, N=32 | Se = 91%<br>Sp = 91%<br>VPP = 89%<br>VPN = 93%<br>Acc = 91% | | Se = 63%<br>Sp = 97%<br>VPP = 71%<br>VPN = 96%<br>Acc = 87% | Acc = 94% | |
| | | | **TEP-TDM** | | | |
| MICHIELSEN2014 | Monocentrique, prospectif, N=32 | Acc = 71% | | Acc = 87% | Acc = 72% | |
| SIGNORELLI2013 | Monocentrique, prospectif, N=68 | | | Se = 83,3%<br>Sp = 98,2%<br>VPP = 90,9%<br>VPN = 96,5%<br>Acc = 95,6% | | |

| Références | Type d'études, nombre de patientes | Par lésion ou région | Par patient | Ganglions | Stade | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NAM2010 | Monocentrique, prospectif, N=133 | Se = 94,6%<br>Sp = 82,8%<br>VPP = 87,5%<br>VPN = 92,3% | | Se = 83,8%<br>Sp = 92,6%<br>VPP = 81,6%<br>VPN = 93,6% | | Performances équivalentes au scanner pour les localisations péritonéales |
| KITAJIMA2008 | Monocentrique, prospectif, N = 40 | Se = 69,4%<br>Sp = 97,5%<br>Acc = 94,0% | | | Acc = 75% | FIGO TEP > scanner mais peu significatif cliniquement (un seul stade IV) |

**Acc : accuracy (exactitude), Se : sensibilité, Sp : spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative**

❖ *Conclusions de la littérature*

Il existe une accumulation d'études de NP2 et 3 concordantes pour la performance du scanner pour le bilan préopératoire d'un cancer de l'ovaire. Les études concernant la TEP (NP2 et 3) sont contradictoires. Elles n'apportent pas de preuve sur la valeur ajoutée par rapport au scanner seul pour l'évaluation de l'atteinte péritonéale, mais ont des performances supérieures modestes (sensibilité diagnostique : 69 % pour la TEP vs 54 % pour le TDM) pour l'atteinte ganglionnaire. Les études sur l'IRM (NP1 et 2) sont trop peu nombreuses et ne concernent que quelques équipes.

❖ *Recommandations*

Il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection pour le bilan d'extension préthérapeutique d'une carcinose péritonéale a priori d'origine ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive (Grade B).

L'IRM peut être proposée, complétée par un scanner thoracique sans injection en cas de contre-indication à l'injection d'agent de contraste iodé (insuffisance rénale sévère, débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min) (Grade C).

### 3.5.2 Valeur diagnostique de l'imagerie pour évaluer la résécabilité chirurgicale

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La majorité des études sur la prédiction de la résécabilité de la maladie péritonéale et pelvienne concernant le scanner (Tableau 13), montrent une exactitude diagnostique concordante aux alentours de 70-75 % (NP2). Peu d'études ont évalué les performances diagnostiques de la TEP [RISUM2011] (NP2) ou de l'IRM [MICHIELSEN2017] (NP2).

Il n'y a pas de consensus sur des critères ou des localisations formels contre-indiquant la résécabilité. Il est à noter que les modèles prédictifs développés dans une population donnée ne sont pas toujours généralisables à d'autres populations [AXTELL2007] (NP2). En effet, il est difficile de prendre en compte dans les modèles non seulement les comorbidités possibles de la patiente, mais aussi l'expérience et les habitudes du chirurgien et du centre [ALETTI2006] (NP3).

Sur le plan péritonéal, les critères le plus souvent cités comme prédictifs de chirurgie incomplète sont [MICHIELSEN2017] (NP3) : une maladie diffuse (dont ascite très abondante), l'atteinte de la racine du mésentère, l'atteinte digestive étendue, l'atteinte du petit omentum (hile hépatique).

De plus, les localisations non explorées lors de la chirurgie de cytoréduction comme les adénopathies lombo-aortiques supra-rénales ou les métastases extra-abdominales sont également prédictives de chirurgie incomplète péritonéale, possiblement car elles n'apparaissent qu'en cas de maladie très étendue par ailleurs. Ainsi, il paraît souhaitable d'explorer l'étage thoracique lors du bilan préopératoire [MICHIELSEN2017] (NP3).

**Tableau 13 : Évaluation par l'imagerie de la résécabilité**

| Références | Types d'étude, nombre de patientes | Résécabilité | Localisations dites non résécables | Commentaires |
|---|---|---|---|---|
| | | **Scanner** | | |
| MICHIELSEN2017 | Monocentrique, prospectif, phase 2, N=161 | Acc = 71,3% | Métastases à distance, duodénum, estomac, tronc coeliaque, carcinose séreuse diffuse, racine du mésentère, adénopathies lombo-aortiques supra-rénales | 32 primitifs non ovariens, 35 lésions bénignes |
| SUIDAN2017 | Multicentrique, prospectif N=350 | Acc = 72% | Racine du mésentère, hile splénique, bourse omentale, hile hépatique, scissure interhépatique, adénopathies lombo-aortiques supra-rénales, paroi grêle, ascite modérée ou sévère | Scores 0–2, 3–5, 6–8, et ≥9 avaient risque de maladie résiduelle de 45 %, 68 %, 87 %, et 96 %.<br>3 critères cliniques (âge≥60 ans, CA-125≥600 U/mL, ASA 3-4) + 8 critères radiologiques |
| BORLEY2015 | Monocentrique, rétrospectif, N test = 111, N validation = 70 | Se = 69.2%<br>Sp = 71.4%<br>VPP = 75.0%<br>VPN = 65.2% | Métastase pulmonaire, épanchement pleural, méso-côlon, mésentère, adénopathie lombo-aortique sous-rénale | |
| JANCO2015 | Monocentrique, rétrospectif, N=279 | Absence de ces critères<br>Se = 65,7%<br>Sp = 72,8% | Ascite, gâteau omental, épaississement péritonéal diffus | Absence de ces critères prédit chirurgie de cytoréduction complète |
| AXTELL2007 | Multicentrique, rétrospectif, 3 populations N=65, N=41, N=87 | Acc test = 77%, validation = 34 et 64 %<br>Acc test = 93%, validation = 74%<br>Acc test = 79%, validation = 48% | Atteinte diaphragmatique, mésocôlon | Modèles prédictifs développés sur chaque population, performants dans population test, mais pas dans population de validation |
| EVERETT2005 | Monocentrique, rétrospectif, N=56 | Pas d'estimation de la Se ou Sp | Omentum, péritoine pariétal, ascite | |
| DOWDY2004 | Monocentrique, rétrospectif, N=87 | Se = 52%<br>Sp = 90%<br>VPP = 68%<br>VPN = 82% | Ascite abondante, épaississement péritonéal diffus | Prédiction chirurgie incomplète |
| BYROM2002 | Monocentrique, rétrospectif, N=51 | Se = 88%<br>Sp = 98%,<br>VPP = 95%<br>VPN = 90% | Ascite, gâteau omental, atteinte mésentérique associés à âge>55 ans et CA125>250ui | Prédiction chirurgie incomplète |

| Références | Types d'étude, nombre de patientes | Résécabilité | Localisations dites non résécables | Commentaires |
|---|---|---|---|---|
| BRISTOW2000 | Monocentrique, rétrospectif, N=41 | Se = 100%<br>Sp = 85%,<br>VPP = 87,5%<br>VPN = 100%<br>Acc = 92,7% | Épaississement péritonéal, implants >= 2 cm, atteinte mésentérique (>= 2 cm), adénopathies lombo-aortiques supra-rénales (>= 1 cm), atteinte omentale infragastrique (rate, estomac, bourse omentale), paroi pelvienne hydronéphrose | Score prédictif de chirurgie incomplète |
| | | **IRM** | | |
| MICHIELSEN2017 | Monocentrique, prospectif, phase 2, N=161 | Acc = 95,7% | Métastases à distance, duodénum, estomac, tronc cœliaque, carcinose séreuse diffuse, racine du mésentère, adénopathies lombo-aortiques supra-rénales | 32 primitifs non ovariens |
| | | **TEP-TDM** | | |
| RISUM2011 | Monocentrique, prospectif, N=60 | non prédictif | SUVmax de la tumeur primitive | |

- *Conclusions de la littérature*

La majorité des études sur la prédiction de la résécabilité de la maladie péritonéale et pelvienne concernant le scanner, montrent une exactitude diagnostique concordante aux alentours de 70-75 % (NP2). Peu d'études ont évalué les performances diagnostiques de la TEP ou de l'IRM.

- *Recommandations*

Il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection pour le bilan de résécabilité d'une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive (Grade B).

Le compte rendu devra préciser (Grade C) :

- une atteinte étendue de la maladie (dont ascite très abondante) ;
- l'atteinte mésentérique ;
- l'atteinte digestive étendue ;
- l'atteinte du petit omentum (hile hépatique) ;
- adénopathies lombo-aortiques supra-rénales ;
- métastases parenchymateuses abdominales (hépatiques…) ;
- métastases extra-abdominales (ombilicales ou pariétales, pulmonaires, ganglionnaires médiastinales…).

## 3.6 Question 4 : Quelle est la place des scores descriptifs chirurgicaux (laparoscopiques/laparotomiques) dans le bilan préthérapeutique pour évaluer la résécabilité ?

Le premier facteur pronostique pour la survie dans le cancer de l'ovaire de stade avancé est la présence ou non de résidu macroscopique en fin d'intervention chirurgicale (NP3) [EISENKOP2006, CHI2006]. L'objectif du chirurgien est donc d'obtenir une cytoréduction complète en fin d'intervention avec absence de résidu tumoral macroscopique.

La chirurgie peut intervenir à différents moments du parcours des patientes : dans le cadre d'une chirurgie initiale, avant la chimiothérapie adjuvante, ou le cas échéant dans le cadre d'une chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante. Afin de sélectionner les patientes éligibles à une chirurgie sans résidu macroscopique initiale et celles pour lesquelles une chimiothérapie néoadjuvante serait plus indiquée, plusieurs travaux ont évalué l'intérêt de la cœlioscopie dans l'évaluation de la résécabilité en comparaison à la laparotomie au cours de la prise en soins initiale [FAGOTTI2005, FAGOTTI2008] mais aussi en chirurgie d'intervalle [VERGOTE2008].

Les données présentées concernent d'abord l'évaluation de la place de la cœlioscopie en tant qu'outil spécifique d'aide au diagnostic pour évaluer la résécabilité complète et donc l'absence de résidu tumoral en fin d'intervention puis la place des scores descriptifs chirurgicaux dans ce contexte.

### 3.6.1 Place de la cœlioscopie dans l'évaluation de la résécabilité complète

- *Synthèse des données de la littérature*

Une revue de la Cochrane a été publiée en 2014 à partir d'une synthèse des principales études qui se sont intéressées à la place de la cœlioscopie comme outil diagnostique pour évaluer la résécabilité complète chez les patientes avec cancer de l'ovaire avancé (absence de résidu tumoral en fin d'intervention) [RUTTEN2014].

Sept études portant sur six cohortes ont été analysées. Les patientes considérées non résécables d'emblée variaient de 27 % à 64 % en fonction de l'étude. Seules deux études proposaient les données permettant une estimation de la sensibilité et de la spécificité. Sur la base de ces deux travaux, les auteurs rapportaient une sensibilité diagnostique de 0,70 (IC 95 % = 0,57-0,82) et 0,71 (IC 95 % = 0,44-0,90). Cependant, la spécificité de la cœlioscopie dans les deux études était de 1,00 (IC 95 % = 0,90-1,00).

Les valeurs prédictives négatives (VPN), pour les patientes diagnostiquées avec une maladie non étendue correctement identifiée, étaient de 0,75 (IC 95 % = 0,55-0,86) et de 0,96 (IC 95 % = 0,56-0,99) en raison d'une prévalence différente.

Même si la cœlioscopie apparaissait comme prometteuse dans cette revue, le faible nombre d'études et les différences entre elles ne permettaient pas d'émettre de conclusions robustes (NP2).

En 2017, Rutten et coll. [RUTTEN2017] ont publié les résultats d'un essai contrôlé randomisé multicentrique, réalisé dans huit centres de cancérologie gynécologique aux Pays-Bas entre mai 2011

et février 2015. L'objectif principal de l'étude était le taux de laparotomie futile, définie comme un résidu tumoral après laparotomie de cytoréduction première de plus de 1 cm.

Le protocole prévoyait une randomisation soit dans un groupe devant bénéficier d'une laparoscopie, soit dans un groupe devant bénéficier d'une laparotomie de cytoréduction première.

Dans le bras bénéficiant d'une laparoscopie les critères de jugements étaient :

- une extension tumorale étendue (incluant rate/ région rétrohépatique) ;
- une infiltration extensive de la séreuse intestinale et/ou une infiltration du mésentère (pouvant entraîner une résection intestinale) ;
- la présence d'une carcinose péritonéale extensive non résécable au niveau diaphragmatique.

La cœlioscopie première était utilisée comme test diagnostique afin d'orienter l'indication du traitement initial (chirurgie de cytoréduction première complète *versus* chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalle).

Les patientes éligibles étaient âgées de 18 à 80 ans et avaient une suspicion de carcinome ovarien de stade avancé (stade FIGO IIB-IV inguinal ou pleural).

Les critères d'exclusion étaient : un statut OMS ≥ 3, contre-indications à la laparoscopie, tumeur pelvienne large, immobile, imagerie en faveur de métastases intra-hépatiques > 1 cm, métastases autres que ganglionnaires inguinales ou épanchement pleural, adénopathies lomboaortiques > 1 cm au-dessus du niveau de la veine rénale, carcinose diaphragmatique extensive, infiltration mésentérique extensive.

Au total, 201 patientes ont été randomisées : 102 dans le groupe cœlioscopie diagnostique et 99 dans le groupe chirurgie de cytoréduction première. Dans le groupe cœlioscopie, 63 (62 %) des 102 patientes ont eu une chirurgie de cytoréduction contre 93 (94 %) des 99 patients du groupe chirurgie de cytoréduction première. Le taux de laparotomie futile était de 10 % (10 des 102 patientes) dans le groupe cœlioscopie *versus* 39 % (39 des 99 patientes) du groupe chirurgie première (RR = 0,25 ; IC 95 % = 0,13-0,47; p<0,001). Dans le groupe cœlioscopie, trois (3 %) des 102 patientes ont subi à la fois une chirurgie première et une chirurgie d'intervalle comparé à 28 (28 %) des 99 patients du groupe chirurgie primaire (p < 0,001).

Cet essai a permis de conclure que la cœlioscopie diagnostique réduisait le nombre de laparotomies futiles chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire au stade avancé (NP1). La cœlioscopie peut cependant être limitée en cas d'occlusion intestinale, de volumineuse masse annexielle, d'adhérences, d'antécédent de laparotomie antérieure.

❖ *Conclusions de la littérature*

Les données évaluant la pertinence de la cœlioscopie pour l'évaluation de la résécabilité des cancers de l'ovaire objectivent une réduction significative du nombre de laparotomies inutiles (NP1).

❖ *Recommandations*

La cœlioscopie est recommandée pour l'évaluation préthérapeutique de la résécabilité des cancers de l'ovaire, tubaire et péritonéal primitif (Grade A).

### 3.6.2 Place des scores descriptifs chirurgicaux (laparoscopiques/laparotomiques) dans le bilan préthérapeutique pour évaluer la résécabilité

Plusieurs scores d'extension de la tumeur reposant sur les constatations peropératoires de la carcinose ont été rapportés. L'objectif de ces outils est de permettre une évaluation exhaustive et reproductible de l'extension tumorale péritonéale.

- *Scores descriptifs cœlioscopiques*

**Score de Fagotti**

***Synthèse des données de la littérature***

Le travail princeps, de Fagotti et coll, en 2005 [FAGOTTI2005] a comparé un score cœlioscopique à l'évaluation par laparotomie d'emblée chez 64 patientes avec un cancer ovarien de stade III/IV (NP3).

L'équipe a proposé une valeur prédictive index (VPI) basée sur des paramètres objectifs déterminés lors d'une cœlioscopie qui précède la chirurgie de cytoréduction si cette dernière est estimée réalisable de façon optimale (Tableau 14).

Dans cette étude, 64 patientes ont eu une cœlioscopie suivie d'une laparotomie ; les constatations de la cœlioscopie ont été utilisées pour estimer les chances d'une chirurgie optimale (résidu ≤ 1 cm).

Le score était basé sur 7 paramètres dont le poids était coté 0 ou 2. Les paramètres retenus étaient : 1) l'atteinte massive du grand épiploon, 2) la carcinose péritonéale 3) la carcinose diaphragmatique 4) la rétraction mésentérique, 5) l'infiltration du tube digestif, 6) l'infiltration de l'estomac, et 7) la présence de métastases intra-hépatiques.

Les scores de chaque item étaient sommés pour obtenir un score global, la VPI. Le taux d'exactitude du modèle était de 75 % avec une valeur prédictive négative de 100 % et une valeur prédictive positive de 87 %, avec une probabilité d'avoir une chirurgie non optimale de 100 % pour une VPI ≥ 8 [FAGOTTI2005, FAGOTTI2008].

**Tableau 14 : Score de Fagotti**

| Paramètres | Score |
|---|---|
| Gâteau épiploique | 0 : localisation isolée<br>ou 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac |
| Carcinose péritonéale | 0 : carcinose atteignant des territoires limités (gouttière para colique ou péritoine pelvien résécables chirurgicalement par péritonectomie)<br>ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RÉSÉCABLE ou distribution miliaire |
| Carcinose diaphragmatique | 0 : tous les autres cas<br>ou 2 : infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique |
| Rétraction mésentérique | 0 : absence de rétraction mésentérique<br>ou 2 : rétraction mésentérique |
| Infiltration du tube digestif | 0 : tous les autres cas<br>ou 2 : une résection digestive est envisagée |
| Infiltration de l'estomac | 0 : tous les autres cas<br>ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ ou rate/et/ ou petit épiploon |
| Métastases hépatiques | 0 : tous les autres cas<br>ou 2 : toute lésion de surface >2 cm |

Études de validation externe du score de Fagotti

Brun et coll., ont rétrospectivement évalué l'utilité du score de Fagotti sur une cohorte de 55 patientes avec des cancers de l'ovaire aux stades III-IV (NP4). Sur les 55 patientes, 26 ont eu une chirurgie de cytoréduction première après une cœlioscopie diagnostique, les 29 autres patientes ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante [BRUN2008].

Une VPI ≥ 8 était associée à une chirurgie non optimale avec une sensibilité, spécificité, VPP, VPN et une exactitude de 46 %, 89 %, 89 %, 44 % et 60 % respectivement (NP4) [BRUN2008].

En 2008, Fagotti et coll., ont rapporté une série prospective de 113 patientes qui ont eu une cœlioscopie initiale et chez qui la probabilité de chirurgie optimale a été évaluée en utilisant la VPI ; l'exactitude du score était de 77,3 %. Pour une VPI ≥ 8, la probabilité de chirurgie optimale à la laparotomie (résidu tumoral ≤ 1 cm) était de 0 et le taux de laparotomies exploratoires inutiles était de 40,5 % chez les patientes qui avaient une VPI ≥ 8 (NP3) [FAGOTTI2008].

Évaluation du score de Fagotti pour la faisabilité d'une chirurgie de cytoréduction complète (CC0)

Dans l'étude de Petrillo et coll., 234 patientes ont eu une cœlioscopie d'opérabilité avec calcul du score de Fagotti suivie de laparotomie de cytoréduction. Le score a été utilisé pour estimer la probabilité d'une chirurgie de cytoréduction complète (CC0). 137 patientes (57,7 %) ont pu avoir une chirurgie CC0. La concordance entre les constatations cœlioscopiques et laparotomiques dépassait 90 % pour tous les critères sauf pour l'infiltration digestive (88,6 %).

- Pour une VPI ≥ 8, la probabilité de chirurgie complète à la laparotomie (résidu tumoral nul) était de 8,3 % et le taux de laparotomies exploratoires inutiles était de 28,3 %.
- Pour une VPI ≥ 10, la probabilité de chirurgie optimale à la laparotomie (résidu tumoral nul) était de 0 et le taux de laparotomies exploratoires inutiles était de 33,2 %.

Le seuil de 10 a été proposé pour l'évaluation de la résécabilité complète (NP4) [PETRILLO2015].

Reproductibilité de l'évaluation du score de Fagotti

Un essai prospectif multicentrique a été conduit (Olympia-MITO13) pour déterminer la reproductibilité de l'évaluation cœlioscopique. La VPI a été évaluée sur 120 patientes. Les procédures étaient filmées et revues en aveugle par le coordinateur. Le critère le plus difficile à évaluer était la rétraction mésentérique (non faisable chez 31 patientes, 25,8 %). La carcinose péritonéale a pu être évaluée dans 99,2 %, l'infiltration du grêle dans 90 %. Une exactitude de 80 % ou plus a pu être atteinte dans 3 centres sur 4 (NP1) [MEREU2007].

***Conclusions de la littérature***

Le score de Fagotti présente l'intérêt majeur d'être un outil reproductible (NP1) permettant une évaluation de la faisabilité d'une chirurgie de cytoréduction optimale en première intention (NP4).

Un score de Fagotti supérieur ou égal à 8 est corrélé à un taux faible de chirurgie première complète ou optimale (NP4).

**Score de Fagotti en situation de chirurgie d'intervalle**

***Synthèse des données de la littérature***

La chirurgie d'intervalle n'est bénéfique qu'en cas de résection complète optimale. L'impact de la qualité de la cytoréduction est considéré comme supérieur à celui de l'acte chirurgical.

En 2010, Fagotti et coll. ont publié les résultats d'une étude prospective évaluant la cœlioscopie d'opérabilité avant une chirurgie de cytoréduction d'intervalle (NP3) [FAGOTTI2010].

Les objectifs de cette étude étaient 1) d'évaluer la contribution de la cœlioscopie pour identifier les patientes qui pouvaient bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalle et 2) d'évaluer le seuil adéquat de la VPI dans ce contexte. Un total de 111 patientes consécutives avec un cancer de l'ovaire en stade avancé ayant reçu de la chimiothérapie néoadjuvante a été inclus.

- L'addition des résultats de la cœlioscopie réduisait significativement le taux de laparotomies exploratoires de 30 % à 13 %.
- Le seuil de VPI le plus approprié pour identifier les patientes qui devaient bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction après chimiothérapie néoadjuvante était > 4.
- Avec une VPI > 4, la probabilité de chirurgie optimale lors de la laparotomie était de zéro (VPP = 100 %).

Validation externe du score de Fagotti en situation de chirurgie d'intervalle

Chereau et coll. ont rétrospectivement évalué l'utilité du score de Fagotti après chimiothérapie néoadjuvante pour prédire une résection optimale sur une cohorte de 52 patientes avec des cancers de l'ovaire aux stades III-IV. Une VPI > 4 était associée à une chirurgie non optimale avec une sensibilité, VPP, et AUC de 95 %, 82 %, 72 % respectivement (NP4) [CHEREAU2011].

***Conclusions de la littérature***

Depuis sa publication, le score de Fagotti présente l'intérêt majeur d'être un outil reproductible permettant une évaluation de la faisabilité d'une chirurgie de cytoréduction optimale en situation de chirurgie d'intervalle (NP4).

Un score de Fagotti supérieur ou égal à 4 est corrélé à un taux faible de chirurgie intervallaire complète ou optimale (NP4).

Score de Fagotti modifié (Tableau 15)

***Synthèse des données de la littérature***

Le score de Fagotti modifié a réduit le nombre de paramètres pertinents à quatre avec un poids respectif variant de 0 à 2. Les quatre paramètres retenus étaient la présence d'une carcinose diaphragmatique, la rétraction mésentérique, l'infiltration gastrique et les métastases hépatiques.

Ce score a été établi à partir d'une cohorte de 55 patientes avec cancers de l'ovaire stade III-IV qui ont eu une cœlioscopie d'opérabilité mais aussi une chirurgie de cytoréduction : 13 patientes (12 %) avaient un score modifié ≥ 4 et 42 (88 %) avaient un score < 4 avec un taux de cytoréduction de 0 et 43 % respectivement. Pour un seuil supérieur à 4, aucune patiente n'a pu bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction complète. Ce score avait une sensibilité, spécificité, VPP, VPN et exactitude de 35 %, 100 %, 100 %, 43 % et 56 % respectivement et une AUC de 0,68 (NP4) [BRUN2008].

**Tableau 15 : Score de Fagotti modifié**

| Paramètres | Score |
|---|---|
| Carcinose diaphragmatique | 0 ou 2 |
| Rétraction mésentérique | 0 ou 2 |
| Infiltration de l'estomac | 0 ou 2 |
| Métastases hépatiques | 0 ou 2 |

**Le score varie de 0 à 8**

Ce score modifié a été validé par Chereau et coll. dans une population de 61 patientes avec cancer ovarien de stade I-IV. Pour une valeur inférieure à 4 du score de Fagotti modifié, utilisé en cœlioscopie, le pourcentage de cytoréduction complète était de 78 %. Ce score avait une meilleure valeur d'AUC (0,76), par rapport au score de Fagotti (AUC à 0,66) (NP4) [CHEREAU2011]**.**

Ce score a également été validé par Varnoux et coll. qui ont retrouvé dans leur population (29 patientes) des performances diagnostiques identiques au score de Fagotti. [VARNOUX2013] (NP4) (Tableau 16).

**Tableau 16 : Performances diagnostiques des scores de Fagotti et Fagotti modifié d'après Varnoux et coll. [VARNOUX2013]**

| Critère d'évaluation | Sensibilité (IC 95 %) | Spécificité (IC 95 %) | VPP (IC 95 %) | VPN IC 95 %) | AUC (IC 95 %) |
|---|---|---|---|---|---|
| Lapdisc® | 100 % (78-100) | 73,3 % (50-96) | 77,8 % (58-98) | 100 % (74-100) | 0,87 (0,75-0,98) |
| Cœlioscopie | 100 % (78-100) | 40 % (15-65) | 60,9 % (41-81) | 100 % (74-100) | 0,70 (0,57-0,83) |
| Score de Fagotti | 100 % (78-100) | 46,7 % (21-72) | 63,6 % (43-84) | 100 % (74-100) | 0,73 (0,60-0,86) |
| Score de Fagotti modifié | 100 % (78-100) | 46,7 % (21-72) | 63,6 % (43-84) | 100 % (74-100) | 0,73 (0,60-0,86) |
| Score de Sugarbaker | 64,3 % (38-90) | 93,3 % (80-100) | 90,0 % (70-100) | 73,7 % (53-94) | 0,79 (0,64-0,93) |

**VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative**

***Conclusions de la littérature***

Il existe peu de données sur la validation externe du score de Fagotti modifié dans les carcinoses ovariennes, tubaires ou péritonéales primitives.

**Autre évaluation cœlioscopique**

***Synthèse de la littérature***

Angioli et coll. ont publié une évaluation du rôle diagnostique de la cœlioscopie pour prédire quelles patientes sont les meilleures candidates pour une chirurgie optimale (sans résidu macroscopique). Dans leur essai, 87 patientes avec cancer de l'ovaire de stade avancé ont été incluses, 53 patientes (61 %) ont été jugées bonnes candidates pour une chirurgie complète et ont eu une chirurgie de cytoréduction d'emblée. Dans ce groupe le taux de chirurgie complète sans résidu était de 96 %. Les 34 patientes jugées comme non candidates à une chirurgie de cytoréduction complète d'emblée ont eu une chimiothérapie néoadjuvante, 25 patientes ont eu une réponse partielle et ont été reprogrammées pour une chirurgie de cytoréduction d'intervalle, le taux de chirurgie complète dans ce sous-groupe était de 80 % [ANGIOLI2006] (NP4).

L'évaluation cœlioscopique de cette équipe n'a pas été suffisamment clairement décrite pour pouvoir être reproduite et ne permet pas de recommandation la concernant.

***Conclusions de la littérature***

L'évaluation cœlioscopique d'Angioli et coll. n'a pas été suffisamment clairement décrite pour pouvoir être reproduite et ne permet pas de recommandation la concernant.

**Recommandations sur les scores cœlioscopiques**

Il est recommandé d'utiliser un score (a minima type Fagotti) en cœlioscopie pour évaluer le risque de non résécabilité en chirurgie première ou intervallaire pour une carcinose ovarienne, tubaire, péritonéale primitive (Grade C).

- *Scores descriptifs laparotomiques*

**Synthèse des données de la littérature**

Les premiers scores d'évaluation de la carcinose péritonéale et de la résécabilité ont été élaborés par laparotomie. Ce chapitre propose une synthèse de la littérature selon une analyse distincte de la valeur diagnostique de chacun des scores pour prédire la résécabilité afin de développer des recommandations de pratiques cliniques.

***Peritoneal Cancer Index (PCI) (Tableau 17)***

Sugarbaker et coll. ont été les premiers à décrire le PCI pour le cancer du côlon lors de laparotomies en 1995. Tentes et coll. ont ensuite évalué la pertinence du PCI en cas de cancer ovarien. Le PCI est la somme de scores attribués à 13 régions abdominopelviennes : l'abdomen est divisé par deux lignes horizontales et deux lignes verticales en neufs segments (les neufs quadrants abdominopelviens) et l'intestin grêle en quatre segments.

Il convient de mesurer l'implant tumoral possédant le plus grand diamètre dans chaque région. Un score de 0 à 3 est attribué à chaque région selon la taille de l'implant tumoral (0 = pas de tumeur, 1 = implants < 0,5 cm, 2 = implants de 0,5 à 5 cm et 3 = implants > 5 cm ou confluents). Les scores des

13 régions sont ensuite additionnés pour obtenir un score total variant de 0 à 39. Les auteurs retrouvaient que le seuil à 10 était prédictif de la survie. Dans une population de 60 patientes traitées par chirurgie première avec un taux de résection complète de 52 %, la médiane de survie et le taux de survie à 5 ans étaient respectivement de 80 mois et 65 % pour un PCI ≤ 10 et de 38 mois et 29 % pour un PCI > 10 (NP4) [TENTES2003].

Llueca A et coll. ont montré, sur une cohorte de 80 patientes, qu'un PCI ≤ 10 était associé à 94 % de chirurgie de cytoréduction complète *versus* 62 % en cas de PCI > 10 (NP4) [LLUECA2018].

**Tableau 17 : Index de carcinose péritonéale (PCI)**

| Site | Pas de tumeur | Tumeur ≤ 0,5 cm | Tumeur ≤ 5 cm | Tumeur > 5 cm |
|---|---|---|---|---|
| Région ombilicale | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Hypochondre droit | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Épigastre | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Hypochondre gauche | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Flanc gauche | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Fosse iliaque gauche | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Hypogastre | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Fosse iliaque droite | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Flanc droit | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Jéjunum proximal | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Jéjunum distal | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Iléon proximal | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Iléon distal | 0 | 1 | 2 | 3 |

**Le score total varie de 0 à 39**

***Score d'Eisenkop (Tableau 18)***

Il s'agit d'un score laparotomique conçu spécifiquement pour les patientes avec cancer de l'ovaire, basé sur l'individualisation de 5 régions abdominopelviennes : quadrant supérieur droit et gauche, le pelvis, la région centrale de l'abdomen et le rétropéritoine.

Un score de 0 à 3 est attribué à chaque quadrant selon l'extension de la maladie pour un score total variant de 0 à 15. Dans une population de 349 patientes évaluées par Eisenkop et coll. et traitées par chirurgie première, 88 avaient un score compris entre 0 et 5, 192 entre 6 et 10 et 69 avaient un score supérieur à 11. Les taux de chirurgie optimale étaient de 99 % pour les scores < 6, de 94 % pour un score entre 6 et 10 et de 87 % pour un score > 10, respectivement, avec corrélation de la survie au score (NP4) [EISENKOP2006].

**Tableau 18 : Score d'Eisenkop**

| Site | Score |
|---|---|
| **Pelvis** | |
| Atteinte uniquement annexielle | 0 |
| Nodules péritonéaux isolés ou adhérences annexielles | 1 |
| Infiltration du cul-de-sac ou du rectosigmoïde | 2 |
| Infiltration carcinologique massive du pelvis | 3 |
| **Quadrant supérieur droit** | |
| Pas de carcinose visible | 0 |
| Nodules ≤ 50 % de la surface de la coupole | 1 |
| Nodules > 50 % de la surface de la coupole | 2 |
| Extension au muscle diaphragmatique, au foie, à la région portale, au péritoine rénal droit ou au duodénum | 3 |
| **Quadrant supérieur gauche** | |
| Pas de carcinose visible | 0 |
| Infiltration de l'omentum infracolique | 1 |
| Infiltration de l'omentum infragastrique | 2 |
| Infiltration de l'omentum étendue à la rate, à l'estomac, au colon transverse, à l'angle colique gauche, à la coupole diaphragmatique gauche ou aux lobes gauches du foie | 3 |
| **Région abdominale centrale** | |
| Pas de carcinose visible en excluant le pelvis, l'omentum, le diaphragme et la surface hépatique | 0 |
| < 50 implants métastatiques | 1 |
| > 50 implants métastatiques | 2 |
| implants métastatiques contigus avec atteinte du tube digestif et/ou du mésentère | 3 |
| **Région rétropéritonéale** | |
| Pas de ganglion métastatique | 0 |
| Atteinte ganglionnaire macroscopique < 1 cm | 1 |
| Atteinte ganglionnaire macroscopique > 1 cm | 2 |
| Atteinte ganglionnaire diffuse et ganglionnaire | 3 |

**Le score total varie de 0 à 15**

### *Score d'Aletti (Tableau 19)*

Ce score est le reflet de l'étendue ou de l'extension de la chirurgie et non de la maladie directement. Le score de complexité chirurgicale est défini par le type et le nombre d'actes réalisés au cours de la chirurgie. Des points sont attribués à chaque procédure chirurgicale de 1 à 3 en fonction de la complexité de la procédure. Une échelle a été développée, stratifiant les patientes en 3 groupes : simple ou bas (≤ 3), intermédiaire (4-7) et complexe ou haut (≥ 8). Un score haut était associé au plus mauvais pronostic et à une probabilité moindre de chirurgie optimale (NP4) [ALETTI2011].

**Tableau 19 : Le score d'Aletti**

| Geste chirurgical | Score |
|---|---|
| Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale | 1 |
| Omentectomie | 1 |
| Lymphadénectomie pelvienne | 1 |
| Lymphadénectomie lombo-aortique | 1 |
| Résection du péritoine pelvien | 1 |
| Résection du péritoine abdominal | 1 |
| Anastomose colorectale | 3 |
| Résection colique | 2 |
| Résection des coupoles diaphragmatiques | 2 |
| Splénectomie | 2 |
| Résection hépatique | 2 |
| Résection jéjunale, iléale | 1 |

**Le score d'Aletti varie de 0 à 18**

Les scores laparotomiques ont été validés par Chereau et coll., dans une population de 61 patientes avec cancer ovarien de stade I-IV pour évaluer les performances à prédire la résécabilité. L'objectif de la laparotomie était une réduction tumorale complète obtenue dans 80 % des cas. Le score PCI était meilleur pour prédire la résécabilité tous stades FIGO confondus. Cependant, le score d'Aletti était plus prédictif de réduction tumorale complète pour les stades III-IV, suggérant que la qualité de la résécabilité était plus liée à l'effort chirurgical qu'à l'extension de la maladie (NP4) [CHEREAU2011].

**Conclusions de la littérature**

Sugarbaker et coll. ont été les premiers à décrire le PCI pour le cancer du côlon lors de laparotomies en 1995. Tentes et coll. ont ensuite évalué la pertinence du PCI en cas de cancer ovarien (NP4).

**Recommandation**

En cas de laparotomie de cytoréduction pour une carcinose péritonéale d'origine ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive, il est recommandé d'évaluer la charge tumorale par l'utilisation du Peritoneal Cancer Index (PCI) (Grade C).

## 3.7 Question 5 : Quelle est la valeur ou l'intérêt des scores, modèles, outils, et algorithmes pour définir : le diagnostic/la charge tumorale /la résécabilité/la réponse thérapeutique après chimiothérapie (3, 4, 6 cycles) /la stratégie thérapeutique/le risque de récidive/la probabilité de survie, les risques de complications après traitement ? - Déclinaison de la question selon les outils préopératoires et postopératoires

### 3.7.1 Synthèse des données de la littérature

La pertinence de ces outils repose sur l'évaluation des critères suivants : nature et qualité des données de développement, nature et qualité des données de validation, population d'intérêt, pertinence statistique (calibration/discrimination), applicabilité des résultats à une population française.

Trois principaux groupes d'outils biostatistiques publiés dans la littérature sont décrits dans cette synthèse des données :

- Outils de prédiction de la survie globale et survie sans récidive (Tableau 20)
- Outils de prédiction de chirurgie complète/réponse à la chimiothérapie (Tableau 21)
- Outils de prédiction de la morbidité chirurgicale postopératoire (Tableau 22)
- Études de validation externe (Tableau 23)

**Tableau 20 : Outils de prédiction de la survie globale et survie sans récidive**

| Références, NP | Type de modèle | Nombre de patientes | Modèle statistique | Objectifs | Facteurs prédictifs inclus | Index de concordance | Validation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [XU2017] NP3 | Nomogramme | n = 10 692<br>Base de données rétrospective (SEER)<br>2004-2013<br>Développement : n = 7 021<br>Validation : n = 3 671 | Régression logistique multiple | Survie globale et survie spécifique | Statut marital/Âge/Race<br>Grade<br>Stade<br>Histologie<br>Localisation unie/bilatérale<br>Nombre de ganglion<br>Statut ganglionnaire | Validation interne<br><br>Survie globale<br>0,757 (IC 95 % = 0,746-0,768)<br><br>Survie spécifique<br>0,770 (IC 95 % = 0,759-0,782) | Externe<br><br>Survie globale<br>0,757 (95 % CI, 0,741-0,773)<br><br>Survie spécifique<br>0,762 (95 % CI, 0,746-0,779 |
| [RUTTEN2014] NP4 | Nomogramme | n = 840<br>Base de données rétrospective multicentrique<br>1998-2010 | Régression logistique multiple | Survie spécifique à 5 ans | Stade FIGO<br>Résidu tumoral chirurgical<br>Chirurgie 1re ou d'intervalle<br>Type histologique<br>Status OMS<br>Âge<br>Ascite<br>Histoire familiale | 0,71 (IC 95 % = 0,69-0,74), | Interne |
| [PREVIS2014] NP4 | Nomogramme | n = 312 en récidive<br>Base de données rétrospective multicentrique | Régression logistique multiple | Survie globale à 5 ans | Nombre de lignes de chimiothérapie avant bévacizumab<br>Intervalle libre avant bévacizumab<br>Sensibilité aux platines<br>Ascite | 0,737 | Interne |
| [BARLIN2012] NP4 | Nomogramme | n = 478 CEO<br>Base de données Prospective Unicentrique<br>1996-2004 | Régression logistique multiple | Mortalité spécifique à 5 ans | Âge<br>Stade FIGO<br>Résidu tumoral chirurgical<br>Albumine préopératoire<br>Type histologique<br>ATCD familiaux<br>Score ASA | 0,714 | Interne |
| [GERESTEIN2011] NP4 | Nomogramme | n = 118<br>Base de données rétrospective multicentrique<br>1998-2004 | Régression logistique multiple | Probabilité de survie globale à 5 ans | Hémoglobine pré opératoire (mmol/L)<br>Taux de plaquettes préopératoire (109/L)<br>Le résidu tumoral postopératoire (< 1 cm) | 0,67 | Interne |
| [GERESTEIN2010] NP4 | Nomogramme | n = 118<br>Base de données rétrospective multicentrique<br>1998-2004 | Régression logistique multiple | Probabilité de survie sans récidive à 5 ans | Taux de plaquettes préopératoire (109/L)<br>Le résidu tumoral | 0,63 | Interne et externe |

| Références, NP | Type de modèle | Nombre de patientes | Modèle statistique | Objectifs | Facteurs prédictifs inclus | Index de concordance | Validation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [CHI2008] NP4 | Nomogramme | n = 424<br>Base de données rétrospective multicentrique<br>Période | Modèle à risque proportionnel de Cox | Probabilité de survie globale à 5 ans | Âge<br>Taux de plaquettes prépp<br>Grade tumoral<br>Type histologique<br>Ascite<br>Résidu | 0,67 | Interne |
| [TERAMUKAI 2007] NP3 | Nomogramme | n = 768<br>Base de données rétrospective multicentrique<br>1994 et 2000 | Régression logistique multiple | Index pronostique survie globale à 5 ans | Âge<br>Status OMS,<br>Type histologique<br>Résidu tumoral | 0,65 | Interne et externe |
| [CLARK2001] NP4 | Nomogramme | n = 1 189<br>Base de données rétrospective unicentrique<br>1985 et 2000 | Modèle à risque proportionnel de Cox | Probabilité de survie globale à 2,5 ans | Stade FIGO<br>Âge<br>Type histologique<br>Grade tumoral<br>Ascite<br>Résidu tumoral<br>Indice OMS<br>Taux de phospathase alcaline | 0,786 | Interne |

**Tableau 21 : Outils de prédiction de chirurgie complète/ réponse à la chimiothérapie**

| Références, NP | Type de modèle | Nombre de patientes | Modèle statistique | Objectifs | Facteurs prédictifs inclus | Index de concordance | Validation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [CHESNAIS2017] NP4 | Score | n = 247<br>Base de données prospective unicentrique pour le développement et la validation<br>2008 et 2013 | Régression logistique multiple | Prédiction d'une chirurgie complète | IMC ≥ 30 kg/m$^2$<br>CA125 > 100 UI/mL<br>Carcinose péritonéale<br>Métastase parenchyme sur TEP | Développement<br>0,79 (IC 95 % = 0,73-0,86) | Validation externe |
| [PAIK2017] NP4 | Nomogramme | n = 757<br>Base de données rétrospective unicentrique<br>2002-2012 | Régression logistique multiple | Sensibilité aux sels de platine<br><br>Survie sans récidive à 3 ans<br><br>Survie globale à 5 ans | Chimio sensibilité<br>Taux de lymphocytes<br>Taux de monocytes<br>Stade FIGO<br>Type histologique<br>Résidu tumoral<br><br>Survie sans récidive à 3 ans<br>Taux de plaquettes<br>Stade FIGO<br>Grade tumoral<br>Résidu tumoral<br><br>Survie globale à 5 ans<br>Taux de neutrophile<br>Âge<br>Stade FIGO<br>Résidu tumoral<br>Sensibilité à la chimiothérapie | 0,7405<br><br>0,8159<br><br>0,815 | Interne |
| [SHIM2015] NP4 | Nomogramme | n = 343<br>Base de données prospective unicentrique pour le développement et la validation<br>2006-2012 | Régression logistique multiple | Prédiction d'une chirurgie complète | Index d'agressivité chirurgicale<br>Extension tumorale au TDM | Développement<br>0,881 ; IC 95 % = 0,838-0,923),<br><br>Validation externe<br>0,881 ; IC 95 % = 0,790-0,932 | Validation externe |
| [SUIDAN2014] NP4 | Score | n = 350<br>Base données prospective multicentrique<br>2001-2012 | Régression logistique multiple | Prédiction d'une chirurgie complète | Âge<br>CA125<br>Score ASA<br>Atteinte ganglionnaire imagerie<br>Extension tumorale au TDM | 0,758 | Pas de validation |

| Références, NP | Type de modèle | Nombre de patientes | Modèle statistique | Objectifs | Facteurs prédictifs inclus | Index de concordance | Validation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [GERESTEIN2011] NP4 | Nomogramme | n = 115<br>Base de données rétrospective multicentrique 2005-2008 | Régression logistique multiple | Prédiction d'une chirurgie non optimale (> 1 cm) | Taux de plaquettes pré opératoire<br>Carcinose péritonéale au TDM<br>Présence d'une ascite au TDM | 0,67 | Interne |
| [DEJONG2007] NP4 | Nomogramme | n = 187<br><br>Base de données rétrospective unicentrique 1998-2003 | Régression logistique multiple | Prédiction d'un résidu post chir > 1 cm | Taux de CA125<br>Taux d'albumine | 0,79 | Interne |

**Tableau 22 : Outils de prédiction de la morbidité chirurgicale postopératoire**

| Références | Type de modèle | Nombre de patientes | Modèle statistique | Objectifs | Facteurs prédictifs inclus | Index de concordance | Validation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [NIEUWENHUYZENDE2016], NP4 | Nomogramme | n = 293<br>Base de données rétrospective unicentrique<br>2004-2007 | Modèle de Cox | Morbidité chirurgicale à 30 jours | Âge<br>Hb préopératoire<br>Status OMS | 0,62 | Interne |
| [KUMAR2016], NP4 | Nomogramme | n = 620<br>Base de données rétrospective unicentrique<br>2003-2011 | Régression logistique multiple | Morbidité chirurgicale à 30 jours | Morbidité<br>Âge<br>IMC<br>Score ASA<br>Albumine<br>Stade FIGO<br>Complexité chirurgicale | Morbidité<br>Développement<br>0,680 (IC 95 % = 0,629-0,730)<br>Validation interne<br>0,648 (IC 95 % = 0,600-0,695 | Interne |
| | | | | Mortalité à 90 jours | Mortalité<br>Âge<br>IMC<br>Score ASA<br>Taux d'albumine | Mortalité<br>Développement<br>0,805 (IC 95 % = 0,743-0,868)<br>Validation interne<br>0,782 (IC 95 % = 0,724-0,846) | |
| [GERESTEIN2010], NP4 | Nomogramme | n = 293<br>Base de données rétrospective multicentrique<br>2004-2007 | Régression logistique multiple | Morbidité chirurgicale à 30 jours après la chirurgie 1re | Âge<br>Statut OMS<br>Type de chirurgie<br>Temps opératoire | 0,68 | Interne |

**Tableau 23 : Études de validation externe**

| Références | Type de modèle | Nombre de patientes | Modèle statistique | Objectifs | Index de concordance |
|---|---|---|---|---|---|
| [RUTTEN2016] NP4 | Validation de 3 nomogrammes | n = 151<br>Base de données rétrospective multicentrique 2000 et 2009 | Régression logistique | Prédiction de la chirurgie complète | Ferrandina's model<br>Modèle A : 0,56, 0,59 et 0,59<br>Modèle B : 0,55, 0,60 et 0,59<br>Gerestein's model 0,69, 0,61 et 0,69 |
| [RUTTEN2015] NP4 | Revue systématique de la littérature portant sur 11 modèles associant des caractéristiques d'imagerie et clinicobiologiques | _ | Régression logistique | Résidu tumoral | Sensibilité, 15 %-79 %<br>Spécificité, 32 %-64 % |
| [VANDELAAR2014] NP4 | Validation de 3 nomogrammes | n = 1554<br>Base de données rétrospective multicentrique 1996 et 2009 | Modèle de Cox | Prédiction survie globale à 5 ans | Chi's model 0,68<br>Gerestein's model 0,60<br>Teramukai 's model 0,62 |

La littérature distingue 3 groupes d'outils d'aide au diagnostic, au pronostic et à la prise en soins dans le cancer épithélial de l'ovaire selon leur intérêt clinique et leur pertinence statistique.

- Un premier groupe d'outils propose une information descriptive en identifiant et en combinant des facteurs pronostiques sans que l'on puisse les intégrer au processus de décision clinique. Dans ce cas, les absences de validation externe, de seuil de décision clinique ou de population d'intérêt sont les principales limites.
- Un second groupe de modèles est sans implication clinique et sans pertinence statistique. Dans ce cas, l'absence de reproductibilité des données publiées est la principale limite.
- Enfin, un troisième groupe de modèles répond aux critères de reproductibilité et de pertinence (clinique et statistique). Ces modèles, minoritaires, sont intéressants dans l'optique de promouvoir la personnalisation de la prise en soins. Dans ce cas, c'est l'absence de validation prospective sur une population française qui est la principale limite.

### 3.7.2 Conclusion de la littérature

Il existe une importante hétérogénéité des travaux publiés avec une nature rétrospective de la grande partie des données proposées (NP2-NP4), une absence de pertinence statistique et une absence de validation externe sur une population indépendante française prospective des scores.

Pour la prédiction de la survie globale et de la survie sans récidive, la pertinence clinique et statistique des outils actuellement publiés ne permet pas de recommander leur utilisation en pratique clinique.

Pour la prédiction de la probabilité de chirurgie complète et/ou de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, la pertinence clinique et statistique des outils actuellement publiés ne permet pas de recommander leur utilisation en pratique clinique.

Pour la prédiction de la probabilité de complication chirurgicale postopératoire, la pertinence clinique et statistique des outils actuellement publiés ne permet pas de recommander leur utilisation en pratique clinique.

### 3.7.3 Recommandations

Les données disponibles ne permettent pas de formuler de recommandation sur l'utilisation de score pour prédire le pronostic ou la réponse à la chimiothérapie dans les cancers de l'ovaire, des trompes ou du péritoine primitif.

## 3.8 Question 6 : Quelle est la valeur diagnostique de l'échographie, du scanner, de l'IRM, de la TEP pour évaluer la réponse thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante ?

### 3.8.1 Synthèse des données de la littérature

Il existe très peu d'études évaluant le rôle de l'imagerie dans la prédiction et/ou l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie. Plusieurs critères ont été proposés en scanner (réduction du volume des lésions primitives ovariennes à 3 cycles (NP3) [KUMAR2002], ou hétérogénéité tumorale quantifiée par la texture [QIU2016] (NP3) prédisant la survie sans progression ou globale), sans qu'ils ne soient confirmés dans d'autres populations. L'IRM multiparamétrique a également été explorée, mais uniquement dans de petites séries rétrospectives (NP3) [KIRIAZI2011, SALA2012]. Le TEP Scan a été l'objet de plus d'études, montrant globalement qu'une réponse métabolique prédisait l'absence de maladie résiduelle après chirurgie (NP2 et NP3) [MARTONI2011, VALLIUS2016, ROSE2001] ou la survie globale (NP2) [AVRIL2005]. Cependant, l'absence de consensus sur le paramètre à mesurer ne permet pas la recommandation de cette technique.

Certaines études évaluant les performances de l'imagerie dans l'évaluation de l'extension ou de la résécabilité de la maladie incluaient des patientes après chimiothérapie néoadjuvante, mais ne distinguaient pas ce sous-groupe dans leurs analyses.

### 3.8.2 Conclusions de la littérature

Au total, il n'existe pas d'étude évaluant spécifiquement la prédiction de la réponse ou de la résécabilité après chimiothérapie néoadjuvante quelle que soit la technique d'imagerie.

### 3.8.3 Recommandations

Aucune recommandation ne peut être émise sur le type d'imagerie à réaliser pour le bilan de résécabilité d'une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive après chimiothérapie néoadjuvante.

## 3.9 Références bibliographiques

**Partie scores et marqueurs**

[ALCAZAR2004] Alcázar JL, Miranda D, Unanue A, Novoa E, Alemán S, Madariaga L. CA-125 levels in predicting optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. Int J Gynaecol Obstet 2004;84:173-4.

[ALETTI2011] Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. Gynecol Oncol 2011;120:23-8.

[ALEXANDRE2012] Alexandre J, Brown C, Coeffic D, Raban N, Pfisterer J, Mäenpää J, et al. CA-125 can be part of the tumour evaluation criteria in ovarian cancer trials: experience of the GCIG CALYPSO trial. Br J Cancer 2012;106:633-7.

[ANGIOLI2006] Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Manci N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006;100:455-61.

[ANGIOLI2013] Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Aloisi A, Montera R, Luvero D, Miranda A, Cafà EV, Damiani P, Benedetti-Panici P. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? Gynecol Oncol. 2013 Mar;128(3):579-83.

[ARITS2008] Arits AHMM, Stoot JEGM, Botterweck A a. M, Roumen FJME, Voogd AC. Preoperative serum CA125 levels do not predict suboptimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2008;18:621-8.

[BARLIN2012] Barlin JN, Yu C, Hill EK, Zivanovic O, Kolev V, Levine DA, et al. Nomogram for predicting 5-year disease-specific mortality after primary surgery for epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2012;125:25-30.

[BARLOW2006] Barlow TS, Przybylski M, Schilder JM, Moore DH, Look KY. The utility of presurgical CA125 to predict optimal tumor cytoreduction of epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2006;16:496-500.

[BAST2005] Bast RC, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. Int J Gynecol Cancer 2005;15 Suppl 3:274-81.

[BOCHEVA2015] Bocheva Y, Bochev P, Ivanov S. [Ca-125 in diagnosis and monitoring of patients with ovarian cancer]. Akush Ginekol (Sofiia) 2015;54:11-7.

[BRAICU2013] Braicu EI, Fotopoulou C, Van Gorp T, Richter R, Chekerov R, Hall C, Butz H, Castillo-Tong DC, Mahner S, Zeillinger R, Concin N, Vergote I, Sehouli J. Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients: results from the OVCAD study. Gynecol Oncol. 2013 Feb;128(2):245-51.

[BROCKBANK2004] Brockbank EC, Ind TEJ, Barton DPJ, Shepherd JH, Gore ME, A'Hern R, et al. Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2004;14:42-50.

[BRUN2008] Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. Gynecol Oncol 2008;110:354-9.

[CANNEY1985] Canney PA, Wilkinson PM, James RD, Moore M. CA19-9 as a marker for ovarian cancer: alone and in comparison with CA125. Br J Cancer 1985;52:131-3.

[CHAN2013] Chan KKL, Chen C-A, Nam J-H, Ochiai K, Wilailak S, Choon A-T, et al. The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2013;128:239-44.

[CHEREAU2011] Chereau E, Lavoue V, Ballester M, Coutant C, Selle F, Cortez A, et al. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability for patients with advanced ovarian cancer undergoing interval debulking surgery. Anticancer Res 2011;31:4469-74.

[CHESNAIS2017] Chesnais M, Lecuru F, Mimouni M, Ngo C, Fauconnier A, Huchon C. A pre-operative predictive score to evaluate the feasibility of complete cytoreductive surgery in patients with epithelial ovarian cancer. PloS One 2017;12:e0187245.

[CHI2000] Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2000;77:227-31.

[CHI2006] Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecol Oncol 2006;103:559-64.

[CHI2008] Chi DS, Palayekar MJ, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Awtrey CS, Huh J, et al. Nomogram for survival after primary surgery for bulky stage IIIC ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2008;108:191-4.

[CHUDECKAGLAZ2014] Chudecka-Głaz AM, Cymbaluk-Płoska AA, Menkiszak JL, Sompolska-Rzechuła AM, Tołoczko-Grabarek AI, Rzepka-Górska IA. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. J Ovarian Res 2014;7:62.

[CLARK2001] Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. A prognostic model for ovarian cancer. Br J Cancer 2001;85:944-52.

[COLEMAN2016] Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, Munroe DG, Pappas TC, Smith A, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. Am J Obstet Gynecol 2016;215:82.e1-82.e11.

[COOPER2002] Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, et al. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2002;100:59-64.

[DAVIS1986] Davis HM, Zurawski VR, Bast RC, Klug TL. Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Res 1986;46:6143-8.

[DEJONG2007] de Jong D, Eijkemans MJ, Lie Fong S, Gerestein CG, Kooi GS, Baalbergen A, et al. Preoperative predictors for residual tumor after surgery in patients with ovarian carcinoma. Oncology 2007;72:293-301.

[DOLSCHEIDPOMMERICH2017] Dolscheid-Pommerich RC, Keyver-Paik M, Hecking T, Kuhn W, Hartmann G, Stoffel-Wagner B, et al. Clinical performance of LOCI™-based tumor marker assays for tumor markers CA 15-3, CA 125, CEA, CA 19-9 and AFP in gynecological cancers. Tumour Biol 2017;39:1010428317730246.

[DUCOULOMBIER2017] Ducoulombier S, Golfier F, Colomban O, Benayoun D, Bolze P-A, Tod M, et al. Modeling CA-125 During Neoadjuvant Chemotherapy for Predicting Optimal Cytoreduction and Relapse Risk in Ovarian Cancer. Anticancer Res 2017;37:6879-86.

[EISENKOP2006] Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin W-CM. "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. Gynecol Oncol 2006;103:329-35.

[FAGOTTI2005] Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. Gynecol Oncol 2005;96:729-35.

[FAGOTTI2008] Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 2008;199:642.e1-6.

[FAGOTTI2010] Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, Gallotta V, Ercoli A, Paglia A, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? Gynecol Oncol 2010;116:72-7.

[FIORETTI1992] Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Malagnino G, Facchini V, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. Gynecol Oncol 1992;44:155-60.

[FORTNER2017] Fortner RT, Damms-Machado A, Kaaks R. Systematic review: Tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. Gynecol Oncol 2017;147:465-80.

[FURUKAWA2013] Furukawa N, Sasaki Y, Shigemitsu A, Akasaka J, Kanayama S, Kawaguchi R, et al. CA-125 cut-off value as a predictor for complete interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. J Gynecol Oncol 2013;24:141-5.

[GEMER2001] Gemer O, Segal S, Kopmar A: Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:583–585.

[GEMER2005] Gemer O, Lurian M, Gdalevich M, Kapustian V, Piura E, Schneider D, et al. A multicenter study of CA 125 level as a predictor of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. Eur J Surg Oncol 2005;31:1006-10.

[GERESTEIN2010] Gerestein CG, Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Eijkemans MJ, Kooi GS, Burger CW. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. Eur J Cancer 2010;46:102-9.

[GERESTEIN2011] Gerestein CG, Eijkemans MJ, Bakker J, Elgersma OE, van der Burg MEL, Kooi GS, et al. Nomogram for suboptimal cytoreduction at primary surgery for advanced stage ovarian cancer. Anticancer Res 2011;31:4043-9.

[GILL2017] Gill SE, McGree ME, Weaver AL, Cliby WA, Langstraat CL. Optimizing the treatment of ovarian cancer: Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking versus primary debulking surgery for epithelial ovarian cancers likely to have suboptimal resection. Gynecol Oncol 2017;144:266-73.

[HOGDALL2016] Høgdall E. Approaches to the detection of ovarian cancer. Scand J Clin Lab Investig Suppl 2016;245:S49-53.

[JIA2017] Jia M-M, Deng J, Cheng X-L, Yan Z, Li Q-C, Xing Y-Y, et al. Diagnostic accuracy of urine HE4 in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. Oncotarget 2017;8:9660-71.

[KAAKS2018] Kaaks R, Fortner RT, Hüsing A, Barrdahl M, Hopper M, Johnson T, et al. Tumor-associated autoantibodies as early detection markers for ovarian cancer? À prospective evaluation. Int J Cancer 2018;143(3):515-526.

[KANG2010] Kang S, Kim T-J, Nam B-H, Seo S-S, Kim B-G, Bae D-S, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. J Surg Oncol 2010;101:13-7.

[KARLSEN2015] Karlsen MA, Høgdall EVS, Christensen IJ, Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Zdrazilova-Dubska L, et al. À novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer - An international multicenter study in women with an ovarian mass. Gynecol Oncol 2015;138:640-6.

[KUMAR2016] Kumar A, Janco JM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Weaver AL, et al. Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2016;140:15-21.

[LIANG2016] Liang Y, Wang W, Fang C, Raj SS, Hu W-M, Li Q-W, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer. Oncotarget 2016;7:49565-73.

[LLUECA2018] Llueca A, Escrig J, MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. Eur J Surg Oncol 2018;44:163-9.

[MAHDI2015] Mahdi H, Maurer KA, Nutter B, Rose PG. The Impact of Percent Reduction in CA-125 Levels on Prediction of the Extent of Interval Cytoreduction and Outcome in Patients With Advanced-Stage Cancer of Müllerian Origin Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2015;25:823-9.

[MATSUHASHI2017] Matsuhashi T, Takeshita T, Yamamoto A, Kawase R, Yamada T, Kurose K, et al. Serum CA 125 Level after Neoadjuvant Chemotherapy is Predictive of Prognosis and Debulking Surgery Outcomes in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. J Nippon Med Sch 2017;84:170-6.

[MEMARZADEH2003] Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS, Farias-Eisner R. CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2003;13:120-4.

[MEREU2007] Mereu L, Ruffo G, Landi S, Barbieri F, Zaccoletti R, Fiaccavento A, et al. Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: short-term morbidity. J Minim Invasive Gynecol 2007;14:463-9.

[MINAR2018] Minar L, Felsinger M, Cermakova Z, Zlamal F, Bienertova-Vasku J. Comparison of the Copenhagen Index versus ROMA for the preoperative assessment of women with ovarian tumors. Int J Gynaecol Obstet 2018;140:241-6.

[MONTAGNANA2017] Montagnana M, Benati M, Danese E. Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective. Ann Transl Med 2017;5:276.

[MOORE2009] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. À novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2009;112:40-6.

[MURY2011] Mury D, Woelber L, Jung S, Eulenburg C, Choschzick M, Witzel I, et al. Prognostic and predictive relevance of CA-125 at primary surgery of ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2011;137:1131-7.

[NIEUWENHUYZENDE2016] Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Gerestein CG, Eijkemans MJ, Burger CW, Kooi GS. Nomogram for 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2016;37(1):63-8.

[OBEIDAT2004] Obeidat B, Latimer J, Crawford R. Can optimal primary cytoreduction be predicted in advanced stage epithelial ovarian cancer? Role of preoperative serum CA-125 level. Gynecol Obstet Invest 2004;57:153-6.

[PAIK2017] Paik ES, Sohn I, Baek S-Y, Shim M, Choi HJ, Kim T-J, et al. Nomograms Predicting Platinum Sensitivity, Progression-Free Survival, and Overall Survival Using Pretreatment Complete Blood Cell Counts in Epithelial Ovarian Cancer. Cancer Res Treat 2017;49:635-42.

[PAUNOVIC2017] Paunovic V, Protrka Z, Ardalic D, Paunovic T. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting optimal cytoreductive therapy in patients with advanced ovarian cancer. J BUON. 2017 Jan-Feb;22(1):29-33.

[PELISSIER2016] Pelissier A, Roulot A, Guéry B, Bonneau C, Bellet D, Rouzier R. Serum CA125 and HE4 levels as predictors for optimal interval surgery and platinum sensitivity after neoadjuvant platinum-based chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer. J Ovarian Res 2016;9:61.

[PETRILLO2015] Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept. Gynecol Oncol 2015;139:5-9.

[PLOTTI2017] Plotti F, Scaletta G, et al. The Role of HE4, a Novel Biomarker, in Predicting Optimal Cytoreduction After Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017 May;27(4):696-702.

[PREVIS2014] Previs RA, Bevis KS, Huh W, Tillmanns T, Perry L, Moore K, et al. À prognostic nomogram to predict overall survival in women with recurrent ovarian cancer treated with bevacizumab and chemotherapy. Gynecol Oncol 2014;132:531-6.

[RODRIGUEZ2012] Rodriguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, Berkowitz RS, Muto MG, Feltmate C, et al. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol 2012;125:362-6.

[RUTTEN2014] Rutten MJ, Leeflang MMG, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014:CD009786.

[RUTTEN2015] Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, Buist MR. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. Int J Gynecol Cancer. 2015 Mar;25(3):407-15.

[RUTTEN2016] Rutten IJG, van de Laar R, Kruitwagen RFPM, Bakers FCH, Ploegmakers MJM, Pappot TWF, et al. Prediction of incomplete primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer: An external validation study of three models using computed tomography. Gynecol Oncol 2016;140:22-8.

[RUTTEN2017] Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2017;35:613-21.

[SAGIDAIN2015] Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R, Sagi S. CA 19-9 in evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. Int J Biol Markers 2015;30:e333-340.

[SAYGILI2002] Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Demir N, Onvural A. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? Gynecol Oncol 2002;86:57-61.

[SHEN2016] Shen Y, Li L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer. Tumour Biol 2016;37:1476-72.

[SHIM2015] Shim S-H, Lee SJ, Kim S-O, Kim S-N, Kim D-Y, Lee JJ, et al. Nomogram for predicting incomplete cytoreduction in advanced ovarian cancer patients. Gynecol Oncol 2015;136:30-6.

[SUIDAN2014] Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. À multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. Gynecol Oncol 2014;134:455-61.

[TANG2015] Tang Z, Chang X, Ye X, Li Y, Cheng H, Cui H. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting cytoreductive surgical outcomes for advanced ovarian tubal and peritoneal carcinoma. Chin J Cancer Res. 2015 Jun;27(3):309-17.

[TENTES2003] Tentes AA, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. Eur J Surg Oncol 2003;29:69–73.

[TERAMUKAI2007] Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M, Japan Multinational Trial Organization OC01-01. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. J Clin Oncol 2007;25:3302-6.

[VANDELAAR2014] van de Laar R, IntHout J, Van Gorp T, Verdonschot S, van Altena AM, Gerestein CG, et al. External validation of three prognostic models for overall survival in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 2014;110:42-8.

[VANGORP2011] Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. Br J Cancer 2011;104:863-70.

[VARNOUX2013] Varnoux C, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Achouri A, Nos C, et al. Diagnostic accuracy of hand-assisted laparoscopy in predicting resectability of peritoneal carcinomatosis from gynecological malignancies. Eur J Surg Oncol 2013;39:774-9.

[VERGOTE2008] Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2008;18 Suppl 1:11-9.

[VORGIAS2009] Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, Myriokefalitaki E, Katsoulis M, Kalinoglou N, et al. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? À single institution cohort study. Gynecol Oncol 2009;112:11-5.

[XU2017] Xu X-L, Cheng H, Tang M-S, Zhang H-L, Wu R-Y, Yu Y, et al. À novel nomogram based on LODDS to predict the prognosis of epithelial ovarian cancer. Oncotarget 2017;8:8120-30.

[YABUSHITA1989] Yabushita H, Sawaguchi K, Hieda S, Ogawa A, Tomatsu A, Noguchi M, et al. Clinical usefulness of sialyl SSEA-1 antigen as tumor marker for ovarian cancer as compared with CA125, CA19-9, TPA, IAP, CEA and ferritin. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1989;41:217-24.

[YANARANOP2016] Yanaranop M, Tiyayon J, Siricharoenthai S, Nakrangsee S, Thinkhamrop B. Rajavithi-ovarian cancer predictive score (R-OPS): A new scoring system for predicting ovarian malignancy in women presenting with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2016;141:479-84.

[YOSHIDA2016] Yoshida A, Derchain SF, Pitta DR, Andrade LALDA, Sarian LO. Comparing the Copenhagen Index (CPH-I) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA): Two equivalent ways to differentiate malignant from benign ovarian tumors before surgery? Gynecol Oncol 2016;140:481-5.

[ZAENKER2013] Zaenker P, Ziman MR. Serologic autoantibodies as diagnostic cancer biomarkers--a review. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2013;22:2161-81.

[ZENG2016] Zeng J, Yin J, Song X, Jin Y, Li Y, Pan L. Reduction of CA125 Levels During Neoadjuvant Chemotherapy Can Predict Cytoreduction to No Visible Residual Disease in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Carcinoma of Fallopian tube and Peritoneal Carcinoma. J Cancer 2016;7:2327-32.

[ZHOU2016] Zhou Q, Li W, Leng B, Zheng W, He Z, Zuo M, et al. Circulating Cell Free DNA as the Diagnostic Marker for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS One 2016;11:e0155495.

**Partie imagerie**

[ABDULRAHMAN2014] Abdulrahman GO, McKnight L, Lutchman Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales. Taïwan J Obstet Gynecol. 2014;53(3):376-381.

[ALETTI2006] Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. Gynecol Oncol. 2006;100(1):33-37.

[ANTHOULAKIS2014] Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. Gynecol Oncol. 2014;132(3):661-668.

[ANWAR2014] Anwar S, Rehan B, Hameed G. MRI for the diagnosis of ultrasonographically indeterminate pelvic masses. J Pak Med Assoc. 2014;64(2):171-174.

[AVRIL2005] Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. J Clin Oncol. 2005;23(30):7445-7453.

[AXTELL2007] Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol. 2007;25(4):384-389.

[BATS2012] Bats A-S, Hugonnet F, Huchon C, et al. Prognostic significance of mediastinal 18F-FDG uptake in PET/CT in advanced ovarian cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(3):474-480.

[BORLEY2015] Borley J, Wilhelm-Benartzi C, Yazbek J, et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. BJOG. 2015;122(6):843-849.

[BRISTOW2000] Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. Cancer. 2000;89(7):1532-1540.

[BRUN2014] Brun JL, Fritel X, Aubard Y, et al. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:5258.

[BYROM2002] Byrom J, Widjaja E, Redman CWE, Jones PW, Tebby S. Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? BJOG. 2002;109(4):369-375.

[CAMPOS2016] Campos C, Sarian LO, Jales RM, et al. Performance of the Risk of Malignancy Index for Discriminating Malignant Tumors in Women With Adnexal Masses. J Ultrasound Med. 2016;35(1):143-152.

[CHANDRASHEKHARA2011] Chandrashekhara SH, Thulkar S, Srivastava DN, et al. Pre-operative evaluation of peritoneal deposits using multidetector computed tomography in ovarian cancer. Br J Radiol. 2011;84(997):38-43.

[DENEWAR2017] Denewar FA, Takeuchi M, Urano M, et al. Multiparametric MRI for differentiation of borderline ovarian tumors from stage I malignant epithelial ovarian tumors using multivariate logistic regression analysis. Eur J Radiol. 2017;91:116-123.

[DOWDY2004] Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. Cancer 2004;101(2):346-352.

[EVERETT2005] Everett EN, Heuser CC, Pastore LM, et al. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women treated with initial cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(2):568-576.

[FISCHEROVA2017] Fischerova D, Zikan M, Semeradova I, et al. Ultrasound in preoperative assessment of pelvic and abdominal spread in patients with ovarian cancer: a prospective study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;49(2):263-274.

[GIZZO2014] Gizzo S, Berretta R, Di Gangi S, et al. Borderline ovarian tumors and diagnostic dilemma of intraoperative diagnosis: could preoperative He4 assay and ROMA score assessment increase the frozen section accuracy? À multicenter case-control study. Biomed Res Int. 2014;2014:803598.

[HAGGERTY2014] Haggerty AF, Hagemann AR, Chu C, Siegelman ES, Rubin SC. Correlation of pelvic magnetic resonance imaging diagnosis with pathology for indeterminate adnexal masses. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(7):1215-1221.

[HANBIDGE2003] Hanbidge AE, Lynch D, Wilson SR. US of the peritoneum. Radiographics. 2003;23(3):663-685.

[HRICAK2000] Hricak H, Chen M, Coakley FV, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging—multivariate analysis. Radiology. 2000;214(1):39-46.

[JANCO2015] Janco JMT, Glaser G, Kim B, et al. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2015;138(1):70-77.

[JUNG2014] Jung SI, Park HS, Kim YJ, Jeon HJ. Multidetector computed tomography for the assessment of adnexal mass: is unenhanced CT scan necessary? Korean J Radiol. 2014;15(1):72-79.

[KAIJSER2014] Kaijser J, Van Gorp T, Smet M-E, et al. Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(1):89-97.

[KAIJSER2014A] Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014;20(3):449-462.

[KHIEWVAN2017] Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, et al. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(6):1079-1091.

[KIM2016] Kim H-J, Lee S-Y, Shin YR, Park CS, Kim K. The Value of Diffusion-Weighted Imaging in the Differential Diagnosis of Ovarian Lesions: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;11(2):e0149465.

[KINKEL2005] Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte M-F, Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization—meta-analysis and Bayesian analysis. Radiology. 2005;236(1):85-94.

[KIRIAZI2011] Kyriazi S, Collins DJ, Messiou C, et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging--value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. Radiology. 2011;261(1):182-192.

[KITAJIMA2008] Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(10):1912-1920.

[KUMAR2002] Kumar P, Rehani MM, Kumar L, et al. Potential of CT-scan based tumor volume as a response indicator in chemotherapy of advanced epithelial ovarian cancer. Med Sci Monit. 2002;8(10):CR667-CR674.

[KURATA2017] Kurata Y, Kido A, Moribata Y, et al. Diagnostic performance of MR imaging findings and quantitative values in the differentiation of seromucinous borderline tumour from endometriosis-related malignant ovarian tumour. Eur Radiol. 2017;27(4):1695-1703.

[LI2017] Li H-M, Qiang J-W, Ma F-H, Zhao S-H. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in characterizing complex ovarian tumors. J Ovarian Res. 2017;10(1):4.

[MA2015] Ma FH, Cai SQ, Qiang JW, Zhao SH, Zhang GF, Rao YM. MRI for differentiating primary fallopian tube carcinoma from epithelial ovarian cancer. J Magn Reson Imaging. 2015;42(1):42-47.

[MANSOUR2015] Mansour SM, Saraya S, El-Faissal Y. Semi-quantitative contrast-enhanced MR analysis of indeterminate ovarian tumours: when to say malignancy? Br J Radiol. 2015;88(1053):20150099.

[MARTONI2011] Martoni AA, Fanti S, Zamagni C, et al. [18F]FDG-PET/CT monitoring early identifies advanced ovarian cancer patients who will benefit from prolonged neo-adjuvant chemotherapy. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2011;55(1):81-90.

[MEYS2016] Meys EMJ, Kaijser J, Kruitwagen RFPM, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2016;58:17-29.

[MICHIELSEN2014] Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. Eur Radiol. 2014;24(4):889-901.

[MICHIELSEN2017] Michielsen K, Dresen R, Vanslembrouck R, et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. Eur J Cancer. 2017;83:88-98.

[MOORE2014] Moore RG, Hawkins DM, Miller MC, et al. Combining clinical assessment and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm for the prediction of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2014;135(3):547-551.

[MOSZYNSKI2013] Moszynski R, Szubert S, Szpurek D, Michalak S, Krygowska J, Sajdak S. Usefulness of the HE4 biomarker as a second-line test in the assessment of suspicious ovarian tumors. Arch Gynecol Obstet. 2013;288(6):1377-1383.

[NAM2010] Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. Gynecol Oncol. 2010;116(3):389-394.

[NUNES2012] Nunes N, Yazbek J, Ambler G, Hoo W, Naftalin J, Jurkovic D. Prospective evaluation of the IOTA logistic regression model LR2 for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;40(3):355-359.

[NUNES2014] Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;44(5):503–514.

[PEREIRA2018] Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. Diagn Interv Radiol. 2018;24(2):63-71.

[QIU2016] Qiu Y, Tan M, McMeekin S, et al. Early prediction of clinical benefit of treating ovarian cancer using quantitative CT image feature analysis. Acta Radiol. 2016;57(9):1149-1155.

[RISUM2011] Risum S, Loft A, Høgdall C, et al. Standardized FDG uptake as a prognostic variable and as a predictor of incomplete cytoreduction in primary advanced ovarian cancer. Acta Oncol. 2011;50(3):415-419.

[RISUM2012] Risum S, Loft A, Engelholm SA, et al. Positron emission tomography/computed tomography predictors of overall survival in stage IIIC/IV ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(7):1163-1169.

[ROSE2001] Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FW. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. Gynecol Oncol. 2001;82(1):17-21.

[ROY2010] Roy C, Bierry G, Matau A, Bazille G, Pasquali R. Value of diffusion-weighted imaging to detect small malignant pelvic lymph nodes at 3 T. Eur Radiol. 2010;20(8):1803-1811.

[RUIZDEGAUNA2015] Ruiz de Gauna B, Rodriguez D, Olartecoechea B, et al. Diagnostic performance of IOTA simple rules for adnexal masses classification: a comparison between two centers with different ovarian cancer prevalence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;191:10-14.

[RUIZ2016] Ruiz M, Labauge P, Louboutin A, Limot O, Fauconnier A, Huchon C. External validation of the MR imaging scoring system for the management of adnexal masses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;205:115-119.

[SALA2012] Sala E, Kataoka MY, Priest AN, et al. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. Radiology. 2012;263(1):149-159.

[SAYASNEH2013] Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, et al. À multicenter prospective external validation of the diagnostic performance of IOTA simple descriptors and rules to characterize ovarian masses. Gynecol Oncol. 2013;130(1):140-146.

[SIGNORELLI2013] Signorelli M, Guerra L, Pirovano C, et al. Detection of nodal metastases by 18F-FDG PET/CT in apparent early stage ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol. 2013;131(2):395-399.

[SPENCER2010] Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, Kinkel K, ESUR Female Imaging Sub-Committee. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. Eur Radiol. 2010;20(1):25-35.

[SUIDAN2017] Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, et al. À multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017;145(1):27-31.

[TANG2014] Tang YZ, Benardin L, Booth TC, et al. Use of an internal reference in semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI (DCE MRI) of indeterminate adnexal masses. Br J Radiol. 2014;87(1043):20130730.

[TANIZAKI2014] Tanizaki Y, Kobayashi A, Shiro M, et al. Diagnostic value of preoperative SUVmax on FDG-PET/CT for the detection of ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(3):454-460.

[TEMPANY2000] Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities—report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. Radiology. 2000;215(3):761-767.

[THOMASSINNAGGARA2008] Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA, Rouzier R, Callard P, Bazot M. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a useful tool for characterizing ovarian epithelial tumors. J Magn Reson Imaging. 2008;28(1):111-120.

[THOMASSINNAGGARA2009] Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA, et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. Eur Radiol. 2009;19(6):1544-1552.

[THOMASSINNAGGARA2011] Thomassin-Naggara I, Toussaint I, Perrot N, et al. Characterization of complex adnexal masses: value of adding perfusion- and diffusion-weighted MR imaging to conventional MR imaging. Radiology. 2011;258(3):793-803.

[THOMASSINNAGGARA2013] Thomassin-Naggara I, Bazot M. [MRI and CT-scan in presumed benign ovarian tumors]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2013;42(8):744-751

[THOMASSINNAGGARA2013A] Thomassin-Naggara I, Aubert E, Rockall A, et al. Adnexal masses: development and preliminary validation of an MR imaging scoring system. Radiology. 2013;267(2):432-443.

[TIMMERMAN2010] Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. BMJ 2010;341:c6839.

[TIMMERMAN2016] Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(4):424-437.

[TSILI2008] Tsili AC, Tsampoulas C, Argyropoulou M, et al. Comparative evaluation of multidetector CT and MR imaging in the differentiation of adnexal masses. Eur Radiol. 2008;18(5):1049-1057.

[VALLIUS2016] Vallius T, Peter A, Auranen A, et al. 18F-FDG-PET/CT can identify histopathological non-responders to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2016;140(1):29-35.

[WEINBERGER2016] Weinberger V, Fischerova D, Semeradova I, et al. Prospective Evaluation of Ultrasound Accuracy in the Detection of Pelvic Carcinomatosis in Patients with Ovarian Cancer. Ultrasound Med Biol. 2016;42(9):2196-2202.

[WOO2015] Woo S, Kim SH, Kim MA, et al. Magnetic resonance imaging findings of mucinous borderline ovarian tumors: comparison of intestinal and endocervical subtypes. Abdom Imaging. 2015;40(6):1753-1760.

[ZHAO2014] Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF, et al. Diffusion-weighted MR imaging for differentiating borderline from malignant epithelial tumours of the ovary: pathological correlation. Eur Radiol. 2014;24(9):2292–2299.

# 4. CHAPITRE 2 : BIOPATHOLOGIE

## 4.1 Questions traitées dans ce chapitre

Question 7 : Quelle est la valeur diagnostique de l'examen extemporané dans le cas d'une suspicion de carcinome ovarien ?

Question 8 : Critères qualité des prélèvements chirurgicaux cœlioscopiques (nombre, sites, volume du prélèvement), modalités de transport et de conservation, et de l'échantillonnage d'une pièce opératoire par le pathologiste (lors de chirurgie d'emblée ou d'intervallaire).

Question 9 : Pour tous les stades de la maladie, quels sont les critères histologiques et immunohistochimiques requis pour permettre le diagnostic des différents sous-types histologiques de cancers épithéliaux de l'ovaire ?

Question 10 : Quelle est la place des différents outils biologiques dans la prise en charge des patientes avec un carcinome ovarien ?

Question 11 : Quelle est la valeur de l'examen anatomopathologique pour évaluer la réponse thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante ? Quelles informations doivent figurer dans le compte rendu anatomopathologiques post chimiothérapie néoadjuvante ?

Question 12 : Quels sont les critères qualité d'un examen anatomocytopathologique et les éléments minimaux à faire apparaître dans le compte rendu ?

## 4.2 Introduction

Les tumeurs ovariennes sont subdivisées en trois grandes catégories : tumeurs épithéliales (55 %), tumeurs germinales (30 %), tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels (8 %). Parmi les cancers, les carcinomes invasifs (tumeurs épithéliales malignes infiltrantes) sont majoritaires (85 %). Ils sont classés en différents sous-types en fonction du type histologique du revêtement qui les compose. Ils constituent un groupe hétérogène de lésions, qui diffèrent sur le plan épidémiologique, morphologique, profil moléculaire, et pronostique. Il existe des spécificités thérapeutiques en fonction du sous-type histologique. La classification histologique correcte dès le bilan pré thérapeutique, constitue une étape importante de la prise en charge des patientes.

## 4.3 Sélection bibliographique

La recherche a été effectuée dans PubMed de janvier 2000 à janvier 2018 inclus, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française. La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

Les équations de recherche ont comporté les items suivants.

Question 7: (Intraoperative diagnosis OR frozen sections OR accuracy of intra operative frozen section AND ovarian carcinomas/tumours)

Les équations de recherche ont permis la sélection de 30 articles. Parmi ceux-ci, 12 articles ont été exclus (revues générales sur les extemporanés, analyse des facteurs influençant les résultats extemporanés, biais probables dans la sélection des patientes, étude restreinte à un type histologique particulier). 18 articles ont été sélectionnés pour élaborer ce texte de recommandations pour la pratique clinique.

Question 8: (Ovarian carcinoma AND pathological assessment OR pathological specimen OR pathological sampling) – (Ovarian carcinoma AND tissue transfer /formalin /preanalytic factors/tissue conservation for pathology)

222 références ont été initialement trouvées, parmi lesquelles 21 ont été retenues. Pour les questions concernant l'échantillonnage, la recherche a été faite jusqu'en 1990 du fait de l'absence d'article traitant du sujet depuis 2005. Un article de recommandations internationales sur la prise en charge des prélèvements anatomo-pathologiques dans le cadre du diagnostic des carcinomes ovariens a été largement cité.

Question 9: (Ovarian carcinoma AND diagnostic criteria OR Histopathology OR cytopathology) – (Ovarian Carcinoma AND histological type AND immunohistochemistry)- (Ovarian carcinoma AND diagnosis AND histological tumor typing OR Histological tumor grade), (Ovarian carcinoma AND interobserver reproducibility OR pathological reproducibility)

Les critères histologiques décrits sont basés sur les publications principales citées dans la classifiactions OMS 2014. Concernant les marqueurs immunohistochimiques, parmi les 114 publications trouvées, celles avec le nombre le plus importants de cas inclus, les plus récents et traitant plus spécifiquement de la distinction du type histologique ont été retenues (13 articles). Concernant la reproductibilité inter et intra observateur, 18 articles ont été trouvés et 3 retenus car traitant plus spécifiquement du sujet du type et grade histologiques des carcinomes ovariens.

Question 10: (Predictive biomarkers OR prognostic biomarkers AND ovarian cancer, Somatic testing AND ovarian cancer, Tumor BRCA testing AND ovarian cancer, Genomic testing AND ovarian cancer, Circulating DNA AND ovarian cancer, Circulating tumor cells AND ovarian cancer)

Question 11: (Ovarian carcinoma AND Neoadjuvant chemotherapy/Histological response)

Les équations de recherche ont permis de retrouver 16 publications dont 7 ont été retenues traitant plus spécifiquement de la réponse histologique. Un article de recommandations internationales identifiant les critères histologiques de réponse thérapeutique et recommandant un score histologique a également été retenu.

Question 12: (Ovarian carcinoma AND pathological report)

Pour toutes les questions: AND ("2000/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) AND ("english"[Language] OR "french"[Language]) AND "humans"[MeSH Terms].

Les articles utilisés dans les questions 8 et 9 ont été synthétisés pour la rédaction de ce chapitre

Les articles exclus sont ceux portant sur les études de techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas, les récidives ou 2e ligne de cancer de l'ovaire, les autres cancers. Une première exclusion s'est faite sur la base des critères ci-dessus à la lecture du titre. Dans le doute, si le titre n'était pas suffisamment explicite, le résumé a été lu. Une deuxième sélection a été réalisée sur la base des mêmes critères après lecture des résumés, en privilégiant les études prospectives et longitudinales et les cohortes les plus importantes.

## 4.4 Question 7 : Quelle est la valeur diagnostique de l'examen extemporané dans le cas d'une suspicion de carcinome ovarien ?

### 4.4.1 Synthèse des données de la littérature

18 articles ont été sélectionnés pour élaborer ce texte de recommandations pour la pratique clinique [ACIKALIN2014, ABUDUKADEER2016, BAZOT2006, BIGE2011, CROSS2012, GORISEK2009, HASHMI2016, KOKKA2009, MALIPATIL2013, MEDEIROS2005, NAIK2006, PAVLAKIS2009, RATNAVELU2016, RAKHSHAN2009, SUPRASERT2008, TONEVA2012, WASINGHON2008, WOOTIPOOM2006]

Pour chaque article, ont été regardés le nombre de patientes incluses, la répartition des tumeurs bénignes, borderline, malignes étudiées et le fait que toutes les patientes aient bénéficié d'un examen extemporané et d'un examen définitif. Ont également été regardés le nombre de cas exclus et leur justification (souvent réponses différées ou tumeurs nécrosées post-torsion annexielle). Enfin, toutes les données devaient être disponibles (tableau 3X3 tumeurs bénignes, borderline, malignes avec les résultats correspondants respectivement aux examens extemporanés et aux examens définitifs) pour pouvoir définir la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN). L'ensemble de ces études était inclus dans la méta-analyse de 2016 [RATNAVELU2016] et les études postérieures à cette méta-analyse donnaient des résultats similaires (elles n'ont donc pas été détaillées dans cette synthèse).

En 2016, Ratnavelu et coll. (NP2) [RATNAVELU2016] ont publié une méta-analyse sur l'intérêt de l'examen extemporané en cas de suspicion de cancer ovarien à un stade précoce devant des masses pelviennes suspectes. 11 181 patientes issues de 38 études rétrospectives constituées le plus souvent de patientes consécutives, ont été analysées et les résultats de l'examen extemporané (bénin, borderline, malin) comparé au diagnostic histologique définitif (bénin, borderline et malin). Il y avait une prévalence médiane de 29 % de cancers, 8 % de tumeurs borderline et 63 % de tumeurs bénignes. Deux options de test ont été étudiées. Dans la première option, le test extemporané était considéré comme positif pour les cancers invasifs et négatif pour les tumeurs frontières de l'ovaire (borderline) et bénignes. La référence standard était le nombre de cancers à l'examen définitif. La sensibilité moyenne était alors de 90 % (IC95 % = 87,6-92% ; avec des valeurs s'échelonnant de 71 % à 100 %). La spécificité moyenne était de 99,5 % (IC95 % = 99,2-99,7 ; avec des valeurs s'échelonnant de 96 % à 100 %). Dans la deuxième option, le test extemporané était considéré comme positif pour les cancers invasifs et les tumeurs borderline et négatif uniquement en cas de tumeurs bénignes. La référence standard restait le nombre de cancers à l'examen définitif. La sensibilité moyenne était alors de 96,5 % (IC95 % = 95,5-97,3% ; avec des valeurs s'échelonnant de 83 % à 100 %). La spécificité moyenne était par contre de 89,5 % (IC95 % = 86,6-91,9 ; avec des valeurs s'échelonnant de 58 % à 99 %). Les auteurs ont également montré que lorsqu'il était répondu bénin ou malin en extemporané le diagnostic était confirmé à l'examen définitif en moyenne dans 94 % et 99 % des cas respectivement. Par contre, lorsqu'il était répondu tumeur borderline en extemporané, le diagnostic définitif correspondait en fait à une tumeur maligne dans 21 % des cas en moyenne. Il faut souligner que ces différentes études étaient réalisées dans des hôpitaux universitaires ou des centres très spécialisés en gynécologie ce qui pouvait introduire un biais. De même, il était rarement précisé dans les études si l'interprétation de l'examen extemporané et de l'examen définitif était réalisée en

double aveugle. Enfin, ces études ayant été réalisées dans des pays multiples, il n'est pas certain qu'il existait des critères de définition anatomopathologiques analogues quant à la définition d'une tumeur borderline. Les limites de l'examen extemporané étaient les biais d'échantillonnage en particulier dans les tumeurs de grande taille surtout de type mucineux, les diagnostics différés (7 % des cas dans l'étude de Wootipoom et coll. [WOOTIPOOM2006]) et les erreurs d'interprétation avec des faux positifs qui pouvaient conduire à un traitement radical plutôt qu'à une chirurgie conservatrice chez des patientes jeunes [WOOTIPOOM2006]. Pour Bige et coll. et Wasinghon et coll. [BIGE2011] [WASINGHON2008], l'expérience du pathologiste en gynécopathologie améliorait la concordance diagnostique entre l'examen extemporané et l'examen définitif en particulier pour les tumeurs borderline mais cela n'a pas été mis en évidence dans la méta-analyse de Ratnavelu et coll. [RATNAVELU2016].

### 4.4.2 Conclusions de la littérature

L'examen extemporané est performant en cas de tumeur bénigne ou maligne avec un taux de concordance entre l'examen extemporané et l'examen définitif de 94 % et 99 % respectivement. Par contre, en cas de tumeur frontière de l'ovaire (borderline), tumeurs de grande taille et tumeurs mucineuses, il est moins performant. Le taux de concordance entre l'examen extemporané et l'examen définitif pour les tumeurs frontières de l'ovaire est de 73 % avec 21 % des tumeurs qui seront classées malignes à l'examen définitif et 6 % des tumeurs qui seront finalement classées bénignes (NP2).

### 4.4.3 Recommandations

L'examen extemporané peut être proposé en cas de chirurgie pour une masse suspecte ovarienne si son résultat modifie la stratégie per-opératoire (Grade B). La concordance entre l'examen final et l'examen extemporané peut varier en fonction de l'expertise en pathologie ovarienne de l'anatomopathologiste.

## 4.5 Question 8 : Critères qualité des prélèvements chirurgicaux cœlioscopiques (nombre, sites, volume du prélèvement), modalités de transport et de conservation, et de l'échantillonnage d'une pièce opératoire par le pathologiste (lors de chirurgie d'emblée ou d'intervallaire).

### 4.5.1 Question 8a : Prélèvements chirurgicaux cœlioscopiques (nombre, sites, volume du prélèvement)

- *Synthèse des données de la littérature*

Il n'existe pas d'étude évaluant la qualité ou la quantité (nombre et/ou taille) des prélèvements biopsiques par cœlioscopie dans le cadre du diagnostic histopathologique des carcinomes ovariens. Des études évaluant la valeur diagnostique des microbiopsies avec des aiguilles de taille variable avec ou sans examen immunohistochimique et de la cytologie ont été publiées.

L'examen cytopathologique du liquide d'ascite permet d'établir un diagnostic de malignité avec une sensibilité de 60 % et une spécificité proche de 100 % (NP3) [KAROO2003]. Le taux de diagnostic positif de malignité sur une cytoponction de la tumeur ex vivo par rapport à l'histologie définitive sur une série prospective de 81 cas était de 88,9 % avec une sensibilité de 78,1 % et une spécificité de 95,5 % [MOKHATRI2016] (NP3).

Cette sensibilité augmente à 80 % et 100 % lorsqu'il s'agit du diagnostic positif d'adénocarcinome (sans précision sur le type et le grade histologiques) en cas d'ascite chez une femme présentant une masse ovarienne [KAROO2003, MAY2011] (NP4).

Une étude rétrospective sur une durée de 14 ans (1994-2007) a été réalisée au centre Princess Margaret à Toronto (Canada) sur 149 carcinomes ovariens ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante [FREEDMAN2010] (NP3). Les auteurs ont comparé le diagnostic pré opératoire avec le diagnostic sur la pièce opératoire après chimiothérapie néoadjuvante. Le diagnostic de carcinome ovarien invasif avant la chimiothérapie avait été porté soit sur une cytologie (sur liquide d'ascite ou liquide pleural ou cytoponction dans 108 cas), soit sur une histologie dans 26 cas (21 cas de microbiopsies et 5 cas de biopsies chirurgicales), soit sur la base d'examens radiologiques associés à un taux sérique élevé de CA125 sans examen anatomopathologique dans 15 cas. Le diagnostic final sur la pièce opératoire était un carcinome ovarien invasif dans 96 % des cas, les autres cas correspondaient à 4 tumeurs borderline, un carcinosarcome utérin et un adénocarcinome d'origine digestive à la chirurgie finale. Le diagnostic correct (bénin versus malin) a été établi sur la base de la cytologie dans 98 % des cas, de l'histologie dans 92 % des cas et de la clinique seule dans 87 % des cas ($p = 0,04$). Le carcinosarcome utérin et l'adénocarcinome d'origine digestive avaient été diagnostiqués comme carcinome ovarien invasif en pré thérapeutique sur la base de la cytologie. Les tumeurs borderline étaient initialement diagnostiquées comme carcinomes ovariens invasifs sur la microbiopsie, mais la relecture des microbiopsies par un pathologiste spécialisé en gynéco-pathologie a redressé le diagnostic. Ainsi, la sensibilité de l'histologie sur matériel biopsique examiné par un gynéco-pathologiste entraîné passe à 100 %. Le type histologique des carcinomes a pu être établi sur la base de la cytologie dans 55 % des cas, de l'histologie dans 77 % des cas. La concordance

du type histologique pré et postchimiothérapie était de 85 %. Cette concordance était de 4/5 sur le matériel pré thérapeutique de type biopsie chirurgicale et est passée à 100 % lorsque la lame a été examinée par un gynéco-pathologiste. Cette concordance était de 80 % avec la microbiopsie, et 88 % avec la cytologie, sans que la différence ne soit significative. Cependant le sous-type histologique du carcinome n'a pu être établi par la cytologie que dans 55 % des cas. Ainsi, la cytologie seule permettait le diagnostic positif de malignité dans la majorité des cas, mais n'était pas assez performante pour établir le sous-type et le grade histologiques.

Une étude rétrospective sur 582 carcinomes séreux de haut grade et 94 tumeurs séreuses de bas grade (45 carcinomes séreux de bas grade et 49 tumeurs borderline séreuses) a montré l'aide diagnostique d'une étude immunohistochimique utilisant la P53 et le CDKN2A sur le matériel pré chimiothérapique (cytoblocs à partir de matériel cytologique et microbiopsie). L'étude a été réalisée sur des cytoblocs de cytologies de liquide d'ascite et sur les microarrays (2 cylindres de 0,6 mm représentant l'équivalent d'une microbiopsie). La combinaison d'un profil p53 non muté (positivité focale < 90 %) et de CDKN2A non surexprimée (positivité focale < 90 %) a permis de porter le diagnostic de tumeurs séreuses de bas grade avec une sensibilité de 89 %, une spécificité de 93 %, un VPP de 68 % et VPN de 98 %. Cette étude montre la possibilité d'utiliser une technique immunohistochimique sur des cytoblocs inclus en paraffine à partir de matériel cytologique [ALTMAN2013] (NP3).

Une étude prospective sur 30 carcinomes ovariens a comparé la valeur diagnostique de la cytoponction et de la microbiopsie avec ou sans étude immunohistochimique. Après exérèse chirurgicale de la masse ovarienne, une ponction ex vivo de la masse a été réalisée avec une aiguille de 22G et le matériel a fait l'objet d'un examen cytopathologique par la technique de cytologie en phase liquide. Trois carottes biopsiques ont été prélevées avec une aiguille 16G et incluses en paraffine après une fixation immédiate au formol tamponné 10 %. Le diagnostic (sous-type et grade histologiques) par 5 pathologistes (2 gynéco-pathologistes séniors, 1 gynéco-pathologiste junior et 2 pathologistes généralistes, un sénior et un junior) a été comparé au diagnostic histologique final de la pièce opératoire. Le taux de concordance était de 84 % pour la microbiopsie avec une étude immunohistochimique (p53, p16, WT1, HNF1b, ARID1A, TFF3, vimentine et RP) et 85 % pour la microbiopsie sans immunohistochimie. Il n'existe pas de différence significative entre le diagnostic des pathologistes séniors et juniors (p=0,29). Dans 7 % des cas (2/30), le grade histologique était plus élevé sur le diagnostic final par rapport au diagnostic sur les trois carottes de microbiopsie. [HOANG2015] (NP3).

Une étude rétrospective a évalué sur 5 ans (2002-2007) l'utilité de la microbiopsie sous échographie ou scanner dans le diagnostic positif de 60 carcinomes ovariens avec carcinose péritonéale. Des aiguilles de différentes tailles, 14, 16, 18 et 20G ont été utilisées, en fonction de la taille de la masse tumorale, avec 2 à 5 biopsies par cas. Aucun incident pendant ou 2 semaines après la procédure n'a été noté. Les prélèvements étaient inadéquats (absence de tissu tumoral) dans 13 % et le diagnostic histologique a pu être porté dans 87 % des cas (89 % pour les biopsies sous échographie et 84 % pour celles sous scanner). Le taux de biopsie "blanche" était plus élevé avec les aiguilles 18G (25 %), par rapport aux autres tailles d'aiguille. [GRIFFIN2009] (NP3)

Le diagnostic histopathologique des carcinomes ovariens est basé sur la morphologie cellulaire et nécessite un prélèvement avant un traitement chimiothérapique néoadjuvant. En effet, la comparaison des aspects morphologiques de 18 carcinomes ovariens avant et après chimiothérapie a montré des altérations nucléaires et cytoplasmiques après la chimiothérapie, avec une augmentation du volume nucléolaire et une réduction du nombre de mitoses après traitement, rendant l'évaluation du type et du grade histologiques très aléatoire [MCCLUGGAGE2002] (NP4). Cependant, l'antigénicité des cellules tumorales ne semble pas être modifiée par la chimiothérapie.

Une étude rétrospective sur 6 cas de carcinomes séreux de haut grade avec microbiopsies préchimiothérapies et prélèvements post chimiothérapies utilisant 9 anticorps (CK7, WT1, CA125, p53, p16 et récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, p63, Ki67) a montré une concordance entre l'immunophénotype pré et post chimiothérapie [MILLER2008] (NP4).

Une autre étude rétrospective a comparé le profil immunohistochimique de 48 carcinomes ovariens avant et après chimiothérapie avec un panel de 8 anticorps (RE, RP, p53, WT1, PAX8, CK7, CK20 et CDX2). Il n'existe aucune discordance sur l'immunophénotype de ces carcinomes avant et après chimiothérapie [WANG2013] (NP4).

L'étude immunohistochimique avec les anticorps anti-P53 et anti-WT1 dans 57 carcinomes séreux de haut grade avant et après chimiothérapie a montré une concordance entre les deux prélèvements pour la P53 (profil muté) dans 96 % des cas et pour le WT1 dans 97 % des cas. Cependant, il existe une réduction d'expression du WT1 après la chimiothérapie (p = 0,0008) (NP3) [CASEY2017]. L'utilisation d'une étude immunohistochimie permet d'établir le type histologique de façon correcte après un traitement chimiothérapique, si cela s'avère nécessaire, malgré les modifications morphologiques post thérapeutiques ([MILLER2008] [WANG2013] (NP4)).

L'hétérogénéité intratumorale a été mise en évidence au niveau génomique et profil mutationnel. Le séquençage whole-exome, la CGH (comparative genomic hybridization), la méthylation de l'ADN ont été étudiés sur des microbiopsies multiples (4 à 9, à 1cm de distance) provenant de 4 cas de carcinomes séreux de haut grade, et du liquide d'ascite des 4 patientes (avec au moins 30 % de cellules tumorales). Il existe une hétérogénéité dans le génome des 4 cancers en fonction de la zone biopsiée. En revanche, le liquide d'ascite révèle la majorité des différentes variations génomiques de chaque cas (92.3 à 100 %). D'après ces auteurs, les cellules tumorales du liquide d'ascite refléteraient au mieux les anomalies génomiques de chaque cancer et devraient être utilisées en priorité pour les recherches d'anomalies génomiques somatiques des carcinomes ovariens. [CHOI2017] (NP4)

- *Conclusions de la littérature*

Il n'existe pas d'étude évaluant le nombre, le site, et la taille des prélèvements cœlioscopiques nécessaires pour le diagnostic histologique des carcinomes ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs. L'examen cytologique a une bonne sensibilité pour le diagnostic de malignité, mais ne permet pas d'établir le sous-type histologique, ni le grade du carcinome (NP3).

L'utilisation d'un culot d'inclusion (cytobloc) augmente la sensibilité de la cytologie comme test diagnostique (NP4).

L'hétérogénéité tumorale a été démontrée au niveau génomique dans les carcinomes ovariens, indiquant la nécessité de réaliser de multiples prélèvements cœlioscopiques à différents sites tumoraux (NP4).

Le taux de biopsies contributives est plus élevé avec des aiguilles de taille supérieure à 16G en cas de prélèvement par voie radiologique (NP3). La plupart des études ont porté sur 2 à 5 biopsies par tumeur (avec une moyenne de 3 biopsies) (NP3).

L'utilisation d'une étude immunohistochimique sur la biopsie préopératoire augmente le taux de concordance du diagnostic du type histologique de carcinome ovarien, en comparaison avec le diagnostic final sur la pièce opératoire (NP3).

Les modifications postchimiothérapie altèrent l'aspect morphologique des cellules tumorales, empêchant d'établir de façon correcte le sous-type histologique du carcinome (NP4).

Les différentes études immunohistochimiques avant et après chimiothérapie, ne révèlent pas de modification de l'immunoprofil de la tumeur (NP3).

Si l'étude immunohistochimique n'a pas été réalisée sur le prélèvement avant chimiothérapie ou en cas de discordance morphologique majeure, elle peut être réalisée sur le matériel tumoral résiduel après la chimiothérapie (NP3).

- *Recommandations*

Avant toute chimiothérapie, il est recommandé de porter le diagnostic positif de carcinome ovarien (type histologique et grade du carcinome) sur du matériel biopsique et non sur une cytologie (Grade C).

La réalisation de biopsies avec des prélèvements multiples sur différents sites tumoraux et de bonne taille est recommandée avant la chimiothérapie néoadjuvante (Grade C).

Si des microbiopsies guidées par l'imagerie sont réalisées, le prélèvement d'au moins trois carottes biopsiques avec une aiguille de taille supérieure à 16 G est recommandé (Grade C).

### 4.5.2 Question 8b : Modalités de fixation et transport et conservation tissulaire

- *Synthèse des données de la littérature*

Afin de préserver la morphologie, les protéines (pour l'étude immunohistochimique) et les acides nucléiques (pour l'étude moléculaire), plusieurs facteurs pré analytiques (avant la mise en bloc de paraffine pour examen histopathologique) ont été étudiés. Cependant, la majorité des études portent sur les cancers du sein, du poumon ou du côlon, sans aucune étude spécifique sur le tissu tumoral ovarien.

Une large revue de la littérature regroupant 161 articles sur ce sujet, retrouve 15 facteurs pré analytiques, dont le type de fixateur et sa concentration, le temps d'ischémie froide, la durée de fixation. Ces auteurs ont établi, d'après cette revue de la littérature, les seuils des facteurs pré analytiques à respecter pour une bonne préservation tissulaire. [BASS2014] (NP2)

Le formol est la base de fixateur utilisée dans l'ensemble des études. Il peut être neutre tamponné (PH=7) ou acide. Le PH n'influence pas la morphologie, mais seul le formol neutre tamponné permet la préservation correcte des protéines et des acides nucléiques. La concentration du formol n'influence pas les acides nucléiques, mais le formol à 4 % est le plus optimal pour la morphologie, et le formol à 10-15 % pour l'étude immunohistochimique [BASS2014] (NP2).

Le ***temps d'ischémie froide*** est le temps écoulé entre le moment où le tissu est extrait du corps humain et le moment où le tissu rentre en contact avec le fixateur. D'après la revue de la littérature réalisée par Bass et coll., le temps d'ischémie froide acceptable pour une pièce opératoire (à l'exclusion des petits fragments biopsiques) est de moins de 6h pour la morphologie, de moins de 12h pour la préservation des protéines et l'ARN, moins de 24 h pour la préservation de l'ADN, mais devrait être de moins de 1h pour la technique FISH (hybridation in situ par fluorescence) [BASS2014] (NP2).

***La durée de fixation*** est de plus de 1h à 3 semaines pour la préservation de la morphologie avec une durée optimale à 24h, de 6 à 24h pour la préservation des protéines, de 8 à 48h pour celle des ARN et moins de 72h pour celle des ADN. [BASS2014] (NP2)

Une étude comparative sur 14 carcinomes ovariens avec un double prélèvement, l'un fixé au formol et inclus en paraffine et l'un autre congelé, a été menée, utilisant la technique de RNA-seq. Elle a montré une qualité d'ARN discrètement dégradée en paraffine par rapport au fragment congelé (98 % versus 100 %), mais les résultats de l'étude par RNA-seq et de l'étude immunohistochimique par l'anti-PDL1 étaient tout à fait concordants sur les deux fragments, congelés et fixés, indiquant qu'en cas de respect des règles de conservation pré analytiques, la congélation tissulaire n'est pas indispensable. [PALUCH2017] (NP4)

De plus, l'étude NGS (Next Generation Sequencing) après extraction d'ADN à partir de 59 blocs de paraffine de carcinomes ovariens conservés de 3 à 32 ans par le registre SEER, a montré la présence d'ADN de bonne qualité dans 98 % des cas et une étude NGS possible sur 90 % des cas. [CARRICK2015] (NP4)

L'impact de l'ischémie froide sur la qualité de l'expression des gènes sur le tissu tumoral ovarien a été étudié sur 5 cas. La tumeur a été divisée en 5 fragments avec une congélation dans l'azote au temps 0, 15, 30, 60 et 120 minutes après la dévitalisation. Il n'existe pas de différence entre le profil

d'expression des gènes, ni la qualité de l'ARN entre ces différents temps d'ischémie froide. [DUMUR2008] (NP4)

La technique de mise sous vide des pièces opératoires a pris un essor considérable ces dernières années, permettant le transfert des tissus du bloc opératoire vers le service de pathologie sans utilisation du formol, produit cancérigène, en réduisant les effets néfastes de l'ischémie froide. Une étude italienne a évalué, durant un an, la mise sous vide des pièces opératoires de plus de 2 cm (côlon, thyroïde, sein) immédiatement après leur résection au bloc opératoire, et conserver à +4°C durant 2 jours au maximum avant l'envoi au service de pathologie. Il n'existait pas d'altération sur la morphologie (nombre de cas testés non précisé), ni sur la qualité de l'ARN (nombre de cas testés non précisé). [BUSSOLATI2008] (NP4)

- *Conclusions de la littérature*

Les facteurs préanalytiques tels que le temps d'ischémie froide, le type de fixateur et la durée de fixation modifient la morphologie, la préservation des protéines et des acides nucléiques. (NP4)

- *Recommandations*

Il est recommandé de fixer les prélèvements tissulaires dans le formol tamponné neutre (avec 4 % de formaldéhyde), au plus tard 1 heure après l'exérèse (Grade C).

La mise sous vide et la conservation à + 4°C peuvent être une alternative, uniquement pour les pièces opératoires de grande taille, permettant de prolonger ce délai jusqu'à 48 h au maximum (Grade C).

Il est recommandé de fixer les prélèvements tissulaires au moins 6 h (pour les biopsies) avant examen anatomopathologique (Grade C).

### 4.5.3 Question 8c : Modalités d'échantillonnage d'une pièce opératoire

- *Synthèse des données de la littérature*

Le nombre de prélèvements nécessaires pour l'examen histopathologique des pièces opératoires de tumeurs ovariennes a été peu étudié. Dans une série de 29 tumeurs séreuses, la réalisation d'un échantillon par 1 à 2 cm de tumeur était suffisante, montrant la zone d'invasion dans tous les cas sauf un (où le carcinome n'était visible que sur 10 % des blocs prélevés). Tous les blocs prélevés sur la tumeur permettaient de porter le diagnostic de carcinome dans 45 % des cas. En revanche, dans la même étude, les 22 tumeurs mucineuses étaient beaucoup plus hétérogènes, avec 10 % des blocs montrant l'invasion stromale dans 2 cas et 100 % dans 27 % des cas. Dans les carcinomes mucineux, une histologie bénigne était présente sur 0 à 75 % des blocs et une histologie borderline sur 0 à 80 % des blocs. [GRAMLICH1990] (NP4)

Hoerl et coll. [HOERL1998] reconnaissaient que dans la série initiale de Hart et Norris [HART1973], 2/9 patientes avec tumeurs mucineuses non invasives et décédées de leur maladie n'avaient probablement pas bénéficié d'un échantillonnage correct de leur tumeur, qui de ce fait n'avait pas permis de visualiser l'invasion stromale (NP4).

Une méta-analyse a étudié l'impact de la rupture capsulaire sur le pronostic en se basant sur 9 études éligibles regroupant 2382 patientes [KIM2013] (NP2). La rupture capsulaire pré opératoire est associée à un taux de survie sans récidive plus faible que la rupture per opératoire, qui est associée à son tour à un taux de survie sans récidive plus faible qu'en absence de rupture tumorale. L'échantillonnage de la tumeur doit de ce fait inclure les zones suspectes de rupture ou d'extension à la capsule tumorale (NP3) [MCCLUGGAGE2015].

Même en dehors des cas familiaux, le carcinome séreux intra épithélial tubaire a été reconnu comme le précurseur de la majorité des carcinomes sporadiques séreux de haut grade de l'ovaire et du péritoine. Ces lésions sont majoritairement situées au niveau du pavillon tubaire (NP3) [KINDELBERGER2007].

L'étude de 258 pièces d'omentectomie (116 de façon rétrospective et 142 de façon prospective) dans le cadre de carcinomes ovariens ou endométriaux a montré qu'en cas d'atteinte macroscopique de l'épiploon, un bloc prélevé sur la zone tumorale est suffisant pour un diagnostic correct (NP3) [USUBUTUN2007]. Les cas sans atteinte macroscopique ont été divisés en deux groupes (avec et sans atteinte microscopique) et le nombre moyen de blocs a été comparé entre les deux groupes utilisant un *t* test. Les cas avec un envahissement microscopique sans atteinte macroscopique ont bénéficié d'une moyenne de 6,4 blocs d'échantillon, et les cas sans atteinte microscopique de 7,8 blocs. Le doublement de prélèvements (10 à 16 blocs dans la série rétrospective et 20 à 32 dans la série prospective), n'a pas permis de détecter de métastase supplémentaire si la macroscopie était négative. En cas d'absence d'atteinte macroscopique après un examen attentif à l'œil nu, 3 à 5 blocs de prélèvements sur une pièce d'omentectomie permettent la détection de la majorité des atteintes microscopiques (NP3) [USUBUTUN2007].

Une autre étude rétrospective sur 692 cas d'omentectomie, dans le cadre de cancers de l'ovaire, montrait également qu'un bloc était suffisant en cas d'atteinte macroscopique de l'épiploon, mais que les prélèvements multiples (1 bloc tous les 67 mm) étaient nécessaires en cas d'absence de

lésion macroscopique (NP3) [DOIG2006]. Les recommandations internationales (*International Collaboration on Cancer Reporting* ICCR) préconisent en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante, un échantillonnage de 4-6 blocs sur un épiploon sans atteinte macroscopique, et un seul bloc sur le nodule tumoral macroscopique le plus volumineux et 4-6 blocs de façon systématique si la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante [MCCLUGGAGE2015].

- *Conclusions de la littérature*

Il n'existe aucune preuve scientifique sur le nombre optimal d'échantillons à réaliser sur les prélèvements d'une tumeur ovarienne, tubaire et péritonéale primitive. Les tumeurs mucineuses sont plus hétérogènes que les autres types histologiques, avec un mélange de zones bénignes, borderline et invasives nécessitant un échantillonnage plus extensif que les carcinomes séreux (NP3).

Une partie des carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire et du péritoine sont en réalité d'origine tubaire avec la présence de lésions de carcinome séreux de haut grade intra épithélial tubaire (STIC), nécessitant l'étude histologique de la trompe (NP3).

L'échantillonnage d'une pièce d'omentectomie sans lésion macroscopique avec une moyenne de 3 à 6 blocs (en fonction de la taille de la pièce) permet de détecter la majorité des atteintes microscopiques de l'épiploon (NP2).

- *Recommandations*

Il est recommandé d'échantillonner les carcinomes ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs en orientant les prélèvements surtout sur les zones solides, sur la capsule tumorale et sur les zones d'aspect macroscopique différent (Grade C).

Compte tenu de l'hétérogénéité tumorale des lésions ovariennes mucineuses, la réalisation de 1 à 2 blocs par cm de tumeur est recommandée (Grade C).

Afin de déterminer l'origine d'un carcinome séreux de haut grade (ovaire versus trompe, versus péritoine), l'échantillonnage sur la trompe et la totalité du pavillon tubaire peut être proposé (Grade C).

En cas d'absence d'atteinte macroscopique de l'épiploon, après un examen macroscopique attentif, il est recommandé de réaliser au moins 3 blocs de prélèvements systématiques sur une pièce d'omentectomie pour la détection de la majorité des atteintes microscopiques (Grade B). En cas d'atteinte macroscopique de l'épiploon, il est recommandé de ne réaliser qu'un seul bloc sur le nodule tumoral macroscopique le plus volumineux (Grade B).

## 4.6 Question 9 : Pour tous les stades de la maladie, quels sont les critères histologiques et immunohistochimiques requis pour permettre le diagnostic des différents sous-types histologiques de cancers épithéliaux de l'ovaire ? Indiquer la reproductibilité inter- et intra-observateur avec niveau de preuve

### 4.6.1 Synthèse des données de la littérature

Les carcinomes ovariens représentent un groupe hétérogène de lésions. Leur classification est basée sur la classification internationale de l'OMS dont la dernière version date de 2014 [KURMAN2014]. Pour chaque carcinome ovarien, l'examen histopathologique doit déterminer le type et le grade, tous deux basés sur des critères histopathologiques aidés éventuellement du profil immunohistochimique (tableau 24).

**Carcinome séreux de haut grade :** la tumeur présente une architecture en papilles, micropapilles, glandes avec lumières irrégulières en « fente », avec des zones de nécrose, des zones solides diffuses avec des cellules arrondies et fusiformes, des atypies nucléaires modérées à sévères et souvent des monstruosités nucléaires, et des mitoses nombreuses (en général > 12 pour 10 champs à l'objectif 40). [MALPICA2004]. **Le carcinome à cellules transitionnelles** représente une variante du carcinome séreux de haut grade, car il a le même profil immunohistochimique (positivité du WT1) et les mêmes anomalies moléculaires (mutation du gène *TP53*) [TAKEUCHI2013].

La comparaison morphologique de 43 carcinomes séreux de haut grade avec mutation germinale ou somatique des gènes BRCA et 12 sans mutation de ces gènes a montré un aspect morphologique particulier des carcinomes avec mutations des gènes BRCA, dénommée architecture SET (Solide, pseudo-Endométrioïde, Transitionnelle) [SOSLOW2012].

**Carcinome séreux de bas grade :** la tumeur est associée à un contingent de tumeur borderline séreuse (souvent micropapillaire) qui est considérée comme le précurseur de ce type de carcinome [KURMAN2002]. L'invasion est sous la forme de papilles inversées, de papilles complexes, de micropapilles entourées de halo clair, de massifs cribriformes, d'amas cellulaires solides, de cellules isolées. La zone d'invasion présente une réaction stromale desmoplastique. Les noyaux sont peu à modérément atypiques et il y a peu de mitoses (en général < 12 pour 10 champs à l'objectif 40). [MALPICA2004]

**Carcinome endométrioïde :** la tumeur est composée de glandes accolées « dos à dos », d'une architecture cribriforme ou villo-glandulaire, ou de glandes irrégulières, des massifs de cellules isolées infiltrant une stroma réaction desmoplastique. Le revêtement ressemble à l'épithélium endométrial avec des cellules cylindriques stratifiées, pouvant être le siège de métaplasie mucineuse ou malpighienne. Une variante avec une architecture de type cordons sexuels a été décrite et montre des massifs creusés de lumières (pseudo-corps de Call Exner) ou des tubes pseudo-sertoliens, qui, associés à des cellules luétinisées du stroma, peuvent en imposer pour une tumeur à cellules de la granulosa ou une tumeur de Sertoli-Leydig [YOUNG1982, ORDI1999]. Dans ces cas, l'étude immunohistochimique utilisant l'EMA et la CK7 (exprimés dans les carcinomes) et les marqueurs des cordons sexuels (inhibine, FOXL2) est utile pour le diagnostic différentiel [ZHAO2017]. Les carcinomes

endométrioïdes sont sub-divisés en 3 grades suivant la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Oncologique). Ce système est utilisé dans les carcinomes endométrioïdes de l'endomètre sur la base de l'architecture tumorale solide (excluant la métaplasie malpighienne) et des atypies nucléaires [ZAINO1995] :

- Grade 1 : < 5 % de zones solides
- Grade 2 : 5 – 50 % de zones solides
- Grade 3 : > 50% de zones solides
- La présence d'atypies nucléaires sévères sur > 50% de la surface tumorale augmente le grade d'un point.

Une étude rétrospective de 20 cas de carcinomes ovariens avec un syndrome de Lynch avéré (confirmation d'une mutation germinale) a montré qu'il s'agit dans tous les cas de carcinomes de type endométrioïde ou à cellules claires. Aucun cas de carcinome séreux ou mucineux n'était observé dans ce groupe. L'étude a été poursuivie de façon prospective sur deux ans recherchant une instabilité des microsatellites dans tous les cas de carcinomes ovariens non séreux (n = 48). L'instabilité des microsatellites a été observée dans 21 % des cas, toutes de type histologique endométrioïde ou à cellules claires. [CHUI2014]

**Carcinome mucineux :** la tumeur est composée d'un épithélium muco-sécrétant de type intestinal, renfermant des « cellules à gobelet ». Il s'agit d'une tumeur **unilatérale** souvent hétérogène avec des zones de cystadénome bénin et de tumeur borderline, et de carcinome montrant une invasion suivant **un mode expansif** (papilles complexes, zones cribriformes, confluence des papilles et glandes plus ou moins kystiques, sans destruction du stroma, sans stroma desmoplastique) ou **un mode infiltratif** (glandes, cellules isolées, et amas envahissant le stroma, avec une réaction desmoplastique, une destruction du stroma et des atypies nucléaires souvent sévères) [LEE2003]. Le mode d'invasion a une valeur pronostique plus importante que le grade nucléaire (1, 2 ou 3). [RODRIGUEZ2002]

**Carcinome séro-mucineux :** cette tumeur était initialement connue sous le terme de carcinome mucineux de type endocervical [LEE2003]. Elle s'associe à une endométriose et une tumeur borderline séro-mucineuse et peut être bilatérale dans 19 % des cas. L'architecture prédominante est papillaire, suivie d'une architecture glandulaire, avec zones microglandulaires et solides minoritaires. Il existe une association de différents types cellulaires, principalement mucineuses endocervicales et endométrioïdes. D'autres types cellulaires, clairs, en clou de tapissier, éosinophiles, malpighiennes peuvent se voir en proportion variable [MCCLUGGAGE2015]. Il s'agit d'une entité controversée avec une reproductibilité inter observateur très faible de 39 à 59 %. Les profils morphologique, immunohistochimique et moléculaire de 32 cas ont permis de reclasser ces carcinomes en carcinomes endométrioïdes (72 %), séreux de bas grade (25 %) et mucineux (3 %) [RAMBAU2017]. Le grade histologique n'a pas encore été correctement étudié, ni corrélé au pronostique. Le grade FIGO utilisé pour les carcinomes endométrioïdes est en général appliqué [MCCLUGGAGE2015].

**Carcinomes à cellules claires :** l'architecture tumorale est tubulo-glandulaire, solide ou papillaire (papilles complexes de petite taille à axe fibro-hyalinisé), avec des cellules cubiques volumineuses à limites cytoplasmiques nettes, à cytoplasme clair, éosinophile ou contenant une sécrétion en cible, à

noyau volumineux, irrégulier, hyperchromatique ou nucléolé, avec peu de mitose. Le noyau est parfois projeté au pôle apical de la cellule en « clou de tapissier » [DELAIR2011]. Il s'agit de carcinomes de haut grade nucléaire (atypies nucléaires sévères).

**Tumeur de Brenner maligne :** la tumeur est associée à un contingent de tumeur de Brenner bénigne ou borderline. L'invasion est sous la forme d'un carcinome avec une stroma réaction desmoplastique, composé de cellules transitionnelles, avec des foyers malpighiens et mucineux. Il n'existe pas de grade actuellement établi de façon consensuelle. Le profil immunohistochimique peut être de type urothélial (P63, GATA3, Uroplakin-III) dans les zones de tumeur de Brenner bénigne, mais l'expression de ces marqueurs tend à disparaitre dans la zone carcinomateuse [CUATRECASAS2009].

**Carcinome indifférencié :** cette tumeur maligne de haut grade est composée de plages solides de cellules arrondies avec des atypies nucléaires sévères et des mitoses nombreuses [SILVA1991, TAFE2010]. Le carcinome indifférencié à petites cellules de type hypercalcémiant de l'ovaire est actuellement considéré comme une tumeur rhabdoïde, avec inactivation du gène *SMARCA4*, plutôt qu'un véritable carcinome [RAMOS2014, KARANIAN2015].

**Carcinosarcome :** la tumeur est composée d'un mélange intime et entremêlé d'un contingent carcinomateux de haut grade (habituellement une association de carcinome séreux de haut grade, carcinome endométrioïdes de grade 3 et carcinome indifférencié) et d'un contingent sarcomateux de haut grade, pouvant comporter dans 50 à 70 % des cas des éléments hétérologues (rhabdomyoblastiques, ostéo-chondroïdes, lipoblastiques). La tumeur est considérée comme un carcinome métaplasique avec une transdifférenciation du contingent carcinomateux en sarcome via des phénomènes de transition épithélio-mésenchymateux. Les études de séquençage whole-exome ont montré le rôle des gènes impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse dans l'histogenèse des carcinosarcomes gynécologiques [ZHAO2016].

**Carcinome mixte** : la catégorie de carcinomes mixtes (avec > 1% contingent carcinomateux) est une situation exceptionnelle (1,7 % des cas de carcinomes ovariens dans une étude morphologie de 871 carcinomes [MACKENZIE2015]). Cette catégorie a été supprimée de la classification OMS 2014. En effet, une étude rétrospective multicentrique sur 22 cas diagnostiqués comme carcinomes mixtes sur la morphologie a montré que l'utilisation de l'étude immunohistochimique et du profil moléculaire des tumeurs permet de réduire ce taux à < 1 %, car malgré les aspects morphologiques variables, il existe une homogénéité sur le plan moléculaire entre le contingent majoritaire et les rares zones d'aspect morphologique différent [MACKENZIE2015].

La reproductibilité interobservateur du type histologique des carcinomes ovariens sur la base de l'étude morphologique sur la coloration standard (HE) varie d'un kappa de 0,71 à 1,00.

Dans une étude de Köbel et coll. sur la reproductibilité inter-observateur, 8 gynéco-pathologistes des pays scandinaves (avec 20 ans de pratique et reconnus comme experts dans leur pays) ont revu 54 cas de carcinomes ovariens de façon indépendante pour donner le type histologique avant et si nécessaire, après une étude immunohistochimique (IHC) utilisant un panel de 6 marqueurs (WT1, P53 , P16, HNF1b, ARID1A et RP). Chaque cas a été revu par deux gynéco-pathologistes conjointement pour établir un diagnostic final correspondant au Gold-standard. Dans 54 % des cas, les pathologistes ont souhaité avoir une étude IHC pour porter un diagnostic (NP3). La concordance entre pathologistes et le Gold standard est de 86 % (kappa 0.81). Elle s'améliore à 90 % (kappa de

0.86) après utilisation d'une étude IHC (NP3). La concordance inter-observateur est de 78 % (kappa 0.7) et s'améliore à 85 % (kappa 0.80) après l'utilisation d'une étude IHC (NP3). La 1re discordance concernait le grade du carcinome séreux (11 cas), suivi du type histologique (endometrioïde versus mucineux (10 cas), endométrioïdes versus cellules claires (6 cas), endométrioïde versus séreux haut grade (6 cas), et endométrioïde versus séreux de bas grade (5 cas)) [KOBEL2014].

Une étude similaire de Köbel et coll., réalisée au Canada, montrait une meilleure reproductibilité interobservateur qu'en Europe du Nord, sans IHC, avec un kappa de 0,89 (NP3). La formation plus homogène des internes en pathologie et la nécessité de valider un examen final national pour l'obtention du diplôme de pathologiste en Amérique du nord (board national unique) expliquerait d'après les auteurs, la meilleure reproductibilité inter-observateur au Canada par rapport à l'Europe [KOBEL2010].

Parmi les 302 cas de l'essai AGO OVAR3, initialement interprétés entre 2002-2003 par un gynéco-pathologiste allemand (suivant OMS 1999 et 2003), 286 cas ont été revus en 2016 par le même pathologiste (suivant OMS 2014) et un autre gynéco-pathologiste, d'un autre pays (Canada). La concordance intra-observateur à 15 ans d'intervalle est de 54 %. Tous les cas initialement diagnostiqués comme carcinomes indifférenciés (31 cas) et à cellules transitionnelles (14 cas) ont été reclassés en carcinomes séreux de haut grade (OMS 2014). La concordance inter-observateur entre les deux pathologistes est de 98 %, en utilisant la classification OMS 2014. Après étude IHC, un consensus a été atteint dans 100 % des cas entre les deux pathologistes. La variation des lectures à 15 ans s'explique par l'évolution des critères diagnostiques (OMS 2003 versus OMS 2014) et par l'apport des techniques d'IHC (NP3) [KOMMOSS2016].

### 4.6.2 Conclusions de la littérature

L'utilisation de la classification OMS 2014 et d'immunohistochimie (incluant les Ac anti EMA, CK7, CK20, PAX8, WT1, p53, RE, RP, HNF1b et/ou napsin A) (Tableau 24) permet d'améliorer la concordance intra et interobservateur (NP3).

**Tableau 24 : Critères immunohistochimiques requis pour permettre le diagnostic des différents sous-types histologiques de cancers épithéliaux de l'ovaire [LAURY2011, VANG2006, MOH2016, HUANG2016, FADARE2015, LIM2016, HU2015, LI2015, LIM2015]**

| Type histologique | CK7 + | CK20+ | STATB+ | PAX8+ | RE + | RP + | WT1 + | P53 profil muté* | HNF1béta+ | Napsine+ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Séreux HG | 100 % | 0 % | NC | 98 % | 80 % | 30 % | 92-96.7 % | 93 % | 2.9-7 % | 1.5 % |
| Séreux BG | 100 % | 0 % | NC | 100 % | 96 % | 50 % | 98.4-100 % | 0 % | NC | 0 % |
| Mucineux | 100 % | 56 % | 0 % | 50-60 % | 6 % | 0 % | 0-0.6 % | 50-61.3 % | 60 % | 0-3.4 % |
| Endométrioïde Séro-mucineux | 97 % | 0 % | 0 % | 84 % | 86 % | 72-84.7 % | 4 % | 10-15% | 23.8-35% | 5.3-8.2% |
| Cellules claires | 100 % | 0 % | NC | 99 % | 13 % | 6 % | 0-0.9 % | 12 % | 85.2- 92 % | 82-91.8 % |

*** P53 profil muté : >60 % des noyaux +++ ou totalement négatif**
**HG : Haut grade ; BG : Bas grade ; RE : Récepteurs aux œstrogènes, RP : Récepteurs à la progestérone, NC : Non connu**

### 4.6.3 Recommandations

L'utilisation de la classification OMS 2014 est recommandée pour le diagnostic du sous-type histologique et du grade d'un carcinome ovarien (Grade C). En cas de doute diagnostique du type histologique sur l'aspect morphologique seul, la réalisation d'une étude immunohistochimique est recommandée. Un panel d'anticorps incluant, EMA, CK7, CK20, PAX8, WT1, p53, RE, RP, HNF1b, napsine A peut être utile (Grade C).

## 4.7 Question 10 : Quelle est la place des différents outils biologiques dans la prise en charge des patientes avec un carcinome ovarien ?

### 4.7.1 Synthèse des données de la littérature

Une revue d'études publiées évaluant des biomarqueurs tumoraux ou circulants dans les cancers de l'ovaire en relation au pronostic a été effectuée. Pour démontrer une utilité pronostique, l'outil doit apporter une information significative en analyse multivariée, c'est-à-dire apporter une information au-delà des facteurs clinico-pathologiques déjà reconnus. Seuls les outils biologiques ou biomarqueurs validés sur au moins une cohorte indépendante en analyse multivariée ont été retenus.

De plus, pour être utile, l'outil biologique pronostique doit pouvoir apporter une information susceptible de modifier la prise en charge initiale des patientes avec un cancer de l'ovaire.

En ce qui concerne des outils biologiques permettant l'identification de biomarqueurs prédictifs pour sélectionner les patientes pour un traitement disponible dans le cadre d'une AMM en 1re ligne pour le cancer de l'ovaire, seules des études évaluant des biomarqueurs candidats prédictifs d'une réponse au bévacizumab ont été retenus, car c'est le seul cas de figure ou un outil pourrait influencer la prise en charge. L'utilité d'un biomarqueur prédictif candidat doit être confirmée dans une étude prospective randomisée.

Cette question concerne la prise en charge initiale des cancers de l'ovaire, pour cette raison, les études évaluant un outil biologique pour le dépistage du cancer ainsi que les outils relevant à la prise en charge du cancer de l'ovaire en rechute ont été exclues.

- *Biomarqueurs tumoraux pronostiques :*

**Biomarqueurs protéomiques pronostiques [HWANG2012, JAMES2017, SALGADO20115, HENDRY2017, BIGLIA2016]**

Une multitude d'études évaluant des biomarqueurs par immunohistochimie dans les cancers de l'ovaire ont été conduites sur des cohortes rétrospectives, produisant parfois des résultats significatifs en analyse univariée, mais rarement en analyse multivariée et jamais confirmés sur une cohorte indépendante. L'outil biologique pronostique doit pouvoir apporter une information susceptible de modifier la prise en charge des patientes avec un cancer de l'ovaire, par exemple en justifiant une intensification ou désescalade du traitement chirurgical ou médical. Aucun outil à ce jour ne permet de justifier une modification du traitement chirurgical (curage ganglionnaire ou non par exemple) ou la décision concernant l'indication à une chimiothérapie adjuvante.

**Biomarqueurs sériques pronostiques**

Des biomarqueurs circulants ont été évalués dans multiples études (CA125, cinétique du CA125, LDH, ratio de lymphocytes/plaquettes ou lymphocytes/neutrophiles, etc.) mais aucun biomarqueur sérique biologique n'a été validé dans plusieurs cohortes indépendantes en analyse multivariée. De même, des techniques plus récentes permettant la détection d'ADN circulant ou de cellules tumorales circulantes n'ont pas encore généré de données robustes.

**TILs, cancers de l'ovaire et pronostic**

De multiples études rétrospectives ont démontré la valeur pronostique des lymphocytes intratumoraux ; une méta-analyse incluant 10 études rétrospectives a confirmé que la présence de lymphocytes (CD3+ ou CD8+) était associée à une augmentation significative de la survie globale (HR = 2,24; IC95 % = 1,71-2,91), en analyse multivariée ajustée pour le stade, grade et histologie. La valeur pronostique des lymphocytes intratumoraux était moindre pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie complète *versus* incomplète (HRs : 1,33 *versus* 2,38). Cependant, les techniques (analyses sur lames, TMA ou matériel congelé) et les seuils de positivité choisis (1-10 lymphocytes pour 200x/champs) étaient très hétérogènes rendant aujourd'hui difficile l'utilisation d'une quantification des lymphocytes intratumoraux dans la prise en charge des patientes (NP4) [HWANG2012].

D'autres études ont évalué la valeur de la détection de lymphocytes intratumoraux non marqués sur lame H&E. La plus récente a rapporté des résultats dans la plus large cohorte de cancers de l'ovaire décrite à ce jour (N=953) et démontré la valeur pronostique des lymphocytes intratumoraux (HR = 0,76 ; IC95 % = 0,58-1,00 ; $p$ = 0,047) [JAMES2017] en analyse multivariée. Les investigateurs ont utilisé la méthode de comptage standardisée proposée par l'International TILs Working Group mais pour l'instant validé dans le cancer du sein [SALGADO2015] et proposé 3 catégories de seuils (<1%, 1-10%, et >10%). Une standardisation de la méthode d'évaluation des TILs dans les cancers de l'ovaire sera nécessaire avant de pouvoir proposer cet outil dans la prise en charge des patientes (NP2).

**Mutation de BRCA, cancer de l'ovaire et pronostic**

À ce jour, l'outil biologique le plus proposé dans la prise en charge initiale des patientes avec un cancer de l'ovaire est la recherche d'une mutation constitutionnelle BRCA1 ou 2. La valeur pronostique d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 a été évaluée dans un grand nombre de cohortes rétrospectives. Une méta-analyse récente incluant 34 études (n=18 396 patientes avec un cancer de l'ovaire) a conclu que les patientes avec une mutation BRCA 1 ou 2 avaient un bénéfice en termes de SSP (R = 0,62, 95% CI, 0,53-0,73, I2 = 18,1%, P = 0,261) et SG (HR = 0,67, 95% CI, 0,57-0,78, I2 = 76,5%, P <0.001) et que ce bénéfice était particulièrement important pour les patientes avec une mutation BRCA2 [BIGLIA2016] (NP2). Comme toute méta-analyse, cette publication a des limites ; elle comporte en particulier des résultats présentés et non publiés, et a analysé les données agrégées et non individuelles. Compte tenu de l'implication des mutations BRCA dans la sensibilité aux sels de platine, et le fait que presque toutes les patientes aient reçu un platine, il est difficile de déterminer si les mutations BRCA sont réellement pronostiques ou plutôt prédictives d'une chimiosensibilité. De plus, la vaste majorité de ces études portent sur des analyses génomiques constitutionnelles et ne permettent pas de mettre en évidence la valeur pronostique des mutations somatiques.

- *Outils prédictifs*

**Biomarqueurs prédictifs, bévacizumab et cancers de l'ovaire**

Aucun marqueur sérique ou tumoral n'a été démontré comme prédictif d'un bénéfice du bévacizumab en 1re ligne et validé en analyse multivariée dans des cohortes indépendantes.

### 4.7.2 Conclusions de la littérature

À ce jour, aucun outil biomoléculaire n'a démontré un rôle dans la prise en charge initiale d'une patiente avec un cancer de l'ovaire, tubaire ou péritonéal primitif.

### 2.1.1 Recommandations

En cas de mutation somatique des gènes BRCA, la patiente doit être impérativement orientée vers une consultation d'oncogénétique. La recherche d'une mutation constitutionnelle BRCA et son utilité dans la surveillance chez les patientes et leurs apparentées à risque, fait l'objet d'une publication spécifique de l'INCa : « Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique », collection Outils pour la pratique, Institut national du cancer, octobre 2019.

## 4.8 Question 11 : Quelle est la valeur de l'examen anatomopathologique pour évaluer la réponse thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante ? Quelles informations doivent figurer dans le compte rendu anatomopathologique postchimiothérapie néoadjuvante ?

### 4.8.1 Synthèse des données de la littérature

Il n'existe aucun système de gradation recommandé ou universellement admis pour juger de la réponse thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers ovariens. En général, les grades post-thérapeutiques sont appliqués sur la tumeur primitive plus ou moins les ganglions (eg sein, gastro-intestinal). La difficulté concernant les carcinomes ovariens vient du fait qu'en dehors du site tumoral primitif (ovaire ou trompe), ces carcinomes touchent de multiples sites dans le pelvis et l'abdomen, avec des réponses thérapeutiques qui peuvent être variables d'un site à l'autre, rendant la gradation peu reproductible et difficile à appliquer. La majorité des études montre une corrélation entre une réponse histologique complète (aucune cellule tumorale) et la survie. Il n'existe toutefois pas de corrélation significative entre le degré de la réponse et la survie ou le taux de rechute. Cependant, aucun article n'utilise le même score.

Dès la première étude [SASSEN2007] (NP3), comparant l'aspect morphologique de 49 carcinomes ovariens aux stades avancés après chimiothérapie néoadjuvante et 39 cas-contrôles opérés sans chimiothérapie, les auteurs ont montré l'absence de corrélation significative entre la survie globale après 49 mois de suivi en moyenne et le degré de la réponse histologique postchimiothérapie. Seule la taille de la tumeur résiduelle après chimiothérapie était significativement corrélée à la survie globale (49 mois si ≤ 5 mm versus 27.3 mois > 5 mm) (p=0,02).

Une étude rétrospective de l'Institut Gustave Roussy, sur 58 cas de carcinomes ovariens après 3 cures de chimiothérapie et réponse macroscopique allait également dans ce sens ne montrant aucune différence significative en termes de survie sans maladie à 3 ans entre les 3 groupes de réponse thérapeutique différente (groupe 1 : réponse complète sans cellule tumorale résiduelle, groupe 2 : réponse thérapeutique incomplète avec > 50% d'effets thérapeutiques à type de fibrose ou nécrose, groupe 3 : au moins un site avec aucune réponse thérapeutique) (NP4) [FERRON2009].

Une étude rétrospective japonaise portant sur 124 carcinomes ovariens initialement non résécables, après 4 cures de chimiothérapie, a montré que l'absence de réponse thérapeutique (nombreuses cellules tumorales plus ou moins vacuolisées) était un facteur indépendant prédictif plutôt pronostique d'une réduction en survie globale et de rechute à 6 mois (NP4) [MURAJI2013].

L'étude italienne rétrospective sur 322 cas vient appuyer ces résultats, montrant qu'il n'existe pas de différence de survie globale entre réponse histologique complète (absence totale de cellule tumorale résiduelle sur l'ensemble des sites incluant les annexes) et réponse histologique microscopique (≤ 3 mm de tumeur), ni entre une réponse histologique microscopique et macroscopique. En revanche, elle démontrait que la survie globale et la survie sans progression sont significativement améliorées si on compare la réponse histologique complète aux autres groupes (p=0,045 et p=0,038, respectivement) (NP4) [PETRILLO2014].

Récemment, un score (CRS : Chemotherapy Reponse Score) en trois niveaux [Réponse complète (CRS 3) ( < 5% de cellules tumorales (< 2 mm) ou absence totale de cellule tumorale et effets thérapeutiques (fibrose et inflammation, et calcosphérites) ; Réponse incomplète : > 95% de cellules tumorales, avec peu ou pas d'effets thérapeutiques, en cas de réponse minime (CRS 1), ou effets thérapeutiques multifocaux en cas de réponse partielle (CRS 2)] a été mis au point sur une cohorte test de 62 cas au Royaume-Uni et validé sur une cohorte canadienne de Vancouver de 71 cas [BOHM2015] (NP3). Sa reproductibilité interobservateur a été validée (k 0,76) (NP3) [SAID2017]. Cette reproductibilité est excellente pour les réponses complètes (k 0,926). Ce score est basé sur un système existant de Dworak pour les carcinomes colorectaux en 6 sous-groupes, et qui a été appliqué sur l'annexe et l'épiploon [DWORAK1997]. Les lames avec le maximum de cellules tumorales sur les annexes et l'épiploon ont été revues par plusieurs pathologistes qui ont donné un score (1: pas de réponse à 6: réponse complète), en fonction de la quantité de cellules viables sur chaque site (annexe ou épiploon). Les meilleures survies sans récidive et survie globale étaient constatées pour les scores 4-5 versus les scores 2-3 sur l'épiploon mais pas sur les annexes. Le score de l'épiploon était plus élevé que celui des annexes chez chaque patiente dans 41 %, équivalent dans 43 % et plus faible dans 16 %. La reproductibilité était améliorée entre les pathologistes quand on passe de 6 à 3 score (1et 2 = score 1, 3 et 4 = score 2, et 5 et 6 = score 3) (k passant de 0,4 à 0,75). Pour la cohorte de validation, le CRS a été appliqué sur l'épiploon (la lame où il y avait le plus de cellules tumorales vivaces) en trois scores et montrait une valeur pronostique significative pour la survie sans récidive (p < 0,001). Le CRS3 prédit la sensibilité à la chimiothérapie à base de sels de platine avec une VPN pour la progression avant 6 mois de 94,3 %. [BOHM2015] (NP3)

Ce CRS a été jugé par le groupe d'experts des recommandations de ICCR (International Collaboration on cancer Reporting), comme le système de gradation le plus simple et le plus reproductible quel que soit le niveau d'expertise du pathologiste. La valeur pronostique était supérieure lorsque le CRS était appliqué à l'épiploon versus le site primitif (ovaire). Le CRS 3 (réponse complète) est corrélé à un faible taux de rechute versus les CRS 1 et 2. Il n'existe pas de différence pronostique entre les CRS 1 et 2. Le taux de survie sans progression est de 12 mois en moyenne pour les CRS 1 et 2 versus 18 mois pour le CRS3 (p <0,001). Les recommandations de l'ICCR sont d'appliquer ce système de score 1-2-3, sur la lame de l'epiploon ayant le maximum de cellules tumorales, même s'ils reconnaissent l'absence de différence pronostique entre les scores 1 et 2 (NP3) [MCCLUGGAGE2015].

### 4.8.2 Conclusions de la littérature

En cas de chimiothérapie néoadjuvante, la taille du site résiduel le plus volumineux donne la meilleure corrélation pronostique (NP3).

La majorité des études montre une corrélation entre une réponse histologique complète (aucune ou < 5 % de cellules tumorales) et la survie (NP3).

Il n'existe toutefois pas de corrélation significative entre le degré de la réponse et la survie ou le taux de rechute (NP3).

Cependant, aucun article n'utilise le même score. Le score CRS (Chemotherapy Response Score) présente la meilleure reproductibilité diagnostique inter-observateur, notamment quand il est utilisé au niveau de l'épiploon concernant la réponse à la chimiothérapie (NP3).

### 4.8.3 Recommandations

Il est recommandé d'indiquer la taille et le site du nodule résiduel le plus volumineux dans le compte rendu des pièces opératoires post-chimiothérapie (Grade C).

Il est recommandé d'indiquer dans le compte rendu histologique, s'il ne persiste aucune ou moins de 5 % de cellules tumorales résiduelles après chimiothérapie (Grade C).

## 4.9 Question 12 : Quels sont les critères qualité d'un examen anatomocytopathologique et les éléments minimaux à faire apparaître dans le compte rendu ?

### 4.9.1 Synthèse des données de la littérature

Un examen anatomocytopathologique doit comporter dans un premier temps une étude macroscopique. Il faut préciser tous les organes et prélèvements reçus. Les différents prélèvements sont mesurés.

Chaque annexe, dont le côté sera précisé, sera décrite et en particulier l'état de la capsule ovarienne et de la séreuse tubaire pour voir si elles sont intactes ou rompues comme expliqué précédemment dans le paragraphe sur l'échantillonnage de la pièce opératoire. Si la capsule est rompue, il faut préciser (en accord avec le chirurgien) si la rupture est survenue pendant la chirurgie (stade FIGO IC1) ou avant la chirurgie (stade FIGO IC2). Par ailleurs, il faut préciser la présence ou l'absence de tumeur en surface et si la tumeur a été reçue intacte ou fragmentée. [MCCLUGGAGE2015] [PRAT2014].

Les ovaires sont mesurés au moins dans leur grand axe. La taille de la tumeur n'apparaît pas comme un élément pronostique significatif et n'intervient pas dans le stade ni dans la prise en charge thérapeutique. Une des raisons pour indiquer la taille du plus grand axe tumoral est de pouvoir apprécier si la tumeur a été correctement échantillonnée pour l'étude histologique. Par ailleurs, dans le cadre des tumeurs mucineuses ovariennes la taille pourrait être un élément d'orientation important pour déterminer l'origine primitive ou secondaire de la tumeur ovarienne. En effet, Seidman et coll. ont montré qu'une tumeur ovarienne unilatérale et de taille ≥10 cm correspondait plus souvent à une tumeur ovarienne primitive alors que pour une tumeur métastatique l'atteinte ovarienne était plus souvent bilatérale avec des ovaires de plus petite taille (NP3) [SEIDMAN2003].

Les trompes doivent être minutieusement décrites sans oublier le pavillon tubaire.

L'analyse macroscopique précise également les différentes localisations tumorales.

L'épiploon est mesuré dans les 3 dimensions. Il faut noter la taille du plus grand foyer tumoral (la classification FIGO change selon la présence d'un foyer tumoral uniquement microscopique ou évident macroscopique, de taille ≤20 mm ou > 20 mm respectivement stades IIIA2, IIIB and IIIC).

L'identification des blocs en fonction de l'origine des prélèvements est notée car cela peut être utile en cas de relecture et aider à la sélection des blocs d'intérêt pour des études immunohistochimiques ou moléculaires complémentaires, des études de recherche ou des essais cliniques (NP3) [MCCLUGGAGE2015].

Pour l'étude microscopique, les résultats de la cytologie péritonéale (lavage péritonéal ou liquide d'ascite) sont importants. Un stade I pour une tumeur ovarienne maligne devient IC3 en cas de cytologie péritonéale positive dans la classification FIGO 2014. De même les résultats de la cytologie du liquide pleural sont importants et peuvent modifier la classification FIGO (FIGO IVA si cytologie pleurale avec cellules tumorales).

Le type histologique de la tumeur et le grade tumoral doivent être déterminés avant la chimiothérapie, celle-ci pouvant modifier l'aspect macroscopique et microscopique de la tumeur et

engendrer des difficultés pour typer et grader la tumeur [MCCLUGGAGE2015]. Ils sont établis selon la classification OMS 2014 [KURMAN2014]. La présence ou l'absence d'un carcinome tubaire de type séreux intra épithélial est notée (STIC : Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma).

Des critères ont récemment été publiés pour déterminer l'origine de la tumeur avant chimiothérapie [SINGH2015, MCCLUGGAGE2015]. Trois cas de figures ont été décrits : soit une origine ovarienne (si masse ovarienne isolée sans STIC), soit une origine péritonéale (si masse péritonéale sans STIC et sans atteinte ovarienne ou avec atteinte ovarienne moindre que l'atteinte extra ovarienne et limitée à la surface de l'ovaire ou infiltrant le stroma cortical superficiellement (<5x5 $mm^2$), soit une origine tubaire dans tous les autres cas. Il existe alors soit un STIC, soit un carcinome infiltrant de la paroi tubaire avec ou sans STIC, soit une trompe partiellement ou entièrement incluse dans une masse tubo-ovarienne.

Une étude immunohistochimique avec les anticorps anti p53 et anti Ki-67 peut être utile en cas de doute pour un STIC et peut retrouver un immunomarquage avec l'anticorps anti p53 anormal (marquage intense diffus ou absence total de marquage) et un index Ki-67 ≥10 % [CARLSON2010] [VISVANATHAN2011] (NP3) [VANG2012]. Avec ces critères, il existe une bonne reproductibilité inter-observateur. L'immunohistochimie peut être utile au diagnostic en cas de STIC isolé. Par contre lorsqu'il s'y associe un carcinome séreux de haut grade à un stade avancé, l'immunohistochimie n'est pas indispensable au diagnostic de STIC car il suffit généralement de comparer les lésions tubaires et le carcinome séreux de haut grade. Les lésions tubaires incertaines ou la signature p53 ne doivent pas être mentionnées [MCCLUGGAGE2015]. Par ailleurs, une colonisation de la muqueuse tubaire par une tumeur d'origine utérine ou non gynécologique peut en imposer pour un STIC. Une étude immunohistochimique complémentaire avec l'anticorps anti WT1 pourra aider à orienter vers une origine utérine car la plupart des carcinomes séreux tubo-ovariens sont WT1 positifs (marquage nucléaire) alors que la plupart des carcinomes séreux utérins sont en général, WT1 négatifs. La confrontation avec les données cliniques pourra aider à éliminer une origine métastatique (NP3).

La signification des emboles tumoraux intra vasculaires est incertaine dans les cancers de l'ovaire [MCCLUGGAGE2015].

Il faut préciser si une tumeur borderline est éventuellement associée.

Tous les organes tumoraux et leur localisation doivent être notés. La taille du plus grand foyer tumoral extra pelvien est rapportée (microscopique, macroscopique ≤2 cm, macroscopique >2 cm car cela modifie le stade FIGO) [PRAT2014].

L'effet thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante est précisé (confère chapitre précédent).

Pour le statut ganglionnaire, il faudra préciser le nombre de ganglions examinés, le nombre de ganglions métastatiques, leur site et leur taille (≤ 10 mm et > 10 mm).

Le stade FIGO avec l'année de référence est défini. [PRAT2014].

Enfin, il sera précisé l'immunophénotype MMR si nécessaire et si du matériel a été adressé à une plateforme pour étude complémentaire (BRCA somatique, phénotype RER (MSI)...).

### 4.9.2 Conclusions de la littérature

Dans les chapitres précédents il a été montré l'impact de la rupture de la capsule ovarienne sur le pronostic (NP2), l'intérêt de la recherche d'un carcinome séreux intra épithélial tubaire (STIC) pour aider à la détermination de l'origine de la tumeur (NP3).

Il a été également défini les critères pour le diagnostic histologique et le grade du carcinome ovarien et l'intérêt de l'utilisation d'immunohistochimie avec un panel d'anticorps pour améliorer la concordance intra et inter observateur (NP2).

La réponse histologique complète a une valeur pronostique après chimiothérapie (NP3).

### 4.9.3 Recommandations

Il est recommandé d'indiquer dans le compte rendu anatomo-pathologique, l'examen macroscopique comportant la description des prélèvements reçus et leur intégrité (capsule ovarienne ou séreuse tubaire intacte ou rompue), les sites tumoraux et la description de l'épiploon (dimensions, envahissement tumoral, et taille du plus grand foyer tumoral après chimiothérapie) (Grade B).

L'étude microscopique doit préciser le type histologique de la tumeur, le grade tumoral, la présence éventuelle d'un carcinome séreux tubaire intra épithélial (STIC), les localisations tumorales, la cytologie péritonéale, le statut ganglionnaire et la classification FIGO avec l'année de la classification (Grade B).

En cas de doute diagnostique sur le type ou le grade histologique du carcinome ovarien, il est recommandé de réaliser une étude immunohistochimique avec un panel optimal d'anticorps (Grade C).

Il est recommandé d'indiquer s'il ne persiste aucune ou moins de 5 % de cellules tumorales résiduelles après chimiothérapie dans le compte rendu histologique (Grade C).

## 4.10 Références bibliographiques

[ABUDUKADEER2016] Abudukadeer A, Azam S, Zunong B, Mutailipu AZ, Huijun B, Qun L. Accuracy of intra-operative frozen section and its role in the diagnostic evaluation of ovarian tumors. Eur J Gynaecol Oncol. 2016;37(2):216-20

[ACIKALIN2014] Açikalin A, Torun G, Bağir E, Bayram F, et al. Intraoperative frozen section in ovarian neoplasms; a tertiary center experience. Turk Patoloji Derg. 2014;30(3):184-8

[ALTMAN2013] Altman AD, Nelson GS, Ghatage P, McIntyre JB, Capper D, Chu P, Nation JG, Karnezis AN, Han G, Kalloger SE, Köbel M. The diagnostic utility of TP53 and CDKN2A to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors. Mod Pathol. 2013 Sep;26(9):1255-63.

[BASS2014] Bass BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. À review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE specimen? Arch Pathol Lab Med. 2014 Nov;138(11):1520-30.

[BAZOT2006] Bazot M, Nassar-Slaba J, Thomassin-Naggara I, Cortez A, Uzan S, Daraï E. MR imaging compared with intraoperative frozen-section examination for the diagnosis of adnexal tumors; correlation with final histology. Eur Radiol. 2006 Dec;16(12):2687-99

[BIGE2011] Bige O, Demir A, Saygili U, Gode F, Uslu T, Koyuncuoglu M. Frozen section diagnoses of 578 ovarian tumors made by pathologists with and without expertise on gynecologic pathology. Gynecol Oncol. 2011 Oct;123(1):43-6

[BIGLIA2016] Biglia N, Sgandurra P, Bounous VE et al. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. Ecancermedicalscience. 2016 May 3;10:639.

[BOHM2015] Böhm S, Faruqi A, Said I, Lockley M et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. J Clin Oncol 2015 ; 33 : 2457-2463.

[BUSSOLATI2008] Bussolati G, Chiusa L, Cimino A, D'Armento G. Tissue transfer to pathology labs: under vacuum is the safe alternative to formalin. Virchows Arch. 2008 Feb;452(2):229-31.

[CARLSON2010] Carlson JW, Jarboe EA, Kindelberger D, Nucci MR, Hirsch MS, Crum CP. Serous tubal intraepithelial carcinoma: diagnostic reproducibility and its implications. Int J Gynecol Pathol. 2010 Jul;29(4):310-4.

[CARRICK2015] Carrick DM, Mehaffey MG, Sachs MC, Altekruse S, Camalier C, Chuaqui R, Cozen W, Das B, Hernandez BY, Lih CJ, Lynch CF, Makhlouf H, McGregor P, McShane LM, Phillips Rohan J, Walsh WD, Williams PM, Gillanders EM, Mechanic LE, Schully SD. Robustness of Next Generation Sequencing on Older Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue. PLoS One. 2015 Jul 29;10(7):e0127353.

[CASEY2017] Casey L, Köbel M, Ganesan R, Tam S, Prasad R, Böhm S, Lockley M, Jeyarajah AJ, Brockbank E, Faruqi A, Gilks CB, Singh N. À comparison of p53 and WT1 immunohistochemical expression patterns in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma before and after neoadjuvant chemotherapy. Histopathology. 2017 Nov;71(5):736-742.

[CHOI2017] Choi YJ, Rhee JK, Hur SY, Kim MS, Lee SH, et al. Intraindividual genomic heterogeneity of high-grade serous carcinoma of the ovary and clinical utility of ascitic cancer cells for mutation profiling. J Pathol. 2017 Jan;241(1):57-66.

[CHUI2014] Chui MH, Ryan P, Radigan J, Ferguson SE, Pollett A, Aronson M, Semotiuk K, Holter S, Sy K, Kwon JS, Soma A, Singh N, Gallinger S, Shaw P, Arseneau J, Foulkes WD, Gilks CB, Clarke BA. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific screening strategy. Am J Surg Pathol. 2014 Sep;38(9):1173-81.

[CROSS2012] Cross PA, Naik R, Patel A, Nayar AG, Hemming JD, Williamson SL, Henry JA, Edmondson RJ, Godfrey KA, Galaal K, Kucukmetin A, Lopes AD. Intra-operative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer: 11 years of Gateshead Cancer Centre experience. BJOG. 2012 Jan;119(2):194-201

[CUATRECASAS2009] Cuatrecasas M, Catasus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. Am J Surg Pathol. 2009 Apr;33(4):556-67.

[DELAIR2011] DeLair D, Oliva E, Köbel M, Macias A, Gilks CB, Soslow RA. Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. Am J Surg Pathol. 2011 Jan;35(1):36-44.

[DOIG2006] Doig T, Monaghan H. Sampling the omentum in ovarian neoplasia: when one block is enough. Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb;16(1):36-40.

[DUMUR2008] Dumur CI, Sana S, Ladd AC, Ferreira-Gonzalez A, Wilkinson DS, Powers CN, Garrett CT. Assessing the impact of tissue devitalization time on genome-wide gene expression analysis in ovarian tumor samples. Diagn Mol Pathol. 2008 Dec;17(4):200-6.

[DWORAK1997] Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 1997; 12:19-23.

[FADARE2015] Fadare O, Zhao C, Khabele D, Parkash V, Quick CM, Gwin K, Desouki MM. Comparative analysis of Napsin A, alpha-methylacyl-coenzyme A racemase (AMACR, P504S), and hepatocyte nuclear factor 1 beta as diagnostic markers of ovarian clear cell carcinoma: an immunohistochemical study of 279 ovarian tumours. Pathology. 2015 Feb;47(2):105-11.

[FERRON2009] Ferron JG, Uzan C, Rey A, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Morice P. Histological response is not a prognostic factor after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer with no residual disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Nov;147(1):101-5.

[FREEDMAN2010] Freedman OC, Dodge J, Shaw P, Oza AM, Bernadini M, Klachook S, Murphy KJ, Lo E, Rosen B, Mackay H. Diagnosis of epithelial ovarian carcinoma prior to neoadjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol. 2010 Oct;119(1):22-5.

[GORISEK2009] Gorisek B, Stare MR, Krajnc I. Accuracy of intra-operative frozen section analysis of ovarian tumours. J Int Med Res. 2009 Jul-Aug;37(4):1173-8

[GRAMLICH1990] Gramlich T, Austin RM, Lutz M. Histologic sampling requirements in ovarian carcinoma: a review of 51 tumors. Gynecol Oncol. 1990 Aug;38(2):249-56.

[GRIFFIN2009] Griffin N, et al European Radiology 2009;19(1):230-5 Griffin N, Grant LA, Freeman SJ, Jimenez-Linan M, Berman LH, Earl H, Ahmed AA, Crawford R, Brenton J, Sala E. Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? Eur Radiol. 2009 Jan;19(1):230-5.

[HART1973] Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. Cancer. 1973 May;31(5):1031-45.

[HASHMI2016] Hashmi AA, Naz S, Edhi MM, Faridi N, Hussain SD, Mumtaz S, Khan M. Accuracy of intraoperative frozen section for the evaluation of ovarian neoplasms: an institutional experience. World J Surg Oncol. 2016 Mar 31;14:91

[HENDRY2017] Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. Adv Anat Pathol. 2017 Nov;24(6):311-335.

[HOANG2015] Hoang LN, Zachara S, Soma A, Köbel M, Lee CH, McAlpine JN, Huntsman D, ThomsonT, van Niekerk D, Singh N, Gilks CB. Diagnosis of Ovarian Carcinoma Histotype Based on Limited Sampling: A Prospective Study Comparing Cytology, Frozen Section, and Core Biopsies to Full Pathologic Examination. Int J Gynecol Pathol. 2015 Nov;34(6):517-27.

[HOERL1998] Hoerl HD et al, Am J Surg Pathol 1998 ; 22 : 1449-62 Hoerl HD, Hart WR. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 1998 Dec;22(12):1449-62.

[HU2015] Hu A, Li H, Zhang L, Ren C, Wang Y, Liu Y, Liu C. Differentiating primary and extragenital metastatic mucinous ovarian tumours: an algorithm combining PAX8 with tumour size and laterality. J Clin Pathol. 2015 Jul;68(7):522-8.

[HUANG2016] Huang W, Cheng X, Ji J, Zhang J, Li Q. The Application Value of HNF-1β Transcription Factor in the Diagnosis of Ovarian Clear Cell Carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2016 Jan;35(1):66-71.

[HWANG2012] Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol. 2012 Feb;124(2):192-8

[JAMES2017] James FR1,2, Jiminez-Linan M3, Alsop J4, Mack M4, Song H4, Brenton JD4, Pharoah PDP5, Ali HR6. Association between tumour infiltrating lymphocytes, histotype and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. BMC Cancer. 2017

[KARANIAN2015] Karanian-Philippe M, Velasco V, et al. SMARCA4 (BRG1) loss of expression is a useful marker for the diagnosis of ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type (ovarian rhabdoid tumor): a comprehensive analysis of 116 rare gynecologic tumors, 9 soft tissue tumors, and 9 melanomas. Am J Surg Pathol. 2015 Sep;39(9):1197-205.

[KAROO2003] Karoo RO, Lloyd TD, Garcea G, Redway HD, Robertson GS. How valuable is ascitic cytology in the detection and management of malignancy? Postgrad Med J. 2003 May;79(931):292-4.

[KIM2013] Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee HP, Kim YB. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2013 Mar;39(3):279-89.

[KINDELBERGER2007] Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol. 2007 Feb;31(2):161-9.

[KOBEL2014] Köbel M, Bak J, Bertelsen BI, Carpen O, Grove A, Hansen ES, Levin Jakobsen AM, Lidang M, Måsbäck A, Tolf A, Gilks CB, Carlson JW. Ovarian carcinoma histotype determination is highly reproducible, and is improved through the use of immunohistochemistry. Histopathology. 2014 Jun;64(7):1004-13.

[KOBEL2010] Köbel M, Kalloger SE, Baker PM, Ewanowich CA, Arseneau J, Zherebitskiy V, Abdulkarim S, Leung S, Duggan MA, Fontaine D, Parker R, Huntsman DG, Gilks CB. Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible: a transcanadian study. Am J Surg Pathol. 2010 Jul;34(7):984-93.

[KOKKA2009] Kokka F, Singh N, Reynolds K, Oram D, Jeyarajah A, Hassan L, Akintunde AH, Hamzawala I, Okojie G, Faruqi A. The accuracy of frozen section diagnosis in apparent early ovarian cancer--results from a UK centre. Histopathology. 2009 Dec;55(6):756-8

[KOMMOS2016] Kommoss S, Gilks CB, du Bois A, Kommoss F. Ovarian carcinoma diagnosis: the clinical impact of 15 years of change. Br J Cancer. 2016 Oct 11;115(8):993-999.

[KURMAN2002] Kurman RJ, Chang HW, Cho SK, Shih IeM. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. Am J Pathol. 2002 Apr;160(4):1223-8.

[KURMAN2014] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS et al. WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC Press: Lyon, France, 2014.

[LAURY2011] Laury AR, Perets R, Piao H, Krane JF, Barletta JA, French C, et al. À comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. Am J Surg Pathol. 2011 Jun;35(6):816-26.

[LEE2003] Lee KR, Nucci MR. Ovarian mucinous and mixed epithelial carcinomas of mullerian (endocervical-like) type: a clinicopathologic analysis of four cases of an uncommon variant associated with endometriosis. Int J Gynecol Pathol. 2003 Jan;22(1):42-51.

[LEE2000] Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. Am J Surg Pathol. 2000 Nov;24(11):1447-64.

[LI2015] Li Q, Zeng X, Cheng X, Zhang J, et al. Diagnostic value of dual detection of hepatocyte nuclear factor 1 beta (HNF-1β) and napsin A for diagnosing ovarian clear cell carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Jul 1;8(7):8305-10.

[LIM2016] Lim D, Murali R, et al. Morphological and Immunohistochemical Reevaluation of Tumors Initially Diagnosed as Ovarian Endometrioid Carcinoma With Emphasis on High-grade Tumors. Am J Surg Pathol. 2016 Mar;40(3):302-12.7.

[LIM2015] Lim D, Ip PP, et al. Immunohistochemical Comparison of Ovarian and Uterine Endometrioid Carcinoma, Endometrioid Carcinoma With Clear Cell Change, and Clear Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2015 Aug;39(8):1061-9.

[MACKENZIE2015] Mackenzie R, Talhouk A, Eshragh S, et al. Morphologic and Molecular Characteristics of Mixed Epithelial Ovarian Cancers. Am J Surg Pathol. 2015 Nov;39(11):1548-57.

[MALIPATIL2013] Malipatil R, Crasta JA. How accurate is intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors? J Obstet Gynaecol Res. 2013 Mar;39(3):710-3

[MALPICA2004] Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Am J Surg Pathol. 2004 Apr;28(4):496-504.

[MAY2011] May A, Love K, Gull S. Comparing ascitic aspirate and tissue biopsy in the diagnosis of ovarian malignancy. J Obstet Gynaecol. 2011 Aug;31(6):535-8.

[MCCLUGGAGE2002] McCluggage WG, Lyness RW, Atkinson RJ, Dobbs SP, Harley I, McClelland HR, Price JH. Morphological effects of chemotherapy on ovarian carcinoma. J Clin Pathol. 2002 Jan;55(1):27-31.

[MCCLUGGAGE2015] McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol. 2015 Aug;28(8):1101-22.

[MEDEIROS2005] Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, Stein AT, Bozzetti MC, Zelmanowicz A, Pohlmann PR, Meurer L, Carballo MT. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. Int J Gynecol Cancer. 2005 Mar-Apr;15(2):192-202

[MILLER2008] Miller K, Price JH, Dobbs SP, McClelland RH, Kennedy K, McCluggage WG. An immunohistochemical and morphological analysis of post-chemotherapy ovarian carcinoma. J Clin Pathol. 2008 May;61(5):652-7.

[MOH2016] Moh M, Krings G, Ates D, Aysal A, Kim GE, Rabban JT. SATB2 Expression Distinguishes Ovarian Metastases of Colorectal and Appendiceal Origin From Primary Ovarian Tumors of Mucinous or Endometrioid Type. Am J Surg Pathol. 2016 Mar;40(3):419-32.

[MOKHATRI2016] Mokhatri M, Shekarkhar G, Sarraf Z. Fine-Needle Aspiration Biopsies of Ovarian Masses: A Reliable Technique. Acta Cytol. 2016;60(5):465-474.

[MURAJI2013] Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, Ueno S, Wakahashi S, Yamaguchi S, Fujiwara K, Nishimura R. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. Gynecol Oncol 2013;131:531-534.

[NAIK2006] Naik R, Cross P, Lopes A, Godfrey K, Hatem MH. "True" versus "apparent" stage I epithelial ovarian cancer: value of frozen section analysis. Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:41-6

[ORDI1999] Ordi J, Schammel DP, Rasekh L, Tavassoli FA. Sertoliform endometrioid carcinomas of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. Mod Pathol. 1999 Oct;12(10):933-40.

[PALUCH2017] Paluch BE, Glenn ST, Conroy JM, Papanicolau-Sengos A, Bshara W, Omilian AR, Brese E, Nesline M, Burgher B, Andreas J, Odunsi K, Eng K, He J, Qin M, Gardner M, Galluzzi L, Morrison CD. Robust detection of immune transcripts in FFPE samples using targeted RNA sequencing. Oncotarget. 2017 Jan 10;8(2):3197-3205.

[PAVLAKIS2009] Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, Yiannou P, Panoskaltsis T, Voulgaris Z. Intraoperative assessment of epithelial and non-epithelial ovarian tumors: a 7-year review. Eur J Gynaecol Oncol. 2009;30(6):657-60

[PETRILLO2014] Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, et al. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2014 ;211(6):632.e1-8

[PRAT2014] Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Jan;124(1):1-5

[RAKHSHAN2009] Rakhshan A, Zham H, Kazempour M. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian masses: experience at a tertiary oncology center. Arch Gynecol Obstet. 2009 Aug;280(2):223-8

[RAMBAU2017] Rambau PF, McIntyre JB, Taylor J, Lee S, Ogilvie T, Sienko A, Morris D, Duggan MA, McCluggage WG, Köbel M. Morphologic Reproducibility, Genotyping, and Immunohistochemical Profiling Do Not Support a Category of Seromucinous Carcinoma of the Ovary. Am J Surg Pathol. 2017 May;41(5):685-695.

[RAMOS2014] Ramos P, Karnezis AN, Hendricks WP, Wang Y, Tembe W, Zismann VL, et al. Loss of the tumor suppressor SMARCA4 in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT). Rare Dis. 2014 Nov 3;2(1):e967148.

[RATNAVELU2016] Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, Scholten RJ, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 1;3:CD010360.

[RODRIGUEZ2002] Rodríguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. Am J Surg Pathol. 2002 Feb;26(2):139-52.

[SAID2017] Said I, Böhm S, Beasley J, Ellery P, Faruqi AZ, Ganesan R, Hirschowitz L et al. The Chemotherapy Response Score (CRS): Interobserver Reproducibility in a Simple and Prognostically Relevant System for Reporting the Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tuboovarian High-grade Serous Carcinoma. Int J Gynecol Pathol 2017 ; 36 :172-179.

[SALGADO2015] Salgado R, Denkert C, Demaria S,et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015 Feb;26(2):259-71

[SASSEN2007] Sassen S, Schmalfeldt B, Avril N, Kuhn W, Busch R, Höfler H, Fend F, Nährig J. Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. Human Pathol 2007;38:926-934

[SEIDMAN2003] Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. Am J Surg Pathol. 2003 Jul;27(7):985-93

[SILVA1991] Silva EG et al, Arch Pathol Lab Med 1991 ; 115 : 377-81) Silva EG, Tornos C, Bailey MA, Morris M. Undifferentiated carcinoma of the ovary. Arch Pathol Lab Med. 1991 Apr;115(4):377-81.

[SINGH2015] Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. Assessment of a new system for primary site assignment in high-grade serous carcinoma of the fallopian tube, ovary, and peritoneum. Histopathology. 2015 Sep;67(3):331-7.

[SOSLOW2012] Soslow RA et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. Mod Pathol 2012;25(4):625-36

[SUPRASERT2008] Suprasert P, Khunamornpong S, Phusong A, Settakorn J, Siriaungkul S. Accuracy of intra-operative frozen sections in the diagnosis of ovarian masses. Asian Pac J Cancer Prev. 2008 Oct-Dec;9(4):737-40

[TAFE2010] Tafe LJ et al Mod Pathol 2010 ; 23 :781-789) Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. Mod Pathol. 2010 Jun;23(6):781-9.

[TAKEUCHI2013] Takeuchi T, Ohishi Y, Imamura H, Aman M, Shida K, Kobayashi H, Kato K, Oda Y. Ovarian transitional cell carcinoma represents a poorly differentiated form of high-grade serous or endometrioid adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2013 Jul;37(7):1091-9.

[TAYLOR2015] Taylor J, McCluggage WG. Ovarian seromucinous carcinoma: report of a series of a newly categorized and uncommon neoplasm. Am J Surg Pathol. 2015 Jul;39(7):983-92.

[TONEVA2012] Toneva F, Wright H, Razvi K. Accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian tumours. J Obstet Gynaecol. 2012 Jul;32(5):479-82

[USUBUTUN2007] Usubütün A, Ozseker HS, Himmetoglu C, Balci S, Ayhan A. Omentectomy for gynecologic cancer: how much sampling is adequate for microscopic examination? Arch Pathol Lab Med. 2007 Oct;131(10):1578-81.

[VANG2012] Vang R, Visvanathan K, Gross A, Maambo E, Gupta M, Kuhn E, Li RF, Ronnett BM, Seidman JD, Yemelyanova A, Shih IeM, Shaw PA, Soslow RA, Kurman RJ. Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2012 May;31(3):243-53.

[VANG2006] Vang R, Gown AM, Wu LS, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Ronnett BM. Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. Mod Pathol. 2006 Nov;19(11):1421-8.

[VISVANATHAN2011] Visvanathan K, Vang R, Shaw P, Gross A, Soslow R, Parkash V, Shih IeM, Kurman RJ. Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma based on morphologic and immunohistochemical features: a reproducibility study. Am J Surg Pathol. 2011 Dec;35(12):1766-75.

[WANG2013] Wang Y, Wang Y, Zheng W. Cytologic changes of ovarian epithelial cancer induced by neoadjuvant chemotherapy. Int J Clin Exp Pathol. 2013 Sep 15;6(10):2121-8.

[WASINGHON2008] Wasinghon P, Suthippintawong C, Tuipae S. The accuracy of intraoperative frozen sections in the diagnosis of ovarian tumors. J Med Assoc Thai. 2008 Dec;91(12):1791-5

[WOOTIPOOM2006] Wootipoom V, Dechsukhum C, Hanprasertpong J, Lim A. Accuracy of intraoperative frozen section in diagnosis of ovarian tumors. J Med Assoc Thai. 2006 May;89(5):577-82

[YOUNG1982] Young RH, Prat J, Scully RE. Ovarian endometrioid carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. À clinicopathological analysis of 13 cases. Am J Surg Pathol. 1982 Sep;6(6):513-22.

[ZAINO1995] Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. À Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 1995 Jan 1;75(1):81-6.

[ZHAO2007] Zhao C, Bratthauer GL, Barner R, Vang R. Comparative analysis of alternative and traditional immunohistochemical markers for the distinction of ovarian sertoli cell tumor from endometrioid tumors and carcinoid tumor: A study of 160 cases. Am J Surg Pathol. 2007 Feb;31(2):255-66.

[ZHAO2016] Zhao S, Bellone S, Lopez S, Thakral D, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-mesenchymal transition. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Oct 25;113(43):12238-12243.

# 5. CHAPITRE 3 : MODALITÉS DE LA CHIRURGIE DES CANCERS DE L'OVAIRE AU STADE PRÉCOCE (STADES I A IIA)

## 5.1 Questions traitées dans ce chapitre

Question 13 : Quels sont l'intérêt et la nature de la (re)stadification chirurgicale en cas de découverte d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ?

Question 14 : Quelle est la place de la chirurgie mini-invasive dans la (re)stadification d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ?

Question 15 : Quel est l'impact de la rupture peropératoire sur la survie d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ?

Question 16 : Faut-il faire une stadification immédiate lors d'un diagnostic anatomopathologique extemporané d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ?

## 5.2 Introduction

Le cancer épithélial de l'ovaire au stade précoce correspond au stade I selon la classification de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO) (limité aux ovaires) et concerne 20 à 33 % des patientes atteintes de cancer de l'ovaire [MARINGE2012]. Le diagnostic au stade précoce est souvent fortuit par échographie, scanner ou au cours d'une cœlioscopie. Le diagnostic fortuit de cancer de l'ovaire semble concerner environ 0,65 % [WENZL1996] à 0,9 % [MUZII2005] des patientes non ménopausées et 3 % [MUZII2005] des patientes ménopausées au cours de la prise en charge pour une masse annexielle.

La majorité des cancers de l'ovaire sont de forme histologique épithéliale [WHO2014]. Le pronostic des patientes atteintes de cancer de l'ovaire dépend du stade FIGO, du grade histologique, du sous-type histologique, de l'âge de la patiente et de la masse tumorale résiduelle après chirurgie [BENEDET2000]. Cependant, concernant les tumeurs de stade I, les principaux facteurs pronostiques sont le degré de différenciation (grade) et l'existence d'une rupture tumorale [VERGOTE2001].

Le standard de prise en charge des patientes atteintes de cancer ovarien consiste en une chirurgie complète optimale (pas de résidu tumoral) par laparotomie médiane permettant une exploration complète de l'abdomen. La chirurgie complète optimale comprend hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, résection de toutes les localisations tumorales, cytologie péritonéale et aspiration du liquide d'ascite, omentectomie, curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique et biopsies péritonéales [BENEDET2000, VERGOTE2001, SCHORGE2012]. Le curage ganglionnaire lombo-aortique pourrait améliorer le pronostic des patientes en cas de cancer ovarien de stade I présumé en détectant des métastases infracliniques [CHAN2007]. Cependant toutes les sociétés savantes ne recommandent pas le curage lombo-aortique de façon systématique en cas de stade I [NICE2011].

Par ailleurs une méta-analyse de 4 essais randomisés de chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine, qui incluait notamment les données de l'essai ICON1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm 1) et de l'essai ACTION (Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm) [TRIMBOS2003, TRIMBOS2004], a montré que la chimiothérapie adjuvante améliorait la survie sans récidive et la survie globale en cas de cancer ovarien de stade précoce [WINTERROACH2012]. Cependant, ce bénéfice n'était pas démontré chez les patientes ayant bénéficié d'une stadification chirurgicale complète en cas de stade IA ou IB et de grade 1 ou 2. Ainsi, une stadification complète optimale avait un impact important sur la prise en charge des patientes atteinte de cancer ovarien au stade précoce.

## 5.3 Sélection bibliographique

### 5.3.1 Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe. Les articles exclus étaient ceux portant sur les études de mécanismes moléculaires, les études de techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas.

### 5.3.2 Critères de sélection des études

Population : femme adulte

Pathologies concernées : cancer épithélial de l'ovaire de stade I et IIA

Intervention : chirurgie de stadification, chirurgie première, voie d'abord chirurgicale : cœlioscopie ou laparotomie

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : survie, taux de récidive, morbidité, rupture tumorale peropératoire

### 5.3.3 Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 197 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 173 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologie non retenue : études sur tumeur de l'endomètre ou cancer de l'ovaire non épithélial ;
- intervention non retenue : études concernant les facteurs pronostiques de l'efficacité de la chimiothérapie ;
- critère de jugement non retenu : études concernant l'efficacité de la chimiothérapie ;
- population non retenue : études portant sur un effectif trop faible (moins de 100 patientes).

Vingt-quatre articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature. Par ailleurs, 32 références complémentaires ont été intégrées par un complément de recherche dans la base Medline® comportant les termes « early ovarian cancer (carcinomas), surgical staging, peritoneal

washing, peritoneal biopsy, omentectomy, appendectomy, lymphadenectomy », ainsi que parmi les références bibliographiques des articles identifiés.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 56 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

## 5.4 Question 13 : Quels sont l'intérêt et la nature de la (re)stadification chirurgicale en cas de découverte d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ?

Dans cette question, sont considérées comme « sous-stadifiées » les patientes qui ne bénéficiaient pas au cours de la chirurgie, de tous les prélèvements décrits ci-dessus. Les patientes « sur-stadifiées » sont les patientes qui présentaient une tumeur de l'ovaire à un stade présumé précoce et qui après stadification chirurgicale complète présentaient finalement un cancer de l'ovaire à un stade plus avancé.

### 5.4.1 Omentectomie

- *Synthèse des données de la littérature*

L'analyse de la littérature actuelle n'a pas permis de mettre en évidence le type d'omentectomie réalisée lors d'une stadification pour un cancer de l'ovaire à un stade précoce (infragastrique, infracolique ou biopsies). Six études rétrospectives (4 monocentriques et 2 multicentriques) ont été sélectionnées dans l'analyse bibliographique.

**Sur-stadification**

Dans une étude rétrospective portant sur 324 patientes avec un cancer de l'ovaire de stade I ou IIA présumé dont 256 avaient bénéficié d'une omentectomie, Lee et coll. [LEE2014] rapportaient un taux de métastases épiploïques de 2,7 % avec seulement 2 patientes sur-stadifiées en stade IIIA sur l'invasion épiploïque (NP4). Powless et coll. [POWLESS2009] rapportaient un taux de métastases épiploïques occultes de 2 % dans les cancers de l'ovaire à un stade précoce sur une population de 211 patientes (NP4).

Dans leur étude rétrospective portant sur 122 patientes, Shroff et coll. [SHROFF2011] décrivaient un taux de métastases occultes épiploïques de 4 %. Dans cette étude, 3 % des patientes étaient sur-stadées en stade IIIA sur la présence de métastases épiploïques seules (NP4). Une troisième étude rétrospective incluant 169 patientes présentant un cancer de stade I ou II [AYHAN2007], trouvait un taux de métastase occultes épiploïques de 3,6 %. Dans cette étude, 53 patientes étaient sur-stadifiées en stade IIIA, dû à la stadification péritonéale et ganglionnaire dont 11,3 % à cause de métastases épiploïque isolées (NP4).

**Survie**

Une étude américaine issue de la base de données Surveillance, epidemiology and end results (SEER) [MCNALLY2015], étudiant 7 858 patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade I ou IIA ayant bénéficié d'une lymphadénectomie, ne mettait pas en évidence de différence de survie spécifique à la maladie entre le groupe omentectomie *versus* pas d'omentectomie (p = 0,89) (NP3). Cress et coll. [CRESS2011], dans leur étude rétrospective multicentrique sur 729 patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade I ou II, ne mettaient pas en évidence de différence significative sur la survie à 5 ans entre les patientes ayant eu ou non une omentectomie : (82 % *vs* 71,3 % respectivement ; HR = 1,19 ; IC 95 % = 0,81-1,76) (NP4).

❖ *Conclusions de la littérature*

Le taux de métastases occultes épiploïques dans les cancers de l'ovaire à un stade présumé précoce varie de 2 à 4 % selon les études, et entraîne une sur-stadification au stade IIIA chez 3 à 11 % des patientes (NP4). La réalisation d'une omentectomie n'entraîne pas de modification de la survie chez ces patientes (NP3). Il n'existe pas, dans la littérature, de données suffisantes sur le type d'omentectomie (infragastrique ou infracolique) à réaliser en cas de cancer de l'ovaire de stade précoce.

❖ *Recommandations*

Une omentectomie (au minimum infracolique) est recommandée afin de réaliser une stadification initiale chirurgicale complète d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce (Grade C).

En cas de stadification initiale non réalisée ou incomplète (sans omentectomie), une restadification incluant l'omentectomie est recommandée, en particulier en l'absence d'indication posée de chimiothérapie (Grade C).

### 5.4.2 Appendicectomie

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Quatre études rétrospectives ont pu être retenues de l'analyse de la littérature ainsi qu'une méta-analyse concernant le sous-type mucineux.

**Sur-stadification**

Ayhan et coll. [AYHAN2005] ont décrit un taux d'atteinte appendiculaire de 2,8 % des patientes présentant un cancer de l'ovaire à un stade I. Ce taux augmentait à 26,7 % pour les stades II (NP4). Ils ont décrit une sur-stadification liée à une atteinte appendiculaire microscopique pour 4,9 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade I ou II présumé (NP4). Kokanali et coll. [KOKANALI2014], sur 139 patientes, ne mettaient en évidence des métastases appendiculaires que dans les stades II (9,5 %). Dans cette étude, l'atteinte appendiculaire était statistiquement corrélée au stade de la maladie en analyse uni et multivariée (AUC = 0,8 ; IC 95 % = 0,7-0,9) (NP4). Lee et coll. [LEE2014] décrivaient 0,5 % de métastases appendiculaires sur leur cohorte de 212 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade FIGO I ou II (NP4). Enfin, Sari et coll. [SARI2017] ne retrouvaient pas d'atteinte appendiculaire pour les cancers de l'ovaire à un stade I ou II sur 70 patientes étudiées (NP4).

Concernant le sous-type mucineux, Cheng et coll. [CHENG2017] ont réalisé une méta-analyse mettant en évidence un taux d'atteinte appendiculaire de 6,3 % sur un total de 507 patientes. La présence d'une métastase appendiculaire variait en fonction de son aspect macroscopique. Le taux de métastases était de 1,4 % si l'appendice était normal et augmentait jusqu'à 53 % pour un appendice macroscopiquement anormal (NP2).

❖ *Conclusions de la littérature*

Le taux de métastase appendiculaire dans les cancers de l'ovaire tous types histologiques confondus à un stade présumé précoce varie de 0 à 26,7 % (NP4). Dans le sous-type mucineux, ce taux peut atteindre 53 % si l'appendice est macroscopiquement anormal (NP2).

❖ *Recommandations*

Une appendicectomie est recommandée afin de réaliser une stadification initiale chirurgicale complète d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce (Grade C).

En cas de stadification initiale non réalisée ou incomplète (appendice non exploré ou non réséqué), une restadification incluant l'appendicectomie est recommandée, en particulier en l'absence d'indication posée de la chimiothérapie (Grade C).

### 5.4.3 Cytologie

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Cinq études rétrospectives unicentriques et une étude rétrospective multicentrique abordent le sujet spécifique de la cytologie dans les cancers de l'ovaire à un stade précoce.

**Sur-stadification**

Lee et coll. [LEE2014] décrivaient, sur 306 patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade I ou II, une cytologie positive chez 20,9 % de leurs patientes avec une sur-stadification liée à une cytologie péritonéale positive de 4,3 % (du stade IA ou IB au stade IC) (NP4). Powless et coll. [POWLESS2009], dans leur étude sur 211 patientes, rapportaient un taux de sur-stadification en stade IC et IIC dû à une cytologie péritonéale de 17 % pour les stades I et de 52 % pour les stades II (NP4). L'étude d'une cohorte de 169 patientes d'Ayhan et coll. [AYHAN2007] présentant un cancer de stade I ou II retrouvait un taux de cytologie péritonéale positive de 24,3 % (NP4). Dans cette étude, 11,2 % des patientes ont été sur-stadifiées sur une cytologie péritonéale positive isolée. Enfin Davidson et coll. [DAVIDSON2016] décrivaient un taux de cytologie péritonéale positive de 27 % (13 % pour les stades I et 55 % pour les stades II), entraînant une sur-stadification de 21 % des patientes sur 56 patientes (NP4).

**Survie**

Dans cette dernière étude de Davidson et coll. [DAVIDSON2016], parmi les patientes sur-stadifiées par une cytologie péritonéale positive, 21 % ont récidivé dans les 53 mois contre 12 % chez les patientes avec une cytologie péritonéale négative (NP4). Tognon et coll. [TOGNON2013] ont analysé 222 cancers de l'ovaire de stades I à IIA. Dans leur étude de survie à 10 ans, une cytologie péritonéale positive était un facteur pronostique négatif en analyse uni et multivariée sur la survie sans récidive ($p = 0,01$ et $p = 0,04$ respectivement) et sur la survie globale ($p = 0,001$ et $p = 0,008$ respectivement) (NP4). Cress et coll. [CRESS2011], dans leur étude, ne retrouvaient pas d'amélioration de la survie chez les patientes ayant eu une cytologie péritonéale en analyse uni et multivariée (HR = 1,04 ; IC 95 % = 0,7-1,5 et HR = 1,01 ; IC 95 % = 0,68-1,49 respectivement) (NP4).

❖ *Conclusions de la littérature*

Le taux de cytologie péritonéale positive dans les cancers de l'ovaire à un stade I ou II varie dans la littérature de 20,9 % à 27 % (NP4). La réalisation d'une cytologie péritonéale est responsable d'une sur-stadification des patientes dans 4,3 à 52 % des cas et apparaît comme un facteur pronostique péjoratif sur la survie lorsqu'elle est positive (NP4).

❖ *Recommandations*

Une cytologie péritonéale est recommandée afin de réaliser une stadification initiale chirurgicale complète d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce (Grade C).

### 5.4.4 Biopsies péritonéales étagées

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Une étude rétrospective multicentrique, cinq études rétrospectives unicentriques et une étude prospective unicentrique abordent le sujet de la réalisation de biopsies péritonéales étagées dans les cancers de l'ovaire.

**Sur-stadification**

Ditto et coll. [DITTO2012], dans leur étude prospective retrouvaient un taux de 14,4 % de biopsies péritonéales positives (NP3). Dans leur étude sur 324 patientes à un stade précoce, Lee et coll. [LEE2014] ont analysé les données de 127 patientes qui ont bénéficié de biopsies péritonéales étagées avec un taux d'envahissement de 7,1 %, entraînant une sur-stadification de ces mêmes patientes (NP4). Powless et coll. [POWLESS2009], sur 118 patientes présentant un cancer de l'ovaire au stade I, décrivaient une seule patiente sur-stadifiée par la réalisation de biopsies péritonéales (0,8 %) (NP4). Shroff et coll. [SHROFF2001] décrivaient un taux de biopsies péritonéales positives de 16 % sur 122 patientes analysées, responsable d'une sur-stadification de 4 % de leurs patientes (NP4). Le taux de métastases occultes péritonéales était de 1,1 % au sein de la cohorte de 169 patientes analysées par Ayhan et coll. [AYHAN2007] (NP4).

❖ *Conclusions de la littérature*

Pour les stades précoces, le taux de métastases occultes péritonéales varie de 1,1 % à 16 %. La réalisation de ces biopsies entraîne une sur-stadification de 4 à 7,1 % (NP4). Les données publiées ne permettent pas de préciser les sites et le nombre minimal de biopsies à réaliser.

❖ *Recommandations*

Des biopsies péritonéales sont recommandées afin de réaliser une stadification initiale chirurgicale complète d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce (Grade C).

Si une restadification chirurgicale est indiquée, des biopsies péritonéales sont recommandées (Grade C).

### 5.4.5 Lymphadénectomies pelviennes et lombo-aortiques

- *Synthèse des données de la littérature*

La revue de la littérature a permis d'identifier deux études prospectives randomisées [TRIMBOS2003A, MAGGIONI2006], une étude corollaire de l'essai ACTION [TRIMBOS2010], une étude prospective unicentrique non comparative [DITTO2012], cinq études rétrospectives multicentriques [CRESS2011, CHAN2007, KLEPPE2016, ROUZIER2010, OSHITA2013] et sept études rétrospectives unicentriques [AYHAN2007, ABE2010, MUYLDERMANS2013, GOUY2017, MINIG2017, HEITZ2018, BOGANI2017].

**Sur-stadification**

L'étude prospective unicentrique de Ditto et coll. [DITTO2012], sur 111 patientes présentant un cancer de l'ovaire à un stade précoce, a permis de décrire une atteinte ganglionnaire dans 13,5 % des cas (13,3 % pelviens, 53,3 % lombo-aortiques, 33,3 % pour les 2 localisations). Les auteurs retrouvaient une atteinte ganglionnaire chez 9,5 % des stades I et 25,9 % des stades II. Dans cette étude, 8,5 % des patientes avec un stade FIGO IA ou B ont été sur-stadifiées en raison des métastases ganglionnaires (NP2).

Maggioni et coll. [MAGGIONI2006], dans une étude randomisée comparative de 1991 à 2003, retrouvaient un envahissement ganglionnaire global de 22 % (chez 18 % des stades I et 31 % des stades II). Ils retrouvaient un taux de métastases ganglionnaires pelviennes dans 21 % des cas, aortiques dans 54 % des cas et dans les 2 localisations dans 25 % des cas (NP2). Pour Kleppe et coll. [KLEPPE2016], il existait un envahissement ganglionnaire chez 6,3 % des 3 658 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade précoce (NP4).

Pour Oshita et coll. [OSHITA2013], le taux de métastases ganglionnaires global était de 8,5 % (4,5 % pour les stades I et 17,5 % pour les stades II, p = 0,0003). Parmi ces patientes métastatiques, 4,3 % présentaient des métastases ganglionnaires pelviennes, 43,4 % lombo-aortiques, et 39 % dans les 2 localisations (NP3). Ahyan et coll. [AYHAN2007] décrivaient un taux d'envahissement ganglionnaire de 13 % sur leur cohorte de 169 patientes, ayant entraîné une sur-stadification de ces mêmes patientes (NP4). Enfin, Abe et coll. [ABE2010] retrouvaient une atteinte métastatique ganglionnaire chez 6,9 % des stades I et 18,1 % des stades II. Une sur-stadification de la maladie liée aux métastases ganglionnaires était décrite pour 10 % de leurs patientes (NP4).

Concernant le sous-type histologique des carcinomes mucineux, deux entités se distinguent sur le plan morphologique et pronostique : les carcinomes mucineux infiltratifs et les carcinomes mucineux expansifs. En 2013, Muyldermans et coll. [MUYLDERMANS2013], dans leur cohorte de 104 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de type mucineux, ne retrouvaient aucune atteinte ganglionnaire sur les 10 patientes présentant un carcinome mucineux expansif de stade FIGO I, alors que 3 patientes sur 10 présentant un sous-type mucineux infiltratif présentaient des métastases ganglionnaires (NP4). Gouy et coll. [GOUY2017], sur leur cohorte de 68 patientes présentant un cancer de l'ovaire de type mucineux de stade FIGO I retrouvaient pour le sous-type infiltratif une atteinte ganglionnaire chez 4/23 patientes alors qu'aucune des patientes présentant un sous-type expansif ne présentait de métastase ganglionnaire (NP4).

Pour les carcinomes séreux de bas grade, dans une étude multicentrique chez 163 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial de bas grade à un stade précoce, Minig et coll. [MINIG2017] retrouvaient des métastases ganglionnaires chez 10,7 % des patientes (6/56) (NP4). Heitz et coll., en 2018 [HEITZ2018], retrouvaient une atteinte ganglionnaire chez 5,24 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade précoce de type séreux de bas grade (NP4). Enfin, Bogani et coll. [BOGANI2017] mettaient en évidence des métastases ganglionnaires chez 2,7 % (1/37) des patientes atteintes d'un carcinome séreux de bas grade. Dans cette étude, l'analyse univariée ne retrouvait pas d'association entre le sous-type histologique séreux de bas grade et l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique ou pelvienne (OR = 1,48 ; IC 95 % = 0,52-4,16). L'analyse multivariée retrouvait une tendance à la diminution du risque d'envahissement ganglionnaire pour les carcinomes séreux de bas grade (OR = 0,14 ; IC 95 % = 0,01-1,07) (NP4).

**Survie**

En 2003, ont été publiés les résultats de l'essai clinique Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Cancer (ACTION) [TRIMBOS2003A] qui randomisait 448 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade précoce, prises en charge par chirurgie initiale, en 2 bras : chimiothérapie adjuvante ou non. Le suivi était de 10 ans. Les patientes ayant eu une chimiothérapie adjuvante présentaient une **meilleure survie sans récidive** (p = 0,02). La différence en **survie globale n'atteignait pas le taux de significativité statistique**. L'analyse uni et multivariée de ces résultats montrait que la **stadification chirurgicale optimale** (inspection de toute la surface péritonéale et biopsies de toute lésion suspecte, omentectomie, cytologie péritonéale, biopsies péritonéales à l'aveugle du péritoine prévésical, du cul-de-sac de Douglas, du pelvis des gouttières pariéto-coliques, et de la coupole diaphragmatique droite, ainsi qu'un échantillonnage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique) était un **facteur pronostique statistiquement significatif d'une meilleure survie globale et sans récidive** (analyse multivariée : HR = 2,24 ; IC 95 % = 1,29-3,9 ; p = 0,04 et HR = 1,96 ; IC 95 % = 1,18-3,26 ; p = 0,009). Une analyse de survie en sous-groupes, stadification optimale et non optimale, a été menée. Dans le bras n'ayant pas reçu de chimiothérapie, les patientes qui n'avaient pas bénéficié d'une stadification optimale présentaient une survie globale statistiquement moins bonne que les patientes correctement stadifiées (HR = 2,31, IC 95 % = 1,08-4,96 ; p = 0,03) ainsi qu'une moins bonne survie sans récidive (HR = 2,31 ; IC 95 % = 1,02-3,24 ; p = 0,04). Cette différence de survie n'était pas retrouvée dans le bras chimiothérapie adjuvante. La poursuite de l'analyse au sein du groupe des patientes correctement stadifiées ne montrait pas de différence en termes de survie globale entre le bras chimiothérapie et le bras surveillance, alors qu'il existait une différence de survie globale entre ces 2 bras dans le groupe n'ayant pas eu une stadification optimale (HR = 1,75 ; IC 95 % = 1,04-2,95 ; p = 0,03). Ce même résultat était retrouvé en survie sans récidive (stadification optimale : HR = 1,14 ; IC 95 % = 0,54-2,39 ; p = 0,7 ; stadification non optimale : HR = 1,78 ; IC 95 % = 1,15-2,77 ; p = 0,009) (NP2).

En 2010, une analyse à long terme de l'essai ACTION a été réalisée et les mêmes résultats ont pu être observés sur la survie à 10 ans [TRIMBOS2010]. Une stadification chirurgicale adéquate était associée à une meilleure survie spécifique en analyse multivariée (HR de décès = 1,89 ; IC 95 % = 1,23-2.91; p = 0,004). Dans le groupe ayant bénéficié d'une stadification chirurgicale adéquate, il n'existait pas de différence significative à 10 ans entre les bras chimiothérapie ou observation en termes de survie spécifique à la maladie ou de survie sans récidive. En revanche, chez les patientes n'ayant pas

bénéficié d'une chirurgie adéquate, la survie spécifique était meilleure dans le groupe chimiothérapie, comparée au groupe observation (HR = 0,58, IC 95 % = 0,35–0,95, p = 0,029) de même que la survie sans récidive (HR = 0,60, IC 95 % = 0,41-0,87, p = 0,007). Dans le groupe n'ayant pas reçu de chimiothérapie, la survie spécifique et sans récidive à 10 ans était meilleure chez les patientes ayant eu une stadification optimale comparée à celle n'en ayant pas eu (HR = 3,28 ; IC 95 % = 1,47-7,33 ; p = 0,002 et HR = 1,95 ; IC 95 % = 1,17-3,11 ; p = 0,009 respectivement). Chez les patientes ayant reçu de la chimiothérapie, la survie spécifique et sans récidive était similaire dans le groupe stadification optimale comparé au groupe stadification non optimale (NP2).

Maggioni et coll. [MAGGIONI2006] ont réalisé une étude randomisée comparative de 1991 à 2003 chez des patientes présentant un cancer de l'ovaire à un stade précoce. Cent trente-huit patientes ont été incluses dans le bras chirurgie avec lymphadénectomie et 130 dans le bras contrôle, pour lequel seul un échantillonnage ganglionnaire était réalisé. Le même taux de chimiothérapie adjuvante était observé entre les 2 groupes. Cette étude ne mettait pas en évidence de différence significative de survie sans récidive ou de survie globale entre les 2 groupes (p = 0,1 et 0,5, respectivement). En analyse multivariée, la présence de métastases ganglionnaires était corrélée à une moins bonne survie dans le groupe contrôle (HR = 4,61 ; IC 95 % = 1,94-11 ; p = 0,0005), alors qu'elle ne l'était pas dans le groupe lymphadénectomie (NP1).

Rouzier et coll., en 2010 [ROUZIER2010], ont réalisé une étude rétrospective issue de la base de données SEER incluant 49 783 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de 1988 à 2004, dont 13 185 cancers épithéliaux de l'ovaire de stades I et II (9 478 stade I et 3 707 stade II). Les patientes ont été divisées en 3 groupes : absence de lymphadénectomie, 1 à 9 ganglions prélevés (lymphadénectomie limitée) et plus de 10 ganglions prélevés (lymphadénectomie étendue). Les analyses statistiques réalisées montraient un effet bénéfique de la lymphadénectomie sur la survie spécifique pour les stades I et II (p < 0,001) avec un effet plus prononcé pour les stades II. Ce bénéfice augmentait avec le nombre de ganglions prélevés. Il était retrouvé une meilleure survie spécifique à 5 ans dans le groupe lymphadénectomie comparé au groupe sans lymphadénectomie, quel que soit le stade de la maladie (stade I : 96 % *vs* 84 %, p < 0,001 ; stade II : 81 % *vs* 54 %, p < 0,001). En analyse multivariée, le nombre de ganglions prélevés apparaissait comme un facteur pronostique de survie (lymphadénectomie limitée HR = 1,2 ; IC 95 % = 1,11-1,29 ; p < 0,0001 et lymphadénectomie étendue HR = 2,13 ; IC 95 % = 1,97-2,31 ; p<0,0001) (NP3).

Chan et coll. [CHAN2007] ont publié une étude multicentrique sur une cohorte de 6 686 patientes présentant un cancer de l'ovaire stade FIGO I de 1988 à 2001. Dans cette étude, 42,8 % des patientes ont bénéficié d'une lymphadénectomie. La survie spécifique à 5 ans était statistiquement meilleure chez les patientes ayant eu une lymphadénectomie (92,6 % *vs* 87 % ; p < 0,001). Une analyse en sous-groupe en fonction du nombre de ganglions prélevés a été menée (absence de ganglions, de 0 à 10 ganglions prélevés et > 10). Les résultats retrouvaient une meilleure survie à 5 ans en fonction du nombre de ganglions prélevés (72,8 %, 86,7 %, 90,1 % respectivement ; p < 0,001) pour les stades IC. L'amélioration de la survie n'était pas significative pour les stades IA et IB. En analyse multivariée, l'étendue de la lymphadénectomie était un facteur pronostique indépendant de meilleure survie (HR = 0,72 ; IC 95 % = 0,62-0,84 ; p < 0,001). Le biais principal de cette étude était le manque de données sur la chimiothérapie adjuvante (NP4).

Une étude hollandaise multicentrique sur 3 658 patientes a étudié l'impact de la lymphadénectomie sur la survie des cancers de l'ovaire de stades précoces de 2000 à 2012 [KLEPPE2016]. Dans cette étude, 49,8 % avaient bénéficié d'une lymphadénectomie avec une augmentation du nombre de lymphadénectomies au cours de la période de l'étude (26 % en 2000 *vs* 67 % en 2012). Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 39,4 % des patientes. La survie relative à 5 ans était meilleure chez les patientes ayant bénéficié d'une lymphadénectomie comparé à celle des patientes n'en ayant pas eue (89 % *vs* 82 % ; RER = 0,63 ; IC 95 % = 0,52-0,77). Ce résultat était retrouvé en analyse multivariée. La survie relative à 5 ans des patientes ayant eu plus de ganglions prélevés sans chimiothérapie adjuvante était statistiquement meilleure que celle des patientes n'ayant pas eu de lymphadénectomie mais ayant reçu de la chimiothérapie (RER = 0,46 ; IC 95 % = 0,34-0,63). Ce résultat était également retrouvé en analyse multivariée (NP4).

Cress et coll. [CRESS2011] ont réalisé une étude rétrospective multicentrique sur 721 cancers de l'ovaire à un stade précoce parmi lesquels 72,2 % ont bénéficié d'une lymphadénectomie. La survie à 5 ans était significativement améliorée chez les patientes ayant eu une lymphadénectomie (84,2 % *vs* 69,6 %) en analyse uni et multivariée (HR = 1,95 ; IC 95 % = 1,42-2,68 et HR = 1,81 ; IC 95 % = 1,26-2,60 respectivement). Chez les patientes ayant bénéficié d'une lymphadénectomie, la chimiothérapie n'améliorait pas la survie à 5 ans (p = 0,94), et chez les patientes qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie, la lymphadénectomie était associée à une meilleure survie (p = 0,0004). Les patientes ayant eu une lymphadénectomie mais pas de chimiothérapie avaient une meilleure survie à 5 ans que celles ayant reçu une chimiothérapie sans lymphadénectomie (p = 0,04) (NP4). Une dernière étude rétrospective multicentrique sur 422 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade précoce, réalisée de 1995 à 2005, a comparé 284 patientes ayant eu une lymphadénectomie contre 138 n'en ayant pas eu [OSHITA2013]. Dans cette étude, 87,3 % avaient reçu une chimiothérapie adjuvante. Cette étude ne mettait pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes en survie sans récidive et survie globale pour les stades I (p = 0,3 et 0,1 respectivement). Pour les stades II, une amélioration significative de la survie sans récidive seulement était retrouvée (p = 0,01). Dans le groupe sans lymphadénectomie, les survies sans récidive et globale à 5 ans chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie étaient significativement moins bonnes que chez les patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie (64,5 % et 70,2 %, p = 0,004 ; 85,4 % et 91,2 %, p = 0,01 respectivement). Ces résultats étaient retrouvés dans le sous-groupe des stades I. En analyse multivariée, la lymphadénectomie n'apparaissait pas comme facteur pronostique sur la survie (HR = 1,4 ; IC 95 % = 0,884–2,645, p = 0,1286) (NP4).

- *Conclusions de la littérature*

Dans les cancers de l'ovaire à un stade présumé précoce, le taux d'envahissement ganglionnaire varie de 6,3 % à 22 % selon la littérature. Il est de 4,5 % à 18 % pour les stades I et de 17,5 % à 31 % dans les stades II. Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'atteinte ganglionnaire dans le sous type histologique des carcinomes mucineux expansifs. Pour les carcinomes séreux de bas grade, ce taux varie de 2,7 % à 10,7 %. Entre 8,5 % et 13 % des patientes présentant un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce sont sur-stadées en stade IIIA1 dans les suites de la réalisation de la lymphadénectomie (NP3).

La réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique améliore la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce (NP2).

- *Recommandations*

Une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est recommandée afin de réaliser une stadification initiale chirurgicale complète d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce, hormis pour le sous-type mucineux expansif (Grade B).

En cas de stadification ganglionnaire initiale non réalisée ou incomplète, une restadification incluant les lymphadénectomies est recommandée, en particulier en l'absence d'indication posée de chimiothérapie, hormis pour le sous-type mucineux expansif (Grade B).

## 5.5 Question 14 : Quelle est la place de la chirurgie mini-invasive dans la (re)stadification d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ?

### 5.5.1 Synthèse des données de la littérature

La réalisation et la nature du geste chirurgical de stadification en cas de cancer ovarien au stade précoce déterminent à différents niveaux le pronostic de cette affection. Une voie d'abord chirurgicale mini-invasive doit ainsi permettre une stadification sans compromis d'efficacité ou de sécurité par comparaison à la voie laparotomique de référence.

La faisabilité de la voie d'abord cœlioscopique a été démontrée dans la prise en charge de plusieurs cancers gynécologiques tels que pour la stadification des cancers de l'endomètre ou du col utérin [MINIG2017A]. Les avantages de cette voie d'abord sont des incisions plus petites, des pertes sanguines moindres, une récupération post opératoire plus rapide avec une durée d'hospitalisation plus courte, un taux de complications post opératoires dont infectieuses moindre ainsi qu'une meilleure visualisation tumorale grâce à la possibilité d'agrandissement de l'image. Une réhabilitation plus rapide permet de débuter d'autant plus rapidement une chimiothérapie adjuvante, ce facteur pouvant potentiellement influencer la survie. Cependant, la réalisation de curages rétropéritonéaux ainsi que le risque d'une rupture tumorale peropératoire qui transformerait un stade FIGO IA ou IB en IC1 dépendent de l'expérience cœlioscopique de l'opérateur. D'autres désavantages de la cœlioscopie ont été soulevés, notamment le risque théorique de métastases sur les orifices de trocarts [SCHORGE2012] ou l'activation des capacités mitotiques par un pH acide secondaire à l'utilisation de $CO^2$ intra péritonéal [BERGSTROM2008, KUNTZ2000].

L'utilisation de la voie cœlioscopique dans la stadification des cancers de l'ovaire au stade précoce par rapport à la voie laparotomique est donc débattue quant à son bénéfice en termes de survie globale, survie sans récidive, taux de complications, durée de réhabilitation incluant la durée d'hospitalisation, délai avant initiation de chimiothérapie adjuvante, qualité de vie au regard de la durée d'intervention chirurgicale, du risque de rupture tumorale peropératoire, du nombre de ganglions retirés ou de la taille de l'omentectomie, du taux de conversion en laparotomie ou du risque de métastase sur orifices de trocarts. L'analyse de la littérature concernant ces variables révèle des publications de niveau de preuve assez faible avec des durées de suivi très variables, composées de séries de cas, d'études cas-témoins, de cohortes rétrospectives et de méta-analyses n'incluant aucun essai clinique randomisé contrôlé.

- *Survie*

Selon les données du SEER [HOWLADER2017] publiées par le National Cancer Institute, la survie à 5 ans en cas de cancer de l'ovaire localisé (stade FIGO I) est d'environ 92,5 %. Cependant, les données publiées à propos de l'influence de la voie d'abord chirurgicale (cœlioscopie ou laparotomie) sur la survie globale et survie sans récidive sont rares.

Parmi les études incluses dans la revue systématique publiée par la Cochrane Librairie en 2016, deux comparaient les données de survie après stadification par cœlioscopie versus laparotomie avec des effectifs de patientes supérieurs à 60, atteintes de tumeurs ovariennes épithéliales au stade précoce

[GALLOTTA2016, MINIG2016]. Trois études cas-témoins ont été publiées après cette revue de la Cochrane Librairie [MELAMED2017, DITTO2017, LU2016] (Tableau 25).

L'article de Melamed et coll. [MELAMED2017] comparant rétrospectivement 1 112 patientes opérées par cœlioscopie première à 3 686 patientes opérées par laparotomie première d'une stadification pour cancer ovarien précoce (stade FIGO I) ne retrouvait pas de différence significative en mortalité au terme d'un suivi médian de 29,9 mois (NP3). La probabilité de survie à 4 ans était de 91,5 % après cœlioscopie et 88,5 % après laparotomie (p = 0,17). La mortalité dans les 90 jours suivant l'intervention n'était pas non plus différente entre les groupes : 0,3 % après cœlioscopie et 0,9 % après laparotomie (p = 0,1) (NP3). L'analyse en intention de traiter par cœlioscopie, après ajustement sur l'administration d'une chimiothérapie adjuvante, le type, le grade histologique et le stade définitif, ne retrouvait pas d'augmentation significative de la mortalité (hazard ratio = 0,82 ; intervalle de confiance à 95 % = 0,57-1,16) (NP3). Cette étude nord-américaine sur un effectif très large prenait en compte les facteurs de confusion médicaux (traitement adjuvant, type histologique et stade tumoral) et socio-économiques. Par ailleurs, l'existence d'autres facteurs de confusion tels que des taux élevés de CA-125 ou la réalisation d'une stadification chirurgicale non optimale en l'absence de chimiothérapie adjuvante était prise en compte dans deux scénarii mais n'influençait pas la survie des patientes.

L'étude de Ditto et coll. [DITTO2017] ne retrouvait pas de différence significative en mortalité au terme d'un suivi médian de 49,5 mois après cœlioscopie (50 patientes) et 52,6 mois après laparotomie (96 patientes) mais les taux de survie n'étaient pas précisés (NP4). L'étude de Lu et coll. [LU2016] comparant 42 patientes stadifiées par cœlioscopie à 50 patientes stadifiées par laparotomie n'objectivait pas de différence en survie globale au terme d'un suivi médian prolongé de 82 mois (92,9 % après cœlioscopie *versus* 90 % après laparotomie, p > 0,05) (NP4). Deux autres études incluses dans la revue de la Cochrane décrivaient également l'absence de différence de mortalité entre les patientes traitées par cœlioscopie ou par laparotomie au terme de durées de suivi non connues ou variables entre les groupes [GALLOTTA2016, MINIG2016] (NP3). La méta-analyse de Lu et coll. [LU2015] comparant les données issues de quatre études rassemblant 63 patientes stadifiées par cœlioscopie et 82 patientes stadifiées par laparotomie ne retrouvait pas de différence significative en survie globale (OR = 0,47, IC 95 % = 0,09-2,59, p = 0,83) (NP2).

**Tableau 25 : Stadification chirurgicale des cancers de l'ovaire de stade précoce en fonction de la voie d'abord**

| Référence | Période d'étude | Effectif patientes n | | Histologie non épithéliale n | Âge moyen | | Stade FIGO I confirmé n (%) | | | Chimiothérapie adjuvante n (%) | | | Augmentation du score FIGO après stadification chirurgicale | | | Durée de suivi mois | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Cœlio. | Laparo. | | Cœlio. | Laparo. | Cœlio. | Laparo. | p | Cœlio. | Laparo. | p | Cœlio. | Laparo. | p | Cœlio. | Laparo. | p |
| DITTO2017 | 2005-2015 | 50 | 50 | 0 | 46 | 42,8 | 40 (80%) | 37 (74%) | 0,36 | 31 (62%) | 28 (56%) | 0,27 | 10 (20%) | 13 (26%) | 0,63 | 49,5 | 52,6 | 0,01 |
| MELAMED 2017 | 2010-2012 | 1096 | 1096 | 0 | 57 | 57 | NS | NS | - | 600 (54,7 %) | 630 (57,5 %) | >0,05 | NS | NS | - | 28,7 | 29,3 | 0,77 |
| GALLOTTA 2016 | 2000-2011 | 60 | 120 | 0 | 48 | 55 | NS | NS | - | NS | NS | 0,093 | NS | NS | - | 36,2 | | - |
| MINIG2016 | 2008-2014 | 50 | 58 | 0 | 52 | 52 | 36 (72%) | 44 (75%) | 0,65 | 32 (64%) | 34 (58,5%) | - | 12 (24 %) | 8 (14 %) | 0,173 | 25,9 | 34,3 | 0,004 |
| LU2016 | 2002-2014 | 42 | 50 | 0 | 54 | 58 | 33 | 40 | 0,86 | NS | NS | - | 21,4 | 20 | 0,86 | 82 | | - |

**Coelio : cœlioscopie ; Laparo : laparotomie**

❖ *Faisabilité*

L'évaluation de la faisabilité chirurgicale de la stadification par voie cœlioscopie a comporté l'étude des paramètres suivants : durée opératoire, taux de rupture tumorale peropératoire, nombre de ganglions réséqués, taux de conversion en laparotomie et taux d'augmentation du stade tumoral selon FIGO.

**Durée opératoire**

- Les données rapportées dans la littérature sont contradictoires, avec 2 études ne retrouvant pas de différence significative entre cœlioscopie et laparotomie [MINIG2016, LU2016] (NP3) et 2 autres études montrant des durées opératoires plus longues en cœlioscopie [GALLOTTA2016, DITTO2017] (NP3). Il faut noter cependant que la nature exacte des gestes de résection composant la stadification ainsi que l'expérience de l'opérateur étaient rarement rapportées. La méta-analyse de Lu et coll. [LU2015] basée sur 11 séries rétrospectives ne retrouvait pas de différence significative entre les voies d'abord chirurgicales (NP2) alors que la méta-analyse de Bogani et coll. [BOGANI2014] était en faveur de la laparotomie (OR = 16,79 ; IC 95 % = 8,77-24,82) (NP2). La méta-analyse de Park et coll. [PARK2013] ne concluait pas en raison d'une grande hétérogénéité inter-études.
- L'étude de Bellia et coll. [BELLIA2016] a comparé la voie cœlioscopique traditionnelle à la voie robot-assistée et ne retrouvait pas de différence de durée opératoire pour des profils de stadification chirurgicale comparables (NP4) alors que l'étude de Gallotta et coll. [GALLOTTA2017] rapportait une durée opératoire médiane plus courte de 30 minutes lors des stadifications robot-assistées par rapport aux stadifications cœlioscopiques traditionnelles (NP4).

**Taux de rupture tumorale peropératoire**

Les taux de rupture tumorale rapportés au cours des chirurgies de stadification pour cancer de l'ovaire au stade précoce variaient entre 4 et 14,9 % pour 3 séries comportant entre 67 et 108 patientes et les différences observées n'étaient pas significativement associées à une voie d'abord chirurgicale [MINIG2016, LU2016, BOGANI2014] (NP3).

**Nombre de ganglions**

Aucune différence en termes de nombre de ganglions retirés au total ou à l'issue des curages pelviens et lombo-aortique n'a été mise en évidence lors de la comparaison de la voie cœlioscopique à la voie laparotomique. La méta-analyse de Lu et coll. [LU2015] retrouvait de façon non significative une différence moyenne de -0,91 (IC 95 % = -2,00-0,17) en faveur de la cœlioscopie pour le curage pelvien et de 0,77 (IC 95 % = -0,94-2,48) en faveur de la laparotomie pour le curage lombo-aortique (NP2). Les études de publications ultérieures à la méta-analyse de Lu et coll. ne retrouvaient pas non plus de différence entre les voies d'abord chirurgicales alors que le nombre médian ou moyen de ganglions pouvait varier de façon importante entre les études, allant de 13 à 22 pour les curages pelviens et de 7 à 34 pour les curages lombo-aortiques [GALLOTTA2016, MINIG2016, MELAMED2017, DITTO2017, LU2016] (NP3).

**Taux de conversion en laparotomie**

Les études rétrospectives rapportaient généralement des taux de laparoconversion faibles. La méta-analyse de Park et coll. [PARK2013] incluant 10 études rapportait un taux de conversion en laparotomie de 3,7 % (IC 95 % = 2,0-6,9) (NP2). Parmi 5 études publiées ultérieurement à cette méta-analyse, ce taux était de 2 % dans l'étude de Minig et coll. [MINIG2016] (NP4) et de 17,1 % parmi les 1 112 patientes stadifiées par cœlioscopie dans l'étude de Melamed et coll. [MELAMED2017] (NP2), alors que 3 études ne rapportaient aucune laparoconversion [GALLOTTA2016, DITTO2017, LU2016] (NP3).

**Taux d'augmentation du score FIGO à l'issue de la stadification**

La méta-analyse de Park et coll. en 2013 [PARK2013] a montré que la stadification chirurgicale permettait une augmentation du stade FIGO dans 22,6 % des cas (IC 95 % = 18,1-27,9) mais cette proportion ne variait pas selon la voie d'abord cœlioscopique ou laparotomique (NP2). Trois études [MINIG2016, DITTO2017, LU2016] publiées après la méta-analyse de Park et coll. en 2013 sont concordantes avec ces données (Tableau 25) retrouvant une augmentation du stade FIGO dans 14 à 26 % des cas, sans différence significative entre les voies d'abord chirurgicales (NP3).

- *Sécurité*

L'évaluation de la sécurité de la voie cœlioscopique par rapport à la voie laparotomique dans la stadification chirurgicale des cancers ovariens au stade précoce a comporté l'étude des paramètres suivants : volume des pertes sanguines peropératoires, taux de complications opératoires, taux de récidive tumorale et délai avant récidive tumorale.

**Volume des pertes sanguines opératoires**

Le volume des pertes sanguines opératoires est le paramètre le plus souvent rapporté parmi les études comparant la voie cœlioscopique à la voie laparotomique. La méta-analyse de Lu et coll. [LU2015] rapportait parmi 10 études des pertes sanguines moins abondantes en cœlioscopie (différence moyenne standardisée = -1,73 ; IC 95 % = -2,41--1,04) (NP2), de façon concordante avec la méta-analyse de Bogani et coll. [BOGANI2014] (différence moyenne = -175,68 ; IC 95 % = -219,05--132,32, en faveur de la voie cœlioscopique) (NP2). Quatre études publiées récemment et non incluses dans ces 3 méta-analyses [GALLOTTA2016, MINIG2016, DITTO2017, LU2016] rapportaient des pertes sanguines moyennes significativement plus faibles de 190 à 300 mL lors de la stadification cœlioscopique (NP3).

**Taux de complications opératoires**

Ce paramètre est rapporté de façon hétérogène dans les études : complications per et postopératoires, taux de réhospitalisation dans les 30 jours post opératoires ou encore de complications ayant nécessité une nouvelle hospitalisation. Les méta-analyses de Lu et coll. [LU2015] et Bogani et coll. [BOGANI2014] ainsi que l'étude Lu et coll. [LU2016] ne rapportaient pas de différence significative entre les deux voies d'abord chirurgicales en termes de complications peropératoires (NP2). Seule l'étude de Minig et coll. [MINIG2016] montrait un taux de complications peropératoires supérieur dans le groupe laparotomie en comparaison au groupe cœlioscopie (34 % *versus* 14 %, p = 0,014) (NP3). Concernant les complications post opératoires, deux méta-analyses montraient un avantage à la cœlioscopie (OR = 0,26 ; IC 95 % = 0,13-0,52 pour l'étude de Lu et coll.

[LU2015] et OR = 0,25 ; IC 95 % = 0,12-0,53 pour l'étude de Bogani et coll. [BOGANI2014]) (NP2). Cependant, l'étude de Melamed et coll. ainsi que 3 autres séries publiées postérieurement aux méta-analyses citées [MINIG2016, MELAMED2017, DITTO2017, LU2016] ne retrouvaient pas de différence en termes de complications postopératoires entre les 2 voies d'abord chirurgicales (NP2).

**Délai avant initiation de la chimiothérapie adjuvante**

La méta-analyse de Bogani et coll. [BOGANI2014] rapportait un avantage à la voie cœlioscopique concernant le délai moyen postopératoire avant l'initiation de la chimiothérapie adjuvante (-4,94 jours ; IC 95 % = -6,7--3,19) (NP2). En revanche, l'étude de Minig et coll. [MINIG2016] ne retrouvait pas de différence significative entre les deux voies chirurgicales (NP3).

**Taux de récidive postopératoire et délai avant récidive**

- Deux méta-analyses [LU2015, PARK2013] retrouvaient un avantage à la cœlioscopie avec un risque de récidive plus faible (Lu et coll : OR = 0,32 ; IC 95 % = 0,13-0,82 ; Park et coll. : OR = 0,099 ; IC 95 % = 0,067-0,144, au terme d'un suivi minimum de 19 mois) (NP2). Deux autres méta-analyses [BOGANI2014, ZHANG2015] et trois études publiées ultérieurement [GALLOTTA2016, MINIG2016, LU2016] ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative entre les deux voies d'abord (NP2). La description des gestes de stadification, la proportion de chimiothérapies adjuvantes et la durée médiane de suivi étaient cependant très hétérogènes entre ces études. Par ailleurs, certaines études incluses dans ces méta-analyses comportaient des patientes atteintes de tumeurs non épithéliales.
- Aucune des 3 études décrivant la survie sans récidive n'a rapporté de différence significative entre les patientes stadifiées par cœlioscopie ou par laparotomie [GALLOTTA2016, MINIG2016, DITTO2017].

❖ *Récupération postopératoire*

**Délai avant reprise du transit**

La méta-analyse de Lu et coll. [LU2015] retrouvait un avantage significatif à la cœlioscopie quant à la reprise du transit (-1,27 jours ; IC 95 % = -1,71--0,83) (NP2).

**Durée d'hospitalisation**

Trois méta-analyses rapportaient une durée d'hospitalisation poststadification cœlioscopique plus courte par rapport à la stadification laparotomique : Zhang et coll. [ZHANG2015] : OR = 0,433 ; IC 95 % = 0,215-0,869, Lu et coll. [LU2015] : -4,87 jours ; IC 95 % = -7,26-2,47, Bogani et coll. [BOGANI2014] : -3,30 jours : IC 95 % = -3,92--2,69) (NP2). De façon concordante, 5 études publiées hors ou après ces méta-analyses montraient une diminution significative de la durée moyenne de séjour hospitalier variant de 1 à 7 jours après stadification cœlioscopique par rapport à la voie laparotomique [GALLOTTA2016, MINIG2016, MELAMED2017, DITTO2017, LU2016] (NP3).

### 5.5.2 Conclusions de la littérature

Aucune étude n'a montré de désavantage à la voie cœlioscopique par rapport à la laparotomie en matière de faisabilité, morbidité, sécurité oncologique et de réhabilitation postopératoire (NP2) dans la stadification chirurgicale des patientes atteintes de cancers ovariens présumés de stades précoces.

Les bénéfices de la voie cœlioscopique en termes de réduction des complications opératoires et d'accélération de la réhabilitation postopératoire doivent être interprétés à la lumière de l'expérience cœlioscopique des auteurs.

Les données de la littérature ont démontré la faisabilité de la voie robot-assistée dans la stadification des cancers de l'ovaire présumés de stade précoce (NP4) mais ne permettent actuellement pas d'établir une recommandation sur son utilisation par rapport à la voie cœlioscopique traditionnelle.

### 5.5.3 Recommandations

Le choix de la voie d'abord de stadification chirurgicale initiale d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce dépend des conditions locales (en particulier la taille tumorale) et de l'expertise chirurgicale. Si une chirurgie complète sans risque de rupture tumorale avec extraction protégée des pièces opératoires est possible, la voie cœlioscopique est recommandée (Grade B). Dans le cas contraire, la laparotomie médiane est recommandée (Grade B).

La voie cœlioscopique est à privilégier pour une restadification chirurgicale (Grade B).

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation de la voie robot-assistée par rapport à la voie cœlioscopique traditionnelle.

## 5.6 Question 15 : Quel est l'impact de la rupture peropératoire sur la survie d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ?

### 5.6.1 Synthèse des données de la littérature

La survie des patientes atteintes de cancer de l'ovaire au stade précoce est influencée par l'administration d'une chimiothérapie adjuvante, dont les indications varient dans la littérature et sont généralement liées au stade FIGO, au type et au grade histologique. Aucune étude publiée à ce jour n'a été conçue pour évaluer prospectivement les conséquences d'une rupture tumorale peropératoire ni le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans cette indication. Les données de survie et de récidive en cas de cancer ovarien au stade précoce sont issues de séries rétrospectives et doivent ainsi être interprétées à la lumière du taux de stadification chirurgicale complète, du traitement adjuvant, du type et du grade histologique tumoral qui varient entre les études et les groupes.

- *Récidive*

La méta-analyse de Kim et coll. [KIM2013], publiée en 2013 sur une population cumulée de 2 382 patientes atteintes de cancers ovariens précoces, montrait sur l'effectif global une **diminution de la survie sans récidive** dans 5 études en cas de rupture peropératoire par rapport à l'absence de rupture (HR = 2,41 ; IC 95 % = 1,74-3,33), même après correction de l'hétérogénéité (HR = 2,67 ; IC 95 % = 1,53-4,64) (NP2).

L'étude **au sein du sous-groupe ayant reçu une chimiothérapie adjuvante montrait que la rupture peropératoire augmentait le risque de récidive** par rapport à l'absence de rupture (HR = 2,28 ; IC 95 % = 1,53-3,41) (NP2).

Comparaison IC1 avec IC2/IC3 :

- La comparaison des stades IC1 avec les stades IC2/IC3 montrait un risque de récidive plus grand pour les stades IC2/IC3 (HR = 1,81 ; IC 95 % = 1,05-3,12) (NP2).
- La survie sans récidive restait meilleure en cas de rupture peropératoire (IC1) que pour les stades FIGO IC2 et IC3, même après correction de l'hétérogénéité des études (HR = 1,86 ; IC 95 % = 1,11-3,12) (NP2).
- Après exclusion des patientes sans résection chirurgicale complète et sans chimiothérapie adjuvante, aucune différence en termes de délai avant la récidive n'était rapportée entre les patientes de stade IC1 et les patientes IC2/IC3 (HR = 1,49 ; IC 95 % = 0,45-4,95) mais le taux de récidive était plus important en cas de stade IC2/IC3 qu'en cas de stade IC1 (HR = 2,63 ; IC 95 % = 1,11-6,20) (NP2).

L'étude rétrospective de Higashi et coll. [HIGASHI2011], sur 564 patientes atteintes de cancer ovarien épithélial de stade précoce, non incluse dans la méta-analyse de Kim et coll. [KIM2013], ne retrouvait pas de différence significative en termes de survie sans récidive (SSR) entre les stades IA et les stades IC1 au sein du groupe « carcinome ovarien à cellules claires » (FIGO IA (n = 50) : SSR = 93,7 % *vs* FIGO IC1 (n = 107) : 91,3 %, p = 0,270) et du groupe rassemblant tous les autres types histologiques

épithéliaux (FIGO IA (n = 134) : SSR = 95,5 % *vs* FIGO IC1 (n = 107) : 87,3 %, p = 0,124), au terme de durées de suivi respectives de 59,4 et 64,7 mois (NP4).

- *Survie*

La méta-analyse de Kim et coll. [KIM2013] montrait une **moins bonne survie global**e pour les stades IC2/IC3 par rapport aux stades IA à IC1 (HR = 2,87 ; IC 95 % = 1,89-4,35) ainsi que **pour les stades IC1 par rapport aux stades IA-IB (HR = 3,79 ; IC 95 % = 1,50-9,59)** (NP2)**.** Une seule étude incluse dans cette méta-analyse a analysé séparément les stades IC1 et IC2/3 (Mizuno 2007) et rapportait une meilleure survie globale pour les patientes de stades IC1 (HR = 1,34 ; IC 95 % = 0,51-3,52) (NP4).

L'étude de Higashi et coll. [HIGASHI2011] ne retrouvait pas de différence significative en survie globale (SG) entre les stades IA et les stades IC1 au sein du groupe « carcinome ovarien à cellules claires » (FIGO IA (n = 50) : SG = 96,7 % *vs* FIGO IC1 (n = 107) : 92,4 %, p = 0,140) et du groupe rassemblant tous les autres types histologiques épithéliaux (FIGO IA (n = 134) : SG = 96,7 % *vs* FIGO IC1 (n = 107) : 91,7 %, p = 0,135), au terme de durées de suivi respectives de 59,4 et 64,7 mois (NP3).

L'étude unicentrique rétrospective de Rosendahl et coll. [ROSENDAHL2016] a comparé la survie de 607 patientes atteintes de cancer ovarien de stade I. En cas de tumeur ovarienne kystique présumée de stade IA, la procédure chirurgicale consistant à vider le kyste en vue de faciliter son extraction n'était pas associée à une diminution de la survie à 5 ans (NP4).

- *Facteurs prédictifs de rupture peropératoire*

La méta-analyse de Kim et coll. [KIM2013] a montré que la présence d'adhérences entre la tumeur ovarienne et les tissus adjacents (OR = 2,01 ; IC 95 % = 1,20-3,37) ainsi que le grade histologique 2 ou 3 (OR = 2,47 ; IC 95 % = 1,12-5,46) étaient plus fréquents chez les patientes pour lesquelles une rupture tumorale survenait en peropératoire (NP2). En revanche, la survenue d'une rupture peropératoire était moins fréquente en cas de différenciation mucineuse par rapport aux sous types histologiques épithéliaux (séreux, endométrioïdes ou à cellules claires) : OR = 0,51 ; IC 95 % = 0,37-0,72 (NP2).

Dans l'étude rétrospective de Paulsen et coll. [PAULSEN2011], portant sur 279 patientes atteintes de cancer ovarien au stade FIGO I, la taille tumorale n'a pas été significativement associée à un risque augmenté de rupture tumorale peropératoire. Cependant, la proportion de patientes opérées par cœlioscopie était faible (moins de 10 %) et leur taille tumorale médiane était plus petite (50 mm) dans le groupe cœlioscopie par rapport au groupe laparotomie (120 mm) (NP3).

### 5.6.2 Conclusions de la littérature

Les données publiées sont en faveur d'une diminution de la survie sans récidive et de la survie globale en cas de rupture tumorale peropératoire qui fait passer d'un cancer ovarien de stade FIGO IA ou IB à un stade IC1 (NP2). Les données de la littérature ne permettent actuellement pas d'identifier de facteur prédictif de la rupture tumorale peropératoire hormis la présence d'adhérences (NP4).

L'interprétation des différences de survie doit tenir compte des facteurs de confusion tels que l'exhaustivité de la stadification chirurgicale, l'administration d'un traitement adjuvant, le type histologique et la durée de suivi.

### 5.6.3 Recommandations

Il est recommandé de prendre toutes les dispositions pour éviter la rupture tumorale peropératoire d'une tumeur ovarienne, y compris la décision peropératoire de laparoconversion (Grade B).

## 5.7 Question 16 : Faut-il faire une stadification immédiate lors d'un diagnostic anatomopathologique extemporané d'un cancer de l'ovaire au stade I ou IIA présumé ?

### 5.7.1 Synthèse des données de la littérature

La recherche bibliographique n'a pas permis de retrouver d'articles spécifiques pouvant répondre à la question de la réalisation d'une chirurgie en un temps ou 2 temps. L'analyse de la littérature retient une méta-analyse de la Cochrane de 2016 sur l'analyse extemporanée d'une masse ovarienne incluant 38 études (3 prospectives et 35 rétrospectives) soit 11 181 patientes [RATNAVELU2016]. Cette méta-analyse retrouvait une sensibilité moyenne de l'examen extemporané en cas de suspicion de tumeur maligne de l'ovaire de 96,5 % (IC 95 % = 95,5-97,3, avec des valeurs s'échelonnant de 83 % à 100 %). La spécificité moyenne était de 89,5 % (IC 95 % = 86,6-91,9, avec des valeurs s'échelonnant de 58 % à 99 %). Cette méta-analyse montrait également que lorsqu'il était répondu bénin ou malin en extemporané le diagnostic était confirmé à l'examen définitif en moyenne dans 94 % et 99 % des cas respectivement (NP2).

### 5.7.2 Conclusions de la littérature

Il n'existe pas d'étude spécifique permettant de répondre à la question de la faisabilité d'une chirurgie en un temps ou en 2 temps lors d'un diagnostic extemporané d'un cancer de l'ovaire à stade présumé précoce.

### 5.7.3 Recommandations

En l'absence de données spécifiques, aucune recommandation ne peut être formulée sur la réalisation d'une chirurgie en 1 temps avec un diagnostic extemporané ou en 2 temps avec un diagnostic anatomo-pathologique définitif pour le traitement d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce.

## 5.8 Références bibliographiques

[ABE2010] Abe A, Furumoto H, Irahara M, Ino H, Kamada M, Naka O, Sasaki M, Kagawa T, Okitsu O, Kushiki N. The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2010;36(5):1023-1030.

[AYHAN2005] Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Salman MC, Celik NY, Yuce K, et al., Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary? Obstetrics & Gynecology 2005;105(4)719-724.

[AYHAN2007] Ayhan A, Gultekin M, Celik NY, Dursun P, Taskiran C, Aksan G, Yuce K. Occult metastasis in early ovarian cancers: risk factors and associated prognosis, The American Journal of Obstetrics & Gynecology 2007;196(1):81.e1-6.

[BELLIA2016] Bellia A, Vitale SG, Laganà AS, Cannone F, Houvenaeghel G, Rua S, Ladaique A, Jauffret C, Ettore G, Lambaudie E. Feasibility and surgical outcomes of conventional and robot-assisted laparoscopy for early-stage ovarian cancer: a retrospective, multicenter analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics 2016;294(3):615-22.

[BENEDET2000] Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2000;70(2):209-262.

[BERGSTROM2008] Bergström M, Falk P, Park PO, Holmdahl L. Peritoneal and systemic pH during pneumoperitoneum with CO2 and helium in a pig model. Surgical Endoscopy 2008;22(2):359-364.

[BOGANI2014] Bogani G, Cromi A, Serati M, Di NE, Casarin J, Pinelli C, Ghezzi F. Laparoscopic and open abdominal staging for early-stage ovarian cancer: our experience, systematic review, and meta-analysis of comparative studies. International Journal of Gynecological Cancer 2014;24(7):1241-9.

[BOGANI2017] Bogani G, Tagliabue E, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Casarin J, Chiappa V, Dondi G, Leone Roberti Maggiore U, Scaffa C, Borghi C, Montanelli L, Lorusso D, Raspagliesi F. Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: A predictors- and nomogram-based analyses. Gynecologic Oncology 2017;147(1):61-65.

[CHAN2007] Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. Obstetrics & Gynecology 2007;109(1):12-9.

[CHENG2017] Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B, Jiang J, Zhang Y, Yang X, Kong B. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? À retrospective study and meta-analysis. Gynecologic Oncology 2017;144(1):215-222.

[CRESS2011] Cress RD, Bauer K, O'Malley CD, Kahn AR, Schymura MJ, Wike JM, Stewart SL, Leiserowitz GS. Surgical staging of early stage epithelial ovarian cancer: results from the CDC-NPCR ovarian patterns of care study. Gynecologic Oncology 2011;121(1):94-9.

[DAVIDSON2016] Davidson W, Madan R, O'Neil M, Tawfik OW, Fan F. Utility of peritoneal washing cytology in staging and prognosis of ovarian and fallopian tube neoplasms: a 10-year retrospective analysis. Annals of Diagnostic Pathology 2016;22:54-57.

[DITTO2012] Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontanelli R, Haeusler E, Raspagliesi F. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. Annals of Surgical Oncology 2012;19(12):3849-55.

[DITTO2017] Ditto A, Bogani G, Martinelli F, Signorelli M, Chiappa V, Scaffa C, Indini A, Leone Roberti Maggiore U, Lorusso D, Raspagliesi F. Minimally Invasive Surgical Staging for Ovarian Carcinoma: A Propensity-Matched Comparison With Traditional Open Surgery. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2017;24(1):98-102.

[GALLOTTA2016] Gallotta V, Petrillo M, Conte C, Vizzielli G, Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Costantini B, Carbone V, Scambia G. Laparoscopic Versus Laparotomic Surgical Staging for Early-Stage Ovarian Cancer: A Case-Control Study. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2016;23(5):769-74.

[GALLOTTA2017] Gallotta V, Cicero C, Conte C, Vizzielli G, Petrillo M, Fagotti A, Chiantera V, Costantini B, Scambia G, Ferrandina G. Robotic Versus Laparoscopic Staging for Early Ovarian Cancer: A Case-Matched Control Study. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2017;24(2):293-8.

[GOUY2017] Gouy S, Saidani M, Maulard A, Faron M, Bach-Hamba S, Bentivegna E, Leary A, Pautier P, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C, Morice P. Staging surgery in early-stage ovarian mucinous tumors according to expansile and infiltrative types. Gynecologic Oncology Reports 2017;22: 21-25.

[HEITZ2018] Heitz F, Harter P, Ataseven B, Heikaus S, Schneider S, Prader S, Bommert M, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, du Bois A. Stage- and Histologic Subtype-Dependent Frequency of Lymph Node Metastases in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy. Annals of Surgical Oncology 2018;25(7):177.

[HIGASHI2011] Higashi M, Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Mizuno K, Hosono S, Kawai M, Nakanishi T, Nagasaka T, Kikkawa F. Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. Gynecologic Oncology 2011;123(3):474-8.

[HOWLADER2017] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.

[KIM2013] Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee HP, Kim YB. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. European Journal of Surgical Oncology 2013;39(3):279-89.

[KLEPPE2016] Kleppe M, van der Aa MA, Van Gorp T, Slangen BF, Kruitwagen RF. The impact of lymph node dissection and adjuvant chemotherapy on survival: A nationwide cohort study of patients with clinical early-stage ovarian cancer, European journal of cancer 2016;66;83-90.

[KOKANALI2014] Kokanali MK, Guzel AI, Erkilinc S, Tokmak A, Topcu HO, Gungor T. Risk factors for appendiceal metastasis with epithelial ovarian cancer, Asian Pacific journal of cancer prevention 2014;15(6);2689-2692.

[KUNTZ2000] Kuntz C, Wunsch A, Bödeker C, Bay F, Rosch R, Windeler J, Herfarth C. Effect of pressure and gas type on intraabdominal, subcutaneous, and blood pH in laparoscopy. Surgical Endoscopy 2000;14(4):367-371.

[LEE2014] Lee JY, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS. The role of omentectomy and random peritoneal biopsies as part of comprehensive surgical staging in apparent early-stage epithelial ovarian cancer. Annals of Surgical Oncology 2014;21(8):2762-6.

[LU2015] Lu Y, Yao DS, Xu JH. Systematic review of laparoscopic comprehensive staging surgery in early stage ovarian cancer: a meta-analysis. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 2015;54(1):29-38.

[LU2016] Lu Q, Qu H, Liu C, Wang S, Zhang Z, Zhang Z. Comparison of Laparoscopy and Laparotomy in Surgical Staging of Apparent Early Ovarian Cancer: 13-year Experience. Medicine 2016;95(20):e3655.

[MAGGIONI2006] Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Rossi RS, Chiari S, Campagnutta E, Greggi S, Angioli R, Manci N, Calcagno M, Scambia G, Fossati R, Floriani I, Torri V, Grassi R, Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. British journal of cancer 2006;95(6):699-704.

[MARINGE2012] Maringe C, Walters S, Butler J, Coleman MP, Hacker N, Hanna L, Mosgaard BJ, Nordin A, Rosen B, Engholm G, Gjerstorff ML, Hatcher J, Johannesen TB, McGahan CE, Meechan D, Middleton R, Tracey E, Turner D, Richards MA, Rachet B; ICBP Module 1 Working Group. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. Gynecologic Oncology 2012;127(1):75-82.

[MELAMED2017] Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, Bregar AJ, Wright JD, Boruta DM, Schorge JO, Del Carmen MG, Rauh-Hain JA. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2017;216(1):50.

[MCNALLY2015] McNally L, Teng NNH, Kapp DS, Karam A. Does Omentectomy in Epithelial Ovarian Cancer Affect Survival? An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database, International Journal of Gynecological Cancer 2015;25(4):607–615.

[MINIG2016] Minig L, Saadi J, Patrono MG, Giavedoni ME, Cardenas-Rebollo JM, Perrotta M. Laparoscopic surgical staging in women with early stage epithelial ovarian cancer performed by recently certified gynecologic oncologists. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2016;201:94-100.

[MINIG2017] Minig L, Heitz F, Cibula D, Bakkum-Gamez JN, Germanova A, Dowdy SC, Kalogera E, Zapardiel I, Lindemann K, Harter P, Scambia G, Petrillo M, Zorrero C, Zanagnolo V, Rebollo JMC, du Bois A, Fotopoulou C. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. Annals of Surgical Oncology 2017;24(9):2720-2726.

[MINIG2017A] Minig L, Achilarre MT, Garbi A, Zanagnolo V. Minimally Invasive Surgery to Treat Gynecological Cancer: Conventional Laparoscopy and/or Robot-Assisted Surgery. International Journal of Gynecological Cancer 2017;27(3):562-574.

[MUYLDERMANS2013] Muyldermans K, Moerman P, Amant F, Leunen K, Neven P, Vergote I. Primary invasive mucinous ovarian carcinoma of the intestinal type: importance of the expansile versus infiltrative type in predicting recurrence and lymph node metastases. European Journal or Cancer 2013;49(7):1600-1608.

[MUZII2005] Muzii L, Angioli R, Zullo M, Panici PB. The unexpected ovarian malignancy found during operative laparoscopy: incidence, management, and implications for prognosis. The Journal of Minimally Invasive Gynecology 2005;12(1):81-91.

[NICE2011] National Collaborating Centre for Cancer (UK). Ovarian Cancer: The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK) 2011.

[OSHITA2013] Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, Numa F, Takehara K, Hiura M, Tanimoto H, Noma J, Hayase R, Murakami A, Fujimoto H, Kanamori Y, Kitada F, Shitsukawa K, Nagaji M, Minagawa Y, Fujiwara M, Kigawa J. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. International Journal of Clinical Oncology 2013;18(6):1107-1113.

[PARK2013] Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2013;209(1):58.

[PAULSEN2011] Paulsen T, Kaern J, Trope C. Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. Gynecologic Oncology 2011;122(1):83-8.

[POWLESS2009] Powless CA, Bakkum-Gamez JN, Aletti GD, ClibyWA. Random peritoneal biopsies have limited value in staging of apparent early stage epithelial ovarian cancer after thorough exploration. Gynecologic Oncology 2009;115(1):86-9.

[RATNAVELU2016] Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, Scholten RJ, Patel A, Founta C, Galaal K, Cross P, Naik R. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;3:CD010360.

[ROSENDAHL2016] Rosendahl M, Mosgaard BJ, Hogdall C. The Influence of Cyst Emptying, Lymph Node Resection and Chemotherapy on Survival in Stage IA and IC1 Epithelial Ovarian Cancer. Anticancer Research 2016;36(10):5373-9.

[ROUZIER2010] Rouzier R, Bergzoll C, Brun JL, Dubernard G, Selle F, Uzan S, Pomel C, Daraï E. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2010;117(12):1451-1458.

[SARI2017] Sari ME, Korkmaz E, Öz M, Gungor T, Meydanli MM. Risk factors for appendiceal involvement in women with epithelial ovarian cancer. Journal of the Turkish German Gynecological Association 2017;18(3):1-6.

[SCHORGE2012] Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. Hematology/Oncology Clinics of North America 2012;26(1):93-109.

[SHROFF2001] Shroff R, Brooks RA, Zighelboim I, Powell MA, Thaker PH, Mutch DG, Massad LS. The utility of peritoneal biopsy and omentectomy in the upstaging of apparent early ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2011;21(7):1208-12.

[TOGNON2013] Tognon G, Carnazza M, Ragnoli M, Calza S, Ferrari F, Gambino A, Zizioli V, Notaro S, Sostegni B, Sartori E. Prognostic factors in early-stage ovarian cancer, Ecancermedicalscience 2013;7:325.

[TRIMBOS2003] Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, Vermorken JB, Torri V, Mangioni C, Pecorelli S, Lissoni A, Swart AM; International Collaborative Ovarian Neoplasm 1; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy un Ovarian Neoplasm. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. Journal of the National Cancer Institute 2003;95(2):105-112.

[TRIMBOS2003A] Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S; EORTC-ACTION collaborators. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. Journal of the National Cancer Institute 2003;95(2):113-125.

[TRIMBOS2004] Trimbos JB, van der Burg ME. Adjuvant chemotherapy in patients operated on for early ovarian carcinoma. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2004;148(18):874-878.

[TRIMBOS2010] Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. Journal of the National Cancer Institute 2010;102(13):982-7.

[VERGOTE2001] Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelda P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet 2001;357(9251):176-182.

[WENZL1996] Wenzl R, Lehner R, Husslein P, Sevelda P. Laparoscopic surgery in cases of ovarian malignancies: an Austria-wide survey. Gynecologic Oncology 1996;63(1):57-61.

[WHO2014] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARC 2014.

[WINTERROACH2012] Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;(3):CD004706.

[ZHANG2015] Zhang Y, Fan S, Xiang Y, Duan H, Sun L. Comparison of the prognosis and recurrence of apparent early-stage ovarian tumors treated with laparoscopy and laparotomy: a meta-analysis of clinical studies BMC Cancer 2015;15:597.

# 6. CHAPITRE 4 : MODALITÉS ET STRATÉGIES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ POUR UNE FEMME JEUNE EN CAS DE CANCER DE L'OVAIRE STADE I

## 6.1 Questions traitées dans ce chapitre

Question 17 : La préservation de la fertilité doit-elle influencer la stratégie thérapeutique en cas de cancer de l'ovaire de stade I ?

Question 18 : Quand proposer une chirurgie préservant la fertilité en cas de cancer de l'ovaire ?

Question 19 : Quelles sont les indications de traitement conservateur dans les « situations limites » (stade IC) en cas de demande de fertilité ultérieure ?

Question 20 : Quelles stratégies complémentaires de préservation de la fertilité ?

a) Place de la cryoconservation de tissu ovarien

b) Place de la vitrification ovocytaire : peut-on proposer une stimulation ovarienne sur ovaire controlatéral après chirurgie conservatrice d'une tumeur épithéliale de l'ovaire ?

c) Place de la maturation ovocytaire *in vitro*

d) Place des analogues (agonistes) de la GnRH

Une question supplémentaire : « Quelles stratégies de préservation de la fertilité chez les femmes mutées BRCA ? » avait été identifiée lors du cadrage mais n'a finalement pas été traitée par manque de données disponibles.

## 6.2 Introduction

D'après l'étude de Huber et coll. [HUBER2013] conduite en Suisse (8 millions d'habitants), la question de la préservation de la fertilité chez les femmes porteuses d'un carcinome ovarien épithélial intéresserait un faible nombre de femmes chaque année. Cette étude a été conduite à partir du registre du cancer de Genève sur la base d'un âge inférieur ou égal à 45 ans et d'un stade d'évolution au diagnostic compatible avec une chirurgie conservatrice d'une annexe et de l'utérus : stade FIGO IA grade 1 ou 2 et FIGO IC grade 1 unilatéral. L'extrapolation à la population Française (65 millions d'habitants) conduirait à un chiffre de 52 patientes par an. Pour l'American Cancer Society, 12,1 % des femmes atteintes de cancer de l'ovaire ont moins de 44 ans avec une survie à 5 ans de 91,2 % pour les stades 1A et 1B[9]. La question de la préservation de la fertilité (PF) en cas de cancer de l'ovaire stade I chez une femme jeune ayant un projet de grossesse future comporte deux aspects : d'une part la pratique d'une chirurgie épargnant une annexe et l'utérus, et d'autre part la proposition de techniques complémentaires de préservation de la fertilité comme la pratique éventuelle d'une cryoconservation d'ovocytes ou de tissu germinal.

[9] American Cancer Society, 2016 ; www.cancer.org/cancer/ovariancancer/index

## 6.3 Sélection bibliographique

### 6.3.1 Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

### 6.3.2 Critères de sélection des études

Population : femme adulte

Pathologie concernée : cancer épithélial de l'ovaire de stade I

Intervention : chirurgie conservatrice versus traitement radical, cryoconservation de tissu ovarien, vitrification ovocytaire, maturation ovocytaire in vitro, analogues de la LH-RH

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : survie, taux de récidive, nombre de grossesses, risque d'insuffisance ovarienne

### 6.3.3 Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 257 références issues de l'équation de recherche bibliographique au 29 août 2017, 199 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : études sur tumeur bénigne, cancer de l'ovaire non épithélial ou sur autre cancer, tumeurs frontières de l'ovaire ;
- intervention non retenue : études ne concernant pas un traitement conservateur ;
- critère de jugement non retenu : études concernant le risque de cancer après traitement pour infertilité et non pas les indications de traitement conservateur ou stratégie de préservation de la fertilité ;
- populations non retenues : populations pédiatrique ou adolescente.

Trente-trois références ont par la suite été exclues à la lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères; 25 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 16 références complémentaires ont été intégrées. Ces références additionnelles correspondaient à des données pertinentes non identifiées par l'équation de recherche et extraites des revues de la littérature, ou à des données de parution récente identifiées en cours de rédaction.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 41 références. La synthèse des données de la littérature a été rédigée sur la base de ces références.

## 6.4 Question 17 : La préservation de la fertilité doit-elle influencer la stratégie thérapeutique en cas de cancer de l'ovaire de stade I ?

### 6.4.1 Synthèse des données de la littérature

Selon les auteurs, de 1/3 [WRIGHT2009] à 2/3 [LETOURNEAU2015] des femmes éligibles pour une chirurgie préservant la fertilité souhaiteraient ce type de prise en charge conservatrice (NP3). L'information concernant les possibilités de préservation de la fertilité doit être conduite préalablement au traitement chez les femmes de moins de 40 ans ayant encore un projet de grossesse, conformément aux recommandations antérieures du Collège national des gynécologues et obstétriciens français [CNGOF2010]. L'étude de Wright et coll. [WRIGHT2009] comparant 754 femmes ayant eu un traitement classique radical d'une tumeur de l'ovaire à 432 femmes ayant eu une conservation d'une annexe et de l'utérus n'a pas montré d'impact délétère sur la survie d'une préservation utérine (HR = 0,87 ; IC 95 % = 0,62-1,22) (NP3). L'étude de Chan et coll. [CHAN2017] a rapporté l'expérience de 470 femmes survivantes d'un cancer gynécologique pelvien diagnostiqué à un stade précoce (col, ovaire, endomètre) et qui étaient éligibles pour une chirurgie conservatrice de la fertilité. Parmi elles, une chirurgie conservatrice de la fertilité avait été réalisée dans 39 % des cas. La durée moyenne de suivi était de 11,6 ans +/- 4,2. Parmi elles, 125 femmes avaient été prises en charge pour un cancer de l'ovaire, et 84 n'ont pas souhaité répondre au questionnaire visant à évaluer l'échelle de regret décisionnel. Une information satisfaisante sur l'impact des traitements sur la fertilité et une prise en charge conservatrice incluse dans le parcours de soins avant le traitement diminuaient les regrets décisionnels post-traitements (NP3). Dans cette étude, 46 % des femmes avaient reçu une information concernant les risques pour leur fertilité future, et 50 % d'entre elles souhaitaient un enfant au moment du diagnostic de cancer [CHAN2017].

### 6.4.2 Conclusions de la littérature

L'information sur l'impact des traitements des cancers de l'ovaire, tubaire et péritonéal primitif sur la fertilité et sur les possibilités ou non de préservation de la fertilité dans le parcours personnalisé de soins des femmes en âge de procréer permet de diminuer le risque de regret décisionnel post-traitement (NP3).

### 6.4.3 Recommandations

Il est recommandé d'informer les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade IA en âge de procréer sur les possibilités d'un traitement conservateur (Grade C).

## 6.5 Question 18 : Quand proposer une chirurgie préservant la fertilité en cas de cancer de l'ovaire ?

### 6.5.1 Synthèse des données de la littérature

L'analyse de la littérature sur les indications de traitement conservateur dans les tumeurs épithéliales de l'ovaire est rendue délicate par le fait que beaucoup de séries mélangent différents types histologiques (tumeurs épithéliales et non épithéliales, tumeurs invasives et frontières). Peu de séries se sont concentrées exclusivement sur les lésions invasives épithéliales. L'ensemble des données de récidive et de survie pour ces patientes est résumé dans le Tableau 26. Les deux premières séries publiées en 1994 et 1997 [COLOMBO1994, ZANETTA1997] rapportaient 56 patientes sélectionnées pour un traitement conservateur avec des stades IA à IC (tous grades confondus) avec d'excellents résultats en termes de survie (survie de 96 % à 5 ans dans la série de Colombo et coll.) (NP4). En 2002, une étude multicentrique américaine [SCHILDER2002] rapportait 52 patientes atteintes de stade I avec une survie de 98 % à 5 ans et 93 % à 10 ans (NP4). Une série multicentrique rétrospective française publiée en 2005 [MORICE2005] rapportait des résultats contrastés selon les grades : 1 cas de récidive sur 13 patientes en cas de stade I grade 1, 8 récidives sur 20 patientes pour les grades 2 et 3 stade IA à IC (NP4). En 2008, Park et coll. [PARK2008], sur une série de 62 patientes dont 59 avec des stades précoces, retrouvaient une survie plus faible pour les stades IC ou grade 3 (survie globale de 88 % à 5 ans) (NP4). L'étude japonaise multicentrique rétrospective incluant 211 patientes sur 30 centres [SATOH2010] rapportait une survie sans récidive à 5 ans de 97,8 % en cas de stade IA avec une histologie favorable (grade 1, grade 2, hors cellules claires), de 100 % en cas de stade IA cellules claires, de 33,3 % en cas de stade IA grade 3, de 92,1 % en cas de stade IC et histologie favorable, de 66 % en cas de stade IC et cellules claires et de 66,7 % en cas de stade IC grade 3 (NP4).

Une large étude de cohorte basée sur la SEER database [WRIGHT2009] a été publiée en 2009 regroupant 432 patientes et rapportait une survie à 5 ans de 94 % sans différence de survie entre traitement conservateur et traitement radical (annexectomie unilatérale *versus* bilatérale et hystérectomie *versus* pas d'hystérectomie) pour les stades IA et IC (NP2). Cependant le nombre de cas de stades IC et grades 3 était trop faible pour réellement détecter une différence de survie. Dans cette étude, les auteurs avaient calculé que pour détecter une différence de survie de 20 % pour les stades IC, une cohorte de 1 282 patientes avec 52 décès serait nécessaire.

La plus large série unicentrique rétrospective a été publiée par Fruscio et coll. en 2013 et mise à jour en 2016 [FRUSCIO2013, FRUSCIO2016], rapportant 240 patientes avec traitement conservateur comparées à des traitements radicaux. Le pronostic oncologique était le même, mais à partir du grade 3, le pronostic était moins bon mais ne semblait pas dépendre du type de chirurgie (NP3). En résumé, sur ces différentes études, le traitement conservateur paraît être sûr, sur le plan oncologique pour les stades IA grade 1 et probablement 2 avec un taux de récidive de 6 et 13 % respectivement. Pour les patientes avec un stade IA grade 3, le taux de récidive est de 42 %. Cependant, dans ce dernier cas, le pronostic est dépendant de l'histologie et il n'est pas certain que le type de chirurgie ait un impact sur le pronostic.

**Tableau 26 : Revue de la littérature présentant le risque de récidive et les taux de survie après traitement chirurgical conservateur d'un cancer épithélial de l'ovaire**

| Références | Nombre patientes n | Type Histologique | Stade IA n | Stade IB n | Stade IC n | grade 1 n | grade 2 n | grade 3 n | Récidive n (%) | Décès n (%) | Survie sans récidive à 5 ans (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ZANETTA1997 | 56 | Tous types | 32 | 2 | 22 | 35 | 14 | 7 | 5 (8,9) | 3 (5,3) | |
| SCHILDER2002 | 52 | Tous types | 42 | 0 | 10 | 38 | 9 | 5 | 5 (9,6)<br>S 2/10, M 2/25, E 1/10, CC 0/5 | 2 (3,8) | |
| MORICE2005 | 34 | Tous types | 30 | 0 | 3 | 15 | 15 | 4 | 10 (29,4)<br>S 2/3, M 5/21, E 1/5, CC 1/2 | 4 (11,7) | |
| BORGFELDT2007 | 11 | Tous types | 10 | 0 | 1 | 9 | 1 | 1 | 1 (9) | 1 (9) | |
| PARK2008 | 62 | Tous types | 36 | 2 | 21 | 48 | 5 | 9 | 11 (17,7)<br>S 0/7, M 7/41, E 1/8, CC2/4 | 6 (9,7) | |
| ANCHEZAR2009 | 16 | Tous types | 11 | 0 | 5 | 14 | 1 | 1 | 2 (12,5) | 1 (6,2) | |
| SCHLAERTH2009 | 20 | Tous types | 11 | 0 | 9 | 15 | 5 | 1 | 3 (15) | 3 (15) | |
| KWON2009 | 21 | Tous types | 17 | 0 | 4 | 16 | 3 | 2 | 1 (4,7) | 0 | |
| WRIGHT2009* | 432 | Tous types | 370 | 0 | 62 | 157 | 92 | 37 | NA | | 94 % |
| SATOH2010 | 211 | Tous types | 126 | 0 | 85 | 160 | 15 | 36 | 18 (8,5)<br>S 3/27, M 6/126, E 4/27, CC5/30 | 5 (2,4) | |
| KAJIYAMA2010 | 60 | Tous types | 30 | 1 | 29 | 41 | 7 | 12 | 8 (13,3) | 7 (11,7) | |
| HU2011 | 94 | Tous types | 46 | 8 | 28 | 64 | 13 | 1 | 2 (2,4) | NA | |
| KAJIYAMA2011B | 40 | Mucineux | 27 | 0 | 14 | NA | NA | NA | NA | NA | 97,5 % |
| CHENG2012 | 17 | Tous types | 10 | 0 | 6 | 15 | 2 | 0 | 1 (5,9) | 0 | |
| FRUSCIO2013, FRUSCIO2016 | 240 | Tous types | 130 | 2 | 105 | 141 | 70 | 29 | 27 (11,2)<br>S 11/62, M 8/99, E 6/60, CC 2/17 | 11 (4,6) | |
| KASHIMA2013 | 18 | Tous types | 0 | 0 | 18 | 14 | 0 | 4 | 5 (27,7) | 4 (22,2) | |
| KAJIYAMA2014 | 94 | Tous types | 43 | 0 | 51 | 59 | 14 | 4 | 14 | 11 | 84,3 |
| LEE2015 | 35 | Mucineux | 21 | 0 | 13 | 27 | 5 | 1 | 6 (17,1) | | 91 % |
| DITTO2015 | 70 | Tous types | 46 | 2 | 15 | 36 | 24 | 9 | NA | | 98 % |

| Références | Nombre patientes n | Type Histologique | Stade IA n | Stade IB n | Stade IC n | grade 1 n | grade 2 n | grade 3 n | Récidive n (%) | Décès n (%) | Survie sans récidive à 5 ans (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BENTIVEGNA2016* | 673 | Tous types | 396 | 46 | 231 | 442** | 126** | 58** | 79/673 (12), S 20/128 (16), M 30/344 (9), E 16/128 (12), CC 10/60 (17) | | |

*** revue incluant les données de Colombo1994, Zanetta1997, Schilder2002, Morice2005, Anchezar2009, Satoh2010, Fruscio2013**
**** stades 1A et 1C (les stades 1B sont exclus)**
**S : Séreux, M : Mucineux, E : Endométrioïde, CC : cellules claires.**
**Le taux de récidive par type histologique est indiqué pour les études comportant plus de 10 rechutes.**

En cas de récidive, le pronostic est bon si la récidive est uniquement sur l'ovaire mais péjoratif si la récidive est à distance [MARPEAU2008, BENTIVEGNA2015] (NP4).

**Les données sur l'impact d'une grossesse survenant après un adénocarcinome épithélial de cancer traité de façon conservatrice sur le pronostic sont limitées. Ces données sont résumées dans le**

Tableau 27. Si on considère les 8 séries décrivant une prise en charge conservatrice des cancers de l'ovaire à un stade précoce dans lesquelles les données de fertilité sont disponibles [SCHILDER2002, PARK2008, SATOH2010, FRUSCIO2013, KASHIMA2013, SCHLAERTH2009, KWON2009, CHENG2012], 42 % des patientes après traitement conservateur ont cherché à être enceintes (270/641) et 67,4 % ont été enceintes (182/270) avec 222 naissances vivantes (NP4).

**Tableau 27 : Fertilité après traitement conservateur chez des femmes traitées pour tumeur épithéliale de l'ovaire**

| Référence | Nbre patientes n | Nbre patientes avec désir de grossesse n (%) | Nbre patientes enceintes n (%) | Naissances vivantes n |
|---|---|---|---|---|
| SCHILDER2002 | 52 | 24 (46 %) | 17 (71 %) | 26 |
| PARK2008 | 62 | 19 (30 %) | 15 (79 %) | 22 |
| SCHLAERTH2009 | 20 | 15 (75 %) | 6 (40 %) | 9 |
| KWON2009 | 21 | 5 (24 %) | 5(100 %) | 5 |
| SATOH2010 | 211 | 84 (40 %) | 45 (53 %) | 56 |
| CHENG2012 | 17 | 8 (47 %) | 5 (62 %) | 6 |
| FRUSCIO2013, FRUSCIO2016 | 240 | 105 (44 %) | 84 (80 %) | 91 |
| KASHIMA2013 | 18 | 10 (55 %) | 5 (50 %) | 7 |
| Total | 641 | 270/641 (42 %) | 182/270 (67,4 %) | 222 |

### 6.5.2 Conclusions de la littérature

En cas de conservation de l'annexe controlatérale chez une patiente en âge de procréer, il est observé plus de récidives pour les cancers ovariens de stade FIGO IB et au-delà et aussi pour les séreux de haut grade (jusqu'à 43 % pour le haut grade) (NP3). Pour les stades IA de bas grade, le risque de récidive est évalué entre 6 et 13 %.

### 6.5.3 Recommandations

Un traitement chirurgical conservateur de l'utérus et de l'annexe controlatérale après annexectomie unilatérale peut être proposé pour un cancer de l'ovaire stade IA de bas grade chez une femme en âge de procréer, à la condition d'une stadification négative (péritonéale et ganglionnaire complète pour toutes les histologies et associée à un curetage utérin pour les sous-types histologiques endométrioïde et mucineux) (Grade C).

Une information sur le risque de récidive compris entre 6 et 13 % au niveau de l'ovaire controlatéral est recommandée en cas de souhait de préservation de la fertilité (Grade C). Pour le cas particulier du cancer ovarien mucineux expansif, la stadification ganglionnaire n'est pas nécessaire.

Une évaluation de la balance bénéfices/risques d'une chirurgie conservatrice est recommandée sur une anatomopathologie définitive de façon multidisciplinaire entre oncologues (médical et/ou chirurgical) et un médecin de la reproduction (Grade C).

En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée sur la stratégie d'annexectomie bilatérale avec préservation de l'utérus en vue d'un don d'ovocytes.

## 6.6 Question 19 : Quelles sont les indications de traitement conservateur dans les « situations limites » (stade IC) en cas de demande de fertilité ultérieure ?

### 6.6.1 Synthèse des données de la littérature

Pour les stades IC, la classification FIGO a été modifiée en 2014 pour différencier les cas de rupture peropératoire (IC1), végétations à la surface (IC2) et cytologie positive (IC3) car le pronostic n'est pas le même. Or, la plupart des séries sont antérieures à cette modification de la classification FIGO, ce qui peut expliquer les différences de pronostic pour les stades IC selon les séries. En compilant les résultats des plus larges séries [ZANETTA1997, SCHILDER2002, MORICE2005, PARK2008, ANCHEZAR2009, SATOH2010, FRUSCIO2013, FRUSCIO2016], le taux de récidive était de 9 % pour les stades IC grade 1, 14 % pour les stades IC grade 2 et 23 % pour les stades IC grade 3 (NP4).

Pour les patientes avec grade 3, le pronostic était plus péjoratif dans toutes les études. Ainsi, dans l'étude de Fruscio et coll. [FRUSCIO2013], le grade 3 était un facteur de risque indépendant de récidive comparé aux grades 1 et 2 (NP4). De même, dans une méta-analyse de 2013, Dubois et coll. [DUBOIS2013] retrouvaient un risque de récidive 4 fois plus élevé en cas de grade 2-3 par rapport au grade 1 (OR = 4,26 ; IC 95 % = 2,31-7,86 ; $p < 0,0001$) (NP4).

Le type histologique est important à considérer. Dans une synthèse des études les plus larges [BENTIVEGNA2016], le taux de récidive était plus faible en cas de sous-type mucineux (9 %) par rapport aux endométrioïdes (12 %), séreux (16 %) et cellules claires (17 %) (NP4). Ainsi, sur une série rétrospective de patientes ayant uniquement des tumeurs épithéliales mucineuses (35 traitements conservateurs *versus* 55 traitements radicaux), Lee et coll. [LEE2015] n'observaient pas de différence de survie sans récidive selon le type de chirurgie (NP3). Pour les tumeurs de type cellules claires, la controverse est plus délicate car cette histologie est plus fréquente dans les pays asiatiques avec des survies rapportées identiques selon le type de chirurgie [KAJIYAMA2008] (NP4). Pour les patientes présentant un adénocarcinome à cellules claires de stade I, la préservation utero annexielle peut être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans le réseau expert (www.ovaire-rare.org) [PARK2016, KAJIYAMA2008].

Pour une tumeur étendue au-delà des ovaires, le risque de récidive est plus élevé [MORICE2005, PARK2008]. Une revue des cas publiée de stade II et plus [PETRILLO2014A] a permis d'identifier 21 cas dans la littérature avec traitement conservateur et 9 de ces patientes ont récidivé (42,8 %) (NP4).

### 6.6.2 Conclusions de la littérature

Le taux de récidive était de 9 % pour les cancers de l'ovaire de stades IC grade 1, 14 % pour les stades IC grade 2 et 23 % pour les stades IC grade 3 (NP4). Le grade 3 était un facteur de risque indépendant de récidive comparé aux grades 1 et 2 (NP4). Concernant les stades FIGO IB (atteinte bilatérale de l'ovaire), l'absence de données de la littérature ne permet pas de formuler une recommandation.

### 6.6.3 Recommandations

Une annexectomie bilatérale avec préservation utérine peut être proposée afin d'envisager ultérieurement une grossesse par don d'ovocyte pour un cancer séreux, mucineux ou endométrioïde de l'ovaire de stades FIGO IA de haut grade ou FIGO IC1 ou IC2 de bas grade (Grade C).

La préservation utérine et annexielle controlatérale peut être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire de tumeurs rares pour un cancer à cellules claires de stade I.

Une chirurgie conservatrice de l'utérus n'est pas recommandée pour un cancer épithélial étendu au-delà des ovaires, quel que soit le type histologique (Grade C).

## 6.7 Question 20 : Quelles stratégies complémentaires de préservation de la fertilité ?

### 6.7.1 Synthèse des données de la littérature

En cas d'annexectomie unilatérale chez la femme adulte dans un contexte de tumeur ovarienne localisée, le risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) avec aménorrhée avant 40 ans est augmenté [LETOURNEAU2015]. Dans la série rétrospective de 245 femmes de Letourneau et coll. [LETOURNEAU2015] qui ne comptait que 17 tumeurs épithéliales de l'ovaire, 7 % des femmes ont rapporté une disparition des cycles menstruels après annexectomie unilatérale, cette aménorrhée postchirurgie touchant surtout les femmes de plus de 36 ans. En revanche, chez les femmes toujours réglées après annexectomie unilatérale, le risque d'IOP semblait surtout toucher les femmes plus jeunes. Le risque de ménopause précoce avant 40 ans était identique, qu'il y ait eu chimiothérapie adjuvante ou non (NP4). Le dosage de l'hormone anti-müllerienne est un marqueur utilisable pour évaluer de façon quantitative la réserve ovarienne chez une femme en vue de cryoconservation de gamètes [HAS2017]. Le travail de Iwase et coll. [IWASE2013] avait comparé 13 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice pour carcinome épithélial de l'ovaire dont 9 avaient reçu une chimiothérapie, à une population de femmes ayant bénéficié d'une kystectomie ovarienne. Cette série très limitée avait montré des taux significativement abaissés d'hormone anti-müllerienne chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie (NP4).

La chimiothérapie adjuvante après chirurgie conservatrice du cancer de l'ovaire aurait cependant peu d'impact sur la fertilité [PARK2008, LETOURNEAU2015] (NP4). Dans l'étude de Letourneau et coll. [LETOURNEAU2015], une chimiothérapie postopératoire n'était pas associée à un surrisque d'infertilité (OR = 1,3, IC 95 % = 0,3–6,3), mais l'impact de la chimiothérapie pour cancer de l'ovaire n'a été évalué que chez 31 patientes qui avaient essayé de concevoir, dont 11 qui avaient été traitées par chimiothérapie adjuvante (NP4).

L'étude de Hu et coll. [HU2011] a suggéré que les protocoles de chimiothérapie appliqués dans le traitement du cancer de l'ovaire ont une toxicité limitée sur la fonction endocrine de l'ovaire dans la mesure où 86 % des patientes ayant reçu une chimiothérapie ont retrouvé leurs règles dans les trois mois suivant l'arrêt de ce traitement (NP4). Toutefois cette étude, dont l'effectif est limité, a montré que seuls 7 enfants sont nés chez les 45 femmes ayant désiré une grossesse (dont 36 avaient reçu une chimiothérapie adjuvante) (NP4).

### 6.7.2 Conclusions de la littérature

En cas d'annexectomie unilatérale chez la femme adulte dans un contexte de tumeur ovarienne localisée, le risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) avec aménorrhée avant 40 ans est augmenté (NP3).

Les données sont trop limitées pour évaluer l'impact surajouté de la chimiothérapie dans ce contexte particulier sur la fertilité ultérieure.

### 6.7.3 Recommandations

Il est recommandé d'informer la patiente qui souhaite une préservation de la fertilité, que, malgré une chirurgie conservatrice, une annexectomie unilatérale est associée à une diminution de la réserve ovarienne et à un risque de survenue d'insuffisance ovarienne prématurée (Grade C).

### 6.7.4 Question 20a : Place de la cryoconservation de tissu ovarien

- *Synthèse des données de la littérature*

Il n'existe pas de données concernant le taux de cellules malignes dans le cortex macroscopiquement sain juxta-tumoral en cas de tumeur épithéliale maligne de l'ovaire. Le risque théorique de réimplantation de cellules malignes lors de la greffe orthotopique ultérieure (ovaire controlatéral ou fossette ovarienne) ne permet donc pas de proposer de regreffer du tissu apparemment sain qui a été enlevé à but carcinologique.

La maturation ovocytaire *in vitro* à partir de fragments de cortex ovarien de femmes non atteintes de cancer a permis pour la première fois en 2018 l'obtention d'ovocytes matures [MCLAUGHLIN2018]. Cependant la fécondabilité de ces ovocytes et leur capacité à permettre l'obtention de grossesses menées à terme restent à démontrer.

- *Conclusions de la littérature*

Il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander une congélation de cortex ovarien en vue d'une future greffe de tissu ovarien dans le contexte des cancers épithéliaux de l'ovaire.

- *Recommandations*

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur la congélation de cortex ovarien en vue d'une future greffe de tissu ovarien dans le contexte des cancers épithéliaux de l'ovaire.

### 6.7.5 Question 20b : Place de la vitrification ovocytaire : peut-on proposer une stimulation ovarienne sur ovaire controlatéral après chirurgie conservatrice d'une tumeur épithéliale de l'ovaire ?

- *Synthèse des données de la littérature*

Les données cliniques sur l'impact d'une stimulation ovarienne après un carcinome ovarien épithélial sont très limitées car issues de case reports ou d'études rétrospectives. L'étude rétrospective de Steinkampf et coll. [STEINKAMPF2003] a rapporté les cas de 4 femmes traitées de façon conservatrice pour cancer de l'ovaire et prises en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) avec induction de l'ovulation. Avec un recul de 15 ans, 3 d'entre elles avaient eu un enfant et aucune récurrence n'a été rapportée (NP4).

Dans une étude rétrospective multicentrique française, Fortin et coll. [FORTIN2005] ont étudié le risque de récurrence après induction de l'ovulation ou fécondation *in vitro* (FIV) chez 40 femmes traitées de façon conservatrice pour tumeur de l'ovaire invasive ou à la limite de la malignité (NP4). Cette série ne comprenait que 3 cas de cancer épithélial invasif. Avec un recul moyen de 372 mois, aucune récurrence n'a été rapportée (NP4). Bandera et coll. [BANDERA1995] ont rapporté le cas d'une récidive ayant conduit à un décès pour une patiente initialement traitée pour tumeur épithéliale de stade IC grade 1 de l'ovaire par annexectomie unilatérale et 3 cures de chimiothérapie par agents alkylants et carboplatine. Une récidive a été diagnostiquée 3 ans après le traitement, et 5 mois après induction de l'ovulation par gonadotrophines hypophysaires (NP4).

Bien qu'un consensus d'experts du groupe GINECO obtenu par la méthode DELPHI ait conduit à des recommandations par consensus formalisé [ROUSSETJABLONSKY2018], il n'existe actuellement pas de données suffisantes dans la littérature pour proposer des recommandations selon les critères exigés pour établir des Recommandations pour la Pratique Clinique.

- *Conclusions de la littérature*

Il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour se prononcer sur la sécurité oncologique ou non d'une stimulation ovarienne par gonadotrophines hypophysaires après chirurgie conservatrice d'une tumeur épithéliale de l'ovaire de stade IA. Les données sont trop limitées pour évaluer l'impact surajouté de la chimiothérapie dans ce contexte particulier sur la fertilité ultérieure.

- *Recommandations*

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur la stimulation ovarienne en assistance médicale de la procréation sur ovaire controlatéral après chirurgie conservatrice d'un cancer épithélial de l'ovaire.

### 6.7.6 Question 20c : Place de la maturation ovocytaire in vitro

- *Synthèse des données de la littérature*

En cas d'annexectomie bilatérale, un prélèvement *ex vivo* d'ovocytes immatures peut être proposé à partir de la pièce opératoire en vue d'une maturation ovocytaire *in vitro*. Cependant, cette technique est considérée comme expérimentale et aucune série prouvant son efficacité pour la préservation de la fertilité dans le cadre du cancer n'a été rapportée. Un cas de naissance [PRASATH2014] après maturation ovocytaire *in vitro* sur une pièce d'ovariectomie réalisée en raison d'une récidive chez une patiente traitée initialement de façon conservatrice pour un carcinome séreux micropapillaire développé sur une tumeur frontière (borderline) bilatérale de stade IIIC de l'ovaire a été rapporté (l'utérus avait été conservé également lors de la récidive) (NP4). Après maturation i*n vitro* de 4 ovocytes, ceux-ci avaient été mis en fécondation et 3 embryons avaient pu être congelés. Deux embryons ont été transférés 14 mois après l'annexectomie, permettant la naissance d'un enfant.

- *Conclusions de la littérature*

Il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander de façon systématique une maturation ovocytaire *in vitro* après prélèvement *ex vivo* d'ovocytes sur les pièces opératoires d'annexectomie.

❖ *Recommandations*

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur la maturation ovocytaire *in vitro* après prélèvement *ex vivo* d'ovocytes sur les pièces opératoires d'annexectomie pour cancer de l'ovaire.

### 6.7.7 Question 20d : Place des analogues (agonistes) de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH)

❖ *Synthèse des données de la littérature*

L'étude cas-témoins de Zhu et coll. [ZHU2013] (NP4) a porté sur une population de 16 patientes présentant une tumeur ovarienne prise en charge par chirurgie conservatrice, chimiothérapie et analogues de la LH-RH (NP4). Cette population a été appariée à 16 femmes témoins traitées de manière conservatrice et recevant une chimiothérapie sans analogues de la GnRH. Les critères de jugement étaient le retour de règles et la survenue d'une grossesse. La population traitée par analogues comportait seulement 2 cas de tumeur maligne épithéliale de l'ovaire (3 tumeurs frontières et 11 tumeurs germinales) et l'étude ne permettait donc pas de conclure à l'intérêt ou non des analogues de la GnRH administrés pendant la chimiothérapie pour préserver la fertilité ultérieure (NP4).

❖ *Conclusions de la littérature*

Il n'existe pas d'arguments permettant d'établir des recommandations sur l'utilisation des analogues de la GnRH avant et pendant la chimiothérapie dans le but de préserver la fertilité en cas de traitement conservateur d'une tumeur de l'ovaire associée à une chimiothérapie adjuvante.

❖ *Recommandations*

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation des analogues de la GnRH pour préserver la fertilité en cas de traitement conservateur d'un cancer de l'ovaire.

## 6.8 Références bibliographiques

[ANCHEZAR2009] Anchezar JP, Sardi J, Soderini A. Long-term follow-up results of fertility sparing surgery in patients with epithelial ovarian cancer. Journal of Surgical Oncology 2009;100(1):55-8.

[BANDERA1995] Bandera CA, Cramer DW, Friedman AJ, Sheets EE. Fertility therapy in the setting of a history of invasive epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology 1995;58(1):116-9.

[BENTIVEGNA2015] Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, Ceppi L, Satoh T, Kajiyama H, Uzan C, Colombo N, Gouy S, Morice P. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. Fertility & Sterility 2015;104(5):1319-24.

[BENTIVEGNA2016] Bentivegna E, Morice P, Uzan C, Gouy S. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. Future Oncology 2016;12(3):389-98.

[BORGFELDT2007] Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2007;134(1):110-4.

[CHAN2017] Chan JL, Letourneau J, Salem W, Cil AP, Chan SW, Chen LM, Rosen MP. Regret around fertility choices is decreased with pre-treatment counseling in gynecologic cancer patients. Journal of Cancer Survivorship: research and practice 2017;11(1):58-63.

[CHENG2012] Cheng X, Cheng B, Wan X, Lu W, Xie X. Outcomes of conservative surgery in early epithelial ovarian carcinoma. European Journal of Gynaecological Oncology 2012;33(1):93-5.

[CNGOF2010] Collège national des gynécologues et obstétriciens français. [Management of the infertile couple]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2010 Dec;39(8 Suppl 2):S1, S113-8

[COLOMBO1994] Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bocciolone L, Torri V, Mangioni C. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. Gynecol Oncol. 1994 Dec;55(3 Pt 2):S47-51.

[DITTO2015] Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Lorusso D, Carcangiu M, Chiappa V, Reato C, Donfrancesco C, De Carrillo KJ, Raspagliesi F. Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures. Gynecologic Oncology 2015;138(1):78-82.

[DUBOIS2013] du Bois A, Heitz F, Harter P. Fertility-sparing surgery in ovarian cancer: a systematic review. Onkologie 2013;36(7-8):436-43.

[FORTIN2005] Fortin A, Hazout A, Thoury A, Alves K, Bats AS, Dhainaut C, Madelenat P. Assisted reproductive technologies after conservative management of borderline or invasive ovarian tumours. Gynecologie, Obstetrique & Fertilite 2005;33(7-8):488-97.

[FRUSCIO2013] Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, Franchi D, Cantù MG, Bonazzi CM, Milani R, Mangioni C, Colombo N. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. Ann Oncol. 2013 Jan;24(1):138-44.

[FRUSCIO2016] Fruscio R, Ceppi L, Corso S, Galli F, Dell'Anna T, Dell'Orto F, Giuliani D, Garbi A, Chiari S, Mangioni C, Milani R, Floriani I, Colombo N, Bonazzi CM. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer. British Journal of Cancer 2016;115(6):641-8.

[HAS2017] HAS. Évaluation du dosage sérique de l'hormone anti-müllérienne. Juillet 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir152/Synthèse des données de la littérature_t560_amh.pdf

[HU2011] Hu J, Zhu LR, Liang ZQ, Meng YG, Guo HY, Qu PP, Ma CL, Xu CJ, Yuan BB. Clinical outcomes of fertility-sparing treatments in young patients with epithelial ovarian carcinoma. Journal of Zhejiang University SCIENCE B 2011;12(10):787-95.

[HUBER2013] Huber D, Cimorelli V, Usel M, Bouchardy C, Rapiti E, Petignat P. How many ovarian cancer patients are eligible for fertility-sparing surgery? European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2013;170(1):270-4.

[IWASE2013] Iwase A, Sugita A, Hirokawa W, Goto M, Nakahara T, Bayasula, Kajiyama H, Shibata K, Nagatomo Y, Kikkawa F. Anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian reserve in patients with ovarian malignancies who have undergone fertility-preserving surgery and chemotherapy. Gynecological Endocrinology 2013;29(4):357-60.

[KAJIYAMA2008] Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, Ino K, Yamamoto E, Mizuno K, Sakakibara K, Matsuzawa K, Takeda A, Kinoshita Y, Kawai M, Nagasaka T, Nawa A, Kikkawa F. Is there any possibility of fertility-sparing surgery in patients with clear-cell carcinoma of the ovary? Gynecologic Oncology 2008;111(3):523-6.

[KAJIYAMA2010] Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, Ino K, Nawa A, Kawai M, Nagasaka T, Kikkawa F. Fertility-sparing surgery in young women with invasive epithelial ovarian cancer. European Journal of Surgical Oncology 2010;36(4):404-8.

[KAJIYAMA2011B] Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Nawa A, Mizuno K, Matsuzawa K, Kawai M, Hosono S, Nagasaka T, Kikkawa F. Fertility-sparing surgery in young women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. Gynecologic Oncology 2011;122(2):334-8.

[KAJIYAMA2014] Kajiyama H, Mizuno M, Shibata K, Yamamoto E, Kawai M, Nagasaka T, Kikkawa F. Recurrence-predicting prognostic factors for patients with early-stage epithelial ovarian cancer undergoing fertility-sparing surgery: a multi-institutional study. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2014;175:97-102.

[KASHIMA2013] Kashima K, Yahata T, Fujita K, Tanaka K. Outcomes of fertility-sparing surgery for women of reproductive age with FIGO stage IC epithelial ovarian cancer. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2013;121(1):53-5.

[KWON2009] Kwon YS, Hahn HS, Kim TJ, Lee IH, Lim KT, Lee KH, Shim JU, Mok JE. Fertility preservation in patients with early epithelial ovarian cancer. Journal of Gynecologic Oncology 2009;20(1):44-47.

[LEE2015] Lee JY, Jo YR, Kim TH, Kim HS, Kim MA, Kim JW, Park NH, Song YS. Safety of fertility-sparing surgery in primary mucinous carcinoma of the ovary. Cancer Research and Treatment 2015;47(2):290-297.

[LETOURNEAU2015] Letourneau J, Chan J, Salem W, Chan SW, Shah M, Ebbel E, McCulloch C, Chen LM, Cedars M, Rosen M. Fertility Sparing Surgery for Localized Ovarian Cancers Maintains an Ability to Conceive, but is Associated With Diminished Reproductive Potential. Journal of Surgical Oncology 2015;112(1):26-30.

[MARPEAU2008] Marpeau O, Schilder J, Zafrani Y, Uzan C, Gouy S, Lhomme C, Morice P. Prognosis of patients who relapse after fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. Annals of Surgical Oncology 2008;15(2):478-83.

[MCLAUGHLIN2018] McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WHB, Anderson RA, Telfer EE. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multi-step culture system. Mol Hum Reprod. 2018 Mar 1;24(3):135-142.

[MORICE2005] Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, Duvillard P, Lhommé C, Castaigne D, Classe JM, Bonnier P; GCCLCC and SFOG. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Francaise d'Oncologie Gynécologique). Human Reproduction 2005;20(5):1379-1385.

[PARK2008] Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. Gynecologic Oncology 2008;110(3):345-53.

[PARK2016] Park JY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes of fertility-sparing surgery among young women with FIGO stage I clear cell carcinoma of the ovary. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2016;134(1):49-52.

[PETRILLO2014A] Petrillo M, Legge F, Ferrandina G, Monterisi A, Pedone Anchora L, Scambia G. Fertility-sparing surgery in ovarian cancer extended beyond the ovaries: a case report and review of the literature. Gynecologic and Obstetric Investigation 2014;77(1):1-5.

[PRASATH2014] Prasath EB, Chan ML, Wong WH, Lim CJ, Tharmalingam MD, Hendricks M, Loh SF, Chia YN. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. Hum Reprod. 2014 Feb;29(2):276-8.

[ROUSSETJABLONSKI2018] Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, Chabbert-Buffet N, Daraï E, Pautier P, Trémollières F, Guyon F, Rouzier R, Laurence V, Chopin N, Faure-Conter C, Bentivegna E, Vacher-Lavenu MC, Lhomme C, Floquet A, Treilleux I, Lecuru F, Gouy S, Kalbacher E, Genestie C, de la Motte Rouge T, Ferron G, Devouassoux-Shisheboran M, Kurtz JE, Namer M, Joly F, Pujade-Lauraine E, Grynberg M, Querleu D, Morice P, Gompel A,

Ray-Coquard I. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumors: Guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancer. Bulletin du Cancer. 2018;105(3):299-314.

[SATOH2010] Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y, Nishimura S, Ogishima D, Nakagawa S, Kobayashi H, Shiozawa T, Nakanishi T, Kamura T, Konishi I, Yoshikawa H. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection.[Erratum appears in J Clin Oncol. 2011 Dec 10;29(35):4725]. Journal of Clinical Oncology 2010;28(10):1727-32.

[SCHILDER2002] Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, Modesitt SC, Lu KH, Geisler JP, Higgins RV, Magtibay PM, Cohn DE, Powell MA, Chu C, Stehman FB, van Nagell J. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. Gynecologic Oncology 2002;87(1):1-7.

[SCHLAERTH2009] Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2009;19(7):1199-204.

[STEINKAMPF2003] Steinkampf MP, Dharia SP, Hammond K. Assisted reproduction in patients with early-stage ovarian malignancies. Fertility and Sterility 2003;80(6):1510-2.

[WRIGHT2009] Wright JD, Shah M, Mathew L, Burke WM, Culhane J, Goldman N, Schiff PB, Herzog TJ. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. Cancer 2009;115(18):4118-26.

[ZANETTA1997] Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, Mangioni C. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1997;104(9):1030-1035.

[ZHU2013] Zhu HL, Wang Y, Li XP, Wang CH, Wang Y, Cui H, Wang JL, Wei LH. Gonadotropin-releasing hormone agonists cotreatment during chemotherapy in borderline ovarian tumor and ovarian cancer patients. Chinese Medical Journal 2013;126(4):688-91.

# 7. CHAPITRE 5 : SOINS PERIOPÉRATOIRES DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

## 7.1 Questions traitées dans ce chapitre

Question 21 : Quel est le bénéfice thérapeutique de la correction des carences nutritionnelles et de l'anémie en préopératoire dans le traitement initial d'un cancer de l'ovaire ?

Question 22 : Quelle préparation digestive réaliser avant chirurgie des cancers avancés de l'ovaire ?

Question 23 : Quel est le bénéfice thérapeutique du monitoring du remplissage peropératoire et de la perfusion peropératoire d'acide tranéxamique dans la chirurgie d'un cancer de l'ovaire ?

Question 24 : Quel est le bénéfice thérapeutique de l'analgésie péri-opératoire en fonction de ses modalités dans la chirurgie d'un cancer de l'ovaire ?

Question 25 : Quel est le bénéfice thérapeutique de la réalimentation et mobilisation précoce après chirurgie d'un cancer de l'ovaire (réhabilitation améliorée après chirurgie) ?

## 7.2 Introduction

La chirurgie des cancers de l'ovaire est une intervention de chirurgie viscérale majeure. À ce titre elle est éligible à des programmes de préhabilitation et de réhabilitation améliorée après chirurgie. Ces programmes incluent des mesures de soins de support pré, per et postopératoires qui visent à faciliter le retour à l'autonomie des patients et à réduire le taux de complications postopératoires.

## 7.3 Sélection bibliographique

La recherche a été réalisée sur les 25 dernières années en utilisant les termes « MeSH ». Les sources suivantes ont été interrogées (les équations de recherche (équations OvidSP) sont en annexe) :

- Medline: PubMed (Internet portal of the National Librairie of Medicine) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed ;
- The Cochrane library: Cochrane-database 'Cochrane Reviews' and 'Clinical Trials' http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOMEDARE

La recherche dans ces bases de données a été complétée par la revue des références contenues dans les méta-analyses, revues systématiques et articles originaux inclus. Seuls les articles publiés en langue anglaise et française ont été pris en compte.

Le thème principal était la chirurgie gynécologique (tumeur, néoplasme, … de l'ovaire ou d'autre localisation gynécologique ou chirurgie gynécologique). Les thématiques associées étaient :

- Q.21, Q.22 et Q.25 : les aspects nutritionnels/digestifs (alimentation, anémie, statut nutritionnel, …) et les soins périopératoires ;
- Q.23 : l'anesthésie ;

- Q.24 : l'anesthésie et la douleur postopératoire.

Les articles portant sur les études de mécanismes moléculaires, les études de techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas ont été exclus.

## 7.4 Question 21 : Quel est le bénéfice thérapeutique de la correction des carences nutritionnelles et de l'anémie en préopératoire dans le traitement initial d'un cancer de l'ovaire ?

### 7.4.1 Correction des carences nutritionnelles en préopératoire

- *Prévalence et conséquences de la carence nutritionnelle préopératoire*

**Synthèse des données de la littérature**

L'analyse de la littérature retrouve 4 études rétrospectives de cohorte.

Sur un collectif de 337 patientes opérées d'un cancer de l'ovaire [AYHAN2017], 162 (48 %) avaient une albuminémie préopératoire < 35 g/L, dont 6,2 % avec une valeur < 25 g/L. Les durées de survie étaient de 19,6, 62,2 et 79,1 mois pour des albuminémies respectivement inférieures à 25 g/L, comprises entre 25 et 34 g/L et supérieures ou égales à 35 g/L. La construction d'une courbe ROC (AUC = 0,86 ; IC 95 % = 0,81-0,90, p < 0,001) a établi une valeur seuil égale à 32,5 g/L. Avec le stade d'avancement de la pathologie et la présence d'une ascite, une albuminémie < 32,5 g/L était un facteur indépendant de réduction de la survie (OR = 2,6 ; IC 95 % = 2,1-3,1) (NP2).

Sur un collectif de 21 patientes opérées d'un cancer de l'ovaire [LAKY2007], 14 (66,7 %) présentaient en préopératoire une dénutrition modérée (PG-SGA = B). Comparativement à une population opérée de tumeurs gynécologiques bénignes, une dénutrition modérée était beaucoup plus fréquente chez les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire (OR = 19,8 ; IC 95 % = 3,03-129,8) (NP3).

Sur un collectif de 47 patientes opérées d'un cancer de l'ovaire [HERTLEIN2014], 33 (70,2 %) présentaient en préopératoire une dénutrition sévère (*Nutritional Risk Screening* NRS-2002 ≥ 3). Parmi les 11 (23,4 %) patientes ayant présenté une complication postopératoire, 9 (81,8 %) avaient une dénutrition sévère (NRS-2002 ≥ 3) en préopératoire (NP3).

Sur un collectif de 213 patientes traitées pour un cancer de l'ovaire (chirurgie et chimiothérapie) [YIM2016], 46 (21,6 %) présentaient au moment du diagnostic une dénutrition modérée à sévère (*Nutritional Risk Index* NRI < 97,5). L'analyse multivariée ajustée aux facteurs de risques (âge, histologie, stade, marges après résection) montrait que l'existence d'une dénutrition modérée ou sévère réduisait la survie sans progression de la maladie (HR = 1,66 ; IC 95 % = 1,02-2,7) et la survie globale (HR = 2,36 ; IC 95 % = 1,23-4,53) par rapport aux patientes non ou légèrement dénutries. La survie à 5 ans était également significativement réduite (45,3 % *vs* 64,0 % ; p = 0,024) (NP2).

**Conclusions de la littérature**

Une dénutrition modérée ou sévère est fréquente chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif, notamment en cas de carcinose. L'existence d'une dénutrition modérée ou sévère en préopératoire favorise la survenue de complications postopératoires et réduit la survie globale des patientes (NP2).

**Recommandations**

Un dépistage des carences nutritionnelles est recommandé pour les patientes présentant un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (Grade B).

- *Correction des carences nutritionnelles en préopératoire*

**Synthèse des données de la littérature**

Après analyse de la littérature aucune donnée n'a été retrouvée concernant l'impact d'une correction des carences nutritionnelles en préopératoire sur les suites postopératoires d'une chirurgie pour un cancer de l'ovaire.

La Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNCM) et la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) ont publié en 2010 des recommandations sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte » [CHAMBRIER2011]. Les patients y sont répartis en 4 groupes en fonction de l'existence (ou non) d'une dénutrition, de l'existence (ou non) d'au moins un facteur de risque et du niveau de morbidité (faible ou élevée) associée à la chirurgie (GN1 à GN4). Comme le cancer est un facteur de risque, les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire relèvent toutes d'une prise en charge nutritionnelle préopératoire. Pour les patientes non ou légèrement dénutries (GN2), elle consiste en des conseils diététiques et des compléments nutritionnels. Pour les patientes modérément ou sévèrement dénutries, elle consiste en des compléments nutritionnels associés à une nutrition entérale ou parentérale si la morbidité prévisible est faible (GN3) ou en une assistance nutritionnelle (entérale ou parentérale) d'au moins 7 à 10 jours si la morbidité prévisible est élevée (GN4) (NP2).

**Conclusions de la littérature**

Bien que plusieurs études suggèrent que l'existence d'une dénutrition en préopératoire d'une chirurgie du cancer de l'ovaire a un impact négatif sur les suites postopératoires à court et moyen termes, aucune étude n'a évalué la correction des carences nutritionnelles sur ces paramètres.

**Recommandations**

En l'absence de données spécifiques sur le cancer de l'ovaire, des trompes et du péritoine primitif, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur la stratégie d'amélioration des carences nutritionnelles préopératoires.

### 7.4.2 Pharmaconutrition (ou immunonutrition) en préopératoire

- *Synthèse des données de la littérature*

Après analyse de la littérature, aucune donnée n'a été retrouvée concernant l'impact d'une prescription préopératoire d'une pharmaconutrition sur les suites postopératoires d'une chirurgie pour un cancer de l'ovaire.

La Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNCM) et la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) ont publié en 2010 des recommandations sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte » [CHAMBRIER2011]. La pharmaconutrition est indiquée pour la chirurgie carcinologique digestive (NP3).

- *Conclusions de la littérature*

Il n'existe pas de données spécifiques au cancer de l'ovaire concernant l'immuno-nutrition.

- *Recommandations*

En l'absence de données spécifiques au cancer de l'ovaire, des trompes et du péritoine primitif, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur l'immunonutrition préopératoire dans le cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif.

### 7.4.3 Correction de l'anémie en préopératoire

- *Prévalence et conséquences de l'anémie préopératoire*

**Synthèse des données de la littérature**

L'analyse de la littérature retrouve 3 études de cohorte rétrospectives [OBERMAIR2000, CHEN2015, GERESTEIN2009].

Sur un collectif de 206 patientes européennes opérées d'un cancer de l'ovaire dans un hôpital universitaire [OBERMAIR2000], 66 (32 %) présentaient en préopératoire une anémie (Hémoglobinémie (Hb) < 12 g/dL). Les auteurs retrouvaient un lien entre la valeur de l'hémoglobinémie préopératoire et la masse tumorale résiduelle après la chirurgie (p = 0,008). Aucun lien significatif n'était retrouvé avec les autres critères de gravité. La probabilité de la survie à 5 ans était significativement réduite chez les femmes présentant une anémie préopératoire (38,5 % *vs* 52,3 %; p = 0,008). L'anémie était un facteur indépendant de réduction de la survie globale (RR = 1,83 ; IC 95 % = 1,13-2,95) (NP2).

Sur un collectif de 816 patientes asiatiques opérées d'un cancer de l'ovaire dans un hôpital universitaire [CHEN2015], 109 (13,4 %) présentaient en préopératoire une anémie (Hb < 12 g/dL). En analyse univariée, les durées médianes de survie sans progression de la pathologie et de survie globale étaient significativement réduites (respectivement 21 et 41 mois *vs* 37 et 58 mois ; p < 0,001). En analyse multivariée, l'anémie préopératoire n'apparaissait pas comme un facteur indépendant (NP3).

Sur un collectif de 118 patientes européennes traitées d'un cancer de l'ovaire, chirurgicalement et par chimiothérapie dans 2 hôpitaux généraux et un hôpital universitaire [GERESTEIN2009], l'hémoglobinémie préopératoire était significativement inférieure chez les patientes décédées (12,5 +/- 1,4 *vs* 12,9 +/- 1,1 g/dL). L'hémoglobinémie préopératoire était un facteur indépendant de survie à 5 ans (HR = 0,7 ; IC 95 % = 0,52-0,92) (NP3).

**Conclusions de la littérature**

Une anémie préopératoire est fréquente chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire. Bien qu'il ne soit pas toujours possible de l'individualiser par rapport aux autres facteurs de gravité des cancers de l'ovaire, l'existence d'une anémie en préopératoire apparaît comme un facteur péjoratif pour le pronostic vital des patientes (NP3).

**Recommandations**

Un dépistage de l'anémie préopératoire est recommandé pour les patientes présentant un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (Grade C).

- *Correction en préopératoire d'une anémie*

**Synthèse des données de la littérature**

Après analyse de la littérature, aucune donnée n'a été retrouvée concernant l'impact sur les suites postopératoires après une chirurgie pour un cancer de l'ovaire, d'une correction de l'anémie préopératoire avec la perfusion de fer, associée ou non à la prescription d'agents stimulants l'érythropoïèse.

**Conclusions de la littérature**

À ce jour, aucune étude ne permet d'affirmer l'intérêt de corriger une anémie en préopératoire à l'aide de prescription de fer et/ou d'agents stimulants l'érythropoïèse pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif.

**Recommandations**

En l'absence de données spécifiques au cancer de l'ovaire, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur la stratégie de correction préopératoire d'une anémie dans le cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif.

## 7.5 Question 22 : Préparation digestive avant chirurgie des cancers avancés de l'ovaire

### 7.5.1 Synthèse des données de la littérature

❖ *Introduction*

La préparation digestive avant l'intervention est une question récurrente dès qu'un segment colique ou rectal est susceptible de faire l'objet d'une résection totale ou partielle en cancérologie digestive ou gynécologique. Elle a pour but de réduire le risque de complications de l'anastomose et de réduire les indications d'une protection par stomie temporaire.

En effet, en dehors d'une malfaçon technique lors de sa réalisation, le risque de lâchage, partiel ou total d'une anastomose digestive est lié à 3 aspects : la qualité de vascularisation des segments digestifs, la tension des extrémités sur la suture et la propreté du contenu digestif [VALVERDE2015]. La technique chirurgicale seule doit répondre aux deux premiers aspects. La préparation digestive va, quant à elle, limiter la contamination lors de la section digestive et du rétablissement de la continuité.

En effet, la souillure d'une anastomose non encore cicatrisée, par des matières fécales hautement septiques, est souvent la cause d'abcédation locale ou d'un lâchage total ou partiel de l'anastomose, source de fistule voire de péritonite.

Ainsi en chirurgie rectale élective, une iléostomie de protection réduit le risque de survenue d'une fistule anastomotique, et en limite les effets délétères. Pisarska et coll. [PISARSKA2018], dans une méta-analyse de 13 études (4 essais randomisés et 9 études comparatives) ont étudié le rôle de l'iléostomie de décharge en chirurgie rectale, confirmant son intérêt dans cette indication, avec moins de fistule anastomotique (RR = 0,43 ; IC 95 % = 0,28-0,67) et moins de ré-interventions (RR = 0,62 ; IC 95 % = 0,40-0,94) dans le groupe iléostomie de protection (NP2).

Une des explications est la réduction significative de la motilité du segment colique exclu. Une première étude prospective de Ali et coll. [ALI2015] a analysé le transit de marqueurs radio-opaques insérés dans le cæcum à partir du segment d'aval de l'iléostomie, suivi de contrôles radiologiques jusqu'à observer la migration dans le rectum : pour 20 patientes sur 22 (91 %), les marqueurs étaient encore présents dans le colon droit au 7$^{ème}$ jour post opératoire (NP3). Cette même conclusion a été apportée par Huang et coll. [HUANG2017], avec la persistance de marqueurs radio-opaques jusqu'à 14 jours après le geste opératoire (NP3).

❖ *Les moyens de la préparation digestive*

Ils sont divers et utilisés sans réel protocole validé.

- **Le régime alimentaire sans résidus** (essentiellement sans fibres) à observer pendant une semaine ; il a pour intention de réduire le volume du bol fécal.
- **La préparation mécanique** : La préparation orale type « coloscopie » réalise une vidange colique par ingestion d'un soluté osmotique (par ex. le Poly-Ethylene-Glycol) qui va entraîner un appel d'eau dans la lumière digestive à l'origine d'une débâcle diarrhéique du contenu colique jusqu'à disparition des fèces. Il est à noter que cette préparation osmotique n'est pas toujours bien

tolérée (nausées, douleurs abdominales, déshydratation) chez les patients âgés, fragiles ou porteurs de comorbidités. Elle est contre-indiquée en cas d'état général altéré, de troubles du transit liés à une maladie évoluée ou la compression digestive par la masse tumorale.

- **La préparation anale par lavement** recto-colique va avoir le même objectif d'obtention d'une bonne vacuité. Elle peut être réalisée en complément ou à titre exclusif en cas de préparation orale jugée insuffisante, impossible ou contre-indiquée.
- **L'antibiothérapie préopératoire** a pour objectif théorique d'aseptiser les extrémités digestives mises en contact lors de l'anastomose. Elle a pour inconvénient potentiel de sélectionner des germes pathogènes du microbiote intestinal du patient.

❖ *Quelles sont les recommandations actuelles ?*

C'est en chirurgie digestive que cette question a été le plus débattue, au travers d'études randomisées et de méta-analyses.

Dans la méta-analyse de Guenaga et coll. [GUENAGA2011], incluant 6 essais randomisés et une étude comparative, les auteurs concluaient à l'inutilité de la préparation mécanique pour la chirurgie colique élective ; aucune différence n'était observée concernant le taux de fistules anastomotiques entre le groupe avec préparation (A) et le groupe sans préparation (B), avec respectivement, 3,0 % (47/1559) *versus* 3,5 % (56/1588) ; OR = 0,85 ; IC 95 % = 0,58-1,26. Il n'était pas retrouvé de différence concernant le taux de ré-interventions entre les 2 groupes, 6,1 % pour le groupe A (133/2171) *versus* 5,8 % (125/2148) pour le groupe B ; OR = 1,06 ; IC 95 % = 0,83-1,37) (NP1). Dans cette même étude, concernant la chirurgie rectale, si les résultats ne retrouvaient pas de différence significative entre le groupe avec préparation (A) et le groupe sans préparation (B), les auteurs concluaient à la possibilité de la réaliser pour des patients sélectionnés. En effet, malgré l'absence de différence observée concernant le taux de fistules anastomotiques entre les groupes A et B, avec respectivement, 8,8 % (38/431) *versus* 10,3 % (43/415) ; OR = 0,88 ; IC 95 % = 0,55-1,40), les données de la littérature concernant spécifiquement la chirurgie rectale sont insuffisantes pour conclure [GUENAGA2011].

L'essai multicentrique randomisé GRECCAR III [BRETAGNOL2010] concernant 178 patients traités pour un cancer rectal, répartis en 2 bras avec (89 patients) ou sans préparation (89 patients) a confirmé l'intérêt de la préparation mécanique dans cette indication avec un taux de complications globales (44 % *vs* 27 %, p = 0,018) ou infectieuses (24 % *vs* 16 %, p = 0,005) significativement plus élevé dans le groupe sans préparation. Malgré l'absence de significativité, il existait également une différence notable entre les deux groupes concernant le taux de fistules anastomotiques (19 % *vs* 10 %) et de péritonites (7 % *vs* 2 %) (NP2). Cependant, la méta-analyse de Dahabreh et coll. [DAHABREH2015] incluant 18 essais randomisés contrôlés, 7 études comparatives et 6 études de cohorte ne permet pas d'exclure que la préparation digestive mécanique orale, en l'absence de contre-indication, ait peut-être des avantages mais aussi plus de toxicités que l'absence de préparation ou le simple lavement (NP1).

Enfin l'antibiothérapie préopératoire seule ou mieux, associée à la préparation mécanique, semble réduire le risque de complications infectieuses et de fistule.

Dans la méta-analyse de Chen et coll. [CHEN2016], à partir de 7 essais randomisés incluant 1 769 patients pris en charge pour une chirurgie colorectale, les auteurs se sont intéressés au rôle de l'antibiothérapie orale préopératoire associée ou non à l'association préparation mécanique digestive/antibioprophylaxie peropératoire, pour limiter le taux d'infections du site opératoire. Il a été retrouvé un taux d'infections du site opératoire significativement réduit dans le groupe avec antibiothérapie orale comparé au groupe sans, avec respectivement 7,2 % (64/885) et 16,0 % (141/884) ; RR = 0,45 ; IC 95 % = 0,34–0,60 ; p < 0,00001) (NP1).

Ces résultats sont confortés par l'analyse rétrospective de Garfinkle et coll. [GARFINKLE2017], menée à partir de la base de données de l'American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP), qui a concerné 40 446 patients pris en charge pour une résection colorectale (39,6 % d'indications oncologiques). Parmi ces patients, 13 219 (32,7 %) n'ont pas eu de préparation digestive, 13 935 (34,4 %) ont eu une préparation mécanique, 1 572 (3,9 %) ont reçu une antibiothérapie seule, et 11 720 (29,0 %) ont reçu une préparation mécanique et une antibiothérapie. En analyse multivariée pour des patients apairés, l'utilisation d'une antibiothérapie orale seule préopératoire constituait un facteur indépendant de protection contre les infections de site opératoire (OR = 0,63 ; IC 95 % = 0,45-0,87), les fistules anastomotiques (OR = 0,60 ; IC 95 % = 0,34-0,97), les iléus (OR = 0,79 ; IC 95 % = 0,59-0,98), et les complications majeures (OR = 0,73 ; IC 95 % = 0,55-0,96), sans impact sur la mortalité (OR = 0,32 ; IC 95 % = 0,08-1,18). Également, en analyse multivariée pour des patients apairés, la combinaison préparation mécanique/antibiothérapie permettait de limiter les infections de site opératoire (OR = 0,44 ; IC 95 % =0,40-0,49), les fistules anastomotiques (OR = 0,53 ; IC 95 % = 0,43-0,63), les ileus (OR = 0,68 ; IC 95 % = 0,62-0,75), les complications majeures (OR = 0,65 ; IC 95 % = 0,60-0,72), et la mortalité à 30 jours (OR = 0,54 ; IC 95 % = 0,39-0,75) (NP4).

- *Peut-on appliquer les recommandations de la chirurgie colorectale à la problématique de celle des cancers avancés de l'ovaire ?*

Les contextes sont bien différents. La chirurgie du cancer colorectal est volontiers une chirurgie élective, de site unique. Par rapport au côlon, le cancer rectal présente la particularité de faire souvent l'objet d'une irradiation préopératoire du site tumoral, ce qui fragilise l'anastomose, d'autant qu'elle est proche de l'anus.

La chirurgie des cancers ovariens, qu'elle soit réalisée d'emblée ou après chimiothérapie néoadjuvante, reste, du fait de l'histoire naturelle de la maladie, une chirurgie de cytoréduction péritonéale qui nécessite souvent en plus de la résection utéro-annexielle de principe une résection recto-sigmoïdienne en bloc (exentération pelvienne postérieure extra-péritonéale de Hudson). En cas de maladie étendue à la cavité abdominale, ce geste peut être associé à d'autres résections intestinales ou viscérales. Enfin cette chirurgie péritonéale est souvent complétée d'une cytoréduction rétro-péritonéale sous la forme de lymphadénectomies, pelviennes et para-aortiques, qui ajoutent leur morbidité propre. Une échelle de complexité chirurgicale liée à la morbidité de chaque geste a d'ailleurs été publiée [ALETTI2011].

À noter qu'en cas de résection recto-sigmoïdienne pour cancer de l'ovaire, le rétablissement de la continuité par une anastomose colorectale haute ou moyenne, par technique manuelle ou plutôt mécanique, est quasi systématique en fin d'intervention. Du fait de son niveau, cette suture est

théoriquement moins à risque de fistulisation car éloignée de l'anus ; elle se situe en revanche à proximité de la fermeture vaginale.

Une autre spécificité est que cette chirurgie est pratiquée chez des patientes dont l'état général est parfois précaire, volontiers ascitiques et dénutries. La réalisation de stomie de protection se pose alors de façon plus fréquente.

Seule une méta-analyse de Gadducci et coll. [GADDUCCI2010] n'a pas montré d'avantage à une préparation mécanique sur le risque de fistules dans cette indication. Les 7 essais intéressants 1 554 patients au total, randomisés avec ou sans préparation ne concernaient que la prise en charge de cancers colo-rectaux. S'il n'était pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes concernant la survenue de complications infectieuses, une différence significative en termes de taux de fistules anastomotiques était retrouvée après réalisation d'une préparation mécanique : 5,6 % *vs* 3,2 % (OR = 1,75 ; IC 95 % = 1,05-2,90, p = 0,03) (NP4).

- *Etat des lieux de la littérature gynécologique*

Il n'y a à ce jour aucune étude randomisée sur le sujet en chirurgie oncologique ovarienne.

En ce sens, la revue de Wells et coll. [WELLS2011] issue d'un sondage mené auprès de 110 chirurgiens canadiens, confirme l'absence de support de la littérature pour la poursuite de la préparation digestive dans le traitement du cancer de l'ovaire.

L'étude chinoise rétrospective de Liu et coll. [LIU2016] concernant 124 patientes ayant subi une intervention chirurgicale pour cancer gynécologique incluant une résection colique ou rectale, semble confirmer l'absence d'intérêt d'une préparation mécanique préopératoire en chirurgie gynécologique. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe avec préparation digestive (n = 76) et le groupe sans préparation (n = 48) concernant le taux de complications infectieuses chirurgicales (7,9 % *vs* 10,4 %, p = 0,78). La question des cancers de l'ovaire n'est cependant pas spécifiquement envisagée (NP4).

### 7.5.2 Conclusions de la littérature

Il n'existe à ce jour aucune littérature spécifique concernant l'intérêt ou non d'une préparation digestive préopératoire dans les cancers de l'ovaire.

### 7.5.3 Recommandations

En l'absence de données spécifiques au cancer de l'ovaire, tubaire ou péritonéal primitif, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur la réalisation ou non d'une préparation digestive préopératoire dans les cancers de l'ovaire, tubaire ou péritonéal primitif.

## 7.6 Question 23 : Quel est le bénéfice thérapeutique du monitoring du remplissage peropératoire et de la perfusion peropératoire d'acide tranéxamique dans la chirurgie d'un cancer de l'ovaire ?

### 7.6.1 Monitoring du remplissage peropératoire

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Une étude de cohorte conduite chez 198 femmes opérées de cancers gynécologiques a évalué l'impact d'un monitorage individualisé de l'apport liquidien intraveineux peropératoire avec la mesure de la variation du volume d'éjection systolique lors d'épreuves de remplissage [CHATTOPADHYAY2013]. Au sein de la cohorte, les femmes ont été réparties en 2 groupes en fonction du stade du cancer : stade avancé (n = 106 dont 82 (77 %) cancers de l'ovaire) et stade précoce (n = 92 dont 70 (77 %) cancers de l'ovaire). Le critère principal était la durée postopératoire nécessaire pour autoriser le retour à domicile. Le critère secondaire était la morbidité postopératoire évaluée à l'aide de l'échelle de Clavien-Dindo. Chez les patientes présentant un cancer à un stade avancé, le monitorage de la volémie était un facteur indépendant (OR = 2,81 ; IC 95 % = 1,01-7,78) de raccourcissement de la durée postopératoire nécessaire pour autoriser le retour à domicile. Pour la morbidité postopératoire, seule la fréquence des nausées et vomissements (Grade I de l'échelle de Clavien-Dindo) était significativement réduite (p = 0,046) (NP2). Aucun bénéfice n'était retrouvé chez les patientes opérées d'un cancer à un stade précoce.

❖ *Conclusions de la littérature*

Une étude a mis en évidence, chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif à un stade avancé, que le monitorage de la volémie raccourcit la durée postopératoire nécessaire pour autoriser le retour à domicile (NP2). Aucun bénéfice n'a été retrouvé chez les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire ou de la trompe à un stade précoce.

❖ *Recommandations*

Le monitorage individualisé du remplissage peropératoire est recommandé pour les patientes présentant un cancer de l'ovaire de la trompe ou du péritoine primitif à un stade avancé (Grade B).

En l'absence de données suffisantes spécifiques, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur le monitorage individualisé du remplissage peropératoire pour les patientes présentant un cancer de l'ovaire ou de la trompe à un stade précoce.

### 7.6.2 Perfusion peropératoire d'acide tranéxamique

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Une méta-analyse [KIETPEERAKOOL2016] a évalué l'impact d'une perfusion peropératoire d'acide tranéxamique sur les pertes sanguines chez les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire. Après analyse de la littérature, les auteurs de la méta-analyse n'ont conservé qu'une seule étude randomisée en double aveugle [LUNDIN2014] conduite chez 100 patientes a été retenue. Les pertes sanguines totales étaient significativement diminuées après perfusion peropératoire d'une dose unique d'acide tranéxamique (respectivement 668,34 *vs* 916,93 mL ; p = 0,02). Les autres critères

d'évaluation de l'épargne sanguine (% de femmes transfusées, nombre de concentrés de globules rouges (total et par patiente)) étaient tous en faveur de la perfusion d'acide tranéxamique, sans atteindre le seuil de significativité (NP2).

- *Conclusions de la littérature*

Une étude randomisée a mis en évidence chez les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire de la trompe ou du péritoine primitif que la perfusion d'une dose unique d'acide tranéxamique réduit modérément les pertes sanguines (NP2). Un impact positif sur les besoins transfusionnels n'a pas été mis en évidence.

- *Recommandations*

La perfusion d'une dose unique d'acide tranéxamique peut être proposée pour les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (Grade C).

## 7.7 Question 24 : Quel est le bénéfice thérapeutique de l'analgésie péri-opératoire en fonction de ses modalités dans la chirurgie d'un cancer de l'ovaire ?

### 7.7.1 Synthèse des données de la littérature

L'analyse bibliographique concernant l'anesthésie pour la chirurgie du cancer de l'ovaire retrouve 5 études concernant l'analgésie péridurale. Quatre d'entre elles ont comparé l'analgésie péridurale par pompes autocontrôlées (PCEA) à l'analgésie opioïde par pompes autocontrôlées (PCA). Parmi celles-ci, l'étude de Ferguson et coll. [FERGUSON2009] était la seule contrôlée, randomisée, bien que sans aveugle possible, avec un effectif de 67 patientes dans le groupe PCEA et 68 dans le groupe PCA. Il était observé une diminution significative des niveaux de douleur (évaluée par échelle visuelle analogique (EVA)) au repos, à J1 post opératoire (3,25 et 4,31 pour les groupes PCEA et PCA respectivement ($p = 0,01$)), et à la toux, au cours des trois premiers jours postopératoires (5,5, 5,0 et 4,7 pour le bras PCEA à J1, J2 et J3, contre 6,7, 6,5 et 5,7 pour le groupe PCA ($p < 0,05$)). Par ailleurs, une meilleure satisfaction des patientes était observée, sans modification des taux d'effets secondaires sauf pour le prurit et les rétentions d'urine (NP2).

Sur des séries rétrospectives, Courtney-Brooks et coll. [COURTNEY-BROOKS2015] et Oh et coll. [OH2016] trouvaient des résultats semblables. En utilisant une analgésie péridurale à débit continu, Courtney-Brooks et coll. [COURTNEY-BROOKS2015] mettaient en évidence une diminution des EVA à J0, J1 et J2 (respectivement 3,8 *vs* 5,3, $p < 0,01$), (2,6 *vs* 4,0, $p < 0,01$) et (2,5 *vs* 3,5, $p < 0,01$) (NP4). Avec la PCEA, Oh et coll. [OH2016] trouvaient des scores EVA inférieurs dans le groupe PCEA à ceux du groupe PCA à J0 (2,47 ± 1,75 *vs* 4,39 ± 1,17, $p < 0,001$), J1 (2,65 ± 1,02 *vs* 3,32 ± 1,09, $p < 0,001$), et J3 (2,17 ± 1,13 *vs* 2,79 ± 1,08, $p = 0,011$) (NP4).

Une étude randomisée contrôlée, en double aveugle, réalisée par Inoue et coll. [INOUE2005], mettait en évidence que l'usage de bupivacaïne dans la PCEA faisait mieux que la PCEA avec buprénorphine et dropéridol seuls, dans le contexte de chirurgie oncologique gynécologique majeure (NP2). Seule une étude de cohorte [CHEN2009], ne trouvait pas de bénéfice analgésique à l'usage de péridurale, contre la PCA, dans ce contexte.

Trois séries rétrospectives [LIN2011, CAPMAS2012, LACASSIE2013] mettaient en évidence des résultats discordants concernant la survie et la survie sans récidive de cancer à 3 et 5 ans chez les patientes ayant bénéficié d'une péridurale en périopératoire. Ces études s'inscrivaient dans un contexte d'essais rétrospectifs menés sur le même sujet dans le cadre de pathologie cancéreuses différentes (sein, digestive, urologique) avec des résultats dans l'ensemble négatifs. Pour Lin et coll. [LIN2011], il existait une relation entre usage de péridurale et survie à 5 ans avec un OR de 1,214 ($p = 0,0043$) (NP4). Pour Capmas et coll. [CAPMAS2012] et Lacassie et coll. [LACASSIE2013], aucune différence significative n'était mise en évidence sur la survie sans récidive à 5 ans (NP4) et la survie totale (NP4).

Concernant l'usage des morphiniques pour l'analgésie postopératoire de chirurgie majeure oncologique gynécologique, deux études randomisées contrôlées ont été retrouvées dans la bibliographie. Pour Bell et coll. [BELL2007], au cours d'une étude sans aveugle, il n'existait pas de différence significative entre l'administration de morphine en PCA, en voie intraveineuse continue ou

en sous-cutanée, concernant l'analgésie postopératoire ou la satisfaction des patientes (NP2). Dans l'étude de Chen et coll. [CHEN2011], une détérioration de l'analgésie était induite par l'ajout d'un débit continu à la PCA morphine, et une majoration du taux d'effets secondaires était observée (NP2). Cette étude s'inscrivait dans un contexte général d'autres études effectuées en postopératoire qui allaient dans le même sens. Une étude randomisée contrôlée en aveugle [YAMASHITA2016] mettait en évidence l'amélioration de l'analgésie postopératoire et la diminution des besoins en morphine lors de l'administration de dose réduite de rémifentanyl en peropératoire (NP2).

La kétamine est administrée en périopératoire dans de très nombreuses études pour réduire l'intensité de la douleur postopératoire et diminuer la consommation d'opiacés, avec des résultats plutôt positifs. L'étude d'Aubrun et coll. [AUBRUN2008], randomisée, contrôlée en double aveugle, concernant l'usage peropératoire de kétamine ne mettait pas en évidence de modification statistiquement significative de l'analgésie postopératoire (intensité de la douleur et consommation d'opiacés) (NP2). L'étude de Modesitt et coll. [MODESITT2016], avant-après l'implémentation de procédures de réhabilitation accélérée après chirurgie, comprenant l'usage de lidocaïne et de kétamine par voie intraveineuse à la seringue électrique (IVSE) en peropératoire, montrait une diminution de l'intensité de la douleur (EVA) postopératoire (3,7 contre 5,0, $p < 0,01$) à J0, mais pas lors des jours suivants (NP4). L'usage de gabapentine ou de prégabaline en péri-opératoire a été évalué pour les hystérectomies [ALAYED2014] [WANG2017]. Leur usage dans le cadre du cancer de l'ovaire n'a pas été évalué.

### 7.7.2 Conclusions de la littérature

Les patientes avec analgésie péridurale présentent des niveaux de douleurs post opératoires inférieures, au repos et à la toux, à celles recevant une analgésie intraveineuse opioïde (NP2). Par contre, aucune relation ne peut être établie entre l'usage de la péridurale et le pronostic ou la survie postopératoire à moyen terme.

En absence de péridurale, l'analgésie par morphine en pompe autocontrôlée par la patiente est possible. Cette analgésie est optimale sous forme de bolus sans débit continu (NP2).

### 7.7.3 Recommandations

L'analgésie péridurale est recommandée pour la prise en charge des patientes bénéficiant de chirurgie de cytoréduction pour cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif par laparotomie. (Grade B). En absence d'analgésie péridurale, l'administration auto-contrôlée de morphine est recommandée, sans association avec un débit continu (Grade B).

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'administration intraveineuse de lidocaïne ou de kétamine durant la chirurgie ou de la prescription de gabapentine ou de prégabaline en péri-opératoire.

En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée sur les associations d'analgésiques pour la chirurgie du cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif.

## 7.8 Question 25 : Quel est le bénéfice thérapeutique de la réalimentation et mobilisation précoce après chirurgie d'un cancer de l'ovaire (Réhabilitation Améliorée après chirurgie) ?

### 7.8.1 Synthèse des données de la littérature

L'analyse de la bibliographie permet de mettre en évidence 5 études et 2 méta-analyses concernant la réalimentation précoce après chirurgie majeure gynécologique. Il existe aussi une méta-analyse sur le sujet en chirurgie onco-gynécologique majeure avec résection digestive, mais celle-ci ne comprend qu'une seule étude, précédemment citée. L'étude de Feng et coll. [FENG2008], randomisée et contrôlée, sans aveugle, a montré qu'une reprise d'alimentation semi-liquide à H6 postopératoire (n = 30), comparée à l'administration de liquides clairs à H6 postopératoire (n = 30), n'était pas associée à l'accélération de la reprise de transit, mais s'accompagnait d'une diminution du délai moyen de reprise du régime alimentaire standard (65,74 h ± 12,79 *vs* 83,37 h ± 18,67, p < 0,001) et d'une majoration de la préalbuminémie à J7 (216,49 mg/L ± 55,70 *vs* 159,69 mg/L ± 62,58, p = 0,001) (NP2).

Dans l'étude de Minig et coll. [MINIG2009], citée dans la méta-analyse de Billson et coll. [BILLSON2013], concernant des interventions de débulking avec résections digestives associées à des résections péritonéales diaphragmatiques (dans 26 à 39 % des cas) ou d'autres gestes intra-abdominaux, une reprise d'alimentation précoce, dans les 24 premières heures (n = 20), était comparée à une reprise traditionnelle (n = 20), qui avait lieu à plus de 72 h de l'intervention. Une diminution de la durée de séjour hospitalier était observée (9,1 j ± 4,5 *vs* 6,9 j ± 2,6, p = 0,022 ; pour une différence moyenne ajustée en analyse multivariée de -1,7 j), sans différence dans la survenue de complications (NP2).

La seconde étude de Minig et coll. [MINIG2009A] présentait, pour le même type de chirurgie (mais avec 6 % à 9 % seulement de résections péritonéales diaphragmatiques) et des effectifs plus importants (71 avec réalimentation précoce, 72 avec réalimentation traditionnelle), les mêmes conclusions concernant la réduction de durée de séjour hospitalier (soit en moyenne 4,7 j ± 1,9 *vs* 5,8 j ± 2,3, p = 0,006, avec différence ajustée en analyse multivariée de -0,72 j). Il était également observé une réduction du taux de complications globales, de 17 % dans le groupe précoce contre 39 % dans le groupe traditionnel, p = 0,003 (NP2).

L'étude de Chapman et coll. [CHAPMAN2016] présentait l'analyse rétrospective de l'implémentation de procédures de réhabilitation précoce postopératoire, comprenant la réalimentation et la mobilisation précoce (n = 55), contre des cas historiques appariés en 2/1 (n = 110), pour de la chirurgie onco-gynécologique mini-invasive. Des diminutions des durées de séjour postopératoire, des niveaux de douleurs postopératoires et des besoins en opioïdes étaient mises en évidence dans le groupe réhabilitation (NP4).

La méta-analyse d'Obermair et coll. [OBERMAIR2017] identifiait 7 études présentant des interventions nutritionnelles pour des patientes prises en charge pour cancers gynécologiques, dont 5 d'entre elles chez des patientes opérées. Ces protocoles nutritionnels étaient statistiquement associés à une réduction de temps de séjour hospitalier (NP2).

La méta-analyse de Charoenkwan et coll. [CHAROENKWAN2014] identifiait 5 études concernant la réalimentation précoce après chirurgies gynécologiques majeures (avec résections intestinales pour trois d'entre elles) et observait une association entre réalimentation précoce et diminution de la durée de séjour hospitalier, du taux de complications infectieuses, et accélération de la reprise du transit intestinal (NP2).

Les études de Modesitt et coll. [MODESITT2016] et Myriokefalitaki et coll. [MYRIOKEFALITAKI2016], présentaient une analyse avant-après l'implémentation de procédures de réhabilitation accélérée postopératoire de chirurgie gynécologique majeure. Ces procédures comprenaient l'absence de préparation intestinale, une durée de jeûne réduite, l'absence de sondes naso-gastriques, la diminution de la taille des incisions et du recours au drainage, le monitorage du remplissage vasculaire peropératoire, la reprise précoce de l'alimentation et la mobilisation précoce. L'étude de Modesitt et coll. [MODESITT2016] observait, pour un groupe réhabilitation de 136 patientes, et un groupe contrôle historique de 211 patientes, une réduction significative des durées de séjours, sans modification du taux de complications. Ces résultats étaient retrouvés dans les sous-groupes chirurgie oncologique (n = 46 et 96, respectivement) (NP4). L'étude de Myriokefalitaki et coll. [MYRIOKEFALITAKI2016] s'intéressait à la chirurgie oncologique pour 99 patientes avant et 99 patientes après la mise en place du programme de réhabilitation précoce et retrouvait aussi une réduction de durée de séjour postopératoire sans modification du taux de réadmissions ou de complications (NP4). Une étude randomisée de faible effectif [TSAHALINA2006] mettait en évidence une réduction du temps de reprise de transit postopératoire dans ce contexte (NP2). L'usage de gommes à mâcher accélèrait la reprise de transit et réduisait la durée de séjour hospitalière [ERTAS2013] (NP2).

### 7.8.2 Conclusions de la littérature

Dans la chirurgie des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif, la reprise précoce de l'alimentation réduit le délai de reprise du transit et la durée de séjour hospitalier. Elle augmente la satisfaction des patientes. La reprise précoce de l'alimentation ne majore pas le taux de complications postopératoires, y compris en cas de résection digestive (NP2). La mobilisation précoce, permet une diminution des durées de séjours (NP4).

### 7.8.3 Recommandations

La reprise de l'alimentation précoce est recommandée, y compris en cas de résection digestive après chirurgie pour cancer de l'ovaire de la trompe ou du péritoine primitif (Grade B).

La mise en place de protocoles de réhabilitation améliorée après chirurgie, incluant la mobilisation précoce, est recommandée après chirurgie pour cancer de l'ovaire de la trompe ou du péritoine primitif (Grade C).

## 7.9 Références bibliographiques

[ALAYED2014] Alayed N, Alghanaim N, Tan X, Tulandi T. Preemptive Use of Gabapentin in Abdominal Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2014;123(6):1221‑9.

[ALETTI2011] Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, Chi DS, Bristow RE, Cliby WA. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. Gynecol Oncol. 2011;120(1):23-8.

[ALI2015] Ali JM, Rajaratnam SG, Upponi S, Hall NR, Fearnhead NS. Colonic transit in the empty colon after defunctioning ileostomy: do we really know what happens? Tech Coloproctol. 2015;19(3):165-72.

[AUBRUN2008] Aubrun F, Gaillat C, Rosenthal D, Dupuis M, Mottet P, Marchetti F, et al. Effect of a low-dose ketamine regimen on pain, mood, cognitive function and memory after major gynaecological surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2008;25(2):97‑105.

[AYHAN2017] Ayhan A, Günakan E, Alyazıcı İ, Haberal N, Altundağ Ö, Dursun P. The preoperative albumin level is an independent prognostic factor for optimally debulked epithelial ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet. Nov;296(5):989-995.

[BELL2007] Bell JG, Shaffer LET, Schrickel-Feller T. Randomized trial comparing 3 methods of postoperative analgesia in gynecology patients: patient-controlled intravenous, scheduled intravenous, and scheduled subcutaneous. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(5):472.e1-472.e7.

[BILLSON2013] Billson HA, Holland C, Curwell J, Davey VL, Kinsey L, Lawton LJ, et al. Perioperative nutrition interventions for women with ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD009884.

[BRETAGNOL2010] Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, Portier G, Benoist S, Chipponi J, Vicaut E; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. Ann Surg. 2010;252(5):863-8.

[CAPMAS2012] Capmas P, Billard V, Gouy S, Lhomme C, Pautier P, Morice P, et al. Impact of epidural analgesia on survival in patients undergoing complete cytoreductive surgery for ovarian cancer. Anticancer Res. 2012;32(4):1537–1542.

[CHAMBRIER2011] Chambrier C, Sztark F; groupe de travail de la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) et de la Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar). French clinical guidelines on perioperative nutrition.Update of the 1994 consensus conference on "Perioperative artificial nutrition after elective surgery in adults". Ann Fr Anesth Reanim. 2011;30(4):381-9.

[CHAPMAN2016] Chapman JS, Roddy E, Ueda S, Brooks R, Chen L, Chen L. Enhanced Recovery Pathways for Improving Outcomes After Minimally Invasive Gynecologic Oncology Surgery: Obstet Gynecol. 2016;128(1):138‑44.

[CHAROENKWAN2014] Charoenkwan K, Matovinovic E. Early versus delayed oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecologic surgery. I Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD004508.

[CHATTOPADHYAY2013] Chattopadhyay S, Mittal S, Christian S, Terblanche AL, Patel A, Biliatis I, et al. The Role of Intraoperative Fluid Optimization Using the Esophageal Doppler in Advanced Gynecological Cancer: Early Postoperative Recovery and Fitness for Discharge. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(1):199‑207.

[CHEN2009] Chen L, Weinberg VK, Chen C, Powell CB, Chen L, Chan JK, et al. Perioperative outcomes comparing patient controlled epidural versus intravenous analgesia in gynecologic oncology surgery. Gynecol Oncol. 2009;115(3):357‑61.

[CHEN2011] Chen W-H, Liu K, Tan P-H, Chia Y-Y. Effects of postoperative background PCA morphine infusion on pain management and related side effects in patients undergoing abdominal hysterectomy. J Clin Anesth. 2011;23(2):124‑9.

[CHEN2015] Chen Y, Zhang L, Liu WX, Liu XY. Prognostic significance of preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis in chinese women with epithelial ovarian cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(3):933-9.

[CHEN2016] Chen M, Song X, Chen LZ, Lin ZD, Zhang XL. Comparing Mechanical Bowel Preparation With Both Oral and Systemic Antibiotics Versus Mechanical Bowel Preparation and Systemic Antibiotics Alone for the Prevention of Surgical Site Infection After Elective Colorectal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. Dis Colon Rectum. 2016;59(1):70-78.

[COURTNEY-BROOKS2015] Courtney-Brooks M, Tanner Kurtz KC, Pelkofski EB, Nakayama J, Duska LR. Continuous epidural infusion anesthesia and analgesia in gynecologic oncology patients: Less pain, more gain? Gynecol Oncol. 2015;136(1):77‑81.

[DAHABREH2015] Dahabreh IJ, Steele DW, Shah N, Trikalinos TA. Oral Mechanical Bowel Preparation for Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. Dis Colon Rectum. 2015;58(7):698-707.

[ERTAS2013] Ertas IE, Gungorduk K, Ozdemir A, Solmaz U, Dogan A, Yildirim Y. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: A randomized controlled trial. Gynecol Oncol. 2013;131(1):118‑22.

[FENG2008] Feng S, Chen L, Wang G, Chen A, Qiu Y. Early oral intake after intra-abdominal gynecological oncology surgery. Cancer Nurs. 2008;31(3):209-213.

[FERGUSON2009] Ferguson SE, Malhotra T, Seshan VE, Levine DA, Sonoda Y, Chi DS, et al. À prospective randomized trial comparing patient-controlled epidural analgesia to patient-controlled intravenous analgesia on postoperative pain control and recovery after major open gynecologic cancer surgery. Gynecol Oncol. 2009;114(1):111‑6.

[GADDUCCI2010] Gadducci A, Cosio S, Spirito N, Genazzani AR. The perioperative management of patients with gynaecological cancer undergoing major surgery: A debated clinical challenge. Crit Rev Oncol Hematol. 2010;73(2):126-40.

[GARFINKLE2017] Garfinkle R, Abou-Khalil J, Morin N, Ghitulescu G, Vasilevsky CA, Gordon P, Demian M, Boutros M. Is There a Role for Oral Antibiotic Preparation Alone Before Colorectal Surgery? ACS-NSQIP Analysis by Coarsened Exact Matching. Dis Colon Rectum. 2017;60(7):729-737.

[GERESTEIN2009] Gerestein CG, Eijkemans MJ, de Jong D, van der Burg ME, Dykgraaf RH, Kooi GS, Baalbergen A, Burger CW, Ansink AC. The prediction of progression-free and overall survival in women with an advanced stage of epithelial ovarian carcinoma. BJOG. 2009;116(3):372-80.

[GUENAGA2011] Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(9):CD001544.

[HERTLEIN2014] Hertlein L, Kirschenhofer A, Fürst S, Beer D, Göß C, Lenhard M, Friese K, Burges A, Rittler P. Malnutrition and clinical outcome in gynecologic patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;174:137-40.

[HUANG2017] Huang S, Theophilus M, Cui J, Bell SW, Wale R, Chin M, Farmer C, Warrier SK. Colonic transit: what is the impact of a diverting loop ileostomy? ANZ J Surg. 2017;87(10):795-799.

[INOUE2005] Inoue S, Mitsuhata H, Kawakami T, Shimohata K, Hirabayashi Y, Seo N. Addition of 0.1 % bupivacaine to buprenorphine and droperidol in patient-controlled epidural analgesia improved postoperative pain scores on coughing after gynecological surgery. J Clin Anesth. 2005;17(3):167‑71.

[KIETPEERAKOOL2016] Kietpeerakool C, Supoken A, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss during cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016 23;(1):CD011732.

[LACASSIE2013] Lacassie HJ, Cartagena J, Brañes J, Assel M, Echevarría GC. The Relationship Between Neuraxial Anesthesia and Advanced Ovarian Cancer-Related Outcomes in the Chilean Population: Anesth Analg. 2013;117(3):653‑60.

[LAKY2007] Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among gynaecological cancer patients. Eur J Clin Nutr. 2007;61(5):642-6.

[LIN2011] Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. Br J Anaesth. 2011;106(6):814‑22.

[LIU2016] Liu WT, Hsiao CW, Jao SW, Yu MH, Wu GJ, Liu JY, Liu CC, Chan JH, Hu JM, Hu SI, Chang PK. Is preoperative bowel preparation necessary for gynecological oncology surgery? Taïwan J Obstet Gynecol. 2016;55(2):198-201.

[LUNDIN2014] Lundin ES, Johansson T, Zachrisson H, Leandersson U, Bäckman F, Falknäs L, Kjølhede P. Single-dose tranexamic acid in advanced ovarian cancer surgery reduces blood loss and transfusions: double-blind placebo-controlled randomized multicenter study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93(4):335-44.

[MINIG2009] Minig L, Biffi R, Zanagnolo V, Attanasio A, Beltrami C, Bocciolone L, et al. Early Oral Versus "Traditional" Postoperative Feeding in Gynecologic Oncology Patients Undergoing Intestinal Resection: a Randomized Controlled Trial. Ann Surg Oncol. 2009;16(6):1660‑8.

[MINIG2009A] Minig L, Biffi R, Zanagnolo V, Attanasio A, Beltrami C, Bocciolone L, et al. Reduction of Postoperative Complication Rate with the Use of Early Oral Feeding in Gynecologic Oncologic Patients Undergoing a Major Surgery: A Randomized Controlled Trial. Ann Surg Oncol. 2009;16(11):3101‑10.

[MODESITT2016] Modesitt SC, Sarosiek BM, Trowbridge ER, Redick DL, Shah PM, Thiele RH, et al. Enhanced Recovery Implementation in Major Gynecologic Surgeries: Effect of Care Standardization. Obstet Gynecol. 2016;128(3):457‑66.

[MYRIOKEFALITAKI2016] Myriokefalitaki E, Smith M, Ahmed AS. Implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynaecological oncology. Arch Gynecol Obstet. 2016;294(1):137‑43.

[OBERMAIR2000] Obermair A, Petru E, Windbichler G, Peters-Engl C, Graf AH, Stummvoll W, Kaider A, Kurschel S, Kölbl H, Sevelda P. Significance of pretreatment serum hemoglobin and survival in epithelial ovarian cancer. Oncol Rep. 2000;7(3):639-44.

[OBERMAIR2017] Obermair A, Simunovic M, Isenring L, Janda M. Nutrition interventions in patients with gynecological cancers requiring surgery. Gynecol Oncol. 2017;145(1):192‑9.

[OH2016] Oh TK, Lim MC, Lee Y, Yun JY, Yeon S, Park S-Y. Improved Postoperative Pain Control for Cytoreductive Surgery in Women With Ovarian Cancer Using Patient-Controlled Epidural Analgesia: Int J Gynecol Cancer. 2016;26(3):588‑93.

[PISARKA2018] Pisarska M, Gajewska N, Małczak P, Wysocki M, Witowski J, Torbicz G, Major P, Mizera M, Dembiński M, Migaczewski M, Budzyński A, Pędziwiatr M. Defunctioning ileostomy reduces leakage rate in rectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2018;9(29):20816-20825.

[TSAHALINA2006] Tsahalina E, Razvi K, Alkatib M, Shaw C, Chun LY, Barton DPJ. Early enteral feeding following major abdominal surgery for recurrent gynaecological cancer. J Obstet Gynaecol. 2006;26(5):457‑61.

[VALVERDE2015] Valverde A. Anastomoses digestives : principes et techniques (chirurgie ouverte et laparoscopie). EM Consulte. 2015 ;40-045-A.

[WANG2017] Wang Y, Xia M, Shan N, Yuan P, Wang D, Shao J, et al. Pregabalin can decrease acute pain and postoperative nausea and vomiting in hysterectomy: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(31):e7714.

[WELLS2011] Wells T, Plante M, McAlpine JN; Communities of Practice Groups on behalf of the Society of Gynecologic Oncologists of Canada. Preoperative bowel preparation in gynecologic oncology: a review of practice patterns and an impetus to change. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(6):1135-42.

[YAMASHITA2016] Yamashita S, Yokouchi T, Tanaka M. Effects of intraoperative high-dose vs low-dose remifentanil for postoperative epidural analgesia after gynecological abdominal surgery: a randomized clinical trial. J Clin Anesth. 2016;32:153‑8.

[YIM2016] Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, Nam EJ, Kim YT. Malnutrition Identified by the Nutritional Risk Index and Poor Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. Nutr Cancer. 2016;68(5):772-9.

# 8. CHAPITRE 6 : MODALITÉS DE LA CHIRURGIE DES CANCERS DE L'OVAIRE AU STADE AVANCÉ (STADES IIB A IV)

## 8.1 Questions traitées dans ce chapitre

Question 26 : Quel est le bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en termes de survie globale et sans récidive, de qualité de vie et de complications si la chirurgie est dite radicale ou supra-radicale ? Préciser l'intérêt de la chirurgie sus-mésocolique, de la chirurgie intra-thoracique, la place des différentes lymphadénectomies ? Définir si le bénéfice est équivalent quel que soit le type histologique

Question 27 : Quel est le bénéfice d'une chirurgie initiale, d'intervalle ou de clôture en termes de survie globale, sans récidive, de qualité de vie et de complications dans les cancers de stade avancé ? Définir si le bénéfice est équivalent quel que soit le type histologique

Question 28 : Quel est le bénéfice d'une voie d'abord par laparotomie *versus* mini-invasive en termes de survie sans récidive, globale, de qualité de vie et de complications pour les cancers de stade avancé en chirurgie initiale ou chirurgie d'intervalle ou de clôture ? Définir si le bénéfice est équivalent quel que soit le type histologique

Question 29 : Quels sont la nature et le bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en cas de résidu tumoral macroscopique en fin d'intervention non nul ?

Question 30 : Quelles sont les informations minimales qui doivent figurer dans un compte rendu opératoire d'une chirurgie pour cancer de l'ovaire ?

## 8.2 Sélection bibliographique

### 8.2.1 Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe. De plus, les références bibliographiques incluses dans les articles ont été utilisées pour certains items.

### 8.2.2 Critères de sélection des études

Population : femme adulte

Pathologie concernée : cancer épithélial de l'ovaire de stade IIB à IV de tous types

Intervention : chirurgie sus-mésocolique, chirurgie intra-thoracique, lymphadénectomie ; chirurgie initiale, d'intervalle ou de clôture ; voie d'abord par laparotomie, voie d'abord mini-invasive

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans récidive, qualité de vie, complications

### 8.2.3 Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 301 références issues de l'équation de recherche bibliographique du 17 octobre 2017, 156 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- Intervention : études centrées sur la chimiothérapie, ou sur les facteurs prédictifs de réussite de la chirurgie ou sur d'autres techniques (imagerie, radiothérapie,…) ;
- Type d'étude non retenue : revue de la littérature, recherche fondamentale ou étude trop ancienne ;
- Population non retenue : faible effectif (n < 100) ou personnes âgées ;
- Pathologie non retenue : études sur cancer de l'ovaire non épithélial ou sur autre cancer ;

Cent seize références ont par la suite été exclues à la lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 40 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature. Par ailleurs, 32 références complémentaires ont été intégrées. Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 73 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

## 8.3 Question 26 : Quel est le bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en termes de survie globale et sans récidive, de qualité de vie et de complications si la chirurgie est dite radicale ou supra-radicale ? Préciser l'intérêt de la chirurgie sus-mésocolique, de la chirurgie intra-thoracique, la place des différentes lymphadénectomies ? Définir si le bénéfice est équivalent quel que soit le type histologique

### 8.3.1 Question 26a: Quel est le bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en termes de survie globale et sans récidive, de qualité de vie et de complications si la chirurgie est dite radicale ou supra-radicale ?

- *Synthèse des données de la littérature*

**Le standard de la chirurgie complète**

La méta-analyse de Bristow et coll., publiée en 2002 a évalué l'impact de la cytoréduction maximale sur la survie des patientes atteintes d'un carcinome ovarien de stade avancé [BRISTOW2002]. Cette méta-analyse a inclus 53 études publiées entre 1989 et 1998 avec un total de 6 885 patientes. Les auteurs ont rapporté un impact statistiquement significatif de la cytoréduction maximale sur la survie médiane des patientes atteintes de carcinomes ovariens de stade avancé. En effet, une augmentation de 10 % de la proportion de patientes, pour lesquelles une cytoréduction maximale a été réalisée, était associée à une augmentation de la durée de survie médiane de 5,5 % ($p < 0,001$) (NP2). Les données de cette méta-analyse sont critiquables dans la mesure où les informations concernant la qualité de la chirurgie réalisée étaient médiocres. De plus, à l'époque, le standard chirurgical correspondait à une chirurgie optimale laissant des résidus inférieurs à 1 cm et non, comme actuellement, un résidu tumoral nul. Enfin, les chimiothérapies réalisées à l'époque ne correspondaient pas au standard actuel, notamment en raison de l'absence de chimiothérapie à base de taxane. Chang et coll. [CHANG2013] ont réalisé une deuxième méta-analyse à l'ère des taxanes. Cette méta-analyse a compilé 18 études publiées entre 1996 et 2011 avec plus de 13 000 patientes. Prenant le même type de calcul que la méta-analyse précédente, les auteurs ont montré que l'augmentation de 10 % de la proportion de patientes pour lesquelles une cytoréduction complète avait été réalisée, était associée à une augmentation de la durée de survie médiane de 2,3 mois. L'absence de résidu tumoral en fin d'intervention était un facteur pronostique indépendant de survie (NP1).

Ces données ont été confirmées par toutes les méta-analyses publiées depuis, en particulier celles de du Bois et de la Cochrane [ELATTAR2011, DUBOIS2009] (NP1). Du Bois et coll. ont repris les données chirurgicales, enregistrées dans le cadre des essais randomisés des groupes coopérateurs allemand (AGO) et français (GINECO) : AGO-OVAR 3, 5, et 7 [DUBOIS2009]. Ces essais ont été réalisés entre 1995 et 2002, avec le standard de chimiothérapie actuel (bithérapie par un sel de platine et un taxane) et ont inclus au total 3 126 patientes. Le temps médian à la récidive était corrélé à la présence ou non de résidu ainsi qu'à la taille du résidu : il était de 15,5, 10,1, et 7,8 mois après chirurgie complète (résidu microscopique), chirurgie « optimale » (résidu de 1-10 mm) et chirurgie « suboptimale » (résidu > 10 mm) respectivement. Cette différence était également observée en

termes de survie globale (NP1). En ce qui concerne les tumeurs mucineuses, les auteurs signalaient également qu'une chirurgie incomplète n'apportait aucun bénéfice en comparaison à une absence de chirurgie. Une chirurgie complète est donc également indispensable dans ce type histologique (NP1).

Dans la méta-analyse de la Cochrane publiée par Elattar et coll. en 2011, 11 études ont été compilées, incluant 4 735 patientes. Les auteurs signalaient dans le préambule de l'article l'absence d'essai randomisé ayant comparé une chirurgie complète à une chirurgie avec résidu [ELATTAR2011]. Les études sélectionnées correspondaient à des essais randomisés dont l'analyse concernant l'impact du résidu tumoral a été réalisée a posteriori. Les auteurs retrouvaient un bénéfice à la chirurgie complète considérant que dans la prise en charge primaire des cancers de l'ovaire, « tout doit être tenté afin d'obtenir une cyto-réduction complète » (NP2).

**Impact du résidu tumoral sur la survie**

Le principe d'une chirurgie d'exérèse complète représente un standard de traitement, tout résidu laissé en place, même millimétrique, impactant la survie des patientes [ELATTAR2011, DUBOIS2009] (NP2). Cette notion de l'impact sur la survie du résidu nul est constante dans tous les types tumoraux et également dans les tumeurs de bas grade [GRABOWSKI2016, DUBOIS2009] (NP2). Afin d'obtenir une chirurgie complète, des gestes chirurgicaux spécifiques peuvent être nécessaires avec des gestes majeurs aboutissant au concept de chirurgie supra-radicale : péritonectomie étendue, splénectomie, chirurgie de l'étage sus-mésocolique (NP2).

Wimberger et coll. [WIMBERGER2007] ont analysé secondairement l'essai randomisé OVAR-3 testant la combinaison de chimiothérapie adjuvante cisplatine *versus* carboplatine, ayant inclus 761 patientes atteintes de cancer de l'ovaire stades IIB-IVA opérées d'emblée avec un suivi moyen de 7,5 ans. Ils ont ainsi montré l'impact majeur sur la survie d'un résidu tumoral nul (NP2). Dans cette analyse, les patientes opérées dans des centres capables de réaliser la chirurgie radicale et supra-radicale avaient une meilleure survie (NP2). Enfin, ils soulignaient l'importance de l'état général des patientes pour la capacité de réaliser cette chirurgie et la survie (NP2).

De même, les résultats français en cancer de l'ovaire avancé ont été rapportés dans une étude rétrospective multicentrique [LUYCKX2012] incluant les données de 527 patientes atteintes de cancer de l'ovaire FIGO stade IIIC et IVA traitées entre 2003 et 2007. 36 % avaient eu une chirurgie de cytoréduction primaire, 51 % une chirurgie intervallaire et 13 % une chirurgie après 6 cycles de chimiothérapie ou plus. Une cytoréduction complète sans résidu macroscopique avait été réalisée chez 374 patientes (71 %), une maladie résiduelle < 1 cm chez 18 % et > 1 cm chez 11 %. Une chirurgie de cytoréduction complète sans maladie résiduelle évidente était significativement associée à une survie sans récidive (SSR) médiane améliorée (19,5 *vs* 14,7 mois) et une survie de globale (SG) améliorée (72,6 *vs* 36,9 mois) par rapport aux patientes ayant un résidu, quelle que soit la maladie résiduelle et en analyse univariée (NP4). Le bénéfice entre une chirurgie complète et une chirurgie laissant un résidu en place était observé aussi bien chez les patientes ayant eu une chirurgie dite standard (groupe A), qu'en cas de geste sus-mésocolique simple (groupe B1) ou qu'en cas de chirurgie supra-radicale (Groupe B2) (NP4). Pour arriver à ce résultat, l'effort chirurgical nécessaire nécessitait la réalisation d'une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie dans 90 % des cas, d'un curage aortique dans 75 % des cas, de stripping de la coupole

diaphragmatique droite dans 36 % des cas (*vs* 10 % pour la coupole gauche), de résection colique dans 38 % des cas, de résections multiples intestinales dans 12 % des cas, de splénectomie dans 9,5 % des cas et de résection hépatique et/ou cholécystectomie et/ou curage ganglionnaire cœliaque dans moins de 5 % des cas. Au final, 55 % de chirurgie standard (incluant la résection rectale et les curages ganglionnaires complets), 21 % avec chirurgie sus mésocolique (péritonéale ou splénique) et 23 % de chirurgie ultra-radicale avec résection digestive multiple et/ou résection splénique, gastrique partielle, cholécystectomie et/ou curage cœliaque et/ou péritonectomie totale avaient été réalisées.

De même, Zivanovic et coll. rapportaient, dans une série du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [ZIVANOVIC2010] de 526 cas de stade IIIC de l'ovaire avec chirurgie première, l'impact du résidu en fonction de la charge tumorale et de l'atteinte sus-mésocolique. Les survies médianes sans récidive avec une chirurgie sans résidu, ou résidu < 1 cm ou résidu > 1 cm étaient respectivement de 33, 22, et 14 mois en l'absence de maladie sus-mésocolique, 22, 21 et 11 mois en présence d'une maladie sus-mésocolique peu importante et 22, 19 et 13 mois en présence d'une maladie sus-mésocolique évoluée. La charge tumorale sus-mésocolique était donc de moins bon pronostic, cette différence de pronostic pouvant être en partie gommée par une chirurgie sus-mésocolique complète (NP4).

De nombreuses études mono ou multicentriques rétrospectives ont été publiées, confirmant la faisabilité des gestes nécessaires à la réalisation d'une cytoréduction complète avec une évaluation de leur morbimortalité respective : exentération pelvienne postérieure [TOZZI2017], curage cœliaque et hépatique [MARTINEZ2011], chirurgie de l'étage sus-mésocolique [CHANG2012], résections digestives [GRIMM2017, SALANI2007A], résection diaphragmatique [BOGANI2016, CHEREAU2011B, MUALLEM2016]. À noter qu'une augmentation importante du taux de complications était observée au-delà de deux résections digestives [SALANI2007A] (NP4). Cet objectif de cytoréduction complète s'accompagnait d'un taux de complications postopératoires (grade 3 à 5) de moins de 20 % [RAFII2012] (NP4).

**Score de complexité chirurgicale**

Aletti et coll. ont proposé de quantifier l'importance de cette chirurgie en élaborant un score de complexité chirurgicale en attribuant entre 1 et 2 points aux différents gestes nécessaires afin d'obtenir une cytoréduction complète [ALETTI2009]. En les additionnant, il est possible d'évaluer la complexité de la chirurgie : une faible complexité avec un score ≤ 3, une complexité intermédiaire avec un score de 4 à 7 et une complexité élevée avec un score ≥ 8. L'auto-évaluation de ce score de complexité participerait, selon les auteurs, à l'amélioration des pratiques professionnelles (NP4).

**Importance de l'organisation des soins**

Malgré les précédentes recommandations INCa [INCA2009] et la publication de la méta-analyse de Bristow et coll. il y a plus de 15 ans, moins de 50 % des cancers de l'ovaire en Europe sont traités selon les protocoles et/ou le minimum de la chirurgie nécessaire [VERLEYE2010]. La mise en route d'un programme d'amélioration de la qualité de la chirurgie des cancers de l'ovaire impacte la survie [ALETTI2009, HARTER2011] (NP4).

Dans une revue de littérature publiée en 2013, Querleu et coll. rapportaient les conditions minimales concernant l'équipe et l'institution afin de prendre en charge un cancer de l'ovaire avancé [BRISTOW2009, DUBOIS2009, QUERLEU2013] (NP3). Les chirurgiens qui pratiquaient une chirurgie complète dans plus de 50 % des cas atteints d'un cancer de l'ovaire au stade IIIC obtenaient un gain

de médiane de survie de 5,9 ans comparés à 2,5 ans pour les autres chirurgiens [BRISTOW2002] (NP2). Le volume de patientes traitées pour cancer de l'ovaire avancé réduisait de façon indépendante le risque de mortalité postopératoire de 69 % avec un seuil de 10 patientes par chirurgien et par an [PAULSEN2013] (NP4). Par ailleurs, un seuil de 20-24 patientes par an et par institution augmentait de 44 % le taux de résection complète, diminuait la durée d'hospitalisation, et les coûts et impactait le pronostic en analyse multivariée [BRISTOW2010] (HR = 1,38 ; IC 95 % = 1,2-1,7, $p < 0,001$) (NP3). La participation de l'institution à des essais cliniques du cancer de l'ovaire impactait la survie de façon indépendante [QUERLEU2013] et diminuait l'intervalle de temps entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie (24 jours *vs* 36) [DAHMKAHLER2016] (NP3).

L'effet volume d'activité du centre influait sur le taux de patientes en cytoréduction complète, mais également sur la réduction de la mortalité en cas de complications [QUERLEU2013] (NP3). Cette notion de « salvage to rescue » impose un volume d'activité minimum mais aussi une organisation au sein de la structure afin d'assurer la continuité des soins [ALETTI2009, BRISTOW2009, BRISTOW2010, DAHMKAHLER2016, DUBOIS2009, GREGGI2016, HARTER2011, MANGILI2013, MERCADO2010, PAULSEN2006A, PHIPPEN2013] (NP2). Dans une méta-analyse de la Cochrane, Woo et coll. ont démontré le bénéfice en termes de survie d'une prise en charge en centres spécialisés [WOO2012] (NP3).

Dans leur revue de littérature, Querleu et coll. concluaient que :

- pour la prise en charge des cancers de l'ovaire avancés, un minimum de 20 cas traités par institution (participant à des essais cliniques de l'ovaire) et par an et de 10 cas par chirurgien et par an étaient nécessaires [BRISTOW2009] (NP2), [PAULSEN2013] (NP4), [MARTH2009] (NP2), [DUBOIS2009] (NP2), [GOFF2007] (NP2), [BRISTOW2010] (NP2) ;
- au minimum 2 chirurgiens étaient nécessaires afin d'assurer la continuité des soins (NP2) ;
- ces chirurgiens devaient avoir une formation à la chirurgie radicale avec résection digestive incluant des compétences à l'étage sus mésocolique [DUBOIS2009] (NP2) ;
- le taux habituel de résection complète devait être supérieur au minimum à 50 % et idéalement supérieur à 70 % soit de première intention ou après chimiothérapie néoadjuvante dans les stades avancés [DUBOIS2009] (NP2).

**Minimisation du taux de complications et délai à l'introduction de la chimiothérapie**

La réduction du taux de complications postopératoires est un impératif afin de réduire le délai à l'introduction de la chimiothérapie. Le taux de complications (selon Clavien Dindo) grades III et IV est estimé à moins de 20 % dans les équipes françaises réalisant de la chirurgie de carcinose péritonéale ovarienne [RAFII2012, LUYCKX2012] (NP4).

Afin d'évaluer l'impact des complications postopératoires sur le délai à l'introduction de la chimiothérapie, Mahner et coll. ont analysé 3 326 patientes dans une méta-analyse reprenant 3 essais de phase III réalisés entre 1995 et 2002 par les groupe AGO-OVAR et GINECO [MAHNER2013]. Les patientes ayant eu une résection complète avaient une meilleure survie en cas d'introduction précoce de la chimiothérapie (NP2). En cas de résection incomplète, il n'y avait par contre aucun bénéfice tout comme dans l'ensemble de la cohorte, rendant l'interprétation des résultats plus nuancée.

À l'inverse, Paulsen et coll. n'ont pas retrouvé de différence de survie en fonction du délai d'introduction de la chimiothérapie sur une cohorte prospective de 371 patientes provenant du registre norvégien du cancer entre 2002 et 2003 [PAULSEN2006] (NP4).

Rosa et coll. ont analysé l'impact du délai d'introduction de la chimiothérapie adjuvante dans une étude rétrospective incluant 394 patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine de stade FIGO III. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence de survie en fonction du délai d'introduction de la chimiothérapie mais il est à noter que plus de 75 % des patientes avaient un résidu postopératoire [ROSA2006] (NP4).

Wright et coll. ont étudié la base de données SEER de l'assurance maladie américaine entre 1991 et 2005 et ont retrouvé 3 991 patientes de plus de 65 ans avec un cancer de l'ovaire de stade III et IV [WRIGHT2012]. Plus de 72 % des patientes avaient reçu une chimiothérapie dans les 6 semaines postopératoires et la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction ainsi que les complications postopératoires retardaient la réalisation de la chimiothérapie (à hauteur d'une fois toutes les 14 interventions extensives), sans que le projet de chimiothérapie soit abandonné. La survenue de deux complications postopératoires et le délai de début de chimiothérapie de plus de 12 semaines postopératoires étaient associés à une diminution de la survie de manière indépendante (NP3).

Hofstetter et coll. rapportaient l'impact du délai de la mise en route de la chimiothérapie pour 275 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade III-IV et participant à une étude multicentrique dont l'objectif premier était l'étude de nouveaux facteurs de détection précoce de la maladie. Un délai de 28 jours après la chirurgie première impactait la survie globale des patientes mais aussi celle des patientes platine-sensibles et celle des patientes avec un résidu postopératoire (NP3).

Malgré des résultats disparates concernant l'impact du délai à l'introduction de la chimiothérapie, dont de nombreuses publications avec un faible niveau de preuve, il semble important de débuter la chimiothérapie dans les 6 semaines postopératoires en cas de chirurgie complète [HOFSTETTER2013, MAHNER2013] (NP4).

- *Conclusions de la littérature*

L'analyse de la littérature est concordante sur le fait que l'absence de résidu tumoral (chirurgie complète) dans la chirurgie des cancers de stade avancé de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif représente le facteur pronostic essentiel, quel que soit le type histologique (séreux ou autre, haut ou bas grade) (NP2).

L'analyse de la littérature est concordante sur l'impact de la concentration des cas de cancers de l'ovaire en termes d'augmentation du taux de chirurgie complète et de réduction de la mortalité postopératoire (NP2).

Le traitement dans un centre spécialisé comportant au minimum 2 chirurgiens afin d'assurer la continuité des soins et réalisant plus de 20 cas par an (NP3) avec un taux de résection complète supérieur à 50 % augmente la survie sans récidive et globale (NP4).

Une chimiothérapie adjuvante commencée au-delà de 6 semaines postopératoires impacte négativement la survie sans récidive et globale (NP3).

- *Recommandations*

Une chirurgie complète (i.e. sans résidu tumoral macroscopique) est recommandée pour les cancers de stade avancé de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (Grade B).

Il est recommandé que la chirurgie d'un cancer de l'ovaire soit réalisée dans un centre réalisant au moins 20 cancers de stade avancés par an (Grade C).

Un délai inférieur à 6 semaines entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie adjuvante est recommandé pour les cancers de stade avancé de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (Grade C).

### 8.3.2 Question 26b: Préciser l'intérêt de la chirurgie intra-thoracique et de la chirurgie dans les stades IV

- *Synthèse des données de la littérature*

Winter et coll. ont réanalysé 4 études randomisées du GOG testant différentes combinaisons de chimiothérapies. Dans cette analyse, les auteurs ont inclus 360 patientes atteintes de cancer de l'ovaire épithélial de stade IV traitées par chirurgie initiale suivie de 6 cycles de chimiothérapie par cisplatine et paclitaxel. Le taux de métastases à distance était de 12,5 %, de métastases hépatiques de 17,8 % et d'épanchement pleural de 47,8 %. Seules 8,1 % des patientes avaient une résection complète, 21,7 % un résidu < 1 cm et quasiment un quart (24,7 %) un reliquat de 5 cm ou plus. Le type histologique, l'épanchement pleural, les métastases intra-hépatiques et le résidu tumoral étaient associés à une diminution de la survie. Les patientes sans résidu avec une chirurgie incluant la résection des lésions hépatiques ou thoraciques avaient la meilleure survie alors qu'à partir de 5 cm de résidu, la survie était significativement diminuée par rapport aux résidus compris entre 0,1 et 5 cm. Cette étude suggèrait de réaliser une chirurgie ultraradicale de cytoréduction uniquement en cas de possibilité de résection complète péritonéale abdominale [WINTER2008] (NP3).

Ataseven et coll. rapportaient une étude de cohorte sur les cancers de l'ovaire au stade IV (n = 326) (épanchement pleural ou métastase pulmonaire (41,1 %), métastases de la paroi abdominale (40,8 %), ganglionnaires extrarégionales (19,3 %), hépatiques (13,8 %), spléniques (6,7 %)). 286 patientes ont eu une chirurgie de debulking première dont 54,9 % de résection complète macroscopique (CC0) et 40 ont eu une chimiothérapie seule sans chirurgie cytoréductive, la plupart du temps pour maladie non-résécable et comorbidités. Les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante ont été exclues. Le facteur limitant principal pour la résection complète était le plus souvent une atteinte étendue de l'intestin grêle (73,6 %). La morbidité grade 3-5 (Clavien-Dindo) était similaire, quel que soit le score de résection (25,5 %-29,3 %), mais la mortalité était pratiquement doublée dans le sous-groupe avec résidu > 10 mm par rapport aux sous-groupes avec résidu < 10 mm. Les médianes de survie calculées à partir du moment du diagnostic étaient de 50 mois (pas de résidu macroscopique), 25 mois (résidu entre 1 et 10 mm), 16 mois (résidu > 10 mm) et 19 mois pour la cohorte de patientes sans chirurgie cytoréductive. Les facteurs pronostiques sur la survie en multivarié étaient le résidu (< 10 mm), l'ascite (> 500 ml), un score OMS altéré, un stade avancé et l'âge > 65 ans. Il n'y avait pas de bénéfice de survie entre les patientes au stade IV opérées avec un résidu > 10 mm et celles non opérées, confirmant l'importance de la chirurgie complète [ATASEVEN2016] (NP4).

Horowitz et coll. ont repris les données des patientes du GOG 182, soit 4 312 patientes avec un cancer de l'ovaire épithelial avancé ou du péritoine qui ont été opérées en premier puis ont été randomisées entre 5 protocoles de chimiothérapie à base de platine [HOROWITZ2015]. Cette étude ne retenait que les patientes avec résection complète (32,4 %) ou avec résidu < 1 cm (67,6 %) soit 2 655 patientes (89 % de stade III, 11 % de stade IV). Les patientes ont été stratifiées selon l'importance de la maladie intrapéritonéale c'est-à-dire la charge tumorale : basse avec atteinte pelvienne et rétropéritonéale, moyenne avec atteinte abdominale épargnant la partie haute de l'abdomen et haute avec atteinte de l'abdomen supérieur comme le diaphragme, la rate, le foie, ou le pancréas. Les auteurs utilisaient également un score de complexité chirurgicale bas, moyen et haut

(hystérectomie + annexectomie bilatérale, curage pelvien et lombo-aortique étant considérés comme des gestes de complexité moyenne). Les survies sans récidive (SSR) et globale (SG) des patientes avec résection complète et charge tumorale élevée, moyenne et basse étaient respectivement de 15,1 *vs* 23,4 *vs* 33,9 mois pour la SSR et de 86,3 *vs* 70,8 *vs* 40,2 mois pour la SG. Même en cas de résection complète, la survie restait basse lorsque la charge tumorale était importante. Pour éliminer un biais de centre, parmi les patientes de centre avec un taux de résection complète > 40 %, la charge tumorale restait un facteur indépendant mais pas la complexité chirurgicale. En analyse multivariée, les facteurs indépendants restaient la charge tumorale et le résidu.

Ces résultats étaient également retrouvés par Gamsili et coll. [GASIMLI2015] dans une étude rétrospective de 80 patientes consécutives avec cancer de l'ovaire opéré d'emblée entre 2007 et 2012. Le score de carcinose péritonéale (PCI) était un facteur indépendant significatif en analyse multivariée de la survie sans récidive (PCI < ou > 13) (HR = 2,43 ; IC 95 % = 1,30-4,54 ; p = 0,005) mais non significatif pour la survie globale (PCI < ou > 18) (HR = 2,21 ; IC 95 % = 0,73-6,74 ; p = 0,162), probablement en raison d'un petit effectif et d'un suivi de 29,1 mois seulement (NP4).

Soleymanimajd et coll. rapportaient une étude rétrospective monocentrique sur les patientes avec cancer de l'ovaire au stade IIIC-IVA avec péritonectomie de debulking. S'il n'y avait pas de plan de clivage, une résection transfixiante était réalisée avec pleurectomie (sans drainage thoracique postopératoire permanent). Les 2 types de techniques chirurgicales (péritonectomie (n = 64) *vs* résection transpariétale (n = 36)) ont été comparées pour 2 types de chirurgies (première (n = 43) et intervallaire (n = 57)). La résection transfixiante était plus fréquente, à la limite du significatif, dans le groupe de chirurgie intervallaire et chez les patientes au stade IV. La morbidité peropératoire était plus importante dans le groupe de résection transfixiante (deux cas d'hémorragie et solution de continuité diaphragmatique) *versus* un cas d'hypotension réversible dans le groupe de péritonectomie. Les morbidité et mortalité postopératoires étaient similaires dans les deux groupes ainsi que la survie à 35 mois. Il y avait un biais puisqu'il y avait plus de stades IV dans le groupe résection transfixiante et ce geste technique était plus souvent fait dans les chirurgies intervallaires, donc sur des maladies probablement plus résistantes. Malgré tout, le manque de gain net sur la survie, avec une morbidité peropératoire non négligeable n'incitait pas à réaliser une résection transfixiante diaphragmatique plutôt qu'une péritonectomie [SOLEYMANIMAJD2016] (NP4).

Enfin, concernant le timing de cette chirurgie, la méta-analyse de Makar et coll. compilant les 5 essais de phase III randomisés comparant chirurgie première et chimiothérapie néoadjuvante, 3 revues Cochrane et 4 méta-analyses [MAKAR2016], a apporté des informations robustes sur cette question. Pour les auteurs, le stade IV n'est pas une contre-indication à la chirurgie première si le résidu postopératoire peut être nul. La chimiothérapie néoadjuvante puis la chirurgie d'intervalle sont préférables en cas de lésions intrahépatiques multiples, ou métastases pulmonaires ou ascite importante avec miliaire [MAKAR2016] (NP1).

- *Conclusions de la littérature*

La chirurgie des stades IV est possible et apporte un bénéfice en cas de chirurgie complète péritonéale abdominale (NP3).

Lors d'une chirurgie de la coupole diaphragmatique, les résections transfixiantes du diaphragme augmentent la morbidité postopératoire (NP4).

La chimiothérapie néoadjuvante puis la chirurgie d'intervalle est préférable en cas de lésions intrahépatiques multiples, ou métastases pulmonaires ou ascite importante avec miliaire (NP1).

- *Recommandations*

La chirurgie est recommandée pour les cancers avancés de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif de stade IV, lorsqu'une résection complète péritonéale abdominale est possible (Grade C).

Une chimiothérapie néoadjuvante avant chirurgie d'intervalle est recommandée en cas de lésions intrahépatiques multiples ou métastases pulmonaires ou ascite importante avec miliaire (Grade B).

### 8.3.3 Question 26c : Préciser la place des différentes lymphadénectomies (pelviennes, lombo-aortiques, du pédicule hépatique)

❖ *Préambule*

Il est important de noter qu'au moment de l'écriture de ces recommandations, les résultats de l'essai LION n'étaient pas publiés.

De plus 2 essais ont été exclus de l'analyse :

- Dell' Anna et coll. ont évalué l'impact du curage systématique dans les chirurgies de second look en 2012. Cet essai qui ne montrait aucune différence de survie entre les deux groupes a été exclu car la chirurgie de second look n'est plus d'actualité.
- L'essai de Maggioni et al. en 2006 est déjà inclus dans les méta-analyses de Kim et coll. et Zhou et coll. mais ne concernait que les stades précoces.

Les études rétrospectives non comparatives d'Aletti en 2006, de Bachmann en 2012, d'Eoh en 2017, d'Iwase en 2015, de Sakai en 2012 et de Schwartz en 2015 n'ont pas été individuellement analysées car de niveau de preuve inférieur aux méta-analyses et essais randomisés. De plus, elles ont été incluses dans les méta-analyses.

Certaines études rétrospectives non comparatives concernant des curages du mésentère [BAIOCCHI2011, GALLOTTA2014, GOUY2012, SALANI2007] et cœliaque [MARTINEZ2011, MARTINEZ2014] ont été analysée compte tenu de leur spécificité.

❖ *Synthèse des données de la littérature*

**Méta-analyses**

La méta-analyse de Zhou et coll. publiée en 2016 est la plus récente sur le sujet [ZHOU2016] (NP2) et a inclus 14 études dont 3 essais randomisés ainsi que 11 études rétrospectives pour un total de 10 309 patientes. À noter que par rapport à la méta-analyse de Kim et coll. décrite ci-dessous, l'article de Chan et coll. de 2007 sur les stades avancés (incluant 13 918 patientes) n'a pas été retenu expliquant l'absence de plus de 10 000 patientes dans cette méta-analyse pourtant plus récente. La survie à 5 ans était supérieure dans le groupe lymphadénectomie (OR = 1,47 ; IC 95 % = 1,22-1,76 ; p < 0,001), y compris dans le sous-groupe des 3 essais randomisés (OR = 1,22 ; IC 95 % = 1,01-1,47 ; p = 0,036) (NP1). Les auteurs ont également retrouvé une diminution des récidives dans le groupe lymphadénectomie (OR = 0,51 ; IC 95 % = 0,30-0,85 ; p = 0,011) y compris dans le sous-groupe des 3 essais randomisés (OR = 0,71 ; IC 95 % = 0,51-0,98 ; p = 0,037) (NP1). En revanche, il n'était pas retrouvé de supériorité en termes de SSR lors de la réalisation de curages systématiques (OR = 1,56 ; IC 95 % = 0,83-2,91 ; p = 0,164). Dans le sous-groupe des stades avancés, la lymphadénectomie était associée à une meilleure survie à 5 ans (OR = 1,31 ; IC 95 % = 1,10-1,55, p = 0,002) et une meilleure survie sans récidive (OR = 1,75 ; IC 95 % = 1,16-2,65 ; p = 0,008) (NP2).

La méta-analyse de Kim et coll. [KIM2010], réalisée en 2010, incluait 9 études dont 2 essais randomisés ainsi que 11 études rétrospectives (dont les 2 études de Chan et coll. de 2007) pour un total de 21 919 patientes. Six de ces études portaient sur les stades avancés FIGO III-IV. La survie globale était significativement augmentée en cas de curage systématique, quel que soit le stade (HR = 0,72 ; IC 95 % = 0,68-0,76). Mais les résultats étaient discordants entre les 2 essais randomisés,

ne montrant pas d'allongement de la survie, comparés aux 7 études observationnelles qui montraient une différence significative de survie en faveur des curages systématiques (HR = 0,71 ; IC 95 % = 0,67-0,75). En cas de résection complète, la survie était également significativement augmentée en cas de curage systématique (HR = 0,83 ; IC 95 % = 0,69-0,99). L'analyse de l'hétérogénéité des études ne montrait pas de biais de publication ($I^2$ = 0 %-43 %). Néanmoins, une interprétation prudente des résultats doit être faite en raison du peu d'essais randomisés inclus qui sont en défaveur des curages systématiques.

Enfin la méta-analyse de Gao et coll. [GAO2015] a inclus 14 études jusqu'en 2014 avec 3 488 patientes. Elle comprenait moins de patientes que les 2 méta-analyses précédentes (non prise en compte des études de Chan et coll. de 2007) mais prenait en compte l'essai randomisé de Dell'Anna et coll. de 2012 sur la chirurgie de second look et qui incluait environ 65 % de stades avancés. Les résultats étaient encore une fois en faveur de la réalisation de curages systématiques pour la survie à 5 ans (RR = 1,08 ; p = 0,001), y compris dans les stades avancés (RR = 1,06 ; p = 0,064). Par contre, il n'y avait pas de différence de survie globale entre les 2 groupes dans les 3 essais randomisés (mais un des 3 concernait la chirurgie de second look et était négatif). Enfin, les auteurs ne montraient pas de différence de survie dans les 2 groupes chez les patientes avec un résidu tumoral inférieur à 2 cm (NP1).

**Essais randomisés de phase III**

En l'absence de publication de l'essai LION, il existe au moment de la rédaction de ces recommandations un seul essai randomisé contrôlé de phase III [PANICI2005] et une étude exploratoire de 3 essais de phase III assimilée à un essai clinique [DUBOIS2010].

Panici et coll. [PANICI2005] ont évalué le rôle de la lymphadénectomie systématique aortique et pelvienne *versus* résection seulement des adénopathies supracentimétriques, au cours d'un essai randomisé incluant 427 patientes atteintes de carcinomes ovariens de stade avancé. Au cours de cette étude multicentrique, les protocoles de chimiothérapie sont apparus comparables entre les deux bras évalués en termes de schéma thérapeutique et de fréquence de prescription (94 % en cas d'absence de lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique (bras A, n = 211) *vs* 96 % en cas de lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique (bras B, n = 216)). Le nombre médian de ganglions réséqués a été plus élevé en cas de lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique. Les auteurs ont rapporté significativement plus d'atteintes ganglionnaires en cas de réalisation d'une lymphadénectomie aortique et pelvienne systématique (p < 0,001). Au terme d'un suivi médian de plus de 5 ans (68,4 mois), il a été mis en évidence un risque ajusté de première rechute significativement plus faible en cas de lymphadénectomie (p = 0,01). En revanche, au cours de cette même étude, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux bras concernant le risque de décès (p = 0,85). Les auteurs ont rapporté une survie médiane sans progression plus longue en cas de lymphadénectomie (p = 0,022). Les deux bras ont présenté des survies médianes globales similaires (p = 0,768). Il a été mis en évidence un impact significatif de la présence d'un résidu tumoral sur la survie sans progression et sur la survie globale (respectivement p < 0,001 et p = 0,002). Au cours de cette même étude, les auteurs ont rapporté 159 cas de résection complète (résidu nul) parmi les 427 patientes incluses dans l'étude (n = 79 (A), n = 80 (B)). Malgré une durée opératoire médiane plus longue, des pertes sanguines médianes plus importantes, des recours à des transfusions plus fréquents en cas de lymphadénectomie, la durée des séjours à

l'hôpital ainsi que le nombre de complications intra-opératoires ont été similaires dans les deux bras. En revanche, le nombre de patientes ayant présenté des complications péri-opératoires et post-opératoires s'est avéré statistiquement plus élevé en cas de lymphadénectomie (p = 0,014). (NP2).

Du Bois et coll. [DUBOIS2010] ont réalisé une analyse exploratoire de 3 essais de phase III n'ayant pas montré de différence de survie entre les traitements médicaux, afin de définir l'impact pronostique des curages pelviens et lomboaortiques en chirurgie première dans le cancer de l'ovaire avancé. Cette étude a été menée entre 1995 et 2002 sur 1 942 patients incluant des stades IIIB, IIIC et IVA pleuraux. La survie médiane était de 103 mois dans le groupe curages contre 84 mois dans le groupe sans curage. La survie à 5 ans était de 67,4 % dans le groupe curages contre 59,2 % dans le groupe sans curage (p = 0,017). L'analyse multivariée confirmait un impact positif des curages sur la survie globale (HR = 0,74 ; IC 95 % = 0,59-0,94 ; p = 0,0123). En cas de résidu tumoral jusqu'à 1 cm, les curages conservaient un gain statistique sur la survie globale (HR = 0,85 ; IC 95 % = 0,72-1,00 ; p = 0,0497). Dans ce même groupe et en cas de ganglions suspects, les curages apportaient un gain de 16 % de survie à 5 ans (log-rank test, p = 0,004) (NP2).

**Cas particuliers**

Les données de la littérature concernant la réalisation de lymphadénectomie dans les cancers de l'ovaire incluaient de manière non sélective tous les types histologiques épithéliaux et tous les grades. En particulier, il n'existe pas de donnée spécifique aux bas grades concernant l'intérêt des lymphadénectomies (notamment dans l'article de Grabowski et coll. qui sera décrit après [GRABOWSKI2016]). Il n'est donc pas possible de séparer ces cas particuliers de la recommandation générale pour la réalisation de lymphadénectomies dans le cancer de l'ovaire.

- *Conclusions de la littérature*

Les 3 méta-analyses publiées sont en faveur des curages systématiques dans les cancers avancés de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (NP1).

Néanmoins, le seul essai randomisé actuellement publié concernant les stades avancés, ne retrouvait pas d'amélioration de la survie globale à 5 ans mais uniquement un allongement de la survie sans récidive, au prix d'une augmentation significative de la morbi-mortalité périopératoire (NP2).

Enfin, il existe un bénéfice en survie aux curages systématiques en présence de ganglions suspects radiologiques ou cliniques (NP2).

Il n'existe pas de donnée concernant la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique en chirurgie intervallaire.

❖ *Recommandations*

La réalisation de lymphadénectomies lomboaortiques et pelviennes est recommandée pour les cancers avancés de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif, quel que soit le type histologique, en cas de suspicion clinique ou radiologique d'adénopathie métastatique pelvienne et/ou lombo-aortique (Grade B).

En l'absence d'adénopathie suspecte clinique ou radiologique et en cas de chirurgie péritonéale complète macroscopique lors d'une chirurgie initiale, la lymphadénectomie peut être omise parce que cela ne modifie pas le traitement médical ni la survie globale, tout en augmentant la morbidité (Grade B).

Les lymphadénectomies supra-rénale, mésentérique, cœlio-hépatique, de l'angle cardio-phrénique ne sont pas recommandées en l'absence d'envahissement (Grade C).

## 8.4 Question 27 : Quel est le bénéfice d'une chirurgie initiale, d'intervalle ou de clôture en termes de survie globale, sans récidive, de qualité de vie et de complications dans les cancers de stade avancé ? Définir si le bénéfice est équivalent quel que soit le type histologique

### 8.4.1 Synthèse des données de la littérature

- *Facteurs pronostiques*

Avant de savoir quelle orientation thérapeutique peut être choisie pour une patiente, il est nécessaire de rappeler brièvement les facteurs pronostiques. C'est à partir des caractéristiques de la maladie et de la patiente qu'il est possible de choisir la voie de traitement. La littérature a souligné l'intérêt du résidu postopératoire mais d'autres facteurs sont de plus en plus cités comme la charge tumorale initiale. Et ce changement de paradigme mérite d'être rapporté et expliqué. Les données sur ces aspects ont déjà été détaillées dans les questions précédentes et les principales conclusions sont résumées ci-dessous.

Chez les patientes avec un cancer de l'ovaire au stade III traité par chirurgie première puis 6 cycles de carboplatine paclitaxel, les facteurs impactant significativement, en analyse multivariée, la survie étaient le résidu tumoral, le type histologique, le *performance status* et l'âge [DUBOIS2009, ELATTAR2011, MAKAR2016] (NP2).

Chez les patientes au stade IV opérées d'emblée, il n'y avait pas de bénéfice de survie entre les patientes au stade IV opérées avec un résidu > 10 mm et celles non opérées [ATASEVEN2016, WINTER2008] (NP2).

Horowitz et coll. [HOROWITZ2015] ont montré un impact sur la survie de la charge tumorale, même en cas de R0 ou de chirurgie complexe ce qui plaide dans ce cas là pour une chimiothérapie néoadjuvante (NP2). Les mêmes facteurs pronostiques ont été retrouvés dans une étude rétrospective multicentrique française avec l'absence de résidu et la charge tumorale élevée. [LUYCKX2012] (NP2)

La charge tumorale impacte la survie, même en cas de chirurgie radicale et de résidu tumoral nul.

- *Survies médianes selon chirurgie première ou d'intervalle*

Afin d'aider à la prise en charge thérapeutique, il est utile de se référer aux résultats de survie récents obtenus par des équipes reconnues.

Les détails de ces survies sont détaillés à titre indicatif dans le paragraphe qui suit et le Tableau 28.

**Tableau 28 : Récapitulatif des survies selon le résidu et le type de chirurgie première ou intervallaire [MAKAR2016, KESSOUS2017]**

| STADES III-IV | Chirurgie première Survie sans récidive (mois) | Chirurgie intervallaire survie sans récidive (mois) | Chirurgie première survie globale (mois) | Chirurgie intervallaire survie globale (mois) |
|---|---|---|---|---|
| Pas de résidu | 20,1-33,0 | 16,4 | 64,1-71,9 | 66,6 |
| Résidu < 1 cm | 13-16,8 | 9,8 | 28,7-42,4 | 39,7 |
| Résidu > 1 cm | 12,9-14,1 | 7,4 | 30,7-35 | 28,4 |

**Pour la chirurgie première**

Les médianes de survie sans récidive et globale des patientes avec un stade III traitées par chirurgie première puis 6 cycles de carboplatine taxol étaient :

- selon les résidus tumoraux : de 33,0 et 71,9 mois pour les résidus microscopiques, de 16,8 et 42,4 mois pour les résidus < 1 cm et de 14,1 et 35,0 mois pour les résidus > 1 cm ;
- selon le type histologique : 24,8 et 56 mois pour les endométrioïdes, 16,9 et 45,1 mois pour les séreux, 11,4 et 24 mois pour les types à cellules claires et de 10,5 et 14,8 mois pour les mucineux ;
- selon le grade : de 17,7 et 52,2 mois pour les bas grades *versus* de 17,1 et 45,5 mois pour les hauts [MAKAR2016] (NP1).

Les médianes de survie sans récidive et globale des patientes avec un stade IV traitées par chirurgie première puis 6 cycles de carboplatine taxol étaient :

- selon les résidus tumoraux : de 20,1 et 64,1 mois pour les résidus microscopiques, de 13 et 28,7 mois pour les résidus < 1 cm et de 12,9 et 30,7 mois pour les résidus > 1 cm ;
- selon le type histologique : 10,7 et 28,2 mois pour les endométrioïdes, 13 et 29,2 mois pour les séreux, 4,9 et 9,8 mois pour les types à cellules claires et de xx mois pour les mucineux ;
- selon le type de stade IV : de 13,4 et 38,7 mois pour les types à distance, de 10,6 et 20,7 mois pour les types parenchyme hépatique, de 13 et 28,5 mois pour les types à épanchement pleural et de 9,5 et 24,1 mois pour les multi-sites [MAKAR2016] (NP1).

**Pour la chirurgie intervallaire**

Les médianes de survies sans récidive et globale des patientes selon le résidu, qui ont été traitées par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie intervallaire, étaient de 16,4 mois et 66,6 mois (pas de résidu), 9,8 mois et 39,7 mois (résidu < 1 cm) et 7,4 mois et 28,4 mois (résidu > 1 cm). [MUELLER2016, KESSOUS2017] (NP4).

Les médianes de survies sans récidive et globale des patientes avec un stade III qui ont été traitées par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie intervallaire étaient de 10,2 mois et 48,8 mois. [KESSOUS2017] (NP4).

Les médianes de survie sans récidive et globale des patientes avec un stade IV qui ont été traitées par chimiothérapie néo adjuvante et chirurgie intervallaire étaient de 8,2 mois et 31,1 mois [KESSOUS2017] (NP4).

Les survies des patientes avec résidu non nul en chirurgie première étaient au moins équivalentes à celles des patientes avec chimiothérapie néoadjuvante et résection complète intervallaire. Au final, quand on évalue une patiente pour une chirurgie première et que l'on pense pouvoir laisser un résidu non nul < ou > 1 cm, il faut discuter une chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie avec résidu nul avec une moindre morbidité. Il faut savoir que l'évaluation cœlioscopique par un

chirurgien spécialisé de centre expert dans la discipline peut permettre de savoir si la résection complète est possible. [MUELLER2016, KESSOUS2017] (NP4).

En conclusion, les survies sans récidive et globale rapportées dans la littérature semblent donc au moins similaires pour les chirurgies d'intervalle avec résection complète vs les chirurgies premières avec résection incomplète, bien qu'aucune analyse statistique ne permette de l'affirmer formellement dans les études présentées.

- *Impact de la technique chirurgicale*

Les techniques chirurgicales développées dans les années 1990 ont impacté la survie avec exentération pelvienne postérieure (amélioration d'au moins 10 % de la survie globale) et chirurgie extensive diaphragmatique (amélioration de 10 % de la survie globale) [MAKAR2016] (NP1).

- *Impact de l'équipe et du centre de prise en charge*

La chirurgie développée par un chirurgien spécialisé dans ce type de chirurgie radicale permet une meilleure stadification, un haut taux de résection complète avec morbidité moindre impactant ainsi sur la survie. Le volume de cancer de l'ovaire traité et la surspécialisation du chirurgien sont des facteurs indépendants de survie [MAKAR2016] (NP2).

Kehoe et coll. [KEHOE2015] ont rapporté les résultats d'un essai de phase III randomisé (essai CHORUS) réalisé en Grande-Bretagne et en Nouvelle-Zélande, comparant une chirurgie première ou une chimiothérapie néoadjuvante avec un ratio 1:1, incluant 550 patientes. Seuls 17 % des patientes avaient eu une chirurgie première sans résidu contre 39 % après chimiothérapie néoadjuvante. 59 % des patientes dans le premier bras et 27 % dans le second avaient un résidu tumoral > 1 cm. Le temps opératoire médian était similaire dans les 2 groupes, soit 120 minutes. Les complications grade 3-4 (NCI 3.0) étaient de 24 % dans le groupe chirurgie première *versus* 14 % dans le groupe de chirurgie intervallaire. Pour les auteurs, la chimiothérapie néoadjuvante est un « standard of care » dans la prise en charge des cancers de l'ovaire. Les auteurs concluaient que la chirurgie, avec 120 minutes de durée opératoire médiane et 17 % de résidu nul dans le groupe de chirurgie première, était liée à une survie globale très basse entre 22,6 et 24,1 mois. L'effort chirurgical faible en temps et en pourcentage de résection complète, c'est-à-dire résidu nul, impactait directement la survie très basse. (NP2).

- *Cas particuliers*

**<u>Patiente référée après laparotomie diagnostique ou cytoréduction incomplète</u>**

Bacalbasa et coll. [BACALBASA2015A] se sont intéressés aux patientes avec cancer de l'ovaire au stade IIIC-IV ayant eu d'emblée soit une biopsie (n = 67) par laparotomie, soit une cytoréduction incomplète (n = 32) par laparotomie. Il s'agissait d'une série rétrospective rapportant 2 attitudes différentes de prise en charge pour cette situation : une chimiothérapie adjuvante *versus* une réopération d'emblée. Il s'agissait, entre 2002 et 2014, de 99 patientes d'âge médian de 54,6 ans : 28 cas ont été réopérés après biopsie initiale (temps médian entre biopsie et réopération : 73 jours (7-158)) et 71 ont eu une chimiothérapie néoadjuvante (temps médian biopsie et réopération : 186 jours (49-368)) (6 cycles le plus souvent platine-taxane). Parmi les 71 patientes avec chimiothérapie néoadjuvante, 7 patientes ont refusé la chirurgie et ont été réadressées pour récidive

à 12 mois (8-24). Le taux de résection complète était de 82,1 % dans le groupe de réopération directe (avec 8,7 % de chirurgie palliative) *versus* 84,5 % dans le groupe de chirurgie intervallaire (avec 9,9 % de chirurgie palliative). Les complications postopératoires sur l'échelle de Clavien-Dindo étaient respectivement pour le groupe de réopération directe de 17,8 % (grade 3-4) et 7,1 % (grade 5) *versus* pour le groupe de chirurgie intervallaire de 8,4 % (grade 3-4) et 5,6 % (grade 5). En comparant les groupes de réopération d'emblée et de chirurgie intervallaire, les survies sans récidive et globale étaient respectivement de 27 *versus* 29 mois (différence non significative) et de 33 *versus* 43 mois (p = 0,048). Les auteurs retenaient que lorsqu'une patiente était référée pour carcinose péritonéale d'un cancer de l'ovaire diagnostiqué par biopsie lors d'une laparotomie, la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante puis d'une chirurgie intervallaire par rapport à la chirurgie d'emblée de débulking ne diminuait pas la survie sans récidive voire augmentait la survie globale, avec une diminution de la morbidité sévère et une mortalité moindre périopératoire. Les auteurs précisaient que le choix de l'acte à réaliser était à discuter en fonction de l'âge de la patiente, l'étendue de la carcinose péritonéale constatée et du délai écoulé entre la laparotomie diagnostique et la date éventuelle possible de reprise chirurgicale (NP4).

**Tumeurs séreuses de bas grade**

La méta-analyse de Grabowski et coll. [GRABOWSKI2016] s'est intéressée aux patientes des essais AGO-OVAR 3, 5, 7 et 9 (n = 5 114). Ces patientes avaient un cancer de l'ovaire au stade IIIB-IV opéré d'emblée puis 6 cycles de chimiothérapie soit 145 bas grade (2,8 %) et 2 424 haut grade (47,4 %). Les auteurs ont comparé les cancers de l'ovaire séreux de bas grade avec un groupe contrôle séreux de haut grade sélectionné à partir d'une base de données. Ainsi les effectifs de séreux de bas grade et de haut grade en fonction du résidu postopératoire étaient : 75 *vs* 76 (pas de résidu), 31 *vs* 62 (résidu entre 1 et 10 mm), 39 *vs* 80 (résidu > 10 mm). Les médianes de survie globale pour les bas grades sans résidu et pour un résidu > 1 cm étaient respectivement de 97 *versus* 35 mois (NP2). Les mêmes différences étaient observées pour la survie sans récidive. Les patientes avec une maladie séreuse de bas grade et celles avec une maladie séreuse de haut grade avec des résidus > 1 cm avaient des survies sans récidive et globale similaires. Les patientes avec une maladie séreuse de bas grade et celles avec une maladie séreuse de haut grade en l'absence de résidu avaient respectivement une survie globale de 97 *versus* 72 mois et une survie sans récidive de 92 *versus* 35 mois. Les patientes avec une maladie séreuse de bas grade et celles avec une maladie séreuse de haut grade, en présence d'un résidu 1-10 mm, avaient respectivement une survie sans récidive de 32 *versus* 15 mois et une survie globale similaire.

Le taux de réponse à la chimiothérapie était significativement plus faible dans le groupe séreux de bas grade par rapport au groupe séreux de haut grade soit 23,1 % *versus* 90,1 % (NP2). Les survies étaient meilleures pour les patientes avec séreux de bas grade par rapport à celles de haut grade sauf si le résidu était > 1 cm. Les auteurs pointaient l'enjeu majeur d'une opération d'emblée des maladies de bas grade, qui sont peu chimiosensibles, afin d'obtenir une résection complète. Ils pointaient également l'enjeu de la discussion d'une chimiothérapie néoadjuvante en cas de résection d'une maladie de bas grade avec résidu > 1 cm dans l'optique de proposer une chirurgie intervallaire avec résection complète (NP2).

**Tumeurs mucineuses**

La méta-analyse de du Bois et coll. [DUBOIS2009] a rapporté un impact significatif de la résection chirurgicale sur la survie globale et la survie sans récidive. Trois groupes ont été définis : résection macroscopique complète (absence de résidu visible), optimale (résidu entre 1 et 10 mm) et suboptimale (résidu supérieur à 10 mm). Il existait une différence significative entre ces trois groupes en termes de survie globale et de survie sans récidive. Cependant les auteurs précisaient que le gain était plus important entre le groupe résection complète et les 2 autres qu'entre le groupe résection optimale et le groupe suboptimal. D'autres facteurs avaient un impact pronostique sur la survie globale et la survie sans récidive chez les patientes n'ayant pas eu une résection complète : âge, *performance status*, type mucineux, grade histologique, ascite, stade FIGO. Pour les auteurs, ces résultats apportaient la preuve du poids de la chirurgie complète sur le pronostic du cancer de l'ovaire. Une analyse a été faite sur la population ayant récidivé. Le type de chirurgie initiale (complète, optimale, suboptimale) conservait un impact sur la survie globale et sans récidive, après récidive.

En cas de résidu nul, seuls le stade FIGO et le type mucineux conservaient un impact significatif sur la survie sans récidive. Cela souligne la particularité de ce type histologique pour lequel seule la résection complète semble avoir un impact pronostique (n = 147 dans l'étude) (NP2).

Selon Makar et coll. [MAKAR2016], les tumeurs peu chimiosensibles (bas grade, mucineuses, cellules claires) doivent être opérées si possible d'emblée avec résection complète, car le taux de récidives résistantes au platine est significativement plus important en particulier dans le cas de tumeurs non séreuses (88,8 % dans le groupe de chimiothérapie néoadjuvante *vs* 55,3 % dans le groupe chirurgie intervallaire ($p < 0,001$)) (NP1).

- *Morbidité et qualité de vie*

Fagotti et coll. [FAGOTTI2016] ont publié un essai monocentrique randomisé de phase III (essai SCORPION) comparant la chirurgie première à une chimiothérapie néoadjuvante avec une chirurgie à 3 cycles chez des patientes ayant eu une laparoscopie avant randomisation, avec un score de Fagotti compris entre 8 et 12 (NP2). Cent dix patientes ont été incluses avec un ratio 1:1. Le taux de chirurgie complète était superposable dans les deux bras (45,5 % *vs* 57,7 % ; $p = 0,206$). 52,7 % des patientes dans le bras chirurgie initiale avaient eu une complication de grade III (en majorité un épanchement pleural) contre 5,7 % dans le bras chimiothérapie néoadjuvante. Les complications grade IV et V n'ont été observées que dans le bras chirurgie initiale (respectivement 5,4 % et 3,6 %). Les scores de symptômes dans l'étude de qualité de vie étaient significativement meilleurs dans le bras chimiothérapie néoadjuvante. Pour les auteurs, une chimiothérapie néoadjuvante était le traitement de choix en cas de charge tumorale importante avec une réduction du taux de complications et une amélioration de la qualité de vie et une reprise de la chimiothérapie adjuvante plus précocement. Au moment de la rédaction de cette synthèse de la littérature, les données de survie n'étaient pas disponibles.

- *Nombre de cycles avant chirurgie d'intervalle*

Stoeckle et coll. [STOECKLE2011] en 2011 rapportaient une étude rétrospective de 647 patientes (entre 1980 et 2007 pour des stades IIIC-IV) sur le moment optimal de la chirurgie intervallaire de

l'ovaire. Les patientes ont reçu une chimiothérapie à base de platine : 33 patientes avec chirurgie intervallaire avant 4 cures maximum, 104 patientes avec chirurgie intervallaire après 5 cures au moins (caractéristiques patientes et maladie comparables), 446 patientes ont eu une chirurgie première puis chimiothérapie et 64 ont eu une chimiothérapie seule pendant la même période. Les survies globales médianes étaient de 32 mois pour le groupe chirurgie première, 30 mois pour l'ensemble des patientes des deux groupes chirurgie intervallaire. Il n'y avait pas de différence en survie globale entre les deux groupes de chirurgie intervallaire (22 mois pour le groupe chirurgie avant 4 cures *vs* 37 mois pour le groupe chirurgie après 5 cures ; p = 0,09) (NP4).

La méta-analyse de Bristow et coll. [BRISTOW2006] publiée en 2006 a évalué la survie des patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stades avancés traitées par chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine et par chirurgie d'intervalle. Cette analyse a inclus 21 études publiées entre 1989 et 2005 avec un total de 835 patientes. Il a été observé qu'après trois cycles de chimiothérapie préopératoire, chaque cycle supplémentaire était associé de manière significative à une diminution de la durée de survie médiane des patientes de 4,1 mois (p = 0,046). Il est à noter que cette méta-analyse a été réalisée en reprenant des données provenant d'essais de chimiothérapie dans lesquels les données chirurgicales, en particulier la notion de chirurgie complète (sans résidu) étaient parcellaires et probablement mal évaluables, ainsi que la notion de charge tumorale (NP2).

- *Aide à la décision en fonction de l'étendue de la carcinose péritonéale : catégories de Makar*

Makar et coll. ont publié en 2016 une revue de la littérature compilant les 5 essais de phase III randomisés comparant chirurgie première *versus* chimiothérapie néoadjuvante, 3 revues Cochrane et 4 méta-analyses. Pour les auteurs, la chimiothérapie néoadjuvante n'était pas inférieure et n'a pas démontré sa supériorité par rapport à une chirurgie complète initiale. Il s'agit d'une alternative intéressante en cas d'altération de l'état général, de comorbidité, patiente âgée ou lorsqu'une chirurgie radicale n'est pas envisageable (pas d'oncogynécologue, centre à faible volume). La chimiothérapie néoadjuvante permettait de réduire la morbidité par rapport à une chirurgie première. À noter que ces essais n'incluaient pas de nouveaux agents comme les anti-angiogéniques.

Les auteurs proposaient de répartir les cancers avancés de l'ovaire en 5 catégories en fonction de l'extension tumorale pour les stades III :

- Catégorie 1 : La tumeur est localisée au pelvis, avec peu ou pas d'ascite, sans nécessité de résection digestive. Une chirurgie première est recommandée.
- Catégorie 2 : La tumeur est localisée au pelvis, avec peu ou pas d'ascite. Une résection digestive est nécessaire pour réaliser une cytoréduction complète. Une chirurgie première est recommandée.
- Catégorie 3 : Une grande partie de la tumeur est localisée à l'étage sus-mésocolique, avec peu ou pas d'ascite. Il n'y a pas de résection digestive à réaliser. Une chirurgie première est recommandée.
- Catégorie 4 : Une grande partie de la tumeur est localisée à l'étage sus-mésocolique, avec peu ou pas d'ascite. Une résection digestive est nécessaire pour réaliser une cytoréduction complète. Une chirurgie première est recommandée. En cas d'altération de l'état général, de comorbidité

ou de patientes âgées, une chirurgie d'intervalle après 3 cycles de chimiothérapie peut être envisagée.

- Catégorie 5 : Une grande partie de la tumeur est localisée à l'étage sus-mésocolique, avec une ascite abondante ou la présence de miliaire sur le mésentère. Une cytoréduction initiale nécessiterait plusieurs résections digestives. Une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée [MAKAR2016] (NP1).

Enfin pour les stades IV, il n'y a pas de contre-indication à la chirurgie première si le résidu postopératoire peut être nul. La chimiothérapie néoadjuvante puis la chirurgie d'intervalle sont préférables en cas de lésions intrahépatiques multiples, ou métastases pulmonaires ou ascite importante avec miliaire [MAKAR2016] (NP1).

Au final, la chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante ne doit être envisagée que :

- si la résection complète n'est pas envisageable selon un centre expert et un chirurgien spécialiste (infiltration profonde du mésentère, carcinomatose diffuse de l'intestin grêle conduisant à une résection étendue compliquée d'un syndrome de grêle court (< 1,50 m), invasion diffuse et/ou profonde de l'estomac ou duodénum rendant impossible une exérèse limitée ou du pancréas au niveau de la tête et de sa partie médiane, envahissement vasculaire du tronc cœliaque, ou de l'artère gastrique gauche, ou de l'artère hépatique (NP3) [QUERLEU2017] ;
- en cas d'altération de l'état général ou comorbidités ou patiente âgée contre indiquant cette chirurgie première (NP3) ;
- en cas de stade IV avec lésions intrahépatiques multiples, ou métastases pulmonaires ou ascite importante avec miliaire [MAKAR2016] (NP2).

### 8.4.2 Conclusions de la littérature

Dans les cancers avancés de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif, la chimiothérapie néoadjuvante permet de réduire le taux de complications postopératoires et d'augmenter le taux de cytoréduction complète en chirurgie d'intervalle (NP1).

La chirurgie d'intervalle n'est ni inférieure ni supérieure à la chirurgie première en survie globale et sans récidive (NP1).

Les survies sans récidive et globale rapportées dans la littérature semblent au moins similaires pour les chirurgies d'intervalle avec résection complète versus les chirurgies premières avec résection incomplète (NP1).

La chirurgie première, lorsqu'elle est réalisable, est associée à une meilleure survie et en fonction essentiellement des facteurs pronostiques suivants : le résidu postopératoire prévisible et l'état général de la patiente (NP1).

Après une première laparotomie incomplète, une chimiothérapie néoadjuvante diminue la morbi-mortalité par rapport à une reprise opératoire immédiate (NP3).

### 8.4.3 Recommandations

Une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée pour les cancers avancés de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif en cas de :

- résection complète non envisageable en chirurgie première (Grade B) ;

- altération de l'état général ou comorbidités importantes (Grade B) ;

- stade IV (notamment avec lésions intrahépatiques multiples, ou métastases pulmonaires) ou ascite importante avec miliaire (Grade B).

## 8.5 Question 28 : Quel est le bénéfice d'une voie d'abord par laparotomie *versus* mini-invasive en termes de survie sans récidive, globale, de qualité de vie et de complications pour les cancers de stade avancé en chirurgie initiale ou chirurgie d'intervalle ou de clôture ? Définir si le bénéfice est équivalent quel que soit le type histologique

### 8.5.1 Synthèse des données de la littérature

- *Méta-analyses*

Aucune donnée n'est disponible.

- *Essais de phase II*

Gueli Alletti et coll. [GUELIALLETTI2016] rapportaient une étude de phase II multicentrique évaluant la faisabilité d'une chirurgie d'intervalle en cas de réponse complète après chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers épithéliaux de l'ovaire de stade IIIC et IV. Entre décembre 2013 et février 2015, sur les 184 patientes éligibles à une chirurgie d'intervalle, seulement 30 ont bénéficié d'une chirurgie mini-invasive. Les patientes ont reçu 3 à 4 cures de chimiothérapie à base de taxol et carboplatine (+ bevacuzimab dans 26,6 %). Une réponse complète biologique (CA125) était rapportée dans 90 % des cas et une réponse complète radiologique dans 20 % des cas. Une chirurgie complète a pu être réalisée dans 96,6 % des cas. À noter que dans cette série, la chirurgie ne comprenait aucun curage ganglionnaire. Une mini-laparotomie a été nécessaire dans 2 cas (extraction de la pièce, anastomose digestive). 90 % des patientes sortaient à J2 postopératoire et pouvaient poursuivre leur traitement adjuvant rapidement. Au niveau anatomopathologique, il était noté 10 % de réponses complètes, 30 % de résidus microscopiques et 60 % de résidus macroscopiques. Le suivi médian était de 10,5 mois et 23,3 % de récidives ont été rapportés (16,6 % péritonéales et 6,6 % ganglionnaires).

Dans l'étude, un test psychométrique GWBS (General Well-Being Schedule) a été réalisé montrant que les patientes ressentaient un inconfort modéré dans la majorité des cas (66,7 %), sévère dans 23,3 % des cas et se sentaient bien dans 10 % des cas. Le taux de faisabilité était donc de 36,5 % dans cette étude du fait des critères de sélection des patientes (IMC faible et ASA faible). Les auteurs concluaient donc à la faisabilité d'un abord mini-invasif mais ne se prononçaient pas sur le point oncologique du fait du faible nombre de patientes et de la faible durée du suivi (NP2).

Favero et coll. [FAVERO2015] ont rapporté une étude prospective entre 2011 et 2014 sur les patientes avec carcinome séreux de l'ovaire de haut grade au stade IIIC-IVA initialement non résécable, traitées par chimiothérapie néoadjuvante par 6 cures de carboplatine taxol, avec réponse clinique complète (normalisation du CA125 et absence, à l'imagerie préopératoire, de lésions résiduelles au niveau de la racine du mésentère et à la surface du foie, du pancréas, du duodénum, absence d'envahissement du pédicule hépatique, du tronc cœliaque et absence d'adénopathies paracardiaques). La chirurgie par cœlioscopie consistait en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, lymphadénectomie rétropéritonéale, omentectomie, résection des résidus péritonéaux et biopsies péritonéales. Sur 249 cas, 10 patientes remplissaient les critères (5 %) et ont été comparées à un groupe historique de 11 patientes. Sur les 10 patientes, il y a eu 1 cas de perforation intestinale et 1 cas de fistule urétérale. Le taux de mortalité par cancer à 36 mois était de

20 % dans le groupe étudié *versus* 0 % dans le groupe contrôle. Les auteurs ont conclu que la cœlioscopie, à ce jour, ne pouvait pas être proposée comme voie d'abord pour la chirurgie de debulking dans le cancer de l'ovaire de stade IIIC-IVA après chimiothérapie néoadjuvante (NP2).

- *Études rétrospectives comparatives*

Melamed et coll. [MELAMED2017] rapportaient une étude rétrospective comparative s'intéressant à la survie à 3 ans, la durée d'hospitalisation, la mortalité périopératoire et la maladie résiduelle des patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire de stade IIIC et IV traitées par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie d'intervalle par laparoscopie *versus* laparotomie. Sur les 3 071 patientes issues du National Cancer Database américain entre 2010 et 2012, 450 (14,7 %) ont été opérées par cœlioscopie et 2 621 (85,3 %) par laparotomie. Onze des 15 % de procédures cœlioscopiques ont été entièrement réalisées sous cœlioscopie. Il n'existait pas de différence en termes de survie dans les 2 groupes : 33,8 mois (IC 95 % = 31,9-40,6) dans le groupe cœlioscopie et 37,6 mois (IC 95 % = 36,1-39,6) dans le groupe laparotomie. La durée d'hospitalisation était significativement plus courte dans le bras cœlioscopie (4 j *vs* 5 j). Aucune différence en termes de réadmission ou de mortalité périopératoire n'était observée. Le taux de résection était identique quel que soit le groupe (sans résidu, résidu < 1 cm, plus de 1 cm). Il existait néanmoins une différence en termes de procédures chirurgicales entreprises durant l'intervention entre le groupe cœlioscopie (hystérectomie et annexectomie uniquement dans 16,8 %) et le groupe laparotomie (10,2 %) laissant supposer une sélection des patientes (NP3).

Nezhat et coll. [NEZHAT2014] ont publié une étude rétrospective sur des données issues d'une base de recueil prospective colligée entre juillet 2008 et décembre 2012. L'objectif était de comparer les suites opératoires, le taux de complications de la laparoscopie et de la chirurgie robotique. L'étude reprenait tous les cas de chirurgie mini-invasive, quel que soit le stade, dont 61 cas étaient rapportés à une chirurgie pour cancers de l'ovaire avancés. 47 procédures étaient des chirurgies de cytoréduction. Le taux de cytoréduction macroscopiquement complète était de 72 % dans le bras cœlioscopie, 100 % dans le bras robot et 63 % dans le bras laparotomie (p = 0,39). Le taux de complications postopératoires n'était pas statistiquement différent selon les groupes (p = 0,89). Aucune différence n'était observée en termes de pertes sanguines ou de durée d'hospitalisation. En revanche les auteurs précisaient que ces 2 critères étaient significativement plus bas en comparaison à la laparotomie (NP4).

- *Études rétrospectives non comparatives*

Corrado et coll. [CORRADO2015] rapportaient une étude rétrospective de 30 patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade IIIC et IV incluses entre janvier 2010 et décembre 2014 ayant bénéficié d'une chirurgie d'intervalle par cœlioscopie après 3 cures de chimiothérapie. La chirurgie comprenait hystérectomie, omentectomie, curages pelviens et lomboaortiques dans 53,3 % des cas. Les taux de complications peropératoires étaient de 3,3 % et postopératoires de 6,6 %. La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours. Les auteurs concluaient à la faisabilité de la technique (NP4).

Fanning et coll. [FANNING2011] rapportaient une étude rétrospective menée sur une base de recueil prospective entre 2007 et 2010. Vingt-cinq patientes ayant un cancer de l'ovaire de stade III et IV ayant bénéficié d'une chirurgie première cœlioscopique ont été identifiées. La chirurgie comportait

une hystérectomie subtotale et une omentectomie. Cette omentectomie ainsi que les éventuelles résections péritonéales pelviennes ou digestives avaient été réalisées par une incision de 6 cm transversale sus-pubienne. Les curages n'avaient pas été réalisés. Les nodules de carcinoses avaient été coagulés avec l'Argon beam coagulator. Vingt-trois patientes ont pu avoir une chirurgie considérée comme intégralement cœlioscopique. Le taux de résection complète était de 36 % et toutes avaient un résidu de moins de 2 cm. La durée opératoire était de 2,3 h (1,6-3,5) et la durée d'hospitalisation médiane de 1 jour (1-12 j). Un taux de 24 % de complications post-opératoires a été rapporté, toutes étaient de grade inférieur à 3 (NP4).

### 8.5.2 Conclusions de la littérature 1

La voie d'abord mini-invasive dans les cancers de l'ovaire de stade avancé fait l'objet d'études de faisabilité depuis plusieurs années. Les données rapportées dans la littérature restent de faible niveau de preuve et ne permettent pas de répondre concernant un impact éventuel sur la survie globale ou sans récidive. Les groupes étudiés sont différents en fonction des études.

- *Données opératoires et complications*

**En chirurgie première**

Une seule étude rétrospective a été publiée par Fanning et coll. Le faible effectif, le caractère incomplet de la procédure chirurgicale par rapport aux recommandations en vigueur, le faible taux de chirurgie macroscopiquement complète sont des limites importantes à la valeur scientifique de cette étude [FANNING2011] (NP4).

**En cas de chirurgie d'intervalle**

L'ensemble des études concluent à la faisabilité de la technique [ALLETTI2016, CORRADO2015]. En revanche, la procédure chirurgicale recommandée dans le traitement du cancer de l'ovaire avancé était souvent incomplète. L'abord minimal invasif comme attendu permettait de réduire la durée d'hospitalisation [ALLETTI2016, MELAMED2017, NEZHAT2014] par rapport à la laparotomie (NP4). Il n'existe pas de différence de durée d'hospitalisation, de complications per ou post-opératoires entre cœlioscopie et chirurgie robotique (NP4) [NEZHAT2014].

**En chirurgie de clôture**

Seule l'étude de Favero et coll. a tenté de répondre à cette question. Le faible effectif (n = 10), le taux élevé de complications graves (20 % de grade supérieur à 3) et une différence significative du taux de mortalité par cancer à 20 mois (20 % *vs* 0 % dans le groupe contrôle à 36 mois) ont conduit les auteurs à conclure que la cœlioscopie ne pouvait pas être proposée comme voie d'abord de chirurgie de debulking dans le cancer de l'ovaire de stade IIIC-IVA après chimiothérapie néoadjuvante (NP4) [FAVERO2015].

- *Survie*

Les données de survie disponibles dans les différents papiers ne permettent pas d'en tirer des conclusions solides. En effet, les effectifs sont très faibles et les populations hétérogènes (stade, type de résections, séquence thérapeutique). Dans la série de Gueli Alletti et coll., le suivi médian était de 10,5 mois et 23,3 % de récidive étaient rapportées (16,6 % péritonéales et 6,6 % ganglionnaires). Ce

suivi médian très court ne permettait pas de juger de la sécurité oncologique de la cœlioscopie dans cette indication. [GUELIALLETTI2016].

Dans la série de Melamed, il n'existait pas de différence en survie entre les 2 groupes (33,8 mois (IC 95 % = 31,9-40,6) pour le groupe cœlioscopie et 37,6 mois (IC 95 % = 36,1-39,6) pour le groupe laparotomie) [MELAMED2017].

- *Qualité de vie*

Concernant la qualité de vie, la seule étude ayant généré des données sur le sujet est celle de Gueli Alletti et coll. Les auteurs ont utilisé le test psychométrique General Well-Being Schedule (GWBS). Les patientes ressentaient un inconfort modéré dans la majorité des cas (66,7 %), sévère dans 23,3 % et se sentaient bien dans 10 %. [GUELIALLETTI2016] pour les patientes opérées par cœlioscopie. Aucune comparaison par rapport à un groupe contrôle laparotomie n'est disponible.

- *Types histologiques*

Il n'existe pas de littérature permettant de différencier, par sous types histologiques, la prise en charge mini-invasive du cancer de l'ovaire.

### 8.5.3 Conclusions de la littérature 2

Dans les cancers de l'ovaire de stades FIGO III et IV traités par chirurgie initiale, les données de la littérature sont pauvres concernant l'utilisation de la cœlioscopie (NP4).

Dans les cancers de l'ovaire de stades FIGO III et IV traités par chirurgie d'intervalle, après chimiothérapie néoadjuvante, les études ayant réalisé une chirurgie par voie minimale invasive ne rapportent pas de données de survie (NP4).

Aucune donnée n'est disponible pour juger de la sécurité oncologique de la cœlioscopie comparée à celle de la laparotomie. La laparotomie xiphopubienne reste le standard dans la chirurgie des cancers de l'ovaire de stades FIGO III ou IV.

### 8.5.4 Recommandations

En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur la place de la cœlioscopie opératoire (à différencier de la cœlioscopie diagnostique) pour la chirurgie première des cancers de l'ovaire de stades FIGO III ou IV.

## 8.6 Question 29 : Quels sont la nature et le bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en cas de résidu tumoral macroscopique en fin d'intervention non nul ?

### 8.6.1 Synthèse des données de la littérature

La littérature scientifique s'est largement intéressée à la caractérisation de la survie sans récidive ou globale en fonction du résidu. Cela a permis de dégager des recommandations de prise en charge chirurgicale dans les cancers de l'ovaire avancés stades IIIC et IV pleuraux (Question 26).

Cependant plusieurs questions se posent :

- *Que faire lorsque la chirurgie initiale est incomplète ?*

Cette question a été traitée dans la question 27 : cas particuliers/patiente référée après laparotomie diagnostique ou cytoreduction incomplète avec l'étude de Bacalbasa et coll. [BACALBASA2015A]. Les auteurs retenaient que lorsqu'une patiente était référée pour carcinose péritonéale d'un cancer de l'ovaire diagnostiqué par biopsie lors d'une laparotomie, la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante puis d'une chirurgie intervallaire par rapport à la chirurgie d'emblée de débulking ne diminuait pas la survie sans récidive voire augmentait la survie globale, avec une diminution de la morbidité sévère et une mortalité moindre périopératoire. Les auteurs précisaient que le choix de l'acte à réaliser était à discuter en fonction de l'âge de la patiente, l'étendue de la carcinose péritonéale constatée et du délai écoulé entre la laparotomie diagnostique et la date éventuelle possible de reprise chirurgicale (NP4).

- *Que faire lorsque l'on constate pendant l'intervention que la chirurgie ne sera pas complète ? Quel est l'apport d'une chirurgie incomplète ?*

La question posée de l'apport de la chirurgie à résidu non nul n'a malheureusement pas de réponse avec un niveau de preuve important.

Une chirurgie de réduction de la charge tumorale permettait une amélioration de la survie globale et sans récidive à condition que la taille du résidu n'excède pas 1 cm selon Wallace (stade IIIC) [WALLACE2017] ou 5 cm selon Winter (stade IV) [WINTER2008] (NP2). A contrario, pour Ataseven et coll. [ATASEVEN2016], pour les stades IV, il n'y avait pas de bénéfice de survie entre les patientes au stade IV opérées avec un résidu > 10 mm et celles non opérées (NP2).

- *Impact du type histologique*

Il n'existe pas de donnée dans la littérature pouvant répondre à cette question.

### 8.6.2 Conclusions de la littérature

Dans les cancers de l'ovaire de stade FIGO III ou IV, l'objectif chirurgical est celui d'une chirurgie CC0 (complète, sans résidu tumoral macroscopiquement visible). Même s'il existe un effet probable de la réduction tumorale sur la survie sans récidive, seule la chirurgie CC0 impacte la survie globale (NP2).

En cas de chirurgie palliative ou de constat peropératoire de l'impossibilité de réaliser une chirurgie à résidu nul chez une patiente avec un cancer de stade FIGO III ou IV, il n'existe pas de données sur le

type de geste chirurgical à effectuer ayant montré un impact sur la survie sans récidive ou sur la qualité de vie.

### 8.6.3 Recommandations

Une chirurgie complète, i.e. sans résidu tumoral péritonéal macroscopiquement visible, est recommandée pour les cancers de l'ovaire de stade FIGO III ou IV (Grade B).

En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée sur le type de geste chirurgical à effectuer en cas de chirurgie palliative ou de constat peropératoire de l'impossibilité de réaliser une chirurgie à résidu macroscopique nul chez une patiente avec un cancer de stade FIGO III ou IV. En cas de geste chirurgical réalisé, celui-ci doit être le moins morbide possible.

## 8.7 Question 30 : Quelles sont les informations minimales qui doivent figurer dans un compte rendu opératoire d'une chirurgie pour cancer de l'ovaire ?

### 8.7.1 Synthèse des données de la littérature

- *Essais randomisés de phase III*

Kehoe et coll. [KEHOE2015] rapportaient une étude randomisée multicentrique (64 centres avec opérateur opérant au moins 15 cas de cancer de l'ovaire par an) concernant des patientes atteintes d'un stade III ou IV de cancer de l'ovaire ou péritonéal ou tubaire (n = 552 entre 2004 et 2010). La randomisation a été réalisée au bilan préopératoire entre chirurgie première puis 6 cycles de chimiothérapie (carboplatine-paclitaxel toutes les 3 semaines) ou 3 cycles de chimiothérapie puis chirurgie intervallaire puis 3 cycles de chimiothérapie (NP1). Cette étude a été fortement critiquée en raison du temps opératoire faible avec un taux de résection faible également. Elle a également été critiquée en raison de l'absence d'index de carcinose péritonéale dans le compte rendu opératoire.

Des études randomisées plus récentes sur le même sujet existent, comme celle de Fagotti et coll. [FAGOTTI2016] qui comprenait une description de la charge tumorale selon le score de Fagotti (également possible par l'index de carcinose péritonéale de Sugarbaker).

- *Études rétrospectives comparatives*

Ainsi dans l'étude d'Horowitz et coll. [HOROWITZ2015], les données des patientes du GOG 182 ont été reprises soit 4 312 patientes avec un cancer de l'ovaire épithélial avancé ou du péritoine qui ont été opérées en premier puis ont été randomisées entre 5 protocoles de chimiothérapie à base de platine. Les facteurs indépendants en multivarié étaient la charge tumorale et le résidu, qui doivent donc faire partie du compte rendu opératoire (NP2).

- *Études rétrospectives non comparatives*

Gasimli et coll. [GASIMLI2015] rapportaient une étude rétrospective évaluant la valeur pronostique du PCI à partir de prélèvements anatomopathologiques de 80 patientes ayant eu une chirurgie complète de cancer de l'ovaire de stade IIIC et IV en chirurgie initiale (NP4). Il existait une corrélation entre PCI et ascite, et entre PCI et CA125 préopératoire. En analyse univariée et multivariée, le haut score de PCI était associé à une moins bonne survie globale et survie sans récidive.

Fagotti et coll. [FAGOTTI2006] ont publié une étude pilote proposant un score sur une série de 61 patientes. Un score a été établi en accordant une note de 2 à tous les paramètres suivants : gâteau épiploïque, carcinose péritonéale, carcinose diaphragmatique, infiltration du tube digestif, infiltration estomac, métastases hépatiques. Un score ≥ 8 ne permettait pas une chirurgie optimale (définie comme résidu < 1 cm) (NP4).

Brun et coll. [BRUN2008] proposaient une modification du score avec une sélection de seulement 4 paramètres : la carcinose diaphragmatique, l'infiltration du tube digestif, l'infiltration de l'estomac, les métastases hépatiques. Un score ≥ 4 était associé à une cytoréduction suboptimale avec une sensitivité, spécificité, VPP, VPN, et performance de 35 %, 100 %, 100 %, 43 %, et 56 % respectivement. (NP4)

Une validation externe de ce score modifié a été réalisée en 2011 par Chereau et coll. validant la limite du score à 4 [CHEREAU2010] (NP4).

Enfin une comparaison publiée en 2010 par Chereau et coll. [CHEREAU2010] permettait de distinguer le score de Fagotti modifié comme le plus performant en termes de prédiction de la résécabilité (NP4).

Petrillo et coll. [PETRILLO2015], reprenant la série rétrospective de cas consécutifs de cancers de l'ovaire avec évaluation cœlioscopique de 234 patientes, ont identifié 6 facteurs cœlioscopiques ayant une spécificité ≥ 75 %, une VPP ≥ 50 % et une VPN ≥ 50 % avec une précision globale ≥ 60 %. La correspondance calculée par rapport à la laparotomie était de 90 %. Les patientes ayant un score ≥ 10 avaient une chance d'avoir une chirurgie complète de seulement 6 %. La valeur de 10 était donc la valeur à partir de laquelle la chirurgie première devait être reconsidérée (NP4).

### 8.7.2 Conclusions de la littérature

La charge tumorale initiale et le résidu tumoral postopératoire sont des facteurs pronostiques majeurs dans le cancer de l'ovaire (NP2).

Le score « Peritoneal Carcinosis Index » (PCI) est utilisé dans les essais thérapeutiques publiés (NP2).

### 8.7.3 Recommandations

Il est recommandé de décrire la carcinose péritonéale avant toute exérèse ainsi que des résidus tumoraux en fin de chirurgie (taille, localisation et raison de la non extirpabilité) (Grade B).

L'utilisation d'un score de carcinose péritonéale permettant d'évaluer de façon objective la charge tumorale comme le « Peritoneal Carcinosis Index » (PCI) est recommandée (Grade C).

L'utilisation d'un compte rendu opératoire standardisé est recommandée (Grade C).

## 8.8 Références bibliographiques

[ALETTI2009] Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope RC, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. Journal of the American College of Surgeons 2009;208(4):614-20.

[ATASEVEN2016] Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, du BA. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. Gynecologic Oncology 2016;140(2):215-20.

[BACALBASA2015A] Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, Herlea V, David L, Brasoveanu V, Popescu I. Initial incomplete surgery modifies prognosis in advanced ovarian cancer regardless of subsequent management. Anticancer Research 2015;35(4):2315-20.

[BAIOCCHI2011] Baiocchi G, Cestari LA, Macedo MP, Oliveira RA, Fukazawa EM, Faloppa CC, Kumagai LY, Badiglian-Filho L, Menezes AN, Cunha IW, Soares FA. Surgical implications of mesenteric lymph node metastasis from advanced ovarian cancer after bowel resection. Journal of Surgical Oncology 2011;104(3):250-4.

[BRISTOW2002] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2002;20(5):1248-59.

[BRISTOW2006] Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecologic Oncology 2006;103(3):1070-6.

[BRISTOW2009] Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, et al. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. Gynecol Oncol. 2009 Dec;115(3):334-8.

[BRISTOW2010] Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. Gynecologic Oncology 2010;118(3):262-7.

[BRUN2008] Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score.Gynecol Oncol. 2008;110(3):354-9

[BOGANI2016] Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Lorusso D, Chiappa V, Donfrancesco C, Di Donato V, Indini A, Aletti G, Raspagliesi F. Surgical Techniques for Diaphragmatic Resection During Cytoreduction in Advanced or Recurrent Ovarian Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(2):371-80

[CHANG2012] Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. Annals of Surgical Oncology 2012;19(13):4059-67.

[CHANG2013] Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecologic Oncology 2013;130(3):493-8.

[CHEREAU2010] Chéreau E, Rouzier R, Gouy S, Ferron G, Narducci F, Bergzoll C, Huchon C, Lécuru F, Pomel C, Daraï E, Leblanc E, Querleu D, Morice P. Morbidity of diaphragmatic surgery for advanced ovarian cancer: retrospective study of 148 cases. Eur J Surg Oncol. 2011;37(2):175-80.

[CHEREAU2011B] Chereau E, Rouzier R, Gouy S, Ferron G, Narducci F, Bergzoll C, Huchon C, Lecuru F, Pomel C, Darai E, Leblanc E, Querleu D, Morice P. Morbidity of diaphragmatic surgery for advanced ovarian cancer: retrospective study of 148 cases. European Journal of Surgical Oncology 2011;37(2):175-80.

[CORRADO2015] Corrado G, Mancini E, Cutillo G, Baiocco E, Vici P, Sergi D, Patrizi L, Saltari M, Baffa A, Vizza E. Laparoscopic Debulking Surgery in the Management of Advanced Ovarian Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(7):1253-7.

[DAHMKAHLER2016] Dahm-Kahler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. Gynecologic Oncology 2016;142(2):211-6.

[DUBOIS2009] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009;115(6):1234-44.

[ELATTAR2011] Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews (8):CD007565, 2011 Aug 10 2011;(8):CD007565.

[FAGOTTI2006] Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. Annals of Surgical Oncology 2006;13(8):1156-61.

[FAGOTTI2016] Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, Costantini B, Margariti PA, Gueli AS, Cosentino F, Tortorella L, Scambia G. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. European Journal of Cancer 2016;59:22-33.

[FANNING2011] Fanning J, Yacoub E, Hojat R. Laparoscopic-assisted cytoreduction for primary advanced ovarian cancer: success, morbidity and survival. Gynecologic Oncology 2011;123(1):47-9.

[FAVERO2015] Favero G, Macerox N, Pfiffer T, Kohler C, da CM, V, Estevez Diz MP, Fukushima JT, Baracat EC, Carvalho JP. Oncologic Concerns regarding Laparoscopic Cytoreductive Surgery in Patients with Advanced Ovarian Cancer Submitted to Neoadjuvant Chemotherapy. Oncology 2015;89(3):159-66.

[GALLOTTA2014] Gallotta V, Fanfani F, Fagotti A, Chiantera V, Legge F, Gueli AS, Nero C, Margariti AP, Papa V, Alfieri S, Ciccarone F, Scambia G, Ferrandina G. Mesenteric lymph node involvement in advanced ovarian cancer patients undergoing rectosigmoid resection: prognostic role and clinical considerations. Annals of Surgical Oncology 2014;21(7):2369-75.

[GAO2015] Gao J, Yang X, Zhang Y. Systematic lymphadenectomy in the treatment of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of multiple epidemiology studies. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2015;45(1):49-60.

[GASIMLI2015] Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and Predictive Value of the Peritoneal Cancer Index in Primary Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients After Complete Cytoreductive Surgery: Study of Tumor Bank Ovarian Cancer. Annals of Surgical Oncology 2015;22(8):2729-37.

[GOFF2007] Goff BA, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. Cancer 2007.

[GOUY2012] Gouy S, Goetgheluck J, Uzan C, Duclos J, Duvillard P, Morice P. Prognostic factors for and prognostic value of mesenteric lymph node involvement in advanced-stage ovarian cancer. European Journal of Surgical Oncology 2012;38(2):170-5

[GRABOWSKI2016] Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Heitz J, Traut A, Pfisterer J, du Bois A. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. Gynecol Oncol. 2016 Mar;140(3):457-62.

[GREGGI2016] Greggi S, Falcone F, Carputo R, Raspagliesi F, Scaffa C, Laurelli G, Giorda G, Di VG, Petruzzelli F, Cormio G, Marinaccio M, Pignata S. Primary surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer: An outcome analysis within the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. Gynecologic Oncology 2016;140(3):425-9.

[GRIMM2017] Grimm C, Harter P, Alesina PF, Prader S, Schneider S, Ataseven B, Meier B, Brunkhorst V, Hinrichs J, Kurzeder C, Heitz F, Kahl A, Traut A, Groeben HT, Walz M, du BA. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. Gynecologic Oncology 2017;146(3):498-503.

[GUELIALLETTI2016] Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, Costantini B, Cosentino F, Ercoli A, Scambia G, Fagotti A. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595): a feasibility study. Am J Obstet Gynecol. 2016 Apr;214(4):503.e1-503.e6

[HARTER2011] Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, Kommoss S, Heitz F, Traut A, du BA. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2011;121(3):615-9.

[HARTER2017] Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Landoni F, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Wagner UAG, Du Bois A. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. (asco 2017 abstr 5500)

[HOFSTETTER2013] Hofstetter G, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Sehouli J, Cadron I, Van GT, Trillsch F, Mahner S, Ulmer H, Grimm C, Castillo-Tong DC, Zeillinger R, Zeimet AG, Vergote I. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study. Gynecologic Oncology 2013;131(1):15-20.

[HOROWITZ2015] Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, Hamilton CA, Krivak TC, Maxwell GL. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. Journal of Clinical Oncology 2015;33(8):937-43.

[INCA2009] Institut national du cancer. Traitement chirurgical du cancer de l'ovaire. Collection recommandations et référentiels, INCa, juin 2009.

[KEHOE2015] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2015;386(9990):249-57.

[KESSOUS2017] Kessous R, Laskov I, Abitbol J, Bitharas J, Yasmeen A, Salvador S, Lau S, Gotlieb WH. Clinical outcome of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2017;144(3):474-9.

[KIM2010] Kim HS, Ju W, Jee BC, Kim YB, Park NH, Song YS, Kim SC, Kang SB, Kim JW. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2010 May;20(4):520-8

[LUYCKX2012] Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Darai E, Classe JM, Ferron G, Stoeckle E, Pomel C, Vinet B, Chereau E, Bergzoll C, Querleu D. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. International Journal of Gynecological Cancer 2012;22(8):1337-43.

[MAHNER2013] Mahner S, Eulenburg C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J, du BA. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. European Journal of Cancer 2013;49(1):142-9.

[MANGILI2013] Mangili G, Scambia G, Ottolina J, Fanfani F, Vigano R, Costantini B, Candiani M, Fagotti A. Comparison of optimal cytoreduction rates in emergency versus non-emergency admissions for advanced ovarian cancer: a multi-institutional study. European Journal of Surgical Oncology 2013;39(8):906-11.

[MAKAR2016] Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. Oncologist. 2016 Jun;21(6):745-54.

[MARTH2009] Marth C, et al. Influence of department volume on survival for ovarian cancer: results from a prospective quality assurance program of the Austrian Association of Gynecologic Oncology. Int J Gynecol Cancer 2009; 19:94–102.

[MARTINEZ2011] Martinez A, Pomel C, Mery E, Querleu D, Gladieff L, Ferron G. Celiac lymph node resection and porta hepatis disease resection in advanced or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Gynecol Oncol. 2011 May 1;121(2):258-63.

[MARTINEZ2014] Martínez A, Pomel C, Filleron T, De Cuypere M, Mery E, Querleu D, Gladieff L, Poilblanc M, Ferron G. Prognostic relevance of celiac lymph node involvement in ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014 Jan;24(1):48-53

[MELAMED2017] Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, Bregar AJ, Wright JD, Boruta DM, Schorge JO, Del Carmen MG, Rauh-Hain JA. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2017 Jan;216(1):50.e1-50.e12.

[MERCADO2010] Mercado C, Zingmond D, Karlan BY, Sekaris E, Gross J, Maggard-Gibbons M, Tomlinson JS, Ko CY. Quality of care in advanced ovarian cancer: the importance of provider specialty. Gynecologic Oncology 2010;117(1):18-22.

[MUALLEM2016] Muallem MZ, Almuheimid J, Richter R, Braicu EI, Osman S, Sehouli J. Diaphragmatic Surgery in Advanced Ovarian, Tubal and Peritoneal Cancer. À 7-Year Retrospective Analysis of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network. Anticancer Research 2016;36(9):4707-13.

[MUELLER2016] Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, O'Cearbhaill RE, Alvi FA, El HA, Eriksson AG, Gardner GJ, Sonoda Y, Levine DA, Aghajanian C, Chi DS, Abu-Rustum NR, Zivanovic O. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. Gynecologic Oncology 2016;140(3):436-42.

[NEZHAT2014] Nezhat FR, Finger TN, Vetere P, Radjabi AR, Vega M, Averbuch L, Khalil S, Altinbas SK, Lax D. Comparison of perioperative outcomes and complication rates between conventional versus robotic-assisted laparoscopy in the evaluation and management of early, advanced, and recurrent stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2014;24(3):600-7.

[PAULSEN2006] Paulsen T, Kaern J, Kjaerheim K, Haldorsen T, Trope C. Influence of interval between primary surgery and chemotherapy on short-term survival of patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer. Gynecologic Oncology 2006;102(3):447-52.

[PAULSEN2006A] Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Trope C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. International Journal of Gynecological Cancer 2006;16:Suppl-7.

[PAULSEN2013] Paulsen T, Szczesny W, Kaern J et al. Improved 8-year survival for patients with stage IIIc ovarian cancer operated on at teaching hospitals: population-based study in Norway 2002. Clin Ovarian Other Gynecol Cancers 2013.

[PETRILLO2015] Petrillo M, Paris I, Vizzielli G, Amadio G, Cosentino F, Salutari V, Scambia G, Fagotti A. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Maintenance Therapy With or Without Bevacizumab in Unresectable High-Grade Serous Ovarian Cancer: A Case-Control Study. Ann Surg Oncol. 2015 Dec;22 Suppl 3:S952-8.

[PHIPPEN2013] Phippen NT, Barnett JC, Lowery WJ, Miller CR, Leath CA, III. Surgical outcomes and national comprehensive cancer network compliance in advanced ovarian cancer surgery in a low volume military treatment facility. Gynecologic Oncology 2013;131(1):158-62.

[QUERLEU2013] Querleu D, Ray-Coquard I, Classe JM, Aucouturier JS, Bonnet F, Bonnier P, Darai E, Devouassoux M, Gladieff L, Glehen O, Haie-Meder C, Joly F, Lécuru F, Lefranc JP, Lhommé C, Morice P, Salengro A, Stoeckle E, Taieb S, Zeng ZX, Leblanc E. Quality indicators in ovarian cancer surgery: report from the French Society of Gynecologic Oncology (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique, SFOG). Ann Oncol. 2013 Nov;24(11):2732-9.

[QUERLEU2017] Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, Aletti G, Carinelli S, Creutzberg C, Davidson B, Harter P, Lundvall L, Marth C, Morice P, Rafii A, Ray-Coquard I, Rockall A, Sessa C, van der Zee A, Vergote I, duBois A. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. International Journal of Gynecological Cancer 2017;27(7):1534-42.

[RAFII2012] Rafii A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeghel G, Lecuru F, Leblanc E, Querleu D. Multi-center evaluation of post-operative morbidity and mortality after optimal cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. PLoS ONE 2012;7(7):e39415.

[ROSA2006] Rosa DD, Clamp A, Mullamitha S, Ton NC, Lau S, Byrd L, Clayton R, Slade RJ, Kitchener HC, Shanks JH, Wilson G, McVey R, Hasan J, Swindell R, Jayson GC. The interval from surgery to chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. European Journal of Surgical Oncology 2006;32(5):588-91.

[ROSA2007] Rosa DD, Ton NC, Clamp A, Mullamitha S, Lau S, Clayton R, Kitchener HC, Shanks JH, McVey R, Jayson GC. The neoadjuvant approach in the treatment of patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. Clinical Oncology (Royal College of Radiologists) 2007;19(2):125-8.

[SALANI2007] Salani R, Diaz-Montes T, Giuntoli RL, Bristow RE. Surgical management of mesenteric lymph node metastasis in patients undergoing rectosigmoid colectomy for locally advanced ovarian carcinoma. Annals of Surgical Oncology 2007;14(12):3552-7.

[SALANI2007A] Salani R, Zahurak ML, Santillan A, Giuntoli RL, Bristow RE. Survival impact of multiple bowel resections in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a case-control study. Gynecologic Oncology 2007;107(3):495-9.

[STOECKLE2011] Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, Thomas L, Guyon F. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2011;159(2):407-12.

[SOLEYMANIMAJD2016] Soleymani Majd H, Ferrari F, Manek S, Gubbala K, Campanile RG, Hardern K, Tozzi R. Diaphragmatic peritonectomy vs. full thickness resection with pleurectomy during Visceral-Peritoneal Debulking (VPD) in 100 consecutive patients with stage IIIC-IV ovarian cancer: A surgical-histological analysis. Gynecologic Oncology 2016;140(3):430-5.

[VERLEYE2010] Verleye L, Vergote I, van der Zee AGJ. Patterns of care in surgery for ovarian cancer in Europe. Eur J Surg Oncol 2010; 36: S108–S114.

[WALLACE2017] Wallace S, Kumar A, et al. Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible. Gynecol Oncol. 2017;145(1):21-26.

[WIMBERGER2007] Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, du BA, Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). Gynecologic Oncology 2007;106(1):69-74.

[WINTER2008] Winter WE, III, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP, Gynecologic Oncology Group. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology 2008;26(1):83-9.

[WRIGHT2012] Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, Lewin SN, Hershman DL. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. Obstetrics & Gynecology 2012;120(4):871-81.

[WOO2012] Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralisation of services for gynaecological cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;(3):CD007945.

[ZHOU2016] Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol. 2016 Aug;46(8):718-26.

[ZIVANOVIC2010] Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Hoskins WJ, Pingle PR, Leitao MM, Jr., Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Chi DS. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. Gynecologic Oncology 2010;116(3):35

# 9. CHAPITRE 7 : LES VOIES D'ABORD DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

## 9.1 Question traitée dans ce chapitre

Question 31 : Quels sont la nature et le bénéfice thérapeutique de la chimiothérapie administrée par voie intrapéritonéale, avec ou sans hyperthermie, dans le traitement initial du cancer épithélial de l'ovaire ?

## 9.2 Introduction

Les adénocarcinomes ovariens, dont la voie de dissémination principale est la voie péritonéale, sont un modèle pour l'administration intrapéritonéale de la chimiothérapie. Après des années d'études sur les schémas d'administration après chirurgie, la chimiohyperthermie, administrée au bloc opératoire, à l'issue de la chirurgie, élargit le champ des perspectives. Dans tous les cas, la complexité de chacune des techniques justifie une prise en charge multidisciplinaire par des équipes médicales et paramédicales expérimentées.

## 9.3 Sélection bibliographique

### 9.3.1 Équation de recherche bibliographique

La recherche a été réalisée sur les 12 dernières années en utilisant les termes « MeSH ». Les sources suivantes ont été interrogées :

- Medline: PubMed (Internet portal of the National Librairie of Medicine) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed ;
- The Cochrane library: Cochrane-database 'Cochrane Reviews' and 'Clinical Trials' http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOMEDARE ;
- Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services, 540 Gaither Road, Rockville, MD 20850 www.ahrq.gov.

La recherche dans ces bases de données a été complétée par la revue des références contenues dans les méta-analyses, revues systématiques et articles originaux inclus. Seuls les articles publiés en langue anglaise et française ont été pris en compte.

L'équation de recherche utilisée pour interroger ces bases de données est fournie en Annexe.

### 9.3.2 Critères de sélection des études

Population : femme adulte

Pathologie concernée : cancer épithélial de l'ovaire, non en récidive

Intervention : chimiothérapie par voie intrapéritonéale avec ou sans hyperthermie

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais randomisés, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : progression, taux de récidive, survie globale, survie sans récidive, tolérance, effets secondaires, toxicités, qualité de vie.

### 9.3.3 Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 331 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 202 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- Types de publications non retenus : revues trop générales, recherche fondamentale, éditorial, commentaire, études trop anciennes
- Interventions non retenues : études ne portant pas sur les chimiothérapies (chirurgie, score diagnostique), études basées sur des chimiothérapies obsolètes ou non utilisées
- Pathologies non retenues : récidive de cancer de l'ovaire, études sur cancer de l'ovaire non épithélial ou autre cancer
- Population non retenue : population pédiatrique

Quatre-vingt-quatorze références ont par la suite été exclues à la lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 35 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 10 références complémentaires ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 45 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

## 9.4 Question 31 : Quels sont la nature et le bénéfice thérapeutique de la chimiothérapie administrée par voie intrapéritonéale, avec ou sans hyperthermie, dans le traitement initial du cancer épithélial de l'ovaire ?

### 9.4.1 Voie intrapéritonéale (IP) sans hyperthermie

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La méta-analyse de Jaaback et coll. [JAABACK2016] (NP1) portait sur 2 119 femmes et 9 études randomisées comparant les administrations intraveineuse (IV) et intrapéritonéale (IP) de la chimiothérapie en situation adjuvante ; 6 études étaient considérées de haute qualité. La chimiothérapie intrapéritonéale permettait un gain significatif en survie globale (SG) (8 études), avec un HR de 0,81 (IC 95 % = 0,72-0,90) (NP1). Ce résultat était identique en considérant uniquement les 6 études de haute qualité (HR = 0,80 ; IC 95 % = 0,72-0,90) (NP1). Ce gain en SG était indépendant du nombre de médicaments utilisés ou de la dose. Le gain en survie sans rechute (SSR) était également significatif en faveur de la chimiothérapie IP, avec un HR de 0,78 (IC 95 % = 0,70-0,85) pour les 5 études retenues, et de 0,77 (IC 95 % = 0,70-0,85) en ne retenant que les 4 essais de haute qualité (NP1).

Six des 9 études retenues dans cette méta-analyse ne comportaient pas de paclitaxel ; seulement 2 comportaient du carboplatine.

La fièvre (Risk Ratio (RR) = 1,64 ; IC 95 % = 1,13-2,38 ; 5 études), la fatigue (RR = 2,32 ; IC 95 % = 1,06-5,07 ; 3 études), les effets gastro-intestinaux (RR = 1,70 ; IC 95 % = 1,57-2,30 ; 5 études), les infections (RR = 3,34 ; IC 95 % = 2,06-5,43 ; 3 études), les effets métaboliques (RR = 4,45 ; IC 95 % = 2,72-7,26 ; 2 études) et la douleur (RR = 7,47 ; IC 95 % = 4,41-12,67 ; 3 études) étaient des effets secondaires plus fréquents avec la voie IP qu'avec la voie IV. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 voies d'administration pour les toxicités rénale, hématologique, neurologique et pulmonaire, mais l'hétérogénéité de ces données rendait la méta-analyse moins fiable. Les données étaient insuffisantes pour produire une méta-analyse des complications liées aux cathéters intrapéritonéaux, dont les 2 plus fréquentes étaient l'obstruction (7 à 25 %) et l'infection (5 à 19 %).

L'étude randomisée de phase III la plus récente est celle du GOG 172, publiée en 2006 [ARMSTRONG2006] (NP1). Les patientes incluses avaient un carcinome ovarien ou péritonéal de stade FIGO III, opéré en première intention avec un résidu < 1 cm. Dans le bras IV, 210 patientes ont reçu paclitaxel 135 mg/m²/24 h à J1 et cisplatine 75 mg/m² à J1. Dans le bras IP, 205 patientes ont reçu paclitaxel 135 mg/m²/24 h IV à J1, cisplatine 100 mg/m² IP à J2 et paclitaxel 60 mg/m² IP à J8. Dans chaque bras, le nombre prévu de cycles était de 6 tous les 21 jours. L'objectif principal était la survie sans rechute (SSR) ; les objectifs secondaires étaient la survie globale (SG), la toxicité et la qualité de vie. Avec un suivi médian de 48,2 mois dans le bras IV et 52,6 mois dans le bras IP, la SSR médiane était de 18,3 mois dans le bras IV et 23,8 mois dans le bras IP (HR = 0,80 ; IC 95 % = 0,64-1,00). La SG médiane était pour les bras IV et IP de respectivement 49,7 et 65,6 mois (HR = 0,75 ; IC 95 % = 0,58-0,97). Comparée à la voie IV, la voie IP réduisait de 25 % le risque de décès. Ces résultats ont été confirmés avec un suivi médian de 10,7 ans [TEWARI2015] (NP2). Lorsque la

chirurgie n'avait laissé aucun résidu, la SSR médiane était de 60,4 mois et la SG de 127,6 mois pour le bras IP [LANDRUM2013] (NP2).

La toxicité était significativement plus importante dans le bras IP, sur le plan local, mais également sur le plan systémique (Tableau 29).

**Tableau 29 : Effets secondaires grade 3 ou 4, significativement différents selon la voie d'abord dans l'étude GOG 172 [ARMSTRONG2006, WALKER2006]**

| Effets secondaires | Voie IV (n = 210) | Voie IP (n = 201) |
|---|---|---|
| Leucocytes | 64 % | 76 % |
| Plaquettes | 4 % | 8 % |
| Gastrointestinaux | 24 % | 46 % |
| Rein-urogénital | 2 % | 7 % |
| Neurologique | 9 % | 19 % |
| Infection | 6 % | 16 % |
| Asthénie | 4 % | 18 % |
| Troubles métaboliques | 7 % | 27 % |
| Douleur | 1 % | 11 % |
| Complications PAC | | 20 % |

L'arrêt de l'administration IP était dû, dans un tiers des cas, à une complication liée au cathéter péritonéal [WALKER2006] (NP2). Seulement 42 % des patientes randomisées dans le bras IP ont pu recevoir les 6 cycles de chimiothérapie par cette voie. Les données de la littérature sont contradictoires sur l'importance du nombre de cycles délivrés par voie IP. Dans l'étude de Yen et coll. [YEN2009] (NP2), le nombre de cycles délivrés par voie IP avait un impact sur la SG, avec un seuil à 5. Dans l'étude rétrospective de Suidan et coll. [SUIDAN2015] (NP4), le nombre de cycles n'avait aucun impact sur les survies, que ce soit en analyse uni ou multivariée.

Les patientes incluses dans l'étude GOG 172 et recevant une chimiothérapie IP rapportaient une moins bonne qualité de vie et plus de douleurs avant le 4$^{e}$ cycle de chimiothérapie ($p < 0,001$), une moins bonne qualité de vie 3 à 6 semaines après la chimiothérapie ($p = 0,009$). À un an, il n'existait aucune différence de qualité de vie ou de douleurs entre les 2 bras. La toxicité neurologique était supérieure chez les patientes recevant le traitement IP 3 à 6 semaines après la fin du traitement ($p = 0,0004$), et cette différence perdurait à un an ($p = 0,002$) [WENZEL2007] (NP1).

Il convient cependant de souligner deux points importants concernant cette étude GOG 172 :

- Le paclitaxel IV a été utilisé dans les 2 bras de l'étude en perfusion de 24 h, ce qui ne correspond plus au standard actuel. Une perfusion de 3 h permet un traitement ambulatoire et une réduction de la neutropénie par rapport au schéma 24 h, sans perte d'efficacité [EISENHAUER1994] (NP2).
- Le bras de référence IV ne correspond plus au standard actuel, qui associe carboplatine AUC 5 à 7,5 et paclitaxel 175 mg/m²/3 h [OZOLS2003, DUBOIS2003] (NP1).

**Peut-on modifier le protocole de chimiothérapie utilisé pour améliorer la tolérance ?**

Afin d'améliorer la tolérance de la chimiothérapie IP, plusieurs études se sont intéressées à des schémas d'administration modifiés sur la base de celui du GOG 172 (Tableau 30). Il s'agit soit

d'études prospectives [CHIN2009, OAKNIN2011, BARLIN2012] (NP2) ou rétrospectives [BATTELLI2013, TEEFEY2013] (NP4), soit d'études de phase 1 ou 2 [DIZON2011, KONNER2011, LANDRUM2011, BLINMAN2013] (NP3). Quel que soit le protocole considéré, la tolérance était meilleure que dans l'étude du GOG 172 (Tableau 30). Les effets secondaires liés au cathéter péritonéal étaient également moins importants, mais ceci peut aussi s'expliquer par les différents types de cathéters utilisés au fil du temps et par l'expérience acquise par les équipes chirurgicales et médicales pour leur mise en place et leur utilisation. 52 à 90 % des patientes ont reçu les 6 cycles de traitement prévus par voie IP [CHIN2009, OAKNIN2011, DIZON2011, KONNER2011, LANDRUM2011, BARLIN2012, BLINMAN2013]. La SSR variait de 24 à 29 mois [KONNER2011, BARLIN2012, BATTELLI2013].

**Tableau 30 : Protocoles modifiés sur la base du GOG 172 : population, schéma d'administration de la chimiothérapie, toxicités, compliance**

| Référence | Stade | N | Protocole | Toxicité hématologique* | Toxicité extra-hématologique* | Complications cathéter IP (%) | C6 (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CHIN2009 | III<br>R ≤ 1 cm | 47 | T : 175/3 h IV J1<br>P : 100 IP J1 | NP : 15 | GI : 26-F : 11<br>N : 9-DA : 15 | 27 | 74 |
| DIZON2011 | IIB-IV | 23 | T : 175/3 h IV J1<br>P : 100 IP J1<br>T : 60 IP J8 | NP : 40 | GI : 10-F : 5<br>N : 4-M : 15 | - | 90 |
| KONNER2011 | II-III<br>R ≤ 1 cm | 42 | T : 135/3 h IV J1<br>P : 75 IP J2<br>T : 60 IP J8 | NP : 34 | GI : 12-F : 7<br>N : 4-DA : 10 | 5 | 73 |
| LANDRUM2011 | IC-IV<br>L1-2 | 21 | T : 135/3 h IV J1<br>P : 50 IP J1 et J8 | | | 5 | 52 |
| OAKNIN2011 | III<br>R ≤ 1 cm | 51 | T : 175/3 h IV J1<br>P : 75 ou 100 IP J2<br>T : 60 IP J8 | NP : 30<br>TP : 2 | GI : 20-F : 11<br>N : 4-DA : 4<br>M : 9-A : 11 | 10 | 61 |
| BARLIN2012 | III<br>R ≤ 1 cm | 102 | T : 135/3 h IV J1<br>P : 75 IP J2<br>T : 60 IP J8 | NP : 12 | GI : 8-F : 4<br>N : 6-DA : 3<br>M : 5 | 3 | 55 |
| BATELLI2013 | III<br>optimal | 40 | T : 135/3 h IV J1<br>P : 75 IP J2<br>T : 60 IP J8 | NP : 15<br>TP : 3 | GI : 21-F : 13<br>N : 3-DA : 8<br>M : 8 | 20 | |
| TEEFEY2013 | IIC-IV<br>R ≤ 1 cm | 40 | T : 135/24 h IV J1<br>P : 75 IP J2<br>T : 60 IP J8 | NP : 48 | GI : 9-F : 5<br>N : 0-M : 9 | 12 | |
| BLINMAN2013 | III<br>R ≤ 1 cm | 39 | T : 135/3 h IV J1<br>P : 75 IP J2<br>T : 60 IP8 | NP : 5 | GI : 10-F : 11<br>N : 0-A : 5<br>DA : 5 | 21 | 63 |

**R : résidu post-opératoire ; T : paclitaxel ; P : cisplatine ; NP : neutropénie ; F : fièvre/infection ; GI : gastro-intestinale ; N : neurologique ; DA : douleurs abdominales ; M : métabolique ; TP : thrombopénie ; A : asthénie**
**L1-2 : première ou deuxième ligne de traitement ; C6 : proportion de patientes ayant reçu les 6 cycles prévus**
*** : toxicités de grade 3 et 4, exprimées en %**
**Les doses de chimiothérapie sont exprimées en mg/m²**

Le même protocole modifié a été utilisé dans 4 séries [DIZON2011, BARLIN2012, BATTELLI2013, BLINMAN2013], soit 204 patientes. Le paclitaxel était administré à J1 par voie IV à la dose de 135 mg/m², mais sur 3 h au lieu de 24 h, la posologie du cisplatine IP à J2 était diminuée à 75 mg/m², et la dose du paclitaxel IP à J8 restait inchangée à 60 mg/m². Les 6 cycles prévus ont pu être

administrés chez 55 à 90 % des patientes avec une meilleure tolérance (Tableau 30) et une SSR similaire à celle rapportée dans l'étude GOG 172.

L'expérience des équipes, acquise au fil du temps, et la mise en place de protocoles précis de déroulement du traitement permettaient également de diminuer la toxicité et d'augmenter la compliance [OAKNIN2011, TEEFEY2013, LANDRUM2011].

La tolérance pourrait également être améliorée en remplaçant le cisplatine par le carboplatine. Les concentrations plasmatiques du carboplatine sont les mêmes après administration IP et IV, alors que sa concentration péritonéale est 17 fois supérieure après administration IP, ce qui suggère un effet locorégional plus important [MIYAGI2005] (NP2). Dans une étude randomisée de phase III [YEN2009] (NP2), toutes les patientes (367 randomisées), en résection chirurgicale avec résidu ≤ 10 mm, recevaient du paclitaxel IV à J1, 175 mg/m²/3 h. La randomisation portait sur la voie d'administration, IV ou IP, soit du cisplatine à 100 mg/m², soit du carboplatine à 300 mg/m². L'objectif principal de l'étude était la construction d'un nomogramme prenant en compte l'âge, le stade, le type histologique, la voie d'administration de la chimiothérapie, le taux de CA125 et l'extension sus méso-colique. Dans ce nomogramme prédictif de la survie, l'odds-ratio était de 2,14 (IC 95 % = 1,93-2,41) pour la voie IV versus la voie IP, en faveur de l'administration IP. Les femmes les moins susceptibles de bénéficier d'un traitement par voie IP étaient celles âgées de plus de 80 ans ou ayant un stade FIGO IIIC, un CA125 de base supérieur à 3000 UI/mL, un type à cellules claires, une extension sus-mésocolique de la carcinose ou ayant eu une résection colique lors de la chirurgie. Aucune donnée d'efficacité ou de toxicité n'était rapportée dans la publication.

Quatre études rétrospectives [NAGAO2008, GRAY2010, KIM2010A, BOUCHARDFORTIER2016] (NP4), deux études de phase I [MORGAN2011, GOULD2012] (NP3) et deux études de phase II [FUJIWARA2009, NAGAO2012] (NP3) ont évalué l'administration IP du carboplatine (Tableau 31). L'AUC préconisée pour l'administration IP du carboplatine était de 6, l'association à une dose IV de 175 mg/m²/3 h de paclitaxel était marquée par une toxicité essentiellement hématologique, mais la compliance était bonne, avec 60 à 80 % des cycles prévus délivrés. Les données disponibles ne permettaient pas de conclure sur l'efficacité d'une telle association. Une seule étude rétrospective rapportait une SSR médiane de 25,5 mois chez des patientes ayant un résidu postopératoire infracentimétrique [BOUCHARDFORTIER2016] (NP4).

**Tableau 31 : Protocoles utilisant le carboplatine IP : population, schéma d'administration de la chimiothérapie, toxicités, compliance**

| Référence | Stade | N | Protocole | Toxicité hématologique* | Toxicité extra-hématologique* | Complications cathéter IP (%) | C6 (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NAGAO2008 | R ≥ 3 cm | 44 | T : 175/3h00 IV J1<br>C : AUC 6 IP J1 | NP : 93<br>TP : 23 | F : 2-H : 2<br>N : 9-All : 2 | 5 | 84 |
| FUJIWARA2009 | R ≥ 3 cm | 23 | T : 175/3h00 IV J1<br>C : AUC 6 IP J1 | NP : 88<br>TP : 16 | N : 8 | | 85 |
| GRAY2010 | R < 1 cm | 39 | T : 135/24h00 IV J1<br>P : 100 ou C : AUC6 IP J2 | | | 10 | 92 (C) |
| KIM2010A | R ≤ 2 cm | 19 | T : 175/3h00 IV J1<br>C : AUC 5 IP J1<br>T : 60 IP J8 | NP : 84<br>TP: 10 | GI : 10-DA : 16<br>F : 32 | 16 | 74 |
| MORGAN2011 | | | T : 175/3h00 IV J1<br>C : AUC 5 à 7 IP J1 | NP : 90<br>TP : 15 | F : 17-M : 7<br>N : 20-DA : 12 | 13 | 75 |
| NAGAO2012 | IC-IV | 20 | T : 135/3h00 IV J1<br>C : AUC 6 IP J1<br>T : 45 à 60 IP J8 | NP : 26<br>TP: 10 | GI : 10-F : 1<br>All : 20 | | 60 |
| GOULD2012 | | | T : 175/3h00 IV J1<br>C : AUC 6 IP J1<br>T : 60 IP J8 | | | | |
| BOUCHARD FORDIER2016 | R ≤ 1 cm | 141 | T : 175/3h00 IV J1<br>P : 75 IP J1<br>*ou*<br>T : 135/3h00 IV J1<br>C : AUC 6 IP J1 | Aucune tox hémato grade 3 ou 4 | GI : 2-DA : 8<br>N : 0 | 16 | 61 |

**R : résidu post-opératoire ; T : paclitaxel ; C : carboplatine ; NP : neutropénie ; F : fièvre/infection ; GI : gastro-intestinale ; N : neurologique ; DA : douleurs abdominales ; H : hépatique ; All : allergie ; M : métabolique ; TP : thrombopénie ; A : asthénie**
**L1-2 : première ou deuxième ligne de traitement ; C6 : proportion de patientes ayant reçu les 6 cycles prévus**
*** : toxicités de grade 3 et 4, exprimées en %**
**Les doses de chimiothérapie sont exprimées en mg/m², sauf pour le carboplatine (calcul selon AUC)**
**Lorsqu'il existe des schémas différents dans une même étude, les toxicités rapportées et la compliance ne concernent que les schémas avec carboplatine**

La dernière étude randomisée publiée [PROVENCHER2018] est une phase II randomisée en deux étapes dont l'objectif principal est le taux de maladie progressive à 9 mois (MP9) (NP2). Après chimiothérapie IV et chirurgie d'intervalle laissant un résidu ≤ 10 mm, les patientes étaient randomisées (51 dans chaque bras) pour recevoir 3 cycles soit de chimiothérapie IP avec cisplatine (paclitaxel 135 mg/m² IV et cisplatine 75 mg/m² IP J1, paclitaxel 60 mg/m² IP J8) ou avec carboplatine (paclitaxel 135 mg/m² IV et carboplatine AUC 5/6 IP J1, paclitaxel 60 mg/m² IP J8), soit de chimiothérapie par voie IV (paclitaxel 135 mg/m² IV et carboplatine AUC 5/6 IV J1 et paclitaxel 60 mg/m² IV J8). Le bras avec cisplatine IP a été écarté au terme de l'étape 1 conformément au plan statistique. Le taux de MP9 était de 45,1 % dans le bras avec cisplatine IP versus 37,3 % dans le bras IV, soit une différence supérieure à 5 %. L'étude finale a donc comparé le bras de chimiothérapie IP avec carboplatine à la chimiothérapie IV. En intention de traiter, le taux de MP9 était de 38,6 % en IV versus 24,6 % en IP, cette différence n'était pas significative. L'étude de qualité de vie ne montrait pas de différence entre les deux bras de traitement, les effets secondaires sévères les plus fréquents pour la voie IP étaient la neutropénie fébrile et les douleurs abdominales. L'étude n'était pas suffisamment puissante pour

conclure sur une différence de SSR ou SG, le type d'étude (initialement phase III) et l'objectif principal (initialement la SSR) ayant dû être modifiés en cours d'étude du fait d'un défaut de recrutement.

**La chimiothérapie IP peut-elle être proposée aux femmes âgées ?**

Chez les patientes âgées de plus de 70 ans, deux études rétrospectives [KOTHARI2010, CRIM2017] ont montré que la délivrance du nombre de cycles prévus est plus difficile que chez les femmes jeunes, mais sans différence significative de toxicité ou d'efficacité (NP4).

**La chimiothérapie IP modifie-t-elle l'histoire naturelle de la maladie lors de la rechute ?**

Après administration de la chimiothérapie par voie IP, deux études rétrospectives rapportaient un taux de rechutes extra-abdominales de 41 à 45 %, supérieur à celui observé après chimiothérapie intraveineuse (23 %) [TANNER2012A] (NP4), sans différence en survie quel que soit le site de rechute [ESSELEN2012] (NP4).

- *Conclusions de la littérature*

Dans les cancers épithéliaux ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs de stade FIGO III, la chimiothérapie intrapéritonéale (IP) avec cisplatine administrée après chirurgie première avec résidus < 10 mm augmente la survie sans rechute et la survie globale, en comparaison à une chimiothérapie intraveineuse (IV) ne correspondant plus au standard de 2018 (NP1).

Ce gain de survie est obtenu au prix d'une toxicité supérieure de la voie IP à celle de la voie IV, responsable d'une altération de la qualité de vie durant la chimiothérapie et jusqu'à 6 semaines après et jusqu'à 1 an pour la neurotoxicité (NP1).

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure en termes d'efficacité sur l'utilisation du carboplatine en IP, ni sur la prescription d'une chimiothérapie par voie IP après chirurgie d'intervalle.

La chimiothérapie IP ne doit être utilisée qu'au sein d'équipes pluridisciplinaires entraînées à l'utilisation de cette voie d'administration (NP4).

- *Recommandations*

Une chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale (IP), réalisée au sein d'une équipe entraînée, peut être proposée après chirurgie première avec résidu tumoral < 10 mm pour une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive.

Le protocole recommandé est paclitaxel 135 mg/m² sur 3 h ou 24 h intraveineux (IV) à J1, cisplatine 75 à 100 mg/m² IP à J2 et paclitaxel 60 mg/m² IP à J8 réalisé toutes les 3 semaines pour 6 cycles.

Il est recommandé de discuter avec la patiente le rapport bénéfices/risques de la voie IP par rapport à la voie IV du fait d'un taux de complications supérieur.

Si la chimiothérapie IP doit être interrompue, le traitement doit être poursuivi par voie IV (Grade B).

Il n'existe pas de donnée permettant de formuler de recommandation sur l'utilisation du bévacizumab après chimiothérapie IP.

### 9.4.2 Voie intrapéritonéale avec hyperthermie : CHIP

❖ *Synthèse des données de la littérature*

L'étude de phase III OVHIPEC [VANDRIEL2018] (NP1) est un essai randomisé portant sur l'intérêt d'une chimiothérapie par voie intrapéritonéale avec hyperthermie (CHIP) après chimiothérapie première et chirurgie d'intervalle complète. Les patientes incluses avaient un carcinome péritonéal, tubaire ou ovarien de stade FIGO III initialement non résécable ou avec un résidu supérieur à 1 cm à l'issue de la chirurgie première. Huit centres participants étaient répartis aux Pays-Bas et en Belgique, dont deux utilisaient la cœlioscopie pour juger de la résécabilité. Les critères de non-résécabilité n'étaient pas détaillés. Le type histologique le plus fréquent était le séreux de haut grade : 87 % dans le bras chirurgie seule et 92 % dans le bras avec CHIP. La chirurgie avait lieu en situation intervallaire après 3 cures de chimiothérapie IV (carboplatine AUC 6 et paclitaxel 175 mg/m²). La randomisation avait lieu au moment de la chirurgie. Cent vingt-trois patientes ont été incluses dans le bras contrôle chirurgie sans CHIP et 122 dans le bras expérimental chirurgie plus CHIP (cisplatine 100 mg/m² à 40 °C délivré en trois fois, néphroprotection par thiosulfate). Dans le groupe contrôle, la proportion des résidus postchirurgicaux était la suivante : 67 % de résidu nul, 30 % de résidus de moins de 10 mm. L'objectif principal était la SSR déterminée à partir de la date de randomisation ; les objectifs secondaires étaient la SG, la toxicité et la qualité de vie.

La rechute a été diagnostiquée sur l'imagerie (critères RECIST1.1) pour 83 % des patientes et sur une élévation du CA125 pour 17 %. Le suivi médian était de 4,7 ans. Les survies sans rechute médianes étaient de 10,7 mois et 14,2 mois dans les bras chirurgie seule et chirurgie + CHIP respectivement, (p = 0,003) et la survie globale médiane de 33,9 et 45,7 mois (p = 0,02). Les toxicités étaient équivalentes dans les deux bras (25 % et 27 %, p = 0,74), les toxicités les plus fréquentes de grade 3-4 étaient les douleurs abdominales, les infections et l'iléus. Le délai de reprise de la chimiothérapie était le même dans les 2 bras (30 et 33 jours), 90 % des patientes dans le bras chirurgie seule et 94 % dans le bras chirurgie + CHIP ont reçu les 3 cycles de chimiothérapie post-opératoire prévus (NP1).

Pour son calcul d'effectif, Van Driel et coll. avaient fait l'hypothèse d'une médiane de survie sans récidive dans le bras contrôle à 18 mois, identique à celle du bras de référence de l'essai d'Armstrong et coll. évaluant la chimiothérapie IP [ARMSTRONG2006]. Or, la SSR du bras contrôle dans l'essai OVHIPEC était de 10,7 mois. Les populations étudiées étaient à nouveau différentes de celles de l'étude d'Armstrong et coll., puisqu'il s'agissait dans celles-ci de stades FIGO III avec un résidu inférieur à 1 cm après chirurgie première. Toutefois, l'ampleur de l'effet était celui attendu et supposé dans le calcul d'effectif (taux relatif à 0,67 pour la calibration *vs* 0,66 estimé), les hypothèses posées quant à l'efficacité du traitement étaient donc vérifiées.

L'essai OVHIPEC comparait l'ensemble de la prise en charge « cisplatine intrapéritonéal hyperthermique avec néphroprotection » *versus* rien en complément d'une chirurgie intervallaire. L'essai a conclu à un gain de survie globale significatif pour le bras expérimental. Il n'est pas pertinent de chercher à discriminer l'effet de l'hyperthermie, de la voie ou de la posologie puisque OVHIPEC n'était pas calibré pour répondre à cette question.

Dans cette étude, les patientes n'avaient pas reçu de bévacizumab en consolidation. Aucune donnée ne vient appuyer cette indication : dans les essais ICON 7 et GOG 218, qui évaluaient l'intérêt du

bévacizumab en consolidation dans le cancer de l'ovaire, les chirurgies étaient réalisées en première intention et il n'y avait pas de chimiothérapie néoadjuvante [BURGER2011, OZA2015] (NP1).

La survie globale du groupe contrôle chirurgie intervallaire de l'essai OVHIPEC est cohérente avec les données de la littérature. Dans l'essai de l'EORTC mené de Vergote et coll. [VERGOTE2010] (essai de non-infériorité comparant chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie intervallaire vs chirurgie d'emblée chez des patientes avec un cancer ovarien caractérisé de « bulky »), le sous-groupe de patientes de stade FIGO IIIC ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante et opérées avec un résidu nul affichait une médiane de survie globale à 38 mois et celles avec un résidu de 1 à 10 mm de 27 mois (NP2). Les deux groupes ne sont toutefois pas identiques, puisque les patientes traitées dans l'essai OVHIPEC avaient non seulement une maladie « bulky » mais étaient également considérées comme non résécables d'emblée, donc théoriquement avec un pronostic plus sombre.

Dans l'essai de Vergote et coll., la SSR était de 12 mois dans les deux bras, or le groupe chirurgie première comptait 19,4 % de patientes avec un résidu nul, 22 % avec un résidu inférieur à 1 cm et 53 % avec un résidu de plus de 1 cm ; 41 % des patientes étaient donc résécables d'emblée contrairement à OVHIPEC où la totalité des patientes étaient initialement non résécables.

**Quel agent de chimiothérapie utiliser et à quelle dose ?**

Dans l'essai OVHIPEC, l'agent de chimiothérapie utilisé au cours de la CHIP était le cisplatine à la dose totale de 100 mg/m² distribué à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 minutes et 25 mg/m² à 60 minutes, avec une durée totale de la CHIP de 90 minutes à 40°C. Le thiosulfate de sodium en perfusion intraveineuse était utilisé en bolus en début de CHIP à la dose de 9 g/m², puis sur 6 h à 12 g/m² en tant que néphroprotecteur. Le rationnel de ce schéma d'administration du cisplatine et du thiosulfate n'était pas explicité. Aucune insuffisance rénale n'avait été relevée en période postopératoire.

En 2016, une étude de phase I d'escalade de dose [GOUY2016] a permis, dans une population de 30 patientes non résécables d'emblée, traitées par chirurgie de clôture et CHIP, de déterminer une dose de cisplatine à 70 mg/m² (NP3). Une étude de phase II portant sur 30 patientes traitées par chirurgie et CHIP au cisplatine à la dose de 75 mg/m² rapportait 40 % de complications de grade 3 [LIM2009] (NP3). Aucune étude de phase III n'a à ce jour évalué l'efficacité de ce schéma d'administration.

Un essai de phase I d'escalade de dose a permis de fixer à 1 000 mg/m² la posologie de carboplatine à utiliser lors d'une CHIP en 1re ligne [LENTZ2007] (NP3). Il n'existe pas de données issues d'études de bonne qualité quant à la tolérance et à l'efficacité de ce schéma.

À ce jour, le seul schéma évalué et ayant fait la preuve de son efficacité est donc celui utilisé dans l'étude OVHIPEC.

**À quel moment de l'agenda thérapeutique la CHIP peut-elle être positionnée ?**

La CHIP peut être positionnée à l'issue d'une chirurgie première, à l'issue d'une chirurgie d'intervalle après trois cures de chimiothérapie néoadjuvante ou en consolidation après la chimiothérapie et la chirurgie de cytoréduction [VANDRIEL2015] (NP3). Dans les deux premières options, la morbidité associée au traitement combiné peut retarder la mise en route de la chimiothérapie adjuvante qui

fait partie du traitement de référence du cancer ovarien épithélial avancé, ce qui n'est pas le cas en clôture puisque toutes les cures ont déjà été administrées.

Dans l'essai OVHIPEC, c'est l'option intervallaire qui a été retenue, le traitement combiné chirurgie de cytoréduction et CHIP n'a pas retardé la mise en route de la chimiothérapie adjuvante : le délai médian était de 33 jours dans le bras expérimental et de 30 jours dans le bras chirurgie seule.

Une étude rétrospective portant sur 66 patientes traitées par chirurgie d'intervalle et CHIP au cisplatine ou au paclitaxel montrait qu'au-delà de 75 ans, le taux de complications grade 3 et 4 était plus élevé (56 % *vs* 16 %, $p < 0,05$) et le pronostic plus sombre que chez les patientes plus jeunes [CASCALESCAMPOS2016] (NP4).

Rettenmaier et coll. [RETTENMAIER2015A] rapportaient une série rétrospective de 52 patientes traitées par CHIP en situation de consolidation. L'agent de chimiothérapie utilisé était le carboplatine AUC 6, 8 ou 10. Le suivi était trop court pour que la survie soit significative (NP4).

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour évaluer l'intérêt de la CHIP en première ligne ou en consolidation.

**Quel est l'impact de la CHIP sur la qualité de vie ?**

Chia et coll. rapportaient une série de 63 patientes asiatiques traitées par chirurgie et CHIP, dont 28 ayant pour primitif un carcinome épithélial de l'ovaire [CHIA2014] (NP4). Ce groupe était comparé à un groupe de référence sans CHIP. La qualité de vie était évaluée par le questionnaire EORTC-QLQ-C30. Dans le groupe avec CHIP, le score global était plus élevé et le score des symptômes plus faible. Les différences étaient significatives pour les scores émotionnels, de douleur, d'inappétence et de fatigue. Cette étude suggérait, qu'en dépit des taux élevés de morbidité, la qualité de vie était préservée.

Dans l'essai OVHIPEC, il n'y avait pas de différence significative de qualité de vie entre les deux bras (NP2)

- *Conclusions de la littérature*

Dans les cancers épithéliaux ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs de stade FIGO III initialement non résécables, la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) réalisée lors de la chirurgie d'intervalle avec résidu < 10 mm, après 3 cycles de chimiothérapie IV augmente la survie sans rechute et la survie globale dans la seule étude randomisée publiée (NP1). Le bévacizumab n'était pas utilisé dans l'étude.

La CHIP réalisée dans les conditions de l'étude OVHIPEC, avec néphroprotection par thiosulfate de sodium IV, n'augmente pas la morbidité postopératoire et ne retarde pas la reprise de la chimiothérapie IV par rapport à la chirurgie intervallaire seule (NP2).

La CHIP réalisée dans les conditions de l'étude OVHIPEC n'altère pas la qualité de vie des patientes par rapport à la chirurgie seule (NP2).

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour évaluer l'intérêt de la CHIP en chirurgie première ou de clôture.

❖ *Recommandations*

Une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) peut être proposée dans les carcinoses ovariennes, tubaires ou péritonéales primitives de stade FIGO III, lors d'une chirurgie d'intervalle avec un résidu < 10 mm, réalisée après 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse (IV), chez des patientes ayant une maladie initialement non résécable (Grade B).

Le protocole doit être cisplatine 100 mg/m² distribué à raison de 50 mg/m² en début de procédure, 25 mg/m² à 30 min et 25 mg/m² à 60 min, pour une durée totale de 90 min à 40-41°C, associé à une hyperhydratation et une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV, bolus de 9 g/m² en début de CHIP, puis 12 g/m² sur 6 h (Grade B). Lors de la publication de ces recommandations, le thiosulfate de sodium n'est disponible que sur ATU nominative.

Il n'existe pas de donnée permettant de formuler de recommandation sur l'utilisation du bévacizumab après CHIP.

## 9.5 Références bibliographiques

[ARMSTRONG2006] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA, Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. New England Journal of Medicine 2006;354(1):34-43.

[BARLIN2012] Barlin JN, Dao F, Bou ZN, Ferguson SE, Sabbatini PJ, Hensley ML, Bell-McGuinn KM, Konner J, Tew WP, Aghajanian C, Chi DS. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Gynecologic Oncology 2012;125(3):621-4.

[BATTELLI2013] Battelli C, Campo M, Buss MK, Awtrey CS, Konstantinopoulos PA. Safety and outcome of patients treated with a modified outpatient intraperitoneal regimen for epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. Chemotherapy 2013;59(4):251-9.

[BLINMAN2013] Blinman P, Gainford C, Donoghoe M, Martyn J, Blomfield P, Grant P, Kichenadasse G, Vaughan M, Brand A, Shannon C, Gebski V, Stockler M, Friedlander M. Feasibility, acceptability and preferences for intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel and cisplatin after optimal debulking surgery for ovarian and related cancers: an ANZGOG study. Journal of Gynecologic Oncology 2013;24(4):359-366.

[BOUCHARDFORTIER2016] Bouchard-Fortier G, Rosen B, Vyarvelska I, Pasetka M, Covens A, Gien LT, Kupets R, Pulman K, Ferguson SE, Vicus D. À comparison of the toxicity and tolerability of two intraperitoneal chemotherapy regimens for advanced-stage epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2016;140(1):36-41.

[BURGER2011] Burger RA1, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. New England Journal of Medecine 2011;365(26):2473-83.

[CASCALESCAMPOS2016] Cascales-Campos P, Lopez-Lopez V, Gil J, Arevalo-Perez J, Nieto A, Barcelo F, Gil E, Parrilla P. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel or cisplatin in patients with stage III-C/IV ovarian cancer. Is there any difference? Surgical Oncology 2016;25(3):164-70.

[CHIA2014] Chia CS, Tan WJ, Wong JF, Tan GH, Lim C, Wang W, Sin EI, Tham CK, Soo KC, Teo MC. Quality of life in patients with peritoneal surface malignancies after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. European Journal of Surgical Oncology 2014;40(8):909-16.

[CHIN2009] Chin SN, Pinto V, Rosen B, Oza A, Dodge J, Murphy J, Mackay H. Evaluation of an intraperitoneal chemotherapy program implemented at the Princess Margaret Hospital for patients with epithelial ovarian carcinoma. Gynecologic Oncology 2009;112(3):450-4.

[CRIM2017] Crim A, Rowland M, Ruskin R, Dvorak J, Greenwade M, Walter A, Gillen J, Ding K, Moore K, Gunderson C. Evaluation of the efficacy and toxicity profile associated with intraperitoneal chemotherapy use in older women. Gynecologic Oncology 2017;146(2):268-72.

[DIZON2011] Dizon DS, Sill MW, Gould N, Rubin SC, Yamada SD, DeBernardo RL, Mannel RS, Eisenhauer EL, Duska LR, Fracasso PM. Phase I feasibility study of intraperitoneal cisplatin and intravenous paclitaxel followed by intraperitoneal paclitaxel in untreated ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma: a gynecologic oncology group study. Gynecologic Oncology 2011;123(2):182-6.

[DUBOIS2003] du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. Journal of National Cancer Institute 2003;95(17):1320-9.

[EISENHAUER1994] Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, Kerr I, Vermorken JB, Buser K, Colombo N, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. Journal of clinical Oncology 1994;12(12):2654-66.

[ESSELEN2012] Esselen KM, Rodriguez N, Growdon W, Krasner C, Horowitz NS, Campos S. Patterns of recurrence in advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers treated with intraperitoneal chemotherapy. Gynecologic Oncology 2012;127(1):51-4.

[FUJIWARA2009] Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, Noma J, Akamatsu N, Miyagi Y, Numa F, Okada M, Aotani E. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. International Journal of Gynecological Cancer 2009;19(5):834-7.

[GOULD2012] Gould N, Sill MW, Mannel RS, Thaker PH, DiSilvestro PA, Waggoner SE, Yamada SD, Armstrong DK, Fracasso PM, Walker JL. A phase I study with an expanded cohort to assess feasibility of intravenous docetaxel, intraperitoneal carboplatin and intraperitoneal paclitaxel in patients with previously untreated ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology 2012;127(3):506-10.

[GOUY2016] Gouy S, Ferron G, Glehen O, Bayar A, Marchal F, Pomel C, Quenet F, Bereder JM, Le Deley MC, Morice P. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2016;142(2):237-42.

[GRAY2010] Gray HJ, Shah CA, Swensen RE, Tamimi HK, Goff BA. Alternative intraperitoneal chemotherapy regimens for optimally debulked ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2010;116(3):340-4.

[JAABACK2016] Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(1):CD005340.

[KIM2010A] Kim SW, Paek J, Nam EJ, Kim SH, Kim JH, Kim YT. The feasibility of carboplatin-based intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2010;152(2):195-9.

[KONNER2011] Konner JA, Grabon DM, Gerst SR, Iasonos A, Thaler H, Pezzulli SD, Sabbatini PJ, Bell-McGuinn KM, Tew WP, Hensley ML, Spriggs DR, Aghajanian CA. Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus cisplatin and intravenous paclitaxel plus bevacizumab as adjuvant treatment of optimal stage II/III epithelial ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology 2011;29(35):4662-8.

[KOTHARI2010] Kothari R, Nagel C, Koopmeiners JS, Ivy JJ, Geller M, Salani R, Argenta PA. The effect of age on the tolerability of intraperitoneal chemotherapy, complication rate, and survival in patients with ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2010;119(3):491-5.

[LANDRUM2011] Landrum LM, Hyde J, Jr., Mannel RS, McMeekin DS, Moore KN, Walker JL. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. Gynecologic Oncology 2011;122(3):527-31.

[LANDRUM2013] Landrum LM, Java J, Mathews CA, Lanneau GS, Jr., Copeland LJ, Armstrong DK, Walker JL. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology 2013;130(1):12-8.

[LENTZ2007] Lentz SS, Miller BE, Kucera GL, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy using carboplatin: a phase I analysis in ovarian carcinoma. Gynecologic Oncology 2007;106(1):207-10.

[LIM2009] Lim MC, Kang S, Choi J, Song YJ, Park S, Seo SS, Park SY. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. Annals of Surgical Oncology 2009;16(4):993-1000.

[MIYAGI2005] Miyagi Y, Fujiwara K, Kigawa J, Itamochi H, Nagao S, Aotani E, Terakawa N, Kohno I, Sankai Gynecology Study Group (. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin--a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study. Gynecologic Oncology 2005;99(3):591-6.

[MORGAN2011] Morgan MA, Sill MW, Fujiwara K, Greer B, Rubin SC, Degeest K, Yamada SD, Waggoner S, Coleman RL, Walker JL, Mannel RS. À phase I study with an expanded cohort to assess the feasibility of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in untreated ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology 2011;121(2):264-8.

[NAGAO2008] Nagao S, Fujiwara K, Ohishi R, Nakanishi Y, Iwasa N, Shimizu M, Goto T, Shimoya K. Combination chemotherapy of intraperitoneal carboplatin and intravenous paclitaxel in suboptimally debulked epithelial ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2008;18(6):1210-4.

[NAGAO2012] Nagao S, Iwasa N, Kurosaki A, Nishikawa T, Ohishi R, Hasegawa K, Goto T, Fujiwara K. Intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal carboplatin in patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal carcinoma: a feasibility study. International Journal of Gynecological Cancer 2012;22(1):70-5.

[OAKNIN2011] Oaknin A, Roda D, Gonzalez-Martin A, Chiva L, Garcia-Donas J, de JA, Redondo A, Martinez S, Garcia Y, Catot S, Ponce J, Del Campo JM, Cervantes A, Poveda A. Feasibility of a modified outpatient regimen of intravenous/intraperitoneal chemotherapy in optimally debulked stage III ovarian cancer patients: a GEICO study. International Journal of Gynecological Cancer 2011;21(6):1048-55.

[OZA2015] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Park-Simon TW, Rustin G, Joly F, Mirza MR, Plante M, Quinn M, Poveda A, Jayson GC, Stark D, Swart AM, Farrelly L, Kaplan R, Parmar MK, Perren TJ; ICON7 trial investigators.Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncology 2015;16(8):928-36.

[OZOLS2003] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology 2003;21(17):3194-200.

[PROVENCHER2018] Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, Ledermann JA, Armstrong DK, Brundage M, Gourley C, Romero I, Gonzalez-Martin A, Feeney M, Bessette P, Hall M, Weberpals JI, Hall G, Lau SK, Gauthier P, Fung-Kee-Fung M, Eisenhauer EA, Winch C, Tu D & MacKay HJ. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Annals of Oncology 2018;29(2):431-438.

[RETTENMAIER2015A] Rettenmaier MA, Mendivil AA, Abaid LN, Brown Iii JV, Wilcox AM, Goldstein BH. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and maintenance chemotherapy following laparoscopic cytoreductive surgery in the treatment of ovarian carcinoma. International Journal of Hyperthermia 2015;31(1):8-14.

[SUIDAN2015] Suidan RS, Zhou Q, Iasonos A, O'Cearbhaill RE, Chi DS, Long Roche KC, Tanner EJ, Denesopolis J, Barakat RR, Zivanovic O. Prognostic significance of the number of postoperative intraperitoneal chemotherapy cycles for patients with advanced epithelial ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2015;25(4):599-606.

[TANNER2012A] Tanner EJ, Black DR, Zivanovic O, Kehoe SM, Dao F, Konner JA, Barakat RR, Lichtman SM, Levine DA. Patterns of first recurrence following adjuvant intraperitoneal chemotherapy for stage IIIC ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2012;124(1):59-62.

[TEEFEY2013] Teefey P, Bou ZN, Apte SM, Gonzalez-Bosquet J, Judson PL, Roberts WS, Lancaster JM, Wenham RM. Factors associated with improved toxicity and tolerability of intraperitoneal chemotherapy in advanced-stage epithelial ovarian cancers. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2013;208(6):501-7.

[TEWARI2015] Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, Monk BJ, Chan JK. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. Journal of Clinical Oncology 2015;33(13):1460-6.

[VANDRIEL2015] van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, Sonke GS. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. Current Treatment Options in Oncology 2015;16(4):14.

[VANDRIEL2018] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh IHJT, van der Velden J, Arts HJ, Massuger LFAG, Aalbers AGJ, Verwaal VJ, Kieffer JM, Van de Vijver KK, van Tinteren H, Aaronson NK, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. The New England Journal of Medicine 2018;378:230-40.

[VERGOTE2010] Vergote I1, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization

for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. New England Journal of Medecine 2010;363(10):943-53.

[WALKER2006] Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, Clarke-Pearson D. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic Oncology 2006;100(1):27-32.

[WENZEL2007] Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, Cella D, Gynecologic Oncology Group. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology 2007;25(4):437-43

[YEN2009] Yen MS, Twu NF, Lai CR, Horng HC, Chao KC, Juang CM. Importance of delivered cycles and nomogram for intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2009;114(3):415-9.

# 10. CHAPITRE 8 : LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

## 10.1 Questions traitées dans ce chapitre

Question 32 : Quels sont la nature et le bénéfice thérapeutique de la chimiothérapie (sels de platine, taxane…) dans le traitement initial du cancer de l'ovaire (en cas de chirurgie complète ou non, en situation néoadjuvante et adjuvante) ?

Question 33 : Quels sont la nature et le bénéfice thérapeutique des thérapies ciblées (inhibiteur de poly ADP-ribose polymérase (PARP), anti-angiogénique, immunothérapie, hormonothérapie…) dans le traitement initial du cancer de l'ovaire (en cas de chirurgie complète ou non, en situation néoadjuvante et adjuvante) ?

## 10.2 Introduction

Les carcinomes représentent la majorité des tumeurs malignes de l'ovaire. Ils sont subdivisés en plusieurs catégories par l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2014, en fonction du type histologique du revêtement épithélial qui les compose. À côté des formes tumorales fréquentes (adénocarcinomes séreux, endométrioïdes ou indifférenciés de haut grade), il existe les tumeurs rares incluant les carcinosarcomes, les carcinomes mucineux, les carcinomes à cellules claires, ainsi que l'ensemble des carcinomes de bas grade.

Historiquement, les essais cliniques ayant évalué l'efficacité des traitements systémiques ne prenaient pas en compte les spécificités histologiques dans les critères d'inclusion, et ce malgré des pronostics radicalement différents. La plupart des études actuelles commencent à discerner les tumeurs de l'ovaire selon leur grade (haut grade versus bas grade), voire selon leur sous-type histologique (notamment les carcinomes à cellules claires, et mucineux). En effet, des sensibilités différentes aux traitements systémiques selon les types histologiques, avec classiquement une moindre efficacité des chimiothérapies classiques dans les tumeurs non séreuses et les tumeurs de bas grade, obligent aujourd'hui à les analyser séparément.

Dans le présent chapitre, les données scientifiques et les recommandations qui en résultent, portent essentiellement sur les tumeurs épithéliales de haut grade, représentant la grande majorité des cas rencontrés dans la pratique clinique, et pour lesquels la littérature médicale est riche. Cependant, la pauvreté des données disponibles et le faible niveau de preuve des études rendent difficile un travail mené selon la même méthodologie pour les tumeurs de bas grade, ainsi que pour les formes histologiques rares. C'est la raison pour laquelle, le réseau des Tumeurs Malignes Rares de l'Ovaire (TMRO) labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa) a émis des recommandations spécifiques selon une méthodologie de type conférence de consensus, disponibles sur le site internet du réseau (www.ovaire-rare.org) [ARCAGYGINECO2018] pour ces tumeurs rares (tumeurs de bas grade, carcinomes à cellules claires, carcinomes mucineux, carcinosarcomes…) et les tumeurs non épithéliales. S'agissant de ces tumeurs, il est rappelé que tous les dossiers des patientes atteintes de tumeurs rares doivent systématiquement être discutés dans les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) des centres spécialisés du réseau TMRO, et faire l'objet d'une relecture

anatomopathologique lorsque le diagnostic a été porté dans un centre non expert. À noter aussi qu'il existe également des tumeurs dites « à la limite de la malignité », pour lesquelles les traitements médicaux n'ont pas de place, sauf cas exceptionnel. Ces tumeurs ne sont pas incluses dans ces recommandations.

## 10.3 Sélection bibliographique

### 10.3.1 Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Quelques articles complémentaires ont également été inclus en plus de ceux sélectionnés à partir de l'équation, et concernaient principalement les tumeurs rares de l'ovaire. Ces sources proviennent de la veille bibliographique du réseau TMRO, réalisée chaque année pour le réseau. Il s'agit d'une sélection réalisée de manière annuelle des articles « changeant les pratiques » sélectionnés sur la base PubMed, puis analysés et critiqués par le comité de pilotage du réseau TMRO.

### 10.3.2 Critères de sélection des études

Population : femme adulte (n > 100)

Pathologies concernées : cancer épithélial de l'ovaire non récidivant

Intervention : chimiothérapie systémique classique et thérapeutiques ciblées (anti-angiogéniques, hormonothérapie, immunothérapie)

Types d'études retenus : méta-analyses, essais randomisés

Critères de jugement retenus : survie sans progression, survie globale, tolérance, toxicité, complications

### 10.3.3 Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 377 références issues de l'équation de recherche bibliographique au 29 août 2017, 309 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- Types d'études non retenus : revue trop générale ou trop ancienne, recherche fondamentale, revue de la littérature ;
- Population non retenue : effectif trop faible (n < 100) ;
- Pathologies non retenues : études sur cancer de l'ovaire non épithélial, sur autre cancer ou cancer épithélial récidivant ;
- Critères de jugement non retenus : études ne portant pas sur l'intérêt des molécules de chimiothérapie (voie d'abord, indication de la chimiothérapie, facteurs prédictifs de survie).

Cinquante et une références ont par la suite été exclues sur la base de la lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 17 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 37 références complémentaires ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 54 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

## 10.4 Question 32 : Quels sont la nature et le bénéfice thérapeutique de la chimiothérapie (sels de platine, taxane…) dans le traitement initial du cancer de l'ovaire (en cas de chirurgie complète ou non, en situation néoadjuvante et adjuvante) ?

### 10.4.1 Stades précoces : stades I-IIA

- *Synthèse des données de la littérature*

Étant donné le faible nombre de tumeurs localisées, il y a peu d'essais de phase III pour cette situation. La pratique clinique découle donc principalement des données présentées dans les méta-analyses.

**Résultats des principaux essais de phase III et des méta-analyses ayant évalué la chimiothérapie**

Les cancers de l'ovaire, traités à un stade précoce, sont de relativement bon pronostic mais demeurent des maladies graves. En effet, 70 à 80 % des patientes sont en vie à 5 ans, avec un taux de rechute compris entre 20 et 30 % [COLOMBO2003, TRIMBOS2003].

Les résultats des essais randomisés ne permettent pas de conclure de manière formelle sur le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. En effet, la plupart des essais n'ont pas inclus suffisamment de patientes pour tirer une conclusion sur la place de la chimiothérapie adjuvante. Les 2 essais les plus importants ont été publiés en 2003. Il s'agit de 2 essais ayant été menés par des équipes européennes dont le traitement comportait un sel de platine mais pas de taxane : l'essai ACTION [TRIMBOS2003] et l'essai ICON-1 [COLOMBO2003] (NP1).

Dans les 2 études, environ 450 patientes ont reçu soit une chimiothérapie adjuvante, soit ont été surveillées. Ces essais ont été stoppés pour défaut d'inclusion. Un avantage en survie sans récidive en faveur de la chimiothérapie adjuvante était observé dans les 2 essais mais seul l'essai ICON-1 était positif en survie globale. Les ratios de risque (HR) pour la survie sans récidive et la survie globale étaient très similaires dans les essais ACTION et ICON-1 (Tableau 32). L'actualisation des données de survie globale à 10 ans de l'essai ICON-1 [COLLINSON2014] a retrouvé une amélioration de la survie sans rechute de 10 % (de 60 % à 70 %) et de la survie globale de 9 % (64 % à 73 %) pour les patientes recevant la chimiothérapie (NP1). Pour un sous-groupe de patientes considérées à haut risque, pré spécifié avant les analyses actualisées de survie, une amélioration plus importante encore est retrouvée pour la survie globale (+ 18 %). Les patientes à haut risque étaient définies selon les critères suivants : stade IB/IC grade 2/3, stade I grade 3 ou type histologique à cellules claires. À noter cependant que les résultats de l'essai ICON-1 ont été critiqués car la stadification chirurgicale n'était pas optimale.

**Tableau 32 : Principaux essais de phase III réalisés dans les stades précoces ayant utilisé une chimiothérapie à base de sels de platine**

| Étude | n | Stade FIGO | Traitements étudiés | Objectif principal | Survie sans rechute (SSR) à 5 ans | Survie globale (SG) à 5 ans |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ACTION [TRIMBOS2003] | 448 | I-IIA | Chimiothérapie (CIS+EDX (47 %) ou CBBD monothérapie (33 %)) vs surveillance | SG* | 76 %<br>68 % | 85 %<br>78 % |
| ICON-1 [COLOMBO2003] | 477 | I-II | CBBD monothérapie (87 %) vs Surveillance | SG* | 73 %<br>62 % | 79 %<br>70 % |
| GOG157 [BELL2006] | 457 | I-II | CBBD+PAC 6 cy vs CBBD+PAC 3 cy | SSR* | 79,9 %<br>74,6 % | 83 %<br>81 % |
| GOG175 [MANNEL2011] | 571 | I-II | CBBD+PAC 3 cy vs CBBD+PAC 3 cy ➡ PAC hedbo 24 cy | SSR* | 76,8 %<br>79,6 % | 85,4 %<br>86,2 % |

**CIS : cisplatine ; EDX : cyclophosphamide ; CBBD : carboplatine ; PAC : paclitaxel ; cy : cycle**
*** non statistiquement significatif**

Une méta-analyse d'Elit et coll. [ELIT2004] a montré que la chimiothérapie adjuvante apportait un bénéfice en termes de survie globale pour les stades précoces, principalement lorsqu'elle comprenait un sel de platine (NP1).

La méta-analyse publiée par Winter-Roach et coll. [WINTERROACH2009] et actualisée en 2015 par la Cochrane Review, ayant inclus 4 essais cliniques randomisés considérés à faible risque de biais, a retrouvé des résultats statistiquement significatifs en faveur de la réalisation d'une chimiothérapie à base de sels de platine par rapport à l'absence de traitement postopératoire chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire stade I. Les résultats sont les suivants [LAWRIE2015] (NP1) :

- amélioration de la survie globale :
  - à 5 ans sur 1 008 patientes dans 3 études : HR = 0,71 ; IC 95 % = 0,53-0,93
  - à 10 ans sur 923 patientes dans 2 études : HR = 0,76 ; IC 95 % = 0,62-0,94
- amélioration de la survie sans progression :
  - à 5 ans sur 1 170 patientes dans 4 études : HR = 0,67 ; IC 95 % = 0,53-0,84
  - à 10 ans sur 925 patientes dans 2 études : HR = 0,67 ; IC 95 % = 0,53-0,83

Des preuves de niveau faible suggèrent que les patientes appartenant au groupe à haut risque sont celles bénéficiant le plus de la chimiothérapie adjuvante. À noter que les analyses de sous-groupes ne peuvent pas confirmer ou exclure un bénéfice pour les patientes à faible risque ou pour lesquelles une chirurgie optimale a été réalisée.

**Modalités de la chimiothérapie : traitements utilisés**

L'ajout du paclitaxel au carboplatine pour les stades précoces n'a pas fait l'objet d'études randomisées dédiées. Dans les principaux essais de phase III (ACTION, ICON-1) ayant comparé la chimiothérapie à la surveillance, une chimiothérapie à base de sels de platine était utilisée, mais aucune patiente n'avait reçu de paclitaxel. Ainsi, dans ACTION, la majorité des patientes avaient reçu une association cisplatine cyclophosphamide (47 %) ou carboplatine monothérapie à la dose de 350 mg/m² (33 %). Dans l'essai ICON-1, la plupart des patientes avaient reçu une chimiothérapie par carboplatine monothérapie AUC 5 toutes les 3 semaines (87 %).

La place potentielle du paclitaxel en combinaison au carboplatine a fait l'objet de quelques études rétrospectives (Tableau 33). Deux études monocentriques de faibles effectifs ne montraient pas de différence entre une chimiothérapie par carboplatine plus paclitaxel ou une association sans paclitaxel [ADAMS2010, GARCIASAENZ2011] (NP3). Cependant il n'était pas retrouvé de différence entre carboplatine plus paclitaxel, cisplatine plus doxorubicine plus cyclophosphamide et carboplatine seul dans l'essai randomisé de phase III ICON 3 dans lequel ont été incluses 20 % de patientes de stade I/II [ICON2002] (NP2). Une analyse plus récente menée à Taïwan sur 1 510 patientes traitées pour un cancer de l'ovaire diagnostiqué à stade précoce ne retrouvait pas de différence de survie entre une association carboplatine plus cyclophosphamide et une association carboplatine plus paclitaxel (Chen et al., 2018) (NP2). Ainsi, la survie sans rechute à 5 ans était de 79,0 % pour l'association carboplatine cyclophosphamide contre 77,6 % pour l'association carboplatine paclitaxel (p = 0,41). Les survies globales étaient respectivement de 84,6 % et de 84,3 % (p = 0,69). Dans une analyse en sous-groupe, les patientes de plus de 50 ans semblaient tirer un avantage en survie sans rechute plus important de l'association carboplatine plus paclitaxel par rapport à l'association carboplatine plus cyclophosphamide.

**Tableau 33 : Principales études rétrospectives et de sous-groupes réalisées dans les stades précoces**

| Étude | n | Population | Traitements étudiés | Survie sans rechute (SSR) à 5 ans | Survie globale (SG) à 5 ans | Statistiques |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ADAMS2010 | 95 | Stades Ia–IIc | CBBD *vs*<br>CBBD+PAC | 54 %<br>57 % | 62 %<br>73 % | Non significatif (NS) |
| CHAN2010 | 97 | Carcinome séreux de haut grade, stade I-II | CBBD+PAC 6 cy vs<br>CBBD+PAC 3 cy | 82,7 %<br>60,4 % | 85,6 %<br>73,2 % | SSR : p = 0,007<br>SG : p = 0,19 (NS) |
| GARCIASAENZ2011 | 158 | Stade I-II | Platine sans taxane<br>Platine avec taxane | 73 %<br>71 % | 84 %<br>76 % | NS |
| CHEN2018 | 1510 | Stade I-II | Platine + EDX<br>Platine + PAC | 79,0 %<br>77,6 % | 84,6 %<br>84,3 % | NS |
| CHEN2018 | 720 | Stade I-II, > 50 ans | Platine + EDX<br>Platine + PAC | 70,49 %<br>73,35 % | 79,83 %<br>83,81 % | NS |

**CBBD : carboplatine ; PAC : paclitaxel ; EDX : cyclophosphamide ; cy : cycle**

À noter que 2 études américaines (GOG157 et GOG175) ont utilisé l'association paclitaxel carboplatine chez respectivement 427 et 571 patientes, mais n'avaient pas pour objectif principal d'évaluer l'ajout du paclitaxel [BELL2006, MANNEL2011]. Le paclitaxel était administré à la dose de 175 mg/m² toutes les 3 semaines (NP2). Il n'existe pas d'étude ayant utilisé une administration hebdomadaire du paclitaxel pour les stades précoces. Les doses de carboplatine dans les essais GOG 157 et GOG 175 étaient respectivement AUC 7,5 et AUC 6 toutes les 3 semaines.

De ce fait, la chimiothérapie par carboplatine seul ou la combinaison de carboplatine plus paclitaxel sont actuellement considérées comme standard dans la prise en charge des stades précoces.

**Modalités de la chimiothérapie : nombre de cycles**

Le nombre optimal de cycles de chimiothérapie n'est pas non plus déterminé avec précision. Une étude rétrospective du SEER sur 1 394 patientes de stade I traitées entre 1992 et 2009 n'a pas retrouvé d'impact de la durée de la chimiothérapie (≤ 3 mois contre > 3 mois), même pour des patientes considérées de mauvais pronostic (carcinomes à cellules claires, grade 3, ou stade IC) (NP2) [DINKELSPIEL2015]. Un seul essai randomisé (GOG 157) a comparé 3 cycles à 6 cycles de chimiothérapie par carboplatine paclitaxel [BELL2006]. Il n'a pas été montré de différences de survie sans rechute (HR = 0,761 ; IC 95 % = 0,51-1,13 ; p = 0,18), ou de survie globale (HR = 1,02 ; IC 95 % = 0,662-1,57) entre ces 2 schémas thérapeutiques (NP1). Cependant, une analyse exploratoire de l'essai GOG 157 a suggéré que la réalisation de 6 cycles par rapport à 3 cycles de chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel diminuait de manière significative le risque de rechute pour les tumeurs séreuses de haut grade [CHAN2010] (HR = 0,33 ; IC 95 % = 0,14-0,77), mais pas pour les tumeurs non séreuses (HR = 0,94 ; IC 95 % = 0,60-1,49) (NP2). Cette étude exploratoire est d'autant plus intéressante qu'il s'agissait de patientes traitées dans des centres académiques, minimisant l'impact d'une sous-stadification pouvant expliquer le bénéfice d'une chimiothérapie. Dans le sous-groupe de stade IC, il était également retrouvé une supériorité de l'administration de 6 cycles par rapport à 3 cycles : 6 des 9 patientes ayant reçu 3 cycles ont rechuté, alors que seulement 1 rechute a été observée sur les 6 patientes ayant reçu 6 cycles (16,7 %) (HR = 5,97 ; IC 95 % = 0,98-114,46 ; p = 0,05) [BAKKUMGAMEZ2010] (NP3).

L'utilisation de 6 cycles de chimiothérapie par rapport à 3 cycles s'accompagnait d'une augmentation statistiquement significative des toxicités de grade 3 et grade 4 :

- neurologiques : 11 % contre 2 %, p < 0,01
- hématologique : neutropénie : 66 % contre 52 %, p < 0,01 ; anémie : 48 % contre 32 %, p < 0,01

Une étude de phase III randomisée (GOG 175) a comparé la poursuite d'une chimiothérapie de maintenance par paclitaxel hebdomadaire (24 cycles) à la surveillance après 3 cycles de chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel. Au total, 571 patientes ont été incluses et il n'a pas été retrouvé de bénéfice à la maintenance par paclitaxel hebdomadaire : survie globale à 5 ans de 85,4 % pour le bras surveillance contre 86,2 % pour le bras maintenance (HR = 0,781 ; IC 95 % = 0,522-1,17, p = 0,23) [MANNEL2011] (NP1).

**Délai d'initiation de la chimiothérapie**

Dans certaines tumeurs, le délai d'initiation de la chimiothérapie peut avoir un impact sur le résultat du traitement. Ce point a été analysé dans une étude conjointe du NRG et du GOG ayant regroupé les patientes traitées à un stade précoce dans 2 essais (GOG 95 et GOG 157) [CHAN2016A]. Au total, 497 patientes ont été incluses et les auteurs ont étudié 3 intervalles de traitement entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie : < 2 semaines, entre 2 et 4 semaines et > 4 semaines. Aucun impact du délai n'était retrouvé sur la survie sans rechute (72,8 %, 73,9 %, et 79,5 % ; p = 0,62) ou la survie globale à 5 ans (79,4 %, 81,9 %, et 82, 8% ; p = 0,51) (NP2).

- *Conclusions de la littérature*

La chimiothérapie adjuvante basée sur un sel de platine en monothérapie (notamment le carboplatine) ou en association permet une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale à 10 ans dans les stades précoces (NP1).

Le nombre optimal de cycles de chimiothérapie est compris entre 3 et 6 (NP1).

- *Recommandations*

Pour les tumeurs de l'ovaire de stade I, il importe en premier lieu de s'assurer que la stadification chirurgicale a été effectuée selon les recommandations (cf. chapitre traitant de la chirurgie). Outre le type histologique, le stade FIGO (version 2014), le grade tumoral est un élément permettant de poser ou non l'indication de chimiothérapie complémentaire ; il est donc impératif d'obtenir cette information de l'anatomopathologiste.

**Recommandations générales concernant les traitements médicaux adjuvants dans les cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif de stades précoces I à IIA**

***Chimiothérapie adjuvante***

La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour tous les cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif aux stades précoces (stade I-IIA) de haut grade histologique (séreux, endométrioïdes, indifférenciés, carcinosarcomes) (Grade A).

***Modalités de la chimiothérapie adjuvante***

Un sel de platine (Grade A), préférentiellement du carboplatine (Grade A), en monothérapie (Grade A) ou associé à une autre chimiothérapie (Grade B) est recommandé pour la chimiothérapie adjuvante des cancers de l'ovaire ou de la trompe aux stades précoces. En cas de combinaison, la combinaison carboplatine (AUC 5-6) J1 et paclitaxel (175 mg/m2) J1 toutes les 3 semaines est recommandée (Grade B).

Pour les carcinomes ovariens séreux de haut grade de stade précoce, une association est recommandée par rapport à la monothérapie (Grade B).

***Durée de la chimiothérapie***

Une chimiothérapie d'au moins 3 cycles et au maximum 6 cycles est recommandée pour les cancers de l'ovaire de stade IA ou IB (Grade A).

Six cycles de chimiothérapie sont recommandés pour les cancers de l'ovaire ou de la trompe de stades ≥ FIGO IC (grade C)

Six cycles de chimiothérapie sont recommandés pour les carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire ou de la trompe de stades ≥ FIGO IA (grade C).

**Spécificités des tumeurs rares**

En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée pour le traitement adjuvant des carcinomes séreux de bas grade et carcinomes endométrioïdes de bas grade, à cellules claires, mucineux de l'ovaire de stade précoce. Il est possible de se référer aux recommandations du réseau des tumeurs rares de l'ovaire.

### 10.4.2 Stades avancés : stades IIB-IV

- *Synthèse des données de la littérature*

**Résultats des principaux essais de phase III et des méta-analyses ayant évalué la chimiothérapie**

La chimiothérapie standard actuelle repose sur les résultats d'essais cliniques randomisés conduits dans les années 1990 (Tableau 34).

**Tableau 34 : Résultats des principaux essais cliniques randomisés de phase III en première thérapeutique chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade IIB-IV.**

| Étude | Chimiothérapies évaluées | Objectif principal | Nombre de cures | Stades | Nombre de patientes | Taux de réponses | Survie sans progression médiane (mois) [IC 95 %] | Survie globale médiane (mois) [IC 95 %] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Essais validant la place de sels de platine en association avec le paclitaxel | | | | | | | | |
| GOG-111 [MCGUIRE1996] | cisplatine 75 mg/m$^2$ + paclitaxel 135 mg/m$^2$ *vs* cisplatine 75 mg/m$^2$ + cyclophosphamide 750 mg/m$^2$ | ND | 6 cures | III avec résidus post-opératoires ou IV | 410 | 76 % *vs* 60 %, p = 0,01 | 13,0 *vs* 18,0 mois, RR = 0,7 [0,50-0,80] | 24,0 *vs* 38,0 mois, RR = 0,6 [0,50-0,80] |
| OV-10 [PICCART2000] | cisplatine 75 mg/m$^2$ + paclitaxel 175 mg/ m$^2$ *vs* cisplatine 75 mg/m$^2$ + cyclophosphamide 750 mg/m$^2$ | Supériorité en SSP | 6 à 9 cures | IIB-IV | 680 | 58 % *vs* 45 %, p = 0,01 | 15,5 *vs* 11,5 mois, p = 0,005 ; HR = 0,74 [0,63-0,88] | 35,6 *vs* 25,8 mois, p = 0,0016, HR = 0,73 [0,60-0,89] |
| Essais validant la place du carboplatine en association avec le paclitaxel | | | | | | | | |
| GOG-158 [OZOLS2003] | carboplatine AUC 7,5 + paclitaxel 175 mg/m$^2$ *vs* cisplatine 75 mg/m$^2$ + paclitaxel 135 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines | Non-infériorité en SSP | 6 cycles | III avec résidu < 1 cm | 840 | Non déterminé | 20,7 *vs* 19,4 mois, RR = 0,88 [0,75-1,03] non-infériorité validée | 57,4 *vs* 48,7 mois, RR = 0,84 [0,7-1,02] |
| AGO-OVAR 3 [DUBOIS2003] | carboplatine AUC 6 + paclitaxel 185 mg/m$^2$ *vs* cisplatine 75 mg/m$^2$ + paclitaxel 185 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines | Non-infériorité en SSP | Minimum 6 cycles | IIB-IV | 798 | 67,7 % *vs* 81,4 %, p < 0,05 | 17,2 *vs* 19,1 mois, HR = 0,91 [0,72-1,15] non-infériorité validée | 43,3 *vs* 44,1 mois, HR = 1,05 [0,87-1,26] |
| Alternatives | | | | | | | | |
| ICON-3 [ICON2002] | carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m$^2$ (CT) *vs* carboplatine AUC 5 ou cyclophosphamide 500 mg/m$^2$ + doxorubicine 50 mg/m$^2$ + cisplatine 50 mg/m$^2$ (CAP) | Supériorité en SG avec le bras carboplatine-paclitaxel (CT) par rapport aux 2 autres bras | 6 cycles | I-IV | 1 265 | Non défini | CT *vs* les 2 autres bras : 17,3 *vs* 16,1 mois, HR = 0,93 [0,84-1,03]<br><br>(HR = 0,92 [0,81-1,04] pour CT *vs* carboplatine ; HR = 0,95 [0,78-1,15] pour CT *vs* CAP) | CT *vs* les 2 autres bras: 36,1 *vs* 35,4 mois, HR = 0,98 ; [0,87-1,10]<br><br>(HR = 0,98 ; [0,85-1,12] pour CT *vs* carboplatine; HR = 0,99 ; [0,81-1,22] pour CT *vs* CAP) |
| JCOG-3016 [KATSUMATA2009] | carboplatine AUC 6 + paclitaxel 80 mg/m$^2$ à J1, J8 et J15 toutes les 3 semaines *vs* carboplatine AUC 6 + paclitaxel 180 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines | Supériorité en SSP avec le bras dose-dense fractionné | 6 to 9 cycles | II-IV | 637 | 56 % *vs* 53 %, p = 0,72 | 28,0 *vs* 17,2 mois, HR = 0,71 [0,58-0,88] | Survie à 2 ans : 83,6 % *vs* 77,7 %, HR = 0,75 [0,57-0,98] |

| Étude | Chimiothérapies évaluées | Objectif principal | Nombre de cures | Stades | Nombre de patientes | Taux de réponses | Survie sans progression médiane (mois) [IC 95 %] | Survie globale médiane (mois) [IC 95 %] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GOG-0262 [CHAN2016B] | carboplatine AUC 6 + paclitaxel 80 mg/m$^2$ à J1, J8 et J15 toutes les 3 semaines vs carboplatine AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines | Supériorité en SSP avec le bras dose-dense fractionné | 6 cycles | III-IV avec ou sans résidu | 692 | Non défini | 14,7 *vs* 14,0 mois, HR = 0,89 [0,74-1,06] | 40,2 *vs* 39,0 mois, HR = 0,94 [0,72-1,23] |
| MITO-7 [PIGNATA2014] | carboplatine AUC 2 à J1, J8, J15 + paclitaxel 80 mg/m$^2$ à J1, J8 et J15 toutes les 3 semaines *vs* carboplatine AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines | Supériorité en SSP avec le bras fractionné | 6 cycles | IC-IV | 822 | 56,2 % *vs* 58,8 %, p = 0,63 | 18,3 *vs* 17,3 mois, HR = 0,96 [0, 80-1, 16] | Survie à 2 ans : 77,3 % *vs* 78,9 %, HR = 1,12 [0,90-1,61] |
| SCOTROC [VASEY2004] | carboplatine AUC 5 + docetaxel 75 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines *vs* carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines | Supériorité en SSP avec le bras docetaxel | 6 à 9 cycles | IC-IV | 1 077 | 58,7 % *vs* 59,5 %, p = 0,79 | 15,0 *vs* 14,8 mois, HR = 0,97 [0,83-1,13] | SG 2 ans, 64,2 % *vs* 68,9 %, HR = 1,13 [0,92-1,39] |
| TCON [GORDON2011] | carboplatine AUC 5 + gemcitabine 1 000 mg/m$^2$ à J1, J8 toutes les 3 semaines *vs* carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines | Supériorité en SSP avec le bras gemcitabine | 6 cycles | IC-IV | 919 | 67,6 % *vs* 71,1 %, p = 0,77 | 20,0 *vs* 22,2 mois, p = 0,199 | 43,8 *vs* 57,3 mois, HR = 1,22 [0,99–1,52], p = 0,067 |
| MITO-2 [PIGNATA2011] | carboplatine-doxorubicine liposomale pégylée *vs* carboplatine-paclitaxel | SSP avec le bras fractionné. Pas d'indication sur schéma de supériorité ou non-infériorité | 6 cycles | IC-IV | 820 | 57,0 % *vs* 59,0 %, p = 0,76 | 19,0 *vs* 16,8 mois, HR = 0,95 [0,81-1,13] | 61,6 *vs* 53,2 mois, HR = 0,89 [0,72-1,12] |

**SG : survie globale ; SSP : survie sans progression ; RR : Risque relatif ; HR : HR ; ND : Non défini**

Une méta-analyse sur données individuelles issues de 37 essais cliniques randomisés suggérait en 1998 la supériorité des polychimiothérapies sur les monochimiothérapies, notamment quand celles-ci intégraient des sels de platine, ainsi que la non-infériorité du carboplatine par rapport au cisplatine. Cependant cette méta-analyse n'avait intégré que des essais cliniques randomisés menés avant l'arrivée des taxanes [AABO1998] (NP1).

Deux essais de phase III ont démontré la supériorité de chimiothérapies associant le cisplatine et le paclitaxel par rapport aux standards de l'époque combinant cisplatine et cyclophosphamide en termes de survie globale et de survie sans progression (NP1) :

- GOG 111 [MCGUIRE1996] : Chimiothérapie par cisplatine (75 mg/m$^2$) et paclitaxel (135 mg/m$^2$ sur 24 h) en comparaison avec l'association cisplatine et cyclophosphamide. Une amélioration de la survie sans progression (18,0 contre 13,0 mois ; RR = 0,7 ; IC 95 % = 0,5-0,8 ; p < 0,001) et de la survie globale (38,0 contre 24,0 mois ; RR = 0,6 ; IC 95 % = 0,5-0,8 ; p < 0,001) dans le bras traité par cisplatine plus paclitaxel a été mise en évidence.
- OV-10 [PICCART2000] : comparaison d'une association cisplatine (75 mg/m$^2$) et paclitaxel (175 mg/m$^2$ sur 3 h) à la combinaison cisplatine et cyclophosphamide. Une amélioration de la survie sans progression (15,5 contre 11,5 mois ; HR = 0,74 ; IC 95 % = 0,63-0,88 ; p = 0,0005) et de la survie globale (35,6 contre 25,8 mois ; HR = 0,73 ; IC 95 % = 0,60-0,89 ; p = 0,0016) dans le bras expérimental a été mise en évidence.

Ces 2 essais cliniques ont donc installé l'association cisplatine et paclitaxel comme le nouveau traitement standard.

La non-infériorité du carboplatine par rapport au cisplatine, suggérée par la méta-analyse de 1998, a ensuite été confirmée dans 2 essais de phase III (NP1) :

- GOG 158 [OZOLS2003] : comparaison d'une association cisplatine 75 mg/m$^2$ et paclitaxel 135 mg/m$^2$ sur 24 h avec la combinaison carboplatine AUC 7,5 et paclitaxel 175 mg/m$^2$ sur 3 h. Une équivalence d'efficacité sur le risque de progression (RR = 0,88 ; IC 95 % = 0,75-1,03) et de décès (RR = 0,84 ; IC 95 % = 0,70-1,02) a été mise en évidence. En termes de toxicité, les effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux, et métaboliques étaient plus fréquents dans le bras cisplatine, de même que le taux de leucopénie de grade 4. Le risque de toxicité neurologique était équivalent dans les 2 bras.
- AGO-OVAR 3 [DUBOIS2003] : comparaison d'une association cisplatine 75 mg/m$^2$ et paclitaxel 185 mg/m$^2$ sur 3 h contre carboplatine AUC 6 et paclitaxel 185 mg/m$^2$ sur 3 h. De la même façon, une équivalence en survie sans progression (24,2 contre 26,0 mois ; HR = 0,91 ; IC 95 % = 0,72-1,15) et en survie globale (43,3 contre 44,1 mois ; HR = 1,05 ; IC 95 % = 0,87-1,26) a été mise en évidence. Si la toxicité hématologique était plus marquée dans le bras carboplatine, notamment le risque de neutropénie et de thrombopénie, les effets indésirables non hématologiques étaient plus fréquents dans le bras cisplatine sur le plan gastrointestinal, infectieux et rénal, expliquant ainsi que la qualité de vie soit moins favorable dans le bras cisplatine.

## Alternatives au schéma standard

### *Monothérapie par carboplatine*

De façon contradictoire avec la méta-analyse de 1998, l'essai de phase III randomisé ICON-3 [ICON2002] comparant carboplatine AUC 5 et paclitaxel 175 mg/m² sur 3 h (CT), avec carboplatine AUC 5 donné seul, ou avec le triplet CAP (cyclophosphamide 500 mg/m$^2$ et adriamycine 50 mg/m$^2$, cisplatine 50 mg/m$^2$), n'a pas identifié de différence statistiquement significative entre les 3 bras de traitement en ce qui concernait la survie sans progression (HR = 0,92 ; IC 95 % = 0,81-1,04 pour le bras carboplatine-paclitaxel *vs* carboplatine ; HR = 0,95 ; IC 95 % = 0,78-1,15 pour le bras carboplatine-paclitaxel *vs* CAP), ou la survie globale (HR = 0,98 ; IC 95 % = 0,85-1,12 pour le bras carboplatine-paclitaxel *vs* carboplatine ; HR = 0,99 ; IC 95 % = 0,81-1,22 pour le bras carboplatine-paclitaxel *vs* CAP) (NP1). S'agissant cependant d'un essai visant à démontrer la supériorité du doublet carboplatine-paclitaxel sur les 2 autres schémas thérapeutiques combinés dans un seul bras comparateur, il n'est pas possible de conclure à une équivalence statistique des différents traitements évalués en termes d'efficacité [ICON2002].

### *Fractionnement du paclitaxel et/ou carboplatine en administration hebdomadaire*

Fractionnement et augmentation de la dose-intensité du paclitaxel

Un essai de phase III japonais JGOG-3016 [KATSUMATA2009] comparant le schéma standard carboplatine AUC 6 et paclitaxel 180 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines, avec le schéma intensifié carboplatine AUC 6 et paclitaxel 80 mg/m$^2$ au J1, J8 et J15, toutes les 3 semaines, avait démontré la supériorité du bras intensifié en survie sans progression (28,0 *vs* 17,2 mois ; HR = 0,75 ; IC 95 % = 0,58-0,88) et en survie globale (survie globale à 3 ans : 72,1 *vs* 65,1 mois ; HR = 0,75 ; IC 95 % = 0,57-0,98). En revanche, la toxicité de ce schéma de traitement intensifié avait été plus importante, et plus de patientes dans le bras hebdomadaire avaient été obligées d'interrompre le traitement en raison des effets indésirables, principalement hématologiques. Les règles de prescription avaient été modifiées en ce qui concernait les taux minimum autorisés de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes à J8 et à J15 (plaquettes > 50 000 G/L, polynucléaires neutrophiles > 500/mm$^3$) (NP1).

Ces résultats prometteurs n'ont pas été confirmés dans un essai de phase III randomisé américain ultérieur (GOG 0262) ayant comparé le schéma standard comprenant carboplatine AUC 6 et paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines, avec l'association carboplatine AUC 6 à J1 et paclitaxel 80 mg/m$^2$ à J1, J8, et J15, toutes les 3 semaines chez 792 patientes [CHAN2016B]. Dans cette étude, les patientes des deux groupes pouvaient également avoir reçu du bevacizumab à la dose de 15 mg/kg toutes les trois semaines, en plus de la chimiothérapie. Il n'a pas été observé de bénéfice de survie sans progression chez les patientes traitées avec le schéma fractionné intensifié par rapport au schéma classique (14,7 mois *vs* 14,0 mois ; HR = 0,89 ; IC 95 % = 0,74-1,06). Cependant, il existait une différence en faveur du schéma dose-intensité pour le sous-groupe des 16 % de patientes qui n'avaient pas reçu de bévacizumab (14,2 mois *vs* 10,3 mois ; HR = 0,62 ; IC 95 % = 0,30-0,95). Le bras fractionné était associé avec une augmentation légère du risque d'anémie et de neuropathie périphérique (NP1).

Au total, le schéma fractionné intensifié du paclitaxel n'a pas montré de supériorité par rapport au schéma standard dans la population caucasienne chez les patientes recevant du bévacizumab (NP1).

Fractionnement sans augmentation de la dose-intensité du paclitaxel

L'étude MITO-7 [PIGNATA2014] visait à démontrer la supériorité d'un schéma fractionné hebdomadaire du carboplatine (AUC 2 à J1, J8, et J15) et du paclitaxel (60 mg/m$^2$ à J1, J8, et J15) toutes les 3 semaines sur le schéma standard carboplatine AUC 6 et paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines chez 822 patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de stade IC à IV. La survie sans progression n'était pas augmentée dans le bras fractionné (18,3 mois contre 17,3 mois ; HR = 0,96 ; IC 95 % = 0,80-1,16), de même que la survie globale (survie globale à 24 mois : 77,9 % *vs* 78,3 % ; HR = 1,20 ; IC 95 % = 0,90–1,61). Il s'agit donc d'un essai négatif en termes d'efficacité. Cependant les patientes traitées par le schéma fractionné présentaient de meilleurs résultats de qualité de vie, en raison de toxicités hématologiques et neurologiques moins marquées (neuropathie 42 % *vs* 31 %, p < 0,0002, dont seulement 6 % *vs* 18 % de neuropathie de grade ≥ 2 (p < 0,0001)). À noter également de manière statistiquement significative moins d'alopécie (50 % *vs* 66 %, p < 0,0001) et d'alopécie de grade 2 (29 % *vs* 59 %, p < 0,0001) dans le bras hebdomadaire. Il n'a pas été montré plus d'allergie avec le fractionnement du carboplatine hebdomadaire. Ce schéma peut donc être discuté pour des patientes chez qui on souhaite limiter les effets indésirables (NP1).

***Substitution du paclitaxel par une autre drogue***

En raison de son profil de toxicité, le paclitaxel peut être contre-indiqué chez certaines patientes. Plusieurs essais de phase III ont comparé l'association carboplatine et paclitaxel avec d'autres combinaisons à base de carboplatine :

- Carboplatine AUC 5 et docetaxel 75 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines chez 1 077 patientes (essai SCOTROC) [VASEY2004] : Si aucune supériorité en efficacité n'a été démontrée en ce qui concerne la survie sans progression (médiane de 15,0 mois dans le bras docetaxel contre 14,8 mois dans le bras standard ; HR = 0,97 ; IC 95 % = 0,83-1,13), et la survie globale à 2 ans (64,2 % dans le bras docetaxel contre 68,9 % dans le bras standard ; HR = 1,13 ; IC 95 % = 0,92-1,39), la combinaison carboplatine-docetaxel était associée avec un risque plus faible de neurotoxicité (neuropathie périphérique de grade > 2 : 11 % *versus* 30 %), mais plus important de neutropénie de grade 3-4 (94 % *versus* 84 %) et de complications infectieuses (NP1).
- Carboplatine AUC 5 à J1 et gemcitabine 1 000 mg/m$^2$ à J1 et J8, toutes les 3 semaines chez 820 patientes (essai TCON) [GORDON2011] : Contrairement aux hypothèses initiales, la survie globale médiane était apparue significativement plus élevée dans le bras standard à base de paclitaxel (57,3 mois versus 43,8 mois; HR = 1,22, IC 95 % = 0,99-1,52, p = 0,013), effet disparaissant en analyse multivariée (NP1).
- Carboplatine AUC 5 à J1 et doxorubicine liposomale pégylée 30 mg/m$^2$ à J1, toutes les 3 semaines (MITO-2) chez 820 patientes [PIGNATA2011] : aucune supériorité d'un bras sur l'autre n'a été mise en évidence, avec une survie sans progression médiane de 19,0 mois dans le bras standard contre 16,8 mois dans le bras expérimental (HR = 0,95 ; IC 95 % = 0,81-1,13), et des survies globales médianes de 53,2 mois et 61,6 mois respectivement (HR = 0,89 ; IC 95 % = 0,72-1,12). Une méta-analyse de la Cochrane de 2013 a conclu sur l'équivalence en survie sans progression (HR = 1,01 ; IC 95 % = 0,85-1,19) et en survie globale (HR = 0,94 ; IC 95 % = 0,78-1,13). La toxicité hématologique (anémie, thrombocytopénie) était plus marquée avec l'association à base de

doxorubicine liposomale pégylée, mais le risque d'alopécie et de neuropathie périphérique était moins important (NP2) [LAWRIE2013].

Tous ces essais ont donc suggéré l'absence de différence d'efficacité lorsque des associations expérimentales étaient comparées avec l'association standard carboplatine et paclitaxel en termes la survie sans progression. Mais ne s'agissant pas d'essais de non-infériorité, seule l'absence de supériorité des bras expérimentaux sur les bras standards peut réellement être conclue. À noter que ces chimiothérapies n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des cancers de l'ovaire en 1re ligne.

***Substitution du carboplatine par l'oxaliplatine***

La place de l'oxaliplatine a été très peu étudiée en première ligne thérapeutique. Aucun essai clinique évaluant l'association oxaliplatine et paclitaxel n'a été publié. La combinaison oxaliplatine 130 mg/m$^2$ et cyclophosphamide 1 000 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines a été comparée à l'association cisplatine 100 mg/m$^2$ et cyclophosphamide toutes les 3 semaines chez 177 patientes, dans un essai de phase II-III randomisé. Les taux de réponses étaient de 33 % et 42 %, les survies sans progression médianes de 13,0 et 13,3 mois, et les survies globales médianes de 36,0 et 25,1 mois, respectivement, suggérant l'efficacité potentielle de l'oxaliplatine en première ligne thérapeutique des cancers de l'ovaire [MISSET2001] (NP2).

***Triplets de chimiothérapie***

Plusieurs essais de phase III ont évalué la place de triplets de chimiothérapie, en comparaison au doublet standard. Aucune étude n'a retrouvé de bénéfice en survie sans progression chez les patientes traitées avec 3 agents de chimiothérapie par rapport à celles traitées avec une bithérapie à base de platine et de taxane [DUBOIS2006, DUBOIS2010, ICON2002, PFISTERER2006] (NP1).

**Nombre de cycles de chimiothérapie**

Dans la grande majorité des essais cliniques de phase III, le nombre de cures de chimiothérapie était de 6 cycles, voire 9 cycles pour certains essais (tableaux 3 et 4).

Les essais de phase III randomisés ayant évalué l'intérêt de stratégies de consolidation par chimiothérapie de maintenance n'ont jamais démontré leur supériorité sur l'approche classique. Une méta-analyse de la database Cochrane a confirmé l'absence de supériorité de stratégies de maintenance à base de platine, taxane ou anthracycline [MEI2013] (NP1).

**Chimiothérapie néoadjuvante et péri-opératoire (Tableau 35)**

Les données publiées sur la place de la chimiothérapie néoadjuvante et périopératoire reposent essentiellement sur 5 essais cliniques de phase III randomisés, dont 2 seulement intégraient des données de survie [VANDRIEL2018, FAGOTTI2016, KEHOE2015, ONDA2009, VERGOTE2010]. Dans 4 de ces études, la stratégie standard associant chirurgie de cytoréduction suivie de chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine, était comparée à une stratégie combinant chimiothérapie néoadjuvante pour 3 à 4 cures suivie d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalle puis d'une reprise de la chimiothérapie adjuvante pour 3 à 4 cures chez des patientes atteintes de cancers de l'ovaire avancés de stade III ou IV considérés opérables. Les résultats publiés sur les essais SCORPION (110 patientes) [FAGOTTI2016] (NP2) et JCOG-0206 (301 patientes) [ONDA2009] (NP1) ne portaient

que sur la toxicité. Dans ces 2 études, le taux de complications postopératoires de grade 3-4 semblait inférieur dans le bras chimiothérapie périopératoire.

L'essai randomisé de l'EORTC-55971 [VERGOTE2010] a montré la non-infériorité du bras chimiothérapie périopératoire en termes de survie globale et de survie sans progression chez 670 patientes (NP1). Ainsi, la survie globale médiane était de 29 mois dans le bras chirurgie première contre 30 mois dans le bras chirurgie d'intervalle (HR = 0,98 ; IC 90 % = 0,84-1,13 ; p = 0,01 pour la non-infériorité). En accord avec les essais SCORPION et JCOG-0206, les effets indésirables étaient moins fréquents dans le bras chirurgie d'intervalle : toxicités de grade 3-4 postopératoires à 4,6 % *versus* 15,0 % ; et mortalité postopératoire (< 28 jours) à 0,6 % *versus* 2,7 %.

Ces résultats ont été corroborés par ceux de l'étude britannique CHORUS sur 550 patientes (NP1) [KEHOE2015]. Dans cet essai, la non-infériorité de l'approche périopératoire et chirurgie d'intervalle par rapport à la stratégie standard a été démontrée pour la survie médiane (22,6 mois *vs* 24,1 mois ; HR = 0,87 ; IC 95 % = 0,72-1,05) et pour la survie sans progression (10,7 *vs* 12,0 mois ; HR = 0,91 ; IC 95 % = 0,76-1,09). De la même façon, la morbidité semblait plus faible dans le bras périopératoire avec un taux de complications post-opératoires de grade 3-4 de 14 % contre 24 %.

Ces 2 essais ont cependant été largement critiqués, et leurs résultats remis en cause. Les populations incluses et les qualités de la chirurgie ne semblaient pas être représentatives de celles observées dans des centres experts, puisque seulement 18 à 20 % des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction complète dans les bras chirurgie première, et que les temps opératoires apparaissaient anormalement courts par rapport à ceux observés dans la pratique. De plus, les taux de recrutement de 1,3 à 1,8 patientes par an et par centre étaient faibles. Les patientes incluses étaient de particulièrement mauvais pronostic, avec 61 % des patientes présentant des métastases de plus de 10 cm dans l'essai EORTC, et 20 % de patientes de *performance status* > 2 dans l'essai CHORUS. Enfin, près de 25 % des patientes avaient été traitées par monochimiothérapie de type carboplatine dans l'essai CHORUS.

Dans la grande majorité des essais cliniques ayant évalué la chimiothérapie péri-opératoire, les patientes étaient traitées par la combinaison standard carboplatine AUC 5 ou 6 et paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines pour 3 cures (voire jusqu'à 4 cures dans les essais SCORPION et JCOG-0602) avant chirurgie, puis 3 cures au minimum en période postopératoire.

**Tableau 35 : Résultats des principaux essais cliniques randomisés de phase III évaluant la chimiothérapie péri-opératoire.**

| Étude | Traitements | Objectif principal | Nombre de cures | Stades | Nombre de patientes | Complications post-opératoires | Temps opératoires (range) | Taux de chirurgie complète CC0 sans résidu | Survie sans progression | Survie globale |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SCORPION [FAGOTTI2016] | Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs Chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante | Supériorité en taux de complications post-opératoires et en survie sans progression | Carboplatine AUC 5-paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines pour 6 cycles au total<br>Néo-adjuvant : 3 à 4 cycles préopératoires | III-IV opérable<br>Index prédictif de charge tumoral de 8 à 12 en cœlioscopie | 110 | Taux de complications postopératoires de grade 3-4 : 52,7 % *vs* 5,7 % | 451 min (230-720) *vs* 275 min (70-400) | ND | ND | ND |
| JCOG-0602 [ONDA2009] | Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs Chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante d'intervalle | Non-infériorité en survie globale | Carboplatine AUC 6-paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines pour 8 cycles au total<br>Néo-adjuvant : 4 cycles préopératoires | III-IV opérable | 301 | Taux de complications postopératoires de grade 3-4 : 15,0 % *vs* 4,6 % | 341 min (ND) *vs* 273 min (ND) | ND | ND | ND |
| EORTC-55971 [VERGOTE2010] | Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs Chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante | Non-infériorité en survie globale | Chimiothérapie à base de platine (AUC 5 ou cisplatine 75 mg/m$^2$) pour 6 cycles minimum<br>Néo-adjuvant : 3 cycles préopératoires, puis minimum 3 cycles postopératoires | IIIC-IV opérable | 670 | Hémorragie grade 3-4 = 7,4 % *vs* 4,1 %, infection de grade 3-4 : 8,1 % vs 1,7 % | 165 min (10-720) *vs* 180 min (30-560) | Chirurgie première : 20 %<br>Chirurgie d'intervalle : 52 % | 12 mois dans les 2 bras<br>HR = 1,01 [0,89-1,15] | 29,0 *vs* 30,0 mois,<br>HR = 0.98 [0,84-1,13] |
| CHORUS [KEHOE2015] | Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs Chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante | Non-infériorité en survie globale | Carboplatine AUC 5 ou 6 – paclitaxel 175 mg/m$^2$ ou carboplatine seul AUC 5 ou 6 toutes les 3 semaines pour 6 cycles au total<br>Néo-adjuvant : 3 cycles préopératoires | III-IV opérable | 550 | Taux de complications postopératoires de grade 3-4 : 24,0 % *vs* 14,0 % | 120 min dans les 2 bras | Chirurgie première : 18 %<br>Chirurgie d'intervalle : 29 % | 10,7 *vs* 12,0 mois,<br>HR = 0,91 [0,76-1,09] | 22,6 mois *vs* 24,1 mois,<br>HR = 0,87 [0,72-1,05]<br>non-infériorité validée. |

| Étude | Traitements | Objectif principal | Nombre de cures | Stades | Nombre de patientes | Complications post-opératoires | Temps opératoires (range) | Taux de chirurgie complète CC0 sans résidu | Survie sans progression | Survie globale |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| OVHIPEC [VANDRIEL2018] | Chimiothérapie péri-opératoire associée avec chirurgie de cytoréduction avec ou sans chimiothérapie hypterthermique intrapéritonéale (CHIP) | Supériorité du bras cytoréduction avec CHIP en survie sans rechute | Carboplatine AUC 5 ou 6 - paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines pour 3 cycles avant chirurgie et 3 cycles après chirurgie | III non opérable ou en résection complète | 245 | Taux de complications postopératoire de grade 3-4 : 25,0 % *vs* 27,0 % | 192 min (153-241) *vs* 338 min (299-426) | Chirurgie seule : 67 %<br>Chirurgie et CHIP : 69 % | 10,7 *vs* 14,2 mois, HR = 0,66 [0,50-0,87] | 33,9 mois *vs* 45,7 mois, HR = 0,67 [0,48-0,94] |

**Intervalle de temps entre chirurgie de cytoréduction et début de la chimiothérapie**

***Après chirurgie de cytoréduction première***

Il existe très peu de données sur l'impact de l'intervalle de temps entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie postopératoire. Des résultats hétérogènes ont été rapportés, et portaient sur des chirurgies premières. Une analyse rétrospective portant sur 3 essais de phase III réalisés entre 1995 et 2002, impliquant des patientes atteintes de cancers de stade IIB-IV traités par chirurgie première, suggérait qu'un intervalle long, de plus de 19 jours, était associé avec un risque de rechute précoce plus important (HR = 1,038 par semaine de retard ; IC 95 % = 0,973-1,106) et un risque de décès accru (HR = 1,087 ; IC 95 % = 1,005-1,176, p = 0,038) chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction complète [MAHNER2013] (NP2). À l'inverse, pour les patientes présentant un résidu postopératoire, le retard à l'initiation de la chimiothérapie était associé avec une amélioration de la survie sans progression (HR = 0,931 ; IC 95 % = 0,895-0,969, p < 0,001), sans effet sur la survie globale (HR = 0,983 ; IC 95 % = 0,940-1,028, p = 0,452) [MAHNER2013] (NP2).

***Après chirurgie de cytoréduction d'intervalle***

L'intervalle de temps maximal entre la chirurgie de cytoréduction et la reprise de la chimiothérapie postopératoire était de 3 semaines dans l'essai EORTC-55971, 4 semaines dans l'essai SCORPION, et 6 semaines dans l'essai CHORUS. Il était de 30 jours en médiane dans l'essai HIPEC. L'impact sur le risque de rechute de l'intervalle de temps entre la chirurgie de cytoréduction d'intervalle et la reprise de chimiothérapie adjuvante n'a pas été évalué.

**Spécificités des tumeurs rares**

Une analyse approfondie de l'ensemble de la littérature médicale a été réalisée pour le référentiel du réseau des Tumeurs Malignes Rares de l'Ovaire (TMRO). Très peu d'études de taille significative ont porté sur l'intérêt de thérapeutiques spécifiques dans les tumeurs rares de l'ovaire.

***Chimiothérapie et carcinomes à cellules claires***

Un essai de phase III japonais a comparé la combinaison standard carboplatine AUC 6 et paclitaxel 175 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines avec l'association cisplatine 60 mg/m$^2$ à J1 et irinotecan 60 mg/m$^2$ à J1, J8 et J15 toutes les 4 semaines, chez des patientes présentant un carcinome avec majorité de cellules claires (> 50 %) de stade I à IV [SUGIYAMA2016]. L'objectif était de mettre en évidence un bénéfice en survie sans progression dans le bras cisplatine-irinotecan. Au total, 619 patientes ont été incluses dont 33 % avaient un cancer de stade II à IV, et 87,5 % avaient eu une chirurgie de cytoréduction complète. Pour les bras standards et expérimentaux, les taux de survie sans progression à 2 ans étaient de 77,6 % et 73,0 % respectivement (p = 0,85), alors que les taux de survie globale à 2 ans étaient de 87,4 % et 85,5 % respectivement (p = 0,76). Les taux de réponse objective étaient de 46,7 % et 29,4 % respectivement. Les profils de tolérance étaient différents avec plus de toxicités digestives (anorexie, nausées, vomissements) et de neutropénies fébriles dans le bras cisplatine-irinotecan, mais plus de neuropathies périphériques, et cytopénies dans le bras carboplatine-paclitaxel. (NP1)

***Chimiothérapie et autres tumeurs rares de l'ovaire***

Aucune donnée issue d'études de taille significative n'a été publiée sur des traitements spécifiques propres aux autres tumeurs rares de l'ovaire. Ce manque de données n'a pas permis de mener de méta-analyse sur l'intérêt de la chimiothérapie dans le sous-groupe des carcinosarcomes ovariens [SHYLASREE2013].

- *Conclusions de la littérature*

Pour les cancers de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif de stades IIB à IV :

L'association de référence, utilisée dans la plupart des essais cliniques, est carboplatine (AUC 5 ou 6) à J1 et paclitaxel (175 mg /m² sur 3 h) à J1, toutes les 3 semaines (NP1).

Une association de chimiothérapie à base de sel de platine et de taxane est supérieure aux autres combinaisons de chimiothérapie pour la survie globale et la survie sans progression (NP1).

Le carboplatine est non-inférieur au cisplatine en termes de survie globale et de survie sans progression, en association avec le paclitaxel, et ce avec un meilleur profil de tolérance (NP1).

Le fractionnement hebdomadaire du paclitaxel avec augmentation de la dose-intensité à 80 mg/m2 en association avec le carboplatine AUC 5 ou 6 toutes les 3 semaines a montré une supériorité dans un essai mené au Japon (NP1). Cette supériorité n'a pas été retrouvée dans un essai ayant inclus une population de femmes caucasiennes (NP1), sauf chez celles qui n'avaient pas reçu de bévacizumab en association avec la chimiothérapie, puis en maintenance (NP2).

Le fractionnement hebdomadaire du carboplatine et du paclitaxel sans augmentation de la dose-intensité (carboplatine AUC 2 à J1, J8, J15 et paclitaxel 60 mg/m$^2$ à J1, J8, J15 toutes les 3 semaines) n'est pas inférieur au schéma standard, avec un profil de tolérance plus favorable (neuropathie et alopécie) (NP1).

En alternative au paclitaxel, le carboplatine peut être combiné avec du docetaxel ou de la doxorubicine liposomale pégylée, sans supériorité par rapport au traitement standard par carboplatine-paclitaxel (NP1). Le cisplatine a une efficacité équivalente au carboplatine mais un risque accru de toxicités non-hématologiques, notamment rénales, gastro-intestinales et infectieuses (NP1). L'oxaliplatine a été évalué en association avec le cyclophosphamide dans un seul essai avec une efficacité similaire à l'association cisplatine-paclitaxel (NP2).

Aucun essai clinique n'a démontré de supériorité de triplets d'agents de chimiothérapie sur la bithérapie standard (NP1).

Le nombre de cures de chimiothérapies administrées dans les essais cliniques randomisés était de 6 à 9. De plus, les essais évaluant l'intérêt de stratégies de maintenance par chimiothérapie n'ont pas démontré d'avantage par rapport au schéma standard (NP1).

Les essais cliniques randomisés visant à évaluer l'intérêt de chimiothérapies néoadjuvantes ont généralement testé le schéma standard de traitement avec carboplatine (AUC 5 ou 6) à J1 et paclitaxel (175 mg/m$^2$) à J1 toutes les 3 semaines (NP1). La chimiothérapie néoadjuvante était donnée pour 3 à 4 cycles avant la chirurgie de cytoréduction d'intervalle, puis reprise en situation

postopératoire pour 3 cycles adjuvants, avec un total de 6 à 9 cures sur l'ensemble de la prise en charge (NP1).

La plupart des essais cliniques débutent la chimiothérapie moins de 4 semaines après la chirurgie ; une étude rétrospective sur 3 essais cliniques randomisés rapporte la valeur pronostique d'une chimiothérapie commencée après 19 jours (NP3).

❖ *Recommandations*

**Chimiothérapie systémique**

La chimiothérapie est recommandée pour tous les cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif de stade avancé (stade IIB-IV) (Grade A).

**Modalités de la chimiothérapie**

Un sel de platine (Grade A), préférentiellement du carboplatine (Grade A), associé à une autre molécule (Grade A) est recommandé comme la chimiothérapie standard des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancés.

L'utilisation préférentielle de la combinaison carboplatine (AUC 5-6) à J1 et paclitaxel (175 mg/m2) à J1 toutes les 3 semaines est recommandée, considérée comme le schéma standard des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancés (Grade A).

Les alternatives à ce schéma standard des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancés pouvant être proposées sont les suivantes :

- Fractionnement hebdomadaire de la chimiothérapie avec carboplatine (AUC 2) à J1, J8 et J15, et paclitaxel (60 mg/m$^2$) à J1, J8, J15 toutes les 3 semaines pour limiter les effets indésirables (diminution de l'alopécie et de la toxicité neurologique) (Grade B). En cas de contre-indication au paclitaxel, la combinaison carboplatine (AUC 5) à J1 et doxorubicine liposomale pégylée (30 mg/m$^2$) à J1 toutes les 4 semaines peut être proposée (Grade B), de même que la monochimiothérapie par carboplatine (AUC 5) toutes les 3 semaines (Grade B).

- En cas contre-indication au carboplatine, le cisplatine (75 mg/m$^2$) peut être combiné avec le paclitaxel (175 mg/m$^2$) toutes les 3 semaines (Grade A).

**Durée de la chimiothérapie**

Une durée d'au moins 6 cycles de traitement est recommandée pour la chimiothérapie des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancés (Grade A).

**Chimiothérapie périopératoire**

Le schéma carboplatine (AUC 5 ou 6) et paclitaxel (175 mg/m$^2$) toutes les 3 semaines est recommandé en cas de traitement néoadjuvant des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancés (Grade A).

La réalisation de la chirurgie d'intervalle est recommandée après 3 à 4 cycles de traitement des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif de stades avancés (Grade C). Le nombre de cycles de chimiothérapie adjuvante sera de 2 à 4, après la chirurgie de cytoréduction d'intervalle, pour un total (cycles néoadjuvants+ cycles adjuvants) de 6 à 9 cycles maximum (Grade C).

**Intervalle de temps entre la chirurgie de cytoréduction et la chimiothérapie**

Il est recommandé de débuter la chimiothérapie moins de 6 semaines après la chirurgie de cytoréduction des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancés (Grade C).

## 10.5 Question 33 : Quels sont la nature et le bénéfice thérapeutique des thérapies ciblées (inhibiteur de PARP, anti-angiogénique, immunothérapie, hormonothérapie…) dans le traitement initial du cancer de l'ovaire (en cas de chirurgie complète ou non, en situation néoadjuvante et adjuvante) ?

### 10.5.1 Stades précoces : stades I et IIA

❖ *Synthèse des données de la littérature*

En ce qui concerne les thérapeutiques innovantes, seul l'essai ICON7 ayant évalué l'ajout d'un traitement antiangiogénique par bevacizumab à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel a inclus des patientes de stade I et II [PERREN2011]. Cependant, le faible nombre de patientes dans cette situation ne permet pas de conclure à un bénéfice de l'ajout du bevacizumab pour ces patientes (NP2), et ce traitement ne bénéficie pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Il n'y a pas d'étude réalisée dans cette situation avec des thérapies ciblées (notamment inhibiteurs de PARP) ou de l'immunothérapie à ce jour.

❖ *Conclusions de la littérature*

Il existe peu de données sur l'intérêt du bévacizumab dans les cancers de l'ovaire de stade I et II.

❖ *Recommandations*

En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation des traitements antiangiogénique, des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie dans les cancers de l'ovaire ou de la trompe aux stades précoces.

### 10.5.2 Stades avancés : stades IIB-IV

❖ *Synthèse des données de la littérature*

**Thérapeutiques ciblées**

***Bevacizumab (Tableau 36)***

Deux essais randomisés de phase III [BURGER2011, PERREN2011] (NP1) ont évalué l'intérêt de l'ajout de bevacizumab à l'association carboplatine-paclitaxel :

- GOG 218 (NP1) : 1 873 patientes de stade IIIC en résection incomplète après chirurgie ou de stade IV ont été randomisées dans 3 bras : soit carboplatine-paclitaxel + placebo (groupe contrôle), soit carboplatine-paclitaxel + bevacizumab suivi de placebo (bras concomitant), ou soit carboplatine-paclitaxel + bevacizumab suivi d'une maintenance par bevacizumab pour un maximum de 15 mois (22 cycles) (bras maintenance). La dose de bevacizumab utilisée était de 15 mg/kg toutes les 3 semaines. Une amélioration significative de la SSR (objectif principal) a été démontrée chez les patientes du bras maintenance comprenant carboplatine-paclitaxel + bevacizumab suivi de bevacizumab, avec 14,1 mois, à comparer avec 11,2 mois pour les patientes du bras concomitant recevant le bevacizumab uniquement pendant la

chimiothérapie, et 10,3 mois pour celles du bras standard n'en recevant pas (HR = 0,717 ; IC 95 % = 0,625-0,824 ; p < 0,001) [BURGER2011]. Aucun bénéfice en survie globale avec le bevacizumab n'a été trouvé dans l'essai GOG 218. Une tendance à l'amélioration de la survie globale a été rapportée pour les patientes du bras maintenance par rapport au groupe contrôle dans une analyse actualisée en 2011 (HR = 0,885 ; IC 95 % = 0,750-1,040). En termes de toxicité, une hypertension artérielle de grade ≥ 2 a été identifiée chez 22,9 % des patientes traitées par bevacizumab, une protéinurie de grade ≥ 3 chez 1,6 %, une thrombose veineuse chez 6,7 %, et des problèmes de cicatrisation chez 3,0 % d'entre elles.

- ICON 7 (NP1) : 1 528 patientes de stade I à IV, comprenant 70 % de stade IIIC-IV, ont été randomisées entre carboplatine-paclitaxel et l'association carboplatine-paclitaxel + bevacizumab suivi de bevacizumab en maintenance pour un maximum de 12 cycles. La dose de bevacizumab utilisée était de 7,5 mg/kg toutes les 3 semaines. Le bevacizumab était omis au cycle 1 de chimiothérapie si celle-ci était débutée moins de 4 semaines après la chirurgie. Dans l'analyse initiale publiée dans le NEJM [PERREN2011], une amélioration significative de la SSP (objectif principal) avait été montrée pour les patientes recevant le bevacizumab, passant de 17,4 à 19,8 mois (log-rank p = 0,04). L'analyse en sous-groupe pré-spécifiée retrouvait un bénéfice encore plus important chez les patientes à haut risque de progression (défini par un stade FIGO IV, ou stade FIGO III associé à résidu tumoral après chirurgie > 1,0 cm, ou non opéré). En termes de toxicité, une hypertension artérielle de grade ≥ 2 a été identifiée chez 18,0 % des patientes traitées par bevacizumab, une protéinurie de grade ≥ 3 chez 1,0 %, une thrombose veineuse chez 6,0 % d'entre elles, et des problèmes de cicatrisation chez 5,0 % d'entre elles.

Dans l'analyse finale de l'essai [OZA2015], réalisée avec un suivi de presque 50 mois, un bénéfice non statistiquement significatif en SSP était rapporté pour les patientes recevant le bevacizumab : 19,9 mois (19,1-22,0) contre 17,5 mois (15,7-18,7) ; HR = 0,93 ; IC 95 % = 0,83-1,05 ; log-rank p = 0,25). Ce gain en SSP était statistiquement significatif dans le sous-groupe des patientes à haut risque de progression : SSP de 16 mois (14,2-17,8) contre 10,5 mois (9,3-12,0) ; HR = 0,73 ; IC 95 % = 0,61-0,88 ; log-rank p = 0,001). En termes de survie globale, l'addition du bevacizumab à la chimiothérapie ne s'accompagnait pas d'un bénéfice dans la population globale de l'étude ICON 7, en dehors du sous-groupe des patientes à haut risque de progression (NP1). Dans cette cohorte, l'ajout du bevacizumab était associé à une survie globale de 39,3 mois (IC 95 % = 37,0-41,7) contre seulement 34,5 mois (32,0-37,0) (log-rank p = 0,03) (NP1).

Dans les suites des résultats de l'étude GOG 218 et ICON 7, le bevacizumab a obtenu une AMM en 1re ligne en Europe [EUROPEANMEDICINESAGENCY2018]. Le bevacizumab est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades $FIGO_{1988}$ IIIB, IIIC et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes en association avec la combinaison carboplatine et au paclitaxel. Le bevacizumab est administré en association au carboplatine et au paclitaxel jusqu'au 6e cycle de traitement, puis donné en monothérapie jusqu'à progression de la maladie, ou pour un maximum de 15 mois ou jusqu'à toxicité inacceptable, selon ce qui survient en premier. La dose de bevacizumab recommandée est de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Les résultats de ces 2 grandes études ont été complétés par ceux d'essais évaluant la faisabilité du bevacizumab dans des indications alternatives. Ainsi, une étude de phase IV (OCTAVIA) réalisée chez

189 patientes a démontré la faisabilité d'une association du bevacizumab à la dose de 15 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec la combinaison carboplatine-paclitaxel en schéma fractionné intensifié hebdomadaire à 80 mg/m² de même type que celui évalué dans les protocoles du JGOG 3016 et du GOG 0262 (NP2) [GONZALEZMARTIN2013]. Les résultats d'efficacité et toxicité étaient similaires à ceux obtenus dans l'étude ICON 7.

En situation néoadjuvante, l'étude de phase II randomisée ANTHALYA (NP2) [ROUZIER2017] a évalué l'intérêt de l'ajout du bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines à une chimiothérapie comprenant du carboplatine et paclitaxel pour 3 cycles chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade FIGO IIIC-IV inopérable d'emblée. Au total, 95 patientes ont été incluses, dont 58 ont reçu du bevacizumab. L'association est apparue faisable, sans augmentation de la morbidité périopératoire. Des augmentations non statistiquement significatives des taux de patientes opérées (69 % *vs* 60 %) et de résection complète (58,6 % *vs* 51,4 %) ont été retrouvées dans le bras contenant le bevacizumab par rapport aux patientes n'en ayant pas reçu. Un sous-groupe de 74 patientes incluses dans l'essai de phase IV MITO16A-MaNGO OV2A évaluant l'efficacité et la toxicité de l'association du bevacizumab avec la chimiothérapie standard carboplatine-paclitaxel en première ligne thérapeutique a été traité par chirurgie d'intervalle. De la même façon, il n'a pas été noté de surcroît de toxicité particulière lié au bevacizumab donné en situation néoadjuvante dans ce sous-groupe représentant 20 % des patientes incluses [DANIELE2017].

Après chirurgie intervallaire, aucune étude n'a spécifiquement évalué le bénéfice lié à l'ajout du bevacizumab à une chimiothérapie adjuvante seule. Un essai de phase IIIb sans bras contrôle ROSiA [OZA2017], a inclus 1 021 patientes traitées par carboplatine plus paclitaxel (toutes les 3 semaines ou hebdomadaire) avec bevacizumab, suivi d'une maintenance par bevacizumab donnée jusqu'à progression ou un maximum de 36 cycles (24 mois) (NP2). Parmi ces patientes, 20 % d'entre elles ont été incluses après avoir été traitées par chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie intervallaire. Dans cette population, il n'a pas été noté de signal de toxicité particulier. Les résultats en termes d'efficacité étaient similaires à ceux observés dans les études de phase III ICON-7 et GOG-218.

**Tableau 36 : Principaux essais réalisés dans les stades avancés en 1re ligne avec le bevacizumab**

| Etude | Phase | n | Stade FIGO | Traitements étudiés | Objectif principal | Résultats (Médiane SSP) | | Statistiques | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GOG-218, [BURGER2011] | III | 1 873 | IIIC R1<br>IV | CBBD+PAC+plac ➡ plac (15 cy)<br>CBBD+PAC+BEV ➡ plac (15 cy)<br>CBBD+PAC+BEV ➡ BEV (15 cy) | SSP | 10,3 mois<br>11,2 mois<br>14,1 mois | | HR = 0,908 ; IC 95 % = 0,795-1,040 ; p = 0,16<br>HR = 0,717 ; IC 95 % = 0,625-0,824 ; p < 0,001 | |
| ICON-7, [PERREN2011] | III | 1 528 | I-IV | CBBD+PAC<br>CBBD+PAC+BEV ➡ BEV (12 cy) | SSP | 17,4 mois<br>19,8 mois | 10,5 mois*<br>15,6 mois* | HR = 0,87 ; IC 95 % = 0,77-0,99<br>p = 0,04 | HR = 0,68 ; IC 95 % = 0,55-0,85*<br>p < 0,001* |
| ROSiA, [OZA2017] | IIIB | 1 021 | I-IV | CBBD+PAC+BEV ➡ BEV (36 cy) | Toxicité | 25,5 mois<br>18,3 mois* | | IC 95 % : 23,7-27,6 mois<br>IC 95 % : 16,8-20,6 mois | |
| OCTAVIA, [GONZALEZ MARTIN2013] | II | 189 | I-IV | CBBD+PAC+BEV ➡ BEV (12 cy) | SSP | 23,7 mois<br>18,1 mois* | | IC 95 % :19,8-26,4 mois<br>IC 95 % :16,0-19,6 mois | |
| ANTHALYA, [ROUZIER2017] | II | 95 | IIIC IV | Néoadjuvant CBBD+PAC<br>Néoadjuvant CBBD+PAC+BEV | Taux de résection complète | 51,4 %<br>58,6 % | | NS | |

*** groupe à haut risque (stade FIGO IIIC avec résidu > 1 cm et stade IV)**
**CBBD : carboplatine ; PAC : paclitaxel ; BEV : bevacizumab ; plac : placebo ; cy : cycles**

***Pazopanib***

L'essai de phase III AGO-OVAR16 [DUBOIS2014] a évalué le pazopanib (inhibiteur multi-kinase anti VEGF-R, PDGFR et c-kit) en maintenance après une première ligne de chimiothérapie standard par carboplatine-paclitaxel chez des patientes dont la maladie ne progressait pas après 5 cycles de traitement (NP1). Une amélioration significative de la survie sans progression de 5,6 mois (p = 0,002) a été rapportée dans le bras pazopanib, mais sans bénéfice sur la survie globale. Au niveau de la tolérance, plus de la moitié des patientes ont eu une réduction de dose dans le bras pazopanib, liée pour la majorité à des effets indésirables tels qu'hypertension artérielle, neutropénie, toxicité biologique hépatique, neutropénie et syndrome main-pied. Un tiers des patientes avaient même dû arrêter leur traitement en raison de ces toxicités. La balance bénéfices-risques étant défavorable en comparaison avec celle du bevacizumab, le laboratoire a préféré retirer la demande d'autorisation de ce traitement dans le traitement de maintenance du cancer de l'ovaire.

***Nintedanib***

L'essai de phase III OVAR-12 [DUBOIS2016] a évalué l'intérêt de l'ajout du nintedanib à la chimiothérapie standard par carboplatine et paclitaxel en première ligne, suivi d'une maintenance par nintedanib pour un maximum de 120 semaines. Au total, 1 366 patientes ont été randomisées. L'étude était positive, puisqu'elle a atteint son objectif principal d'amélioration de la SSP, mais de façon non cliniquement significative dans la mesure où le gain médian en SSP était de moins de 1 mois : SSP de 17,3 mois dans le bras nintedanib contre 16,6 mois dans le bras placebo (HR = 0,84 ; IC 95 % = 0,72-0,98) (NP1).

**Résultats des principaux essais de phase III ayant évalué l'hormonothérapie**

Aucun essai clinique n'a évalué la place d'un traitement d'hormonothérapie dans les cancers de l'ovaire avancés en 1re ligne, que ce soit d'emblée ou en maintenance post chimiothérapie.

**Résultats des principaux essais de phase III ayant évalué les inhibiteurs de PARP**

Plusieurs essais de phase III sont en cours avec les inhibiteurs de PARP dans les cancers de l'ovaire avancés en 1e ligne. Ces essais évaluent la place des inhibiteurs de PARP en maintenance après chimiothérapie et chirurgie, chez des patientes sélectionnées ou non, sur la base du statut mutationnel BRCA. Il existe aussi des essais évaluant une maintenance combinant antiangiogéniques et inhibiteurs de PARP.

L'olaparib est actuellement utilisé en maintenance, en monothérapie, après une chimiothérapie à base de platine chez les patientes atteintes de cancer de haut grade de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine, présentant une mutation BRCA1/2 tumorale ou germinale. Dans cette situation, une efficacité importante a été démontrée, permettant l'obtention d'une AMM en 2014.

Les résultats de l'étude SOLO-1, étude de phase III randomisée en double aveugle contre placebo, ayant évalué l'olaparib en maintenance après un traitement classique en 1re ligne thérapeutique, ont été publiés dans le NEJM [MOORE2018]. L'essai de phase III SOLO-1 avait pour objectif principal de démontrer la supériorité liée au traitement de maintenance par olaparib sur la survie sans progression (SSP). Au total, 391 patientes de stade III-IV, présentant une mutation BRCA1/2, ont été incluses, randomisées 2 : 1 entre olaparib et placebo après la fin de la séquence initiale de traitement

comportant chirurgie et chimiothérapie à base de carboplatine. Le traitement de maintenance était donné jusqu'à progression, et ce pour une durée maximale de 24 mois, sauf pour les patientes en réponse partielle à l'issue de ce traitement pour lesquelles une prolongation pouvait être discutée avec le promoteur. Le suivi médian était de 41 mois. L'objectif principal de l'étude est très largement atteint, avec une SSP médiane non mesurable dans le groupe olaparib *vs* 13,8 mois dans le groupe placebo (HR = 0,30 ; IC95 % = 0,23-0,41 ; p < 0,0001). Cela correspond à une amélioration d'environ 3 ans de la SSP médiane. Les analyses de délai jusqu'à seconde progression (SSP2), délai jusqu'à 1er traitement ultérieur ou décès, délai jusqu'à 2e traitement ultérieur ou décès sont également positives et confortent le critère principal. Les données sur la survie globale sont encore immatures. En termes de qualité de vie, il n'existait pas de différence entre les 2 groupes. Du point de vue de la toxicité, il n'y avait pas de nouveau signal par rapport aux patientes traitées lors de la rechute. Les principales toxicités de l'olaparib par rapport au placebo étaient les nausées (77,3 % contre 37,7 %), la fatigue (63,5 % contre 41,5 %), les vomissements (40 % contre 14,6 %), l'anémie (38,8 % contre 10 %) et la dysgueusie (26,2 % contre 3,8 %). Très peu de toxicité de grade ≥ 3 était observée, sauf pour l'anémie (21,5 % sous olaparib contre 1,5 % sous placebo) (NP1).

**Résultats des principaux essais de phase III ayant évalué l'immunothérapie**

Plusieurs essais de phase III évaluant la place de l'immunothérapie en combinaison avec la chimiothérapie et en maintenance après chimiothérapie sont sur le point de débuter, ou sont en cours. Il n'existe pour l'instant aucun résultat montrant un rôle de l'immunothérapie à ce stade de la maladie.

**Spécificités des tumeurs rares**

Une analyse approfondie de l'ensemble de la littérature médicale a été réalisée pour le référentiel du réseau des Tumeurs Malignes Rares de l'Ovaire (TMRO). Très peu d'études de taille significative ont porté sur l'intérêt de thérapeutiques spécifiques dans les tumeurs rares de l'ovaire.

***Hormonothérapie et carcinome séreux de bas grade***

Une étude rétrospective portant sur 203 patientes atteintes de carcinome séreux de bras grade de stade II à IV traitées par chirurgie de cytoréduction suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine (médiane de 6 cycles) a suggéré qu'un traitement de maintenance par hormonothérapie avec anti-aromatase (57 %), tamoxifène (28 %), ou analogue de la LHRH (7 %) était associé avec une augmentation significative de la survie sans progression médiane 64,9 % *versus* 26,4 %, p < 0,001), mais pas de la survie globale médiane (115,7 % versus 102,7 %) (NP4) [GERSHENSON2017]. La population étudiée était composée de patientes atteintes de carcinome avec surexpression des récepteurs aux œstrogènes pour 95 %, en rechute pour 17 %, et dont la chirurgie n'avait pas été complète pour 77 % d'entre elles [GERSHENSON2017].

- *Conclusions de la littérature*

Pour les cancers de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif de stades IIB à IV :

Le bevacizumab à la dose de 7,5 et 15 mg/kg toutes les 3 semaines en combinaison avec la chimiothérapie puis en maintenance améliore la survie sans progression des cancers de l'ovaire avancés de stade III et IV de 4 mois tous stades confondus avec un meilleur bénéfice pour les sous-groupes de patientes de moins bon pronostic (i.e. stade IV et les stades III avec résidu tumoral postchirurgie et patiente non opérée) (NP1). On note plus de 20 % de toxicité de grade 3 (essentiellement hypertension artérielle).

Le bevacizumab en association avec la chimiothérapie doit être omis au cycle 1 si le traitement débute moins de 4 semaines après la chirurgie de résection tumorale (NP1).

Le bevacizumab peut être utilisé en combinaison avec un protocole de chimiothérapie utilisant une administration hebdomadaire intensifiée du paclitaxel à 80 mg/m² (NP3).

L'administration du bevacizumab après chirurgie intervallaire n'augmente pas la toxicité du bevacizumab (NP2).

L'utilisation du bevacizumab en combinaison avec une chimiothérapie néoadjuvante n'augmente pas la morbidité périopératoire lors de la chirurgie intervallaire (NP2).

L'utilisation du bevacizumab en combinaison avec une chimiothérapie néoadjuvante n'augmente pas significativement le nombre de patientes opérées, ni le taux de chirurgie complète lors de la chirurgie intervallaire (NP2).

La place de l'hormonothérapie n'a pas été évaluée dans le traitement des cancers de l'ovaire de haut grade avancés.

L'olaparib en traitement d'entretien améliore la survie sans progression de manière cliniquement très significative par rapport à un placebo pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué présentant une mutation BRCA1/2 germinale et qui sont en réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie à base de platine (NP 1).

La place de l'immunothérapie (anti PD1 et PD-L1 et anti CTLA4) est en cours d'évaluation dans la prise en charge des cancers de l'ovaire de haut grade avancés en première ligne thérapeutique.

❖ *Recommandations*

**Traitements antiangiogéniques**

Le bevacizumab peut être proposé comme traitement des cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif avancés en association avec la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel jusqu'à 6 cycles puis en maintenance jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum ou jusqu'à toxicité inacceptable pour les patientes de stade avancé (stades III B et IIIC (FIGO 1988) et IV), notamment pour les patientes à plus mauvais pronostic (stade IV, résidu tumoral postopératoire et patiente non opérée) (Grade A).

Le bevacizumab en association avec la chimiothérapie doit être omis au cycle 1 si le traitement débute moins de 4 semaines après la chirurgie première (Grade A) ou intervallaire (Grade B) de cytoréduction.

En l'absence de données suffisantes et en l'absence de démonstration d'utilité clinique, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation de bevacizumab en association avec la chimiothérapie néoadjuvante. La chirurgie intervallaire après bevacizumab peut être proposée (Grade B).

**Hormonothérapie**

Un traitement par hormonothérapie n'est pas recommandé dans les carcinomes de haut grade l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (Grade A).

**Inhibiteurs de PARP**

Au moment de la rédaction de ces recommandations, l'olaparib est disponible dans l'indication décrite ci-dessous, via une ATU de cohorte (ATUc) octroyée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé, dans l'attente de son remboursement via l'AMM, obtenue le 12 juin 2019[10,11].

L'olaparib est recommandé en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine (grade B).

Les patientes doivent commencer le traitement avec olaparib au plus tard 8 semaines après la fin de la dernière dose de leur schéma de traitement à base de platine.

Les patientes peuvent poursuivre le traitement jusqu'à progression radiologique de la maladie, jusqu'à toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de maladie à 2 ans qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traitées au-delà de 2 ans.

[10] https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/LYNPARZA-100-mg-comprime-pellicule
[11] https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/LYNPARZA-100-mg-comprime-pellicule

Les modalités d'accès à ce traitement dans le cadre de l'ATUc sont décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT) disponible sur le site de l'ANSM (ansm.sante.fr)

Pour permettre la prescription de l'olaparib aux patientes mutées BRCA 1 ou 2 atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif de haut grade et de stade avancé, il est recommandé de rechercher la mutation BRCA 1 ou 2 dès le diagnostic, donc au moment de la cœlioscopie initiale d'évaluation (grade B). Les structures doivent s'organiser pour permettre cette recherche au niveau tumoral et/ou germinal en collaboration avec les consultations d'oncogénétique et les laboratoires d'oncogénétique et de génétique somatique.

La recherche d'une mutation constitutionnelle BRCA et son utilité dans la surveillance chez les patientes et leurs apparentées à risque, fait l'objet d'une publication spécifique de l'Institut national du cancer : « Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique », collection Outils pour la pratique, octobre 2019.

## 10.6 Références bibliographiques

[AABO1998] Aabo, K., Adams, M., Adnitt, P., Alberts, D.S., Athanazziou, A., Barley, V., Bell, D.R., Bianchi, U., Bolis, G., Brady, M.F., et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br. J. Cancer 1998;*78*:1479–1487.

[ADAMS2010] Adams, G., Zekri, J., Wong, H., Walking, J., and Green, J.A. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. 2010;*117*:1459–1467.

[ARCAGYGINECO2018] ARCAGY-GINECO. Observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques. Le site des Centres experts 2018.

[BAKKUM-GAMEZ2010] Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, O'Malley DM, Cliby WA. Is there a high-risk subgroup of stage I epithelial ovarian cancer that is most likely to benefit from 6 versus 3 cycles of adjuvant chemotherapy? Int J Gynecol Cancer. 2010;20(7):1125-31.

[BELL2006] Bell, J., Brady, M.F., Young, R.C., Lage, J., Walker, J.L., Look, K.Y., Rose, G.S., Spirtos, N.M., and Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol. 2006;*102*:432–439.

[BURGER2011] Burger, R.A., Brady, M.F., Bookman, M.A., Fleming, G.F., Monk, B.J., Huang, H., Mannel, R.S., Homesley, H.D., Fowler, J., Greer, B.E., et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2011;*365*:2473–2483.

[CHAN2010] Chan, J.K., Tian, C., Fleming, G.F., Monk, B.J., Herzog, T.J., Kapp, D.S., and Bell, J. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol. 2010;*116*:301–306.

[CHAN2016A] Chan, J.K., Java, J.J., Fuh, K., Monk, B.J., Kapp, D.S., Herzog, T., Bell, J., and Young, R. The association between timing of initiation of adjuvant therapy and the survival of early stage ovarian cancer patients - An analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group trials. Gynecol. Oncol. 2016A;*143*:490–495.

[CHAN2016B] Chan, J.K., Brady, M.F., and Monk, B.J. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel for Ovarian Cancer. N. Engl. J. Med. 2016B;*374*:2603–2604.

[CHEN2018] Chen, C.A., Chiang, C.J., Chen, Y.Y., You, S.L., Hsieh, S.F., Tang, C.H., and Cheng, W.F. Survival benefit of patients with early-stage ovarian carcinoma treated with paclitaxel chemotherapeutic regimens. J. Gynecol. Oncol. 2018;*29*:e16.

[COLLINSON2014] Collinson, F., Qian, W., Fossati, R., Lissoni, A., Williams, C., Parmar, M., Ledermann, J., Colombo, N., Swart, A., and ICON1 collaborators. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2014;*25*:1165–1171.

[COLOMBO2003] Colombo, N., Guthrie, D., Chiari, S., Parmar, M., Qian, W., Swart, A.M., Torri, V., Williams, C., Lissoni, A., Bonazzi, C., et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2003;*95*:125–132.

[DANIELE2017] Daniele, G., Lorusso, D., Scambia, G., Cecere, S.C., Nicoletto, M.O., Breda, E., Colombo, N., Artioli, G., Cannella, L., Lo Re, G., et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): A subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. Gynecol. Oncol. 2017;*144*:256–259.

[DINKELSPIEL2015] Dinkelspiel, H.E., Tergas, A.I., Zimmerman, L.A., Burke, W.M., Hou, J.Y., Chen, L., Hillyer, G., Neugut, A.I., Hershman, D.L., and Wright, J.D. Use and duration of chemotherapy and its impact on survival in early-stage ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2015;*137*:203–209.

[DUBOIS2003] du Bois, A., Lück, H.-J., Meier, W., Adams, H.-P., Möbus, V., Costa, S., Bauknecht, T., Richter, B., Warm, M., Schröder, W., et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2003;95:1320–1329.

[DUBOIS2006] du Bois, A., Weber, B., Rochon, J., Meier, W., Goupil, A., Olbricht, S., Barats, J.-C., Kuhn, W., Orfeuvre, H., Wagner, U., et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische

Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2006;24:1127–1135.

[DUBOIS2010] du Bois, A., Herrstedt, J., Hardy-Bessard, A.-C., Müller, H.-H., Harter, P., Kristensen, G., Joly, F., Huober, J., Avall-Lundqvist, E., Weber, B., et al. (2010). Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2010;28:4162–4169.

[DUBOIS2014] du Bois, A., Floquet, A., Kim, J.-W., Rau, J., del Campo, J.M., Friedlander, M., Pignata, S., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2014;32:3374–3382.

[DUBOIS2016] du Bois, A., Kristensen, G., Ray-Coquard, I., Reuss, A., Pignata, S., Colombo, N., Denison, U., Vergote, I., Del Campo, J.M., Ottevanger, P., et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;*17*:78–89.

[ELIT2004] Elit, L., Chambers, A., Fyles, A., Covens, A., Carey, M., and Fung, M.F.K. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. Cancer 2004;*101*:1926–1935.

[EUROPEANMEDICINESAGENCY2018] European Medicines Agency, 2018 [en ligne] Avastin.

[FAGOTTI2016] Fagotti, A., Ferrandina, G., Vizzielli, G., Fanfani, F., Gallotta, V., Chiantera, V., Costantini, B., Margariti, P.A., Gueli Alletti, S., Cosentino, F., et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. Eur. J. Cancer 2016;*59*:22–33.

[GARCIASAENZ2011] García-Sáenz, J.A., Custodio, A., Casado, A., Vidart, J.A., Coronado, P.J., Martín, M., López-Tarruella, S., Puente, J., Fernández, C., and Díaz-Rubio, E. Platinum-based adjuvant chemotherapy on moderate- and high-risk stage I and II epithelian ovarian cancer patients. Long-term single institution experience and literature review. Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex. 2011;*13*:121–132.

[GERSHENSON2017] Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1103-1111.

[GONZALEZMARTIN2013] Gonzalez-Martin, A., Gladieff, L., Tholander, B., Stroyakovsky, D., Gore, M., Scambia, G., Kovalenko, N., Oaknin, A., Ronco, J.P., Freudensprung, U., et al. Efficacy and safety results from OCTAVIA, a single-arm phase II study evaluating front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel for ovarian cancer. Eur. J. Cancer 2013;*49*:3831–3838.

[GORDON2011] Gordon, A.N., Teneriello, M., Janicek, M.F., Hines, J., Lim, P.C., Chen, M.D., Vaccarello, L., Homesley, H.D., McMeekin, S., Burkholder, T.L., et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2011;*123*:479–485.

[INTERNATIONALCOLLABORATIVEOVARIANNEOPLASMGROUP2002] International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. Lancet Lond. Engl. 2002;*360*:505–515.

[KATSUMATA2009] Katsumata, N., Yasuda, M., Takahashi, F., Isonishi, S., Jobo, T., Aoki, D., Tsuda, H., Sugiyama, T., Kodama, S., Kimura, E., et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Lond. Engl. 2009;*374*:1331–1338.

[KEHOE2015] Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., Jayson, G.C., Kitchener, H., Lopes, T., Luesley, D., Perren, T., Bannoo, S., Mascarenhas, M., et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Lond. Engl. 2015;*386*:249–257.

[LAWRIE2013] Lawrie, T.A., Rabbie, R., Thoma, C., and Morrison, J. Pegylated liposomal doxorubicin for first-line treatment of epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2013 CD010482.

[LAWRIE2015] Lawrie, T.A., Winter-Roach, B.A., Heus, P., and Kitchener, H.C. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2015 CD004706.

[MAHNER2013] Mahner, S., Eulenburg, C., Staehle, A., Wegscheider, K., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., Ray-Coquard, I., Pfisterer, J., and du Bois, A. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. Eur. J. Cancer 2013;*49*:142–149.

[MANNEL2011] Mannel, R.S., Brady, M.F., Kohn, E.C., Hanjani, P., Hiura, M., Lee, R., Degeest, K., Cohn, D.E., Monk, B.J., and Michael, H. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel × 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol. Oncol. 2011;*122*:89–94.

[MCGUIRE1996] McGuire, W.P., Hoskins, W.J., Brady, M.F., Kucera, P.R., Partridge, E.E., Look, K.Y., Clarke-Pearson, D.L., and Davidson, M. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). Semin. Oncol. 1996;*23*:40–47.

[MEI2013] Mei, L., Chen, H., Wei, D.M., Fang, F., Liu, G.J., Xie, H.Y., Wang, X., Zou, J., Han, X., and Feng, D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2013 CD007414.

[MISSET2001] Misset, J.L., Vennin, P., Chollet, P.H., Pouillart, P., Laplaige, P.H., Frobert, J.L., Castera, D., Fabro, M., Langlois, D., Cortesi, E., et al. Multicenter phase II-III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemonaive advanced ovarian cancer patients. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2001;*12*:1411–1415.

[MOORE2018] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018 ;*379*:2495-2505.

[ONDA2009] Onda, T., Kobayashi, H., Nakanishi, T., Hatae, M., Iwasaka, T., Konishi, I., Shibata, T., Fukuda, H., Kamura, T., and Yoshikawa, H. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. Gynecol. Oncol. 2009;*113*:57–62.

[OZA2015] Oza, A.M., Cook, A.D., Pfisterer, J., Embleton, A., Ledermann, J.A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., Carey, M.S., Beale, P., Cervantes, A., et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015;*16*:928–936.

[OZA2017] Oza, A.M., Selle, F., Davidenko, I., Korach, J., Mendiola, C., Pautier, P., Chmielowska, E., Bamias, A., DeCensi, A., Zvirbule, Z., et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Therapy in Newly Diagnosed Ovarian Cancer: ROSiA Single-Arm Phase 3B Study. Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc. 2017;*27*:50–58.

[OZOLS2003] Ozols, R.F., Bundy, B.N., Greer, B.E., Fowler, J.M., Clarke-Pearson, D., Burger, R.A., Mannel, R.S., DeGeest, K., Hartenbach, E.M., Baergen, R., et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003;*21*:3194–3200.

[PERREN2011] Perren, T.J., Swart, A.M., Pfisterer, J., Ledermann, J.A., Pujade-Lauraine, E., Kristensen, G., Carey, M.S., Beale, P., Cervantes, A., Kurzeder, C., et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2011;*365*:2484–2496.

[PFISTERER2006] Pfisterer, J., Weber, B., Reuss, A., Kimmig, R., du Bois, A., Wagner, U., Bourgeois, H., Meier, W., Costa, S., Blohmer, J.-U., et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. J. Natl. Cancer Inst. 2006;*98*:1036–1045.

[PICCART2000] Piccart, M.J., Bertelsen, K., James, K., Cassidy, J., Mangioni, C., Simonsen, E., Stuart, G., Kaye, S., Vergote, I., Blom, R., et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J. Natl. Cancer Inst. 2000;*92*:699–708.

[PIGNATA2011] Pignata, S., Scambia, G., Ferrandina, G., Savarese, A., Sorio, R., Breda, E., Gebbia, V., Musso, P., Frigerio, L., Del Medico, P., et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2011;*29*:3628–3635.

[PIGNATA2014] Pignata, S., Scambia, G., Katsaros, D., Gallo, C., Pujade-Lauraine, E., De Placido, S., Bologna, A., Weber, B., Raspagliesi, F., Panici, P.B., et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;*15*:396–405.

[ROUZIER2017] Rouzier, R., Gouy, S., Selle, F., Lambaudie, E., Floquet, A., Fourchotte, V., Pomel, C., Colombo, P.-E., Kalbacher, E., Martin-Francoise, S., et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. Eur. J. Cancer 2017;*70*:133–142.

[SHYLASREE2013] Shylasree TS, Bryant A, Athavale R. Chemotherapy and/or radiotherapy in combination with surgery for ovarian carcinosarcoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013 CD006246.

[SUGIYAMA2016] Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, Hamano T, Aotani E, Terao Y, Suzuki N, Mikami M, Yaegashi N, Kato K, Yoshikawa H, Yokoyama Y, Tanabe H, Nishino K, Nomura H, Kim JW, Kim BG, Pignata S, Alexandre J, Green J, Isonishi S, Terauchi F, Fujiwara K, Aoki D. Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. J Clin Oncol. 2016;34(24):2881-7.

[TRIMBOS2003] Trimbos, J.B., Vergote, I., Bolis, G., Vermorken, J.B., Mangioni, C., Madronal, C., Franchi, M., Tateo, S., Zanetta, G., Scarfone, G., et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J. Natl. Cancer Inst. 2003;*95*:113–125.

[VANDRIEL2018] van Driel, W.J., Koole, S.N., Sikorska, K., Schagen van Leeuwen, J.H., Schreuder, H.W.R., Hermans, R.H.M., de Hingh, I.H.J.T., van der Velden, J., Arts, H.J., Massuger, L.F.A.G., et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N. Engl. J. Med. 2018;*378*:230–240.

[VASEY2004] Vasey, P.A., Jayson, G.C., Gordon, A., Gabra, H., Coleman, R., Atkinson, R., Parkin, D., Paul, J., Hay, A., Kaye, S.B., et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J. Natl. Cancer Inst. 2004;*96*:1682–1691.

[VERGOTE2010] Vergote, I., Tropé, C.G., Amant, F., Kristensen, G.B., Ehlen, T., Johnson, N., Verheijen, R.H.M., van der Burg, M.E.L., Lacave, A.J., Panici, P.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2010;*363*:943–953.

[WINTERROACH2009] Winter-Roach, B.A., Kitchener, H.C., and Dickinson, H.O. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2009 CD004706.

# 11. CHAPITRE 9 : LES PERSONNES ÂGÉES

## 11.1 Questions traitées dans ce chapitre

Question 34 : Quels paramètres ont démontré un impact pronostique ou prédictif dans le cancer de l'ovaire de la patiente âgée ?

Question 35 : Quelle adaptation de la stratégie chirurgicale en fonction de l'âge et/ou des paramètres gériatriques ?

Question 36 : Quelle adaptation de la chimiothérapie en fonction de l'âge et/ou des paramètres gériatriques ?

Question 37 : Quelle adaptation de la séquence thérapeutique entre chimiothérapie et chirurgie ?

## 11.2 Introduction

Les patientes âgées de plus de 70 ans sont de plus en plus nombreuses compte tenu du vieillissement de la population. L'âge reste actuellement un critère de prise en charge hétérogène du cancer de l'ovaire.

## 11.3 Sélection bibliographique

### 11.3.1 Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Des articles complémentaires ont été ajoutés, émanant d'une revue de la littérature déjà réalisée par l'un des auteurs ou de références de revues systématiques antérieurement réalisées. En l'absence de données récentes suffisantes pour répondre aux questions d'intérêt, certaines références plus anciennes ont été ajoutées.

### 11.3.2 Critères de sélection des études

Population : femme adulte âgée (n>30)

Pathologie concernée : cancer épithélial de l'ovaire

Interventions : chirurgie, chimiothérapie, séquence thérapeutique

Types d'études retenus : méta-analyses, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : survie/taux de mortalité, facteurs pronostiques, taux de chirurgie complète, toxicité, complications

Critères d'exclusion : revues de la littérature, articles de synthèse, exposés de position

### 11.3.3 Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 118 références issues de l'équation de recherche bibliographique du 18 octobre 2017, 38 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- Pathologies non retenues : études sur cancer de l'ovaire non épithélial, sur autre cancer, sur une récidive
- Type d'étude non retenue : revue de la littérature non systématique
- Population : effectif trop faible (n < 30)

Quarante-huit références ont par la suite été exclues sur la base de la lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 32 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 18 références complémentaires ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 50 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

## 11.4 Question 34 : Quels paramètres ont démontré un impact pronostique ou prédictif dans le cancer de l'ovaire de la patiente âgée ?

### 11.4.1 Synthèse des données de la littérature

L'âge élevé constitue globalement un facteur de risque de surmortalité, comme l'ont démontré plusieurs études de populations.

Selon l'étude de Wright et coll. (49 932 patientes) sur la base de données SEER (période 1975-2011) [WRIGHT2015] et par rapport à la tranche d'âge de référence des patientes de 50 à 59 ans, l'âge élevé constituait un facteur de risque de surmortalité (NP4) :

- Pour les tumeurs de stades II, le Hazard Ratio (HR) de cet excès de mortalité était de :
  - 1,91 (IC 95 % = 1,63-2,23) pour les patientes de 70 à 79 ans ;
  - 2,90 (IC 95 % = 2,37-3,55) pour les patientes de 80 ans et plus.
- Pour les tumeurs de stades III-IV, cet excès de mortalité était évalué :
  - À 1 an : à 1,80 (IC 95 % = 1,65-1,97) pour la tranche 70-79 ans et à 2,71 (IC 95 % = 2,45-2,98) pour les patientes de 80 ans et plus ;
  - À 5 ans : à 2,75 (IC 95 % = 1,78-4,27) pour la tranche 70-79 ans et à 6,40 (2,90-14,14) pour les patientes de 80 ans et plus.

Selon la cohorte nationale danoise de 961 patientes publiée en 2012 par Jorgensen et coll. [JORGENSEN2012] sur la période 2005-2006, l'âge ≥ 70 ans était corrélé à une réduction de la survie sans progression et de la survie globale (NP4).

Selon l'étude d'Urban et coll. [URBAN2016] (9 491 patientes de SEER database) de 2016 évaluant les risques de surmortalité à 90 jours et à 1 an après le diagnostic de cancer de l'ovaire, l'âge ≥ 75 ans constituait un facteur de surmortalité précoce (Tableau 37). Le taux de mortalité dans les 90 jours atteignait 40,8 % pour les patientes de plus de 80 ans contre 24,2 % pour les patientes de 75 à 79 ans, 17,3 % pour les patientes de 70 à 74 ans et 12,7 % pour les patientes de 65 à 69 ans. Les taux de survie à 1 an étaient respectivement de 36,9 % pour les patientes de plus de 80 ans, 59,3 % pour les patientes de 75 à 79 ans, 68,4 % pour les patientes de 70 à 74 ans et 73,5 % pour les patientes de 65 à 69 ans (NP4).

**Tableau 37 : Impact de l'âge sur le taux de mortalité à 90 J et le taux de survie à 1 an (base SEER, [URBAN2016])**

| | Total | Décès à 90 J | % | Vivantes à 1 an | % |
|---|---|---|---|---|---|
| 65-69 ans | 1 782 | 227 | 12,74 | 1 310 | 73,51 |
| 70-74 ans | 2 244 | 388 | 17,29 | 1 534 | 68,36 |
| 75-79 ans | 2 232 | 539 | 24,15 | 1 324 | 59,32 |
| 80 ans et plus | 3 233 | 1 318 | 40,76 | 1 192 | 36,87 |

Différents facteurs explicatifs concourent à cette surmortalité :

- *L'impact de l'âge lui-même*

Selon l'analyse rétrospective du registre des tumeurs du Hellenic Oncology Cooperative Group, parmi 1 748 patientes [PECTASIDES2007], 282 avaient plus de 70 ans au moment de la prise en charge. Dans cette cohorte, l'âge constituait un facteur prédictif indépendant de surmortalité : en analyse multivariée, un âge ≥ 70 ans (HR = 1,88 ; IC 95 % = 1,27-2,77), un stade FIGO III-IV (HR = 2,87 ; IC 95 % = 1,49-5,52), un *performance status* > 1 (HR = 1,91 ; IC 95 % = 1,18-3,08) et une maladie résiduelle > 2 cm (HR = 1,46 ; IC 95 % = 1,01-2,13) étaient indépendamment associés à une survie inférieure (NP4).

- *Des caractéristiques histologiques plus défavorables*

Selon une étude historique publiée en 1993 sur la base de données SEER américaine, les caractéristiques du cancer de l'ovaire chez la patiente de plus de 70 ans sont généralement plus défavorables : tumeurs mixtes plus fréquentes, carcinomes séreux de haut grade plus fréquents, augmentation de la fréquence des carcinosarcomes [YANCIK1993] (NP4). Des données analogues ont été obtenues sur l'analyse de cohorte suisse du Geneva Cancer Center sur la période 1980-1998 : par comparaison aux sujets plus jeunes, les tumeurs des patientes de plus de 70 ans étaient plus souvent d'histologie mixte (48,8 % vs 28,6 % ; p<0.001) et les formes bien différenciées étaient moins fréquentes (7,0 % vs 14,2 % ; p=0.008). [PETIGNAT2004]

- *Des thérapeutiques plus toxiques, souvent réalisées de manière incomplète*

**Chirurgie**

***Des taux de mortalité post-opératoire plus élevés***

La cohorte rétrospective d'État du Maryland publiée par Diaz-Montes et coll. en 2005 (période 1990-2000) [DIAZMONTES2005] a mis en évidence une augmentation de la mortalité postopératoire à 30 jours de la population des patientes de plus de 80 ans : ce taux « brut » ou plutôt global était à 5,4 % par comparaison à 2,4 % dans la population des patientes plus jeunes, soit un odds ratio de 2,3 (p = 0,036). Parmi les facteurs explicatifs de cette surmortalité on retrouvait (NP4) :

- une augmentation du taux de chirurgies d'urgence (25,6 % *vs* 14,9 %, p < 0,0003) ;
- une réduction du taux de chirurgies en centres experts (6,6 % *vs* 18,6 %, p = 0,001).

Selon l'analyse de la base de données SEER publiée par Thrall et coll. en 2011 [THRALL2011] sur les facteurs de risques de mortalité à 30 jours des chirurgies de tumeurs de l'ovaire stades FIGO III-IV (période 1995-2005) chez les patientes de plus de 65 ans, le principal facteur de mortalité postopératoire était en effet la chirurgie d'urgence (mortalité à 30 jours de 20,1 % contre 5,6 %). Parmi les facteurs de risques identifiés pour les chirurgies programmées et en analyse multivariée, ressortaient de manière significative et indépendante (NP4) :

- l'âge lui-même ;
- le stade FIGO élevé ;
- un score de comorbidité élevé.

Ainsi, deux groupes à haut risque de mortalité post-opératoire élevée ont été identifiés :

- les patientes de plus de 75 ans avec une tumeur de stade FIGO IV ;
- les patientes de plus de 75 ans avec une tumeur de stade FIGO III présentant une comorbidité ou plus.

***Des taux de morbidité postopératoire plus élevés***

De manière analogue et sur le registre national néerlandais (période 2004-2007), deux études successives publiées par Gerestein et coll. en 2010 [GERESTEIN2010] (NP4) puis Nieuwenhuyzen-de Boer et coll. en 2016 [NIEUWENHUYZENDE2016] (NP4) ont permis de démontrer l'impact de l'âge sur le risque de morbidité postopératoire à 30 jours :

- Selon l'analyse de Gerestein et coll. [GERESTEIN2010], les facteurs indépendants associés à la morbidité étaient : l'âge (OR = 1,034 ; p = 0,007), le *performance status* (OR = 1,757 ; p = 0,046), l'extension de la chirurgie (OR = 2,101 ; p = 0,1308) et le temps opératoire (OR = 1,007 ; p = 0,017).
- Selon le nomogramme proposé par Nieuwenhuyzen-de Boer et coll. [NIEUWENHUYZENDE2016], les facteurs indépendants associés à la morbidité étaient : l'âge (OR = 1,024, p = 0,033), le taux d'hémoglobine préopératoire (OR = 0,843, p = 0,193), et le *performance status* (OR = 1,821 ; p = 0,015).

Selon Aletti et coll. [ALETTI2007], le risque de morbidité post-opératoire dépend de trois variables, le score ASA élevé (3 ou 4 *versus* 1 ou 2), l'âge (plus de *versus* moins de 75 ans) et le score de complexité de la chirurgie (SCS, élevé pour un SCS supérieur à 8, moyen entre 4 et 7, faible si inférieur à 3) (Tableau 38 et Tableau 39).

**Tableau 38 : Impact du score de complexité chirurgicale et des catégories de risque définies par Aletti et coll. sur la morbidité post-opératoire [ALETTI2007]**

| Score de complexité chirurgicale | Catégories de risque | | |
|---|---|---|---|
| | Faible<br>Âge < 75 ans et ASA 1-2 | Intermédiaire<br>Âge ≥ 75 ans ou ASA 3-4 | Élevé<br>Âge ≥ 75 ans et ASA 3-4 |
| SCS faible (≤ 3) | 2,5 % | 7,2-7,5 % | 19,9 % |
| SCS moyen (4-7) | 4,5 % | 12,6-12,9 % | 31,4 % |
| SCS complexe (≥ 8) | 17,6 % | 39,7-40,4 % | 67,6 % |

Où le score de complexité chirurgicale est défini comme suit :

**Tableau 39 : Score de complexité chirurgicale, d'après Aletti et coll. [ALETTI2007]**

| Procédure | Points |
|---|---|
| Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale | 1 |
| Omentectomie | 1 |
| Curage pelvien | 1 |
| Curage lombo-aortique | 1 |
| Péritonectomie abdominale | 1 |
| Péritonectomie pelvienne | 1 |
| Résection grêle | 2 |
| Résection colique | 2 |
| Résection hépatique | 2 |
| Curetage ou résection du diaphragme | 2 |
| Splénectomie | 2 |
| Résection colorectale | 2 |

Ainsi, le risque de complications est finalement classé en catégories de risque (NP4) :

- Élevé pour les patientes de plus de 75 ans et de score ASA 3 ou 4. Le risque de complications postopératoires moyen est de 19,9 % pour les SCS faibles, 31,4 % pour les SCS moyens, et de 67,6 % pour les SCS complexes.
- Intermédiaire pour les patientes de plus de 75 ans ou de score ASA 3 ou 4. Le risque de complications postopératoires moyen est de 7,2 % à 7,5 % pour les SCS faibles, 12,6 % à 12,9 % pour les SCS moyens et de 39,7 % à 40,4 % pour les SCS complexes.
- Faible pour les patientes de moins de 75 ans et de score ASA 1 ou 2. Le risque de complications postopératoires moyen est de 2,5 % pour les SCS faibles, 4,5 % pour les SCS moyens, 17,6 % pour les SCS complexes [ALETTI2007].

***Des chirurgies complètes moins fréquentes***

Le taux de chirurgies radicales diminue de manière significative avec l'âge, non seulement de manière globale, mais également au sein de centres habitués à la prise en charge du cancer de l'ovaire :

- Selon les données SEER et sur la période 1979-1999 [RIES2002], le taux de chirurgies radicales dites « optimales » (résidu inférieur à 1 cm) était de 73,7 % pour les patientes de moins de 60 ans, 29,5 % entre 60 et 79 ans et 21,7 % après 80 ans (NP4).
- Selon les données de différents groupes coopérateurs (groupe GINECO, AGO-OVAR, MITO, GOG) spécialisés dans la prise en charge carcinologique des tumeurs de l'ovaire, les taux de chirurgies radicales des essais de chimiothérapie spécifiques des patientes âgées excédaient rarement 40 % [FALANDRY2013, FREYER2005, TREDAN2007, WIMBERGER2006, HILPERT2012, THIGPEN1993]. Selon une analyse rétrospective de 6 essais cliniques, le GOG a démontré que, même auprès de patientes relativement sélectionnées et dans des conditions standardisées de prise en charge, l'avancée en âge était corrélée à des résidus tumoraux plus élevés [THIGPEN1993] (NP3).

***Le risque d'une prise en charge chirurgicale exclusive***

L'avancée en âge est associée à une grande variabilité des pratiques, avec un pourcentage élevé de stratégies chirurgicales exclusives. Selon les données de pratiques publiées par Lin et coll. [LIN2016] à partir de la base de données SEER (période 1995-2008) (Tableau 40), les taux de prise en charge chirurgicale exclusive atteignaient 10,3 % pour les patientes entre 70 et 74 ans, 15,1 % pour les patientes entre 75 et 79 ans, 21,6 % pour les patientes entre 80 et 84 ans et de 37,5 % pour les patientes de plus de 85 ans, contre 8,1 % chez les patientes entre 65 et 69 ans. Pour ces patientes, les médianes de survie étaient similaires à celle des patientes sans aucun traitement : 2,2 mois contre 1,7 mois (NP4).

**Tableau 40 : Impact de l'âge sur la réalisation d'une chirurgie exclusive**

| Tranche d'âge | Effectif | Nombre de patientes traitées par chirurgie seule (%) |
|---|---|---|
| 65-69 | 1 882 | 153 (8,1 %) |
| 70-74 | 1 980 | 204 (10,3 %) |
| 75-79 | 1 969 | 297 (15,1 %) |
| 80-84 | 1 365 | 294 (21,6 %) |
| 85 + | 742 | 278 (37,5 %) |

❖ *Le risque d'une réduction de la dose-intensité de la chimiothérapie post-opératoire*

Selon une analyse des données de la base SEER (période 1991-2002) publiée par Wright et coll. en 2008 [WRIGHT2008], l'âge avancé est corrélé, en cas de chirurgie première, à un retard de prise en charge par chimiothérapie, avec un odd ratio de 1,02 (IC 95 % = 0,81-1,27) pour la tranche 75-79 ans et de 1,31 (IC 95 % = 1,04-1,65) pour la tranche des patientes de plus de 80 ans. Or, un délai ≥ 6 semaines après la chirurgie a démontré, quel que soit l'âge, un impact défavorable sur la survie (hazard ratio de décès : hazard ratio (HR) : 1,11 ; IC 95 % = 1,0-1,2) (NP4).

Avec l'avancée en âge, plusieurs études rétrospectives de chirurgie première avaient également mis en évidence ce risque de retard de mise en route de la chimiothérapie mais également une réduction de la dose intensité de la chimiothérapie administrée à l'issue du traitement (NP4) (Tableau 41).

**Tableau 41 : Impact d'un âge avancé sur la réalisation des traitements chirurgicaux et médicaux dans les cancers de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif**

| Référence | Date de publication | Type d'étude | Impact de l'âge sur la réalisation et la qualité de la chirurgie | Impact de l'âge sur la réalisation de la chimiothérapie |
|---|---|---|---|---|
| [BRUCHIM2002] (NP4) | 2002 | rétrospective | 46 patientes ≥ 70 ans : 54 % (optimale : 53 %)<br>143 patientes < 70 ans : 85 % (optimale : 54 %) | ↑ chimiotoxicité : hématologique chez les patientes de plus de 70 ans (75 % *vs* 36 %)<br>↑ réductions de doses<br>↑ retards de doses<br>↑ délai après la chirurgie |
| [WRIGHT2004] (NP4) | 2004 | rétrospective | 46 patientes ≥ 70 ans : optimale : 82 %<br>129 patientes < 70 ans : optimale : 81 % | ↑ chimiotoxicité<br>↑ délai après la chirurgie |
| [MOORE2008] (NP4) | 2008 | rétrospective | 85 patientes ≥ 80 ans : 80 % (optimale 74 %) | 22 % monochimiothérapies<br>37 % < 3 cycles |

***Mais un bénéfice identique d'une chirurgie complète à long terme***

Lorsque la chirurgie a pu être complète, les bénéfices à long terme d'une telle chirurgie sont équivalents dans une population âgée par rapport à son pendant plus jeune.

Selon la méta-analyse de Bristow et coll. de 2002 sur 53 articles de l'ère des sels de platine [BRISTOW2002], les deux seuls facteurs ayant un impact significatif sur la survie sont la qualité de la cytoréduction et l'année de publication, mais l'âge lui-même ne ressortait pas de manière significative (NP1).

Selon l'analyse de cohorte nationale danoise de Jorgensen et coll. [JORGENSEN2012], s'il existait un impact négatif de l'âge de plus de 70 ans sur la survie globale en situation postopératoire précoce, cet impact disparaissait au-delà de 16 mois (NP4).

Selon l'analyse d'Aletti et coll. [ALETTI2007] de suivi à long terme des patientes traitées au sein de la Mayo Clinic de 1994 à 1998, la survie globale des patientes était :

- peu dépendante de l'âge (HR = 1,41, p = 0,056 pour les patientes de plus de 75 ans) ;
- non dépendante du score ASA (HR = 1,21, p = 0,56 pour des scores ASA 3 et 4 *versus* 1 et 2) ;
- non dépendante de l'existence de comorbidités lourdes (HR = 1,37, p = 0,167) ;

- corrélée significativement, en analyse multivariée :
  - négativement avec le résidu postopératoire (HR = 2,31, p < 0,001 pour un résidu > 1 cm) ;
  - positivement avec la complexité de la chirurgie, interprétée par les auteurs comme un marqueur de l'effort chirurgical : si un score de complexité chirurgicale (SCS) élevé était corrélé initialement avec un risque plus important de morbimortalité initiale, il était associé au long terme avec une survie plus prolongée des patientes (HR = 0,41, p = 0,001 pour un SCS élevé) (NP4).

Selon le nomogramme développé par Chi et coll. sur les données de 424 patientes opérées par chirurgie première pour des stades FIGO IIIC forts (« bulky ») au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de 1989 à 2003, l'âge a un impact défavorable majeur sur le taux de survie à 5 ans et ce dès 65 ans [CHI2008] (NP4).

**Chimiothérapie**

***Dans la pratique, une tendance au sous-traitement***

Les données de pratique, aux Etats-Unis comme en Europe, mettent en évidence une tendance globale au sous-traitement des patientes les plus âgées.

Selon l'analyse de Warren de la base de données SEER [WARREN2017], comparant les tendances de prise en charge de 2002 et de 2011, l'âge supérieur à 75 ans restait le principal facteur de risque pour une prise en charge non standard. Les taux de réalisation d'une chirurgie standard, d'une chimiothérapie standard et d'une stratégie médico-chirurgicale standard étaient respectivement de 37,6 % (OR ajusté = 0,58 ; IC 95 % = 0,40-0,83), 51,2 % (OR ajusté = 0,27 ; IC 95 % = 0,17-0,41) et 18,9 % (OR ajusté = 0,36 ; IC 95 % = 0,22-0,58) (NP4).

Selon l'étude de Sundararajan et coll. sur les données SEER de 1992 à 1996 [SUNDARARAJAN2002], l'âge élevé était corrélé à une augmentation de l'abstention de toute chimiothérapie et à la réalisation de monochimiothérapies. L'odd ratio de réalisation d'une chimiothérapie dans les 4 mois après le diagnostic était, en comparaison avec la catégorie de référence des patientes de 65 à 69 ans : 0,96 (IC 95 % = 0,63-1,46) pour les patientes de 70 à 74 ans ; 0,65 (IC 95 % = 0,43-1,00) pour les patientes de 75 à 79 ans ; 0,24 (IC 95 % = 0,15-0,37) pour les patientes de 80 à 84 ans et 0,12 (IC 95 % = 0,07-0,19) pour les patientes de 85 ans et plus (NP4).

Selon l'étude de Fairfield et coll. [FAIRFIELD2011] sur les données SEER de 2001 à 2005, les facteurs de risque pour la réalisation d'un programme de soins chimiothérapiques incomplet étaient (NP4) :

- l'âge ≥ 75 ans (OR = 1,64 ; IC 95 % = 1,33-2,04) ;
- la présence de deux comorbidités ou plus (OR = 1,83 ; IC 95 % = 1,34-2,50).

Selon l'étude de Jorgensen et coll. [JORGENSEN2012] issue de la cohorte nationale danoise sur la période 2005-2006, l'odd ratio de réalisation d'une chimiothérapie standard à base de carboplatine-paclitaxel était de 0,03 après 70 ans (NP4).

### 11.4.2 Conclusions de la littérature

Dans les cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs, les personnes âgées ont une surmortalité liée à la maladie plus agressive (NP4), à un sous-traitement chirurgical et chimiothérapique (NP4) et aux comorbidités (NP4). L'âge avancé est à risque plus élevé de morbi-mortalité postopératoire (NP4). La chirurgie est plus souvent incomplète dans cette population âgée (NP4). L'âge avancé constitue un facteur de risque de réduction de la dose intensité de la chimiothérapie adjuvante (NP4) et de chimiothérapie incomplète (NP4). Néanmoins, le bénéfice d'une chirurgie complète reste identique à celui de la population plus jeune (NP2).

### 11.4.3 Recommandations

Sous réserve des comorbidités et de la possibilité d'une chirurgie complète, il est recommandé de réaliser une chirurgie complète chez les personnes âgées (Grade B).

## 11.5 Question 35 : Quelle adaptation de la stratégie chirurgicale en fonction de l'âge et/ou des paramètres gériatriques ?

### 11.5.1 Synthèse des données de la littérature

- *L'impact de l'environnement chirurgical*

La centralisation de la chirurgie des cancers de l'ovaire a été identifiée comme un facteur majeur de la prise en charge.

L'étude de Bristow et coll. [BRISTOW2009] sur la base du Maryland Health Service a inclus 1 894 procédures chirurgicales pour cancer de l'ovaire, 352 chirurgiens et 52 structures hospitalières. L'analyse multivariée retrouvait comme seul facteur de risque indépendant de mortalité post-opératoire le nombre de procédures chirurgicales annuelles pour cancer de l'ovaire effectué par le chirurgien (plus de 20 procédures par an). Dans cette étude, en analyse multivariée, l'âge de plus de 60 ans était un facteur de risque d'hospitalisation prolongée (NP4).

L'étude de Vernooij et coll. [VERNOOIJ2009], sur 1 077 cancers de l'ovaire opérés dans 18 structures hospitalières allemandes et incluant 20 % de patientes de plus de 75 ans, retrouvait également l'impact du nombre de procédures par chirurgien qui était dans cette étude corrélé au taux de cytoréduction optimale : 37 % (nombre de procédures annuelles inférieur à 6) *versus* 57 % (plus de 12 procédures annuelles) ($p = 0,01$). En termes de survie, les auteurs estimaient qu'un « effet chirurgien » réduisait de 29 % la mortalité périopératoire si celui-ci réalisait plus de 12 procédures annuelles de chirurgie de l'ovaire, sans influencer significativement la survie (NP4).

Querleu et coll. ont publié en 2016 sous l'égide de l'ESGO (*The European society of gynaecological oncology*) [QUERLEU2016], 10 indicateurs de qualité pour la prise en charge chirurgicale du cancer de l'ovaire avec notamment un indicateur sur le volume annuel de procédure défini par centre (idéalement plus de 100 procédures) et par chirurgien (plus de 10 procédures). Un indicateur concernait le taux de cytoréduction complète avec une cible idéale estimée à 65 % (NP4). L'âge n'était pas mentionné dans ces recommandations, mais il est logique que les patientes âgées, qui sont par définition des patientes à risque, soient orientées vers ces centres experts [QUERLEU2016] (NP4).

L'expertise du chirurgien et sa tendance individuelle à fournir un effort chirurgical maximal (ou « agressivité chirurgicale ») ont un impact significatif sur le résidu tumoral et de ce fait sur la survie globale. Ainsi, Aletti et coll. [ALETTI2006] ont démontré, sur une analyse des données rétrospectives de la Mayo Clinic de 1994 à 1998, que les seuls facteurs associés à la survie globale dans leur institution chez les patientes opérées étaient le score ASA, l'étendue de la carcinose péritonéale et cette agressivité chirurgicale. En analyse univariée, l'impact sur la survie globale des patientes du chirurgien lui-même était majeur : lorsque, sur ses données antérieures, le taux de chirurgies radicales (résidu < 1 cm) était supérieur à 50 %, la survie globale était plus que doublée par rapport à celle des patientes opérées par des chirurgiens d'agressivité chirurgicale inférieure. De plus, dans ces données rétrospectives monocentriques issues de patientes opérées, l'impact de l'âge (< 65 ans *versus* > 65 ans) était non significatif (NP4).

Aussi, le choix et l'expertise du chirurgien constituent un enjeu majeur pour la prise en charge des patientes âgées.

Les données de pratiques ont mis en évidence, au contraire, que les patientes âgées étaient moins fréquemment prises en charge en centres experts - centres spécialisés de prise en charge du cancer et/ou centres universitaires- et plus souvent opérées dans des centres hospitaliers généraux et/ou par des chirurgiens généraux [HIGHTOWER1994] (NP4), ou en situation d'urgence [DIAZMONTES2005], situation la plus préjudiciable en termes de morbi-mortalité péri-opératoire (20,1 % de mortalité à 30 jours [THRALL2011]) et de résultats carcinologiques. L'étude de cohorte d'État du Maryland publiée par Diaz-Montes et coll. en 2005 [DIAZMONTES2005] identifiait les patientes de plus de 80 ans comme les plus à risque d'être opérées en urgence (25,6 % *vs* 14,9 %, $p < 0,0003$) et tendant à être prises en charge dans des centres de plus petite taille (8,8 % *vs* 3,3 %, $p = 0,16$) (NP4). Selon l'étude de Alphs et coll. sur les données de l'Institut John Hopkins [ALPHS2006], la réalisation de l'acte chirurgical par un chirurgien non onco-gynécologue était associée à un risque doublé de mortalité ($p = 0,02$) (NP4).

- *Impact des covariables gériatriques sur la morbi-mortalité périopératoire*

Plusieurs groupes ont mis en évidence l'impact de covariables gériatriques ou non gériatriques sur la morbi-mortalité postopératoire.

Dans le modèle de Cesari et coll. de prédiction de la mortalité postopératoire après chirurgies oncologiques gynécologiques chez des patientes de plus de 70 ans [CESARI2013], différentes covariables fonctionnelles ont été testées pour leur corrélation avec le risque de mortalité. La vitesse de marche, les dépendances IADL (Instrument Activities of Daily Living) et le score SPPB (Short Physical Performance Battery) démontraient une corrélation significative, soulignant l'intérêt de l'évaluation des performances physiques en situation préopératoire (NP4).

Enfin, l'étude de Barber et coll. [BARBER2015] a eu une approche plus pragmatique d'estimation du risque postopératoire, basée sur les données classiquement recueillies lors de prises en charges chirurgicales, mais sans aucune information gériatrique. Leur modèle prédictif, difficilement applicable en routine clinique, intègrait la créatinine, l'hématocrite, le taux de leucocytes, l'albuminémie, la présence d'ascite, le tabagisme actif et enfin l'origine raciale (NP4).

- *Impact de la complexité chirurgicale*

Comme mentionné ci-avant, selon Aletti et coll. [ALETTI2007], le risque de morbidité postopératoire dépend de trois variables, le score ASA élevé (3 ou 4 *versus* 1 ou 2), l'âge (plus de *versus* moins de 75 ans) et le score de complexité de la chirurgie (SCS, élevé pour un SCS supérieur à 8, moyen entre 4 et 7, faible si inférieur à 3) (NP4).

Après 65 ans, la nécessité de résections digestives multiples (≥ 2) augmentait significativement le temps opératoire, les pertes sanguines, la nécessité de transfusions postopératoires et le risque de morbidités postopératoires [LIM2010] (NP4), amenant certains à préconiser de limiter le nombre de résections digestives. Dans une étude rétrospective coréenne ayant inclus 137 patientes dont 32 de plus de 65 ans sur la période 2001-2005, chez les patientes âgées ayant reçu 2 procédures chirurgicales sus-mésocoliques (splénectomie, pancréatectomie distale, cholécystectomie, résection hépatique, résection ou diaphragmatique décapage et / ou résection, gastrectomie partielle), le

temps opératoire significativement plus long (*p* = 0,009), les pertes sanguines plus importantes (p = 0,002) et le recours aux transfusions peropératoires plus fréquent (p = 0,030) [LIM2010].

❖ *Certaines catégories de patientes doivent-elles être récusées pour une chirurgie première ?*

Différents auteurs ont identifié certaines catégories de patientes qui ne semblent pas bénéficier d'un projet de chirurgie première.

L'étude de Thrall et coll. [THRALL2011], sur la base de données SEER mentionnée ci-avant individualisait :

- les patientes de plus de 75 ans avec une tumeur de stade FIGO IV ;
- les patientes de plus de 75 ans avec une tumeur de stade FIGO III présentant une comorbidité ou plus.

Pour ces patientes, le risque de mortalité post-opératoire excédait 12,7 % (NP4).

Différentes études rétrospectives interrogent plus globalement l'intérêt de la chirurgie après 80 ans :

- L'étude monocentrique de Cloven et coll. [CLOVEN1999], portant sur 18 patientes de plus de 80 ans : les taux de morbidité postopératoire majeure et de décès étaient respectivement de 38 % et 11 % et seulement 25 % des patientes avaient fait l'objet d'une exérèse « optimale » (NP4).
- L'étude monocentrique de Moore et coll. [MOORE2008], portant sur 85 patientes de plus de 80 ans : 86 % présentaient une maladie avancée, 80 % avaient eu une chirurgie de cytoréduction et 74 % avaient une maladie résiduelle < 1 cm. Mais les taux de décès avant la sortie de l'hôpital et dans les 60 jours après la chirurgie ont atteint respectivement 13 % et 20 % des patientes ; de plus, parmi les patientes opérées, 13 % n'avaient pas pu recevoir de chimiothérapie adjuvante, 22 % avaient eu une monothérapie et 37 % n'avaient eu que trois cycles de chimiothérapie (NP4).
- L'étude de cohorte multicentrique d'État du Maryland de Diaz-Montes et coll. [DIAZMONTES2005], portant sur 165 patientes de plus de 80 ans parmi les 2 417 au total, démontrait l'augmentation majeure de la mortalité post-opératoire globale après 80 ans (OR = 2,3 ; 5,4 % *vs* 2,4 %, p = 0,036), des durées d'hospitalisation plus longues (10 j *vs* 7 j ; p < 0,0001) et des coûts hospitaliers plus élevés (NP4).
- Selon l'étude d'Alphs et coll. [ALPHS2006], sur 78 patientes de plus de 75 ans traitées au sein de l'Institut Johns Hopkins entre 1990 et 2004, l'âge supérieur à 80 ans (HR = 1,93 ; p = 0,03) et une albumine inférieure à 37 g/L (HR = 1,67 ; p = 0,01) étaient les deux seules covariables associées en analyse multivariée à une réduction de la survie (NP4).

### 11.5.2 Conclusions de la littérature

Dans les cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs chez les patientes âgées, l'environnement chirurgical a un impact significatif sur la morbi-mortalité périopératoire, le taux de cytoréduction complète et la survie globale (NP4). L'évaluation fonctionnelle préopératoire permet d'identifier les

patientes à risque de complications postopératoires (NP4). Le risque périopératoire dépend de trois variables, le score ASA, l'âge et le score de complexité de la chirurgie (NP4).

La balance bénéfices/risques de la chirurgie des cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs au cas par cas pour les populations les plus à risque (NP4) est définie par :

- Âge ≥ 80 ans, en particulier si albuminémie ≤ 37 g/L
- Âge ≥ 75 ans et stade FIGO IV
- Âge ≥ 75 ans, stade FIGO III et ≥ 1 comorbidité

### 11.5.3 Recommandations

Dans les cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs chez les patientes âgées, il est recommandé de réaliser la chirurgie de cytoréduction dans un centre réalisant plus de 20 chirurgies pour cancer avancé par an (Grade C).

Il est recommandé une évaluation oncogériatrique avant la prise en soins d'une personne âgée atteinte d'un cancer de l'ovaire, tubaire ou péritonéal primitif (Grade C).

Il est recommandé de prendre en compte au moins les éléments suivants dans l'évaluation de la vulnérabilité d'une patiente âgée atteinte d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif :

- Âge ≥ 80 ans, en particulier si albuminémie ≤37 g/L

- Âge ≥75 ans et stade FIGO IV

- Age ≥75 ans, stade FIGO III et ≥1 comorbidité

(Grade C)

## 11.6 Question 36 : Quelle adaptation de la chimiothérapie en fonction de l'âge et/ou des paramètres gériatriques ?

### 11.6.1 Synthèse des données de la littérature

- *Des données rassurantes issues d'analyses en sous-groupes des essais d'enregistrement ou sur populations sélectionnées*

Selon une analyse en sous-groupe issue de l'étude AGO-OVAR3 qui comparait l'association carboplatine-paclitaxel à l'association cispatine-paclitaxel [HILPERT2006], l'association carboplatine-paclitaxel était largement faisable chez les patientes de plus de 70 ans sélectionnées. Dans cette analyse en sous-groupes, 103 patientes de plus de 70 ans et 676 patientes plus jeunes ont été analysées. Les seules différences observées par rapport à leurs contreparties plus jeunes étaient une augmentation – modérée – des neutropénies fébriles (5 % *vs* 1 %, p = 0,005) et des arrêts prématurés de la chimiothérapie, dans la plupart des cas pour des motifs non précisés, mais une tendance à la réduction de la toxicité digestive (NP2).

Selon une analyse rétrospective monocentrique réalisée sur les données des patientes traitées par chirurgie première de 1998 à 2004 au sein du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (108 patientes de plus de 65 ans et 184 patientes d'âge inférieur) [EISENHAUER2007], l'âge de plus de 65 ans n'avait pas d'impact significatif sur la sensibilité aux sels de platine, sur la survie sans progression et sur la survie globale (NP4).

- *Des taux de toxicités plus élevés*

De nombreux auteurs ont pointé, sur la base généralement d'études rétrospectives, un excès de toxicité de la chimiothérapie chez les patientes les plus âgées, à l'origine d'une réduction de la dose-intensité des traitements [BRUCHIM2002, CECCARONI2002, UYAR2005, VILLELLA2005] (NP4) (Tableau 42).

**Tableau 42 : Impact de l'âge avancé sur les modalités des traitements chimiothérapiques dans les cancers de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif**

| Auteur | Date | Type d'étude | Effectifs par tranches d'âges | Résultats |
|---|---|---|---|---|
| UYAR2005<br>NP4 | 2005 | Rétrospective<br>(1996-2004) | 41 ≥ 80 ans<br>90 [70-79 ans] | ↗ réductions de doses (41 % *vs* 36 %) |
| BRUCHIM2002<br>NP4 | 2002 | Rétrospective | 46 ≥ 70 ans<br>143 < 70 ans | ↗ toxicités hématologiques (75 % *vs* 36 %)<br>↗ réductions de doses<br>↗ retards de doses |
| CECCARONI2002<br>NP4 | 2002 | Rétrospective<br>(1990-2000) | 148 ≥ 70 ans | Retards de doses ≥ 7 j : 17 % |
| VILLELLA2005<br>NP4 | 2005 | Rétrospective<br>(1996-2001) | 31 ≥ 70 ans | ↗ réductions de doses mais peu de toxicités de grade 3 ou 4 |

- *Des covariables gériatriques accentuant le risque de toxicité*

Au-delà de l'âge, différents groupes coopérateurs, et notamment le groupe GINECO, ont tenté d'identifier les covariables gériatriques prédictives d'une augmentation de la toxicité et/ou d'une réduction de la survie après chimiothérapie. Les covariables gériatriques corrélées à un pronostic plus péjoratif des patients ont été les suivantes :

- ***L'existence de dépendances pour les activités basales (score ADL) et instrumentales de la vie quotidienne (score IADL)***. Dans l'étude FAG3/EWOT-3, développée par le groupe GINECO pour évaluer l'impact des co-variables gériatriques sur le taux de réalisation complète de 6 cures de carboplatine en monothérapie, parmi les 111 patientes de 70 ans et plus 55 % présentaient au minimum une dépendance ADL et 69 % un score de dépendance IADL <25/27. En analyse univariée un score ADL perturbé était associé à une surmortalité précoce (HR 2.16 ; p=0.006), de même qu'un score IADL <25/27 (HR 2.0 ; p=0.003) (39). Dans l'analyse groupée des études FAG2, 3/EWOT2, 3, regroupant 183 patients, un score IADL perturbé était associé à un surrisque de décès précoce en analyse univariée (HR 1.85 [1.20; 2.85] p= 0.006) et en analyse multivariée (HR 4.5 [0.9–2.5] ; *p*= 0.09) [TINQUAUT2016]
- ***L'existence de signes dépressifs.*** La dépression, évaluée simplement par l'investigateur dans l'étude FAG1/EWOT1 du GINECO incluant 83 patientes de plus de 70 ans traitées par carboplatine-cyclophosphamide, était associée en analyse multivariée à une augmentation du risque de décès précoce (p=0.003) et de toxicité de la chimiothérapie (p=0.006) [CECCARONI2002]. L'étude FAG2/EWOT-2 incluant 72 patientes de plus de 70 ans traitées par carboplatine-paclitaxel, prévoyait une évaluation plus standardisée de la dépression à l'aide du score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Dans cette étude, un score HADS > 14 était associé à un surrisque de décès précoce (HR 2.78 [1.14 ; 6.80]) [TINQUAUT2016]. Dans une analyse groupée des études EWOT1, 2, 3 du GINECO, rassemblant 266 patientes, les signes dépressifs étaient associés à un surrisque de décès précoce en analyse univariée (HR 2.32 [1.51; 3.57] *p*=0.0001) et en analyse multivariée, quels que soient les modèles proposés (HR 2.3 [1.5–3.7] ; p<0.001) (NP1). Dans l'analyse groupée des études EWOT2 et 3, qui comportaient une évaluation de l'HADS, un score HADS > 14 était associé également à un surrisque de décès précoce en analyse univariée (HR 1.67 [1.10; 2.55] ; p=0.02) et en analyse multivariée, quels que soient les modèles proposés (HR 1.6 [1.0–2.5] ; p≤0.05) (NP2). Néanmoins, compte tenu d'un taux de corrélation faible entre les différents outils d'évaluation de la dépression, et notamment l'appréciation clinique par l'investigateur avec les critères diagnostiques de la DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), les auteurs préconisent l'utilisation d'outils diagnostiques validés, notamment le score GDS (Geriatric Depression Scale) pour l'évaluation de la dépression dans cette population [RHONDALI2015].
- ***La dénutrition***. Une hypoalbuminémie au diagnostic avant prise en charge chimiothérapique est, comme dans le contexte de la prise en charge chirurgicale, un facteur pronostique péjoratif associé à une augmentation du risque de décès précoce et de toxicité induite par la chimiothérapie. Dans l'analyse groupée des études FAG1, 2, 3/ EWOT1, 2, 3, qui rassemblait 266 patientes, une hypo-albuminémie < 35 g/L était associée à un surrisque de décès précoce en analyse univariée (HR 2.08 2.08 [1.40; 3.10] p=0.0003) et en analyse multivariée (HR 2.0 [1.3–3.0] p=0.001) (NP1). Dans l'étude FAG3/EWOT-3, l'analyse du PINI (Prognostic Inflammatory and Nutrional Index = orosomucoïde (mg/l) x CRP (mg/l) / pré-albumine (mg/L) x albumine (g/l) s'est avérée plus discriminante, un seuil de PINI ≥10 étant associé à un triplement du risque de mortalité précoce (HR 3.04 p<0.001) [HILPERT2006]. Les critères cliniques classiquement utilisés pour l'évaluation de la dénutrition, comme la perte de poids

ou l'Index de Masse Corporelle (IMC), constituent dans le contexte du cancer de l'ovaire, souvent associé lors de sa découverte à l'apparition d'une ascite, de mauvais critères d'évaluation du risque de dénutrition. Au contraire, dans l'analyse groupée des études FAG1, 2, 3/ EWOT1, 2, 3, un IMC au diagnostic > 25 kg/m² est associé à un surrisque de mortalité précoce (HR 1.54 [1.10; 2.16] p= 0.01).

Un score de vulnérabilité gériatrique (GVS) a été finalement développé à partir de l'étude FAG3/EWOT-3 (39) (NP2), qui évaluait l'impact des covariables gériatriques sur la réalisation de 6 cures de monothérapie par carboplatine :

GVS = ∑ facteurs de vulnérabilité gériatriques*

* : hypoalbuminémie<35 g/L, ADL<6/6, IADL<24/27, HADS >14/42, lymphopénie < 1G/L

Le score GVS discrimine une sous-catégorie de patientes vulnérables, de GVS ≥3, dont le risque de décès prématuré était significativement plus élevé, dans l'étude FAG3/EWOT-3 (HR=2,94, 95% CI 1,79-4,84,p< 0.0001). Une étude clinique randomisée est en cours, EWOC-1 (NCT02001272), afin de déterminer la meilleure stratégie chimiothérapique à proposer pour ces patientes.

Au cours de l'étude FAG3/EWOT-3, les auteurs ont également évalué l'impact du raccourcissement télomérique sur le devenir des patientes. Une taille télomérique courte était corrélée à un risque plus élevé de toxicités de grade 3-4 (HR =2,7 p=0,02). Par ailleurs, la taille télomérique permettait de discriminer, après ajustement selon le stade FIGO (III vs IV), deux sous-groupes de survies significativement différentes (NP3) [FALANDRY2015]. Néanmoins ces résultats exploratoires sont difficiles à intégrer en routine compte tenu de la lourdeur de l'évaluation télomérique selon la méthodologie utilisée dans cet essai.

Enfin, une analyse groupée des données issues des essais FAG1, 2, 3/EWOT-1, 2, 3 a mis en évidence l'impact significatif – mais hétérogène entre les études de la lymphopénie (HR 1.57 [1.08; 2.28] *p*= 0.02) [TINQUAUT2016] (NP2).

L'intergroupe GOG/NRG a par ailleurs récemment publié les résultats de deux protocoles de chimiothérapie proposés dans leur étude prospective dédiée aux patientes de plus de 70 ans (protocole 1 : carboplatine AUC4-5, paclitaxel 135 mg/m²/3 sem; prococole 2 : carboplatine AUC5/3 sem). Selon leurs résultats non comparatifs, le score IADL constituait le seul facteur prédictif de la réalisation d'au moins 4 cycles de chimiothérapie [VONGRUENIGEN2017] (voir ci-après, NP2).

- *Certaines comorbidités peuvent être décompensées par le cancer lui-même et son traitement*

Selon l'analyse de Chia et coll. de 2013 de la base de données SEER [CHIA2013], la prévalence et l'incidence des comorbidités - mises en évidence au diagnostic du cancer mais surtout dans les 12 mois après le début du traitement - étaient plus élevées chez les patientes âgées de plus de 66 ans traitées pour cancer de l'ovaire par rapport à une population contrôle de même âge. Si la différence était faible au diagnostic, il existait au cours des 12 premiers mois de prise en charge une augmentation de l'incidence de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque congestive, des évènements thromboemboliques, des infections et de l'anémie, qui pouvaient être reliés au cancer lui-même ou à son traitement (NP4).

❖ *Une proposition de protocoles de chimiothérapie « adaptés »*

Différents auteurs ont proposé l'évaluation de protocoles « alternatifs » de chimiothérapie pour répondre à la surtoxicité de la chimiothérapie chez les patientes les plus âgées ou en situation gériatrique précaire :

- Le carboplatine en monothérapie : le rationnel pour une telle proposition est issu d'une analyse rétrospective des données de survie groupée des études FAG-1/EWOT-1 et FAG-2/EWOT-2 [FALANDRY2013], selon laquelle l'utilisation du paclitaxel est apparue comme un facteur indépendant de mauvais pronostic pour la survie (HR = 0,42 ; p = 0,001). Dans l'étude de phase II FAG-3/EWOT-3 évaluant une monothérapie par carboplatine AUC 5, 74 % des patientes ont pu recevoir 6 cures de chimiothérapie sans arrêt prématuré pour progression ou toxicité rédhibitoire (NP2).
- Un schéma de carboplatine AUC 2 paclitaxel 60 mg/m² 3 semaines sur 4 : l'étude de phase II menée par le groupe italien MITO intitulée MITO5 [PIGNATA2008], a inclus 26 patientes de stades IC-IV pouvant être considérées comme vulnérables sur la base de leurs caractéristiques gériatriques : âge médian de 77 ans, présence de dépendance(s) pour les activités basales et instrumentales de la vie quotidienne. Le taux de réalisation de 6 cures de traitement sans arrêt prématuré pour progression ou toxicité inacceptable a été de 88 % (NP2).

Une étude randomisée en cours, menée par le GINECO, EWOC-1 (NCT02001272) a pour objectif d'évaluer, chez les patientes vulnérables (de score de vulnérabilité gériatrique GVS ≥ 3) trois protocoles de chimiothérapie : une monochimiothérapie par carboplatine, une association standard de type carboplatine AUC 5-6 et paclitaxel 175 mg/m² et le protocole de carboplatine paclitaxel hebdomadaire issu de l'étude MITO5.

Aux Etats-Unis, différents autres types de protocoles d'adaptation thérapeutique du traitement chez la patiente âgée ont été évalués :

- Un protocole d'administration réduite de l'association (carboplatine AUC 4-5 et paclitaxel 135 mg/m²), évalué de manière rétrospective sur la période 1994-2005 en comparaison à un protocole de carboplatine-paclitaxel dit « standard » [FADER2008] (NP4). Si ces données rétrospectives mettaient en évidence une meilleure tolérance d'un tel schéma par rapport au schéma standard et des résultats de survie similaires, ce schéma n'a pas été évalué prospectivement et de manière spécifique sur une population âgée.
- Un protocole d'administration fractionnée du paclitaxel : carboplatine AUC 5 J1 ; paclitaxel 60 mg/m² J1 J8 J15 ; J1 = J21 [TEW2015].

L'étude GOG 273 [VONGRUENIGEN2017] a laissé à l'appréciation des investigateurs le choix d'une première ligne de chimiothérapie chez des patientes de plus de 70 ans : le protocole 1 était un traitement par carboplatine-paclitaxel à dose réduite (carboplatine AUC 4-5 et paclitaxel 135 mg/m²), le protocole 2 un traitement par carboplatine en monothérapie et le protocole 3 associant carboplatine (AUC5) toutes les 3 semaines et une administration fractionnée du paclitaxel. À ce jour, seuls les deux premiers protocoles ont été publiés (NP2). Le taux de réalisation de 4 cures et plus était élevé chez les patientes incluses dans le régime 1 (82 % sans modification de dose, 10 % avec réduction de la dose intensité, sur 148 patientes évaluables), beaucoup plus faible chez les patientes

incluses dans le régime 2 (54 % sans réduction de dose intensité, 20 % avec, sur 59 patientes évaluables), 18 % arrêtaient prématurément (9 % après 1 cycle, 9 % après 2). La seule covariable gériatrique prédictive de la réalisation de 4 cures ou plus, avec ou sans réduction de dose, était le score IADL.

- *Place des thérapies ciblées*

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'essai spécifique aux patientes âgées, portant sur l'efficacité et la tolérance des anti-angiogéniques. Aucun des deux essais ICON7 et GOG 218 ne prévoyait de limite d'âge supérieure en termes de critères d'inclusion ; l'âge médian des patientes incluses était de 57 et 60 ans, avec un maximum de 82 et 89 ans pour ICON7 et l'étude du GOG, respectivement [PERREN2011, BURGER2011]. Toutefois aucune analyse spécifique n'a été rapportée concernant le sous-groupe des patientes âgées et l'impact des comorbidités sur leur tolérance au traitement. Moyennant une évaluation rigoureuse des comorbidités, cardio-vasculaires notamment, son utilisation semble néanmoins possible par analogie aux données obtenues dans les autres tumeurs solides.

### 11.6.2 Conclusions de la littérature

Les covariables gériatriques associées à un surrisque de mortalité précoce et de toxicité associée à la chimiothérapie des cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs chez les patientes âgées sont :

- l'existence de dépendances pour les activités basales (score ADL) (NP2) et instrumentales de la vie quotidienne (score IADL) (NP2) ;
- la dépression (NP1). Son évaluation repose sur l'utilisation préférentielle de scores validés et notamment de l'échelle GDS (Geriatric Depression Scale) (NP2) ;
- la dénutrition. Son évaluation repose sur le dosage de l'albuminémie (NP1), car les outils cliniques classiquement associés (perte de poids, IMC) sont inadaptés, du fait de la présence fréquente d'une ascite au diagnostic.

Le score GVS (Geriatric Vulnerability Score) permet d'identifier les patientes âgées vulnérables (NP2).

Chez les patientes âgées au vieillissement harmonieux, l'administration d'un protocole de chimiothérapie associant carboplatine AUC5-6 et paclitaxel 175 mg/m² est réalisable au prix d'une augmentation limitée des toxicités (neutropénies fébriles) et des arrêts prématurés du traitement (NP2).

Chez les patientes âgées vulnérables, différents protocoles de chimiothérapies adaptées ont été évalués de manière prospective dans le cadre d'essais non comparatifs, et semblent réalisables au prix de toxicités spécifiques et non spécifiques : carboplatine en monothérapie (NP2), carboplatine AUC2 + paclitaxel 60 mg/m² 3 semaines/4 (NP2), carboplatine AUC 4-5 + paclitaxel 135 mg/m²/3 semaines (NP2), carboplatine AUC5/3 semaines + paclitaxel 60 mg/m²/semaine (NP3). En l'absence de données comparatives, aucune recommandation ne peut être formulée dans cette population.

### 11.6.3 Recommandations

Un traitement systémique identique à celui des patientes plus jeunes (bithérapie à base de sels de platine) est recommandé pour le traitement des cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs chez les patientes âgées non vulnérables (Grade B).

## 11.7 Question 37 : Quelle adaptation de la séquence thérapeutique entre chimiothérapie et chirurgie ?

### 11.7.1 Synthèse des données de la littérature

Selon l'analyse de l'étude EORTC55971 publiée par Van Meurs et coll. en 2013 [VANMEURS2013], sur 718 patientes atteintes de FIGO IIIc-IV et comparant des stratégies de chirurgie première et chirurgie d'intervalle, la chirurgie d'intervalle était associée à une réduction des complications opératoires et à une augmentation du taux de chirurgie optimale (80 % contre 42 %). Aucune différence de survie n'était mise en évidence en dehors d'un avantage à la chirurgie première en cas de lésion < 5 cm au diagnostic (NP1). Si ces données restent discutées chez les patientes plus jeunes, pour lesquelles la chirurgie première reste le standard lorsqu'elle est réalisable, le positionnement de la chimiothérapie première est de plus en plus admis pour les patientes les plus âgées, notamment en situation de grosse masse tumorale initiale (> 5 cm).

Dans une analyse publiée en 2014 de la base de données SEER (période 1991-2007) [WRIGHT2014], Wright et coll. ont utilisé différentes méthodes statistiques afin d'identifier l'impact réel des stratégies thérapeutiques – chirurgie première versus chimiothérapie néoadjuvante – chez les patientes de plus de 65 ans en gommant les biais traditionnellement associés aux études de cohortes. Selon leurs résultats, l'utilisation de la stratégie néoadjuvante a augmenté au fil du temps et, chez les patientes ayant survécu plus de 6 mois après leur diagnostic, aucune différence n'était constatée entre une stratégie de chirurgie première et une stratégie néoadjuvante aux États-Unis (NP4).

Une analyse médicoéconomique a été réalisée sur l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante en comparaison avec la chirurgie première dans deux catégories de patientes, de haut risque (âge ≥ 75 ans et stade FIGO IV ou âge ≥ 75 ans et stade III et présence d'au moins une comorbidité) et de bas risque, sur les données SEER américaines de 2000 à 2009 [POONAWALLA2015]. Dans la catégorie des patientes de haut risque, la chimiothérapie néoadjuvante était considérée comme supérieure avec un score ICER (Incremental cost-effectiveness ratio, ou différentiel de coût efficacité) de 42 987 dollars (NP4).

### 11.7.2 Conclusions de la littérature

Dans les cancers avancés ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs la chimiothérapie première diminue la complexité du geste opératoire et la morbi-mortalité périopératoire lors de la chirurgie d'intervalle (NP1). Dans les cancers avancés ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs chez les patientes âgées, la chimiothérapie première est une bonne alternative après 70 ans en cas de comorbidités et/ou de carcinose péritonéale étendue nécessitant une chirurgie initiale complexe (NP4).

### 11.7.3 Recommandations

Une chimiothérapie première peut être proposée après 70 ans en cas de comorbidités et/ou de carcinose péritonéale étendue nécessitant une chirurgie initiale complexe (Grade C).

## 11.8 Références bibliographiques

[ALETTI2006] Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: Relative impact of disease, patient status, and surgeon. Gynecol Oncol. 2006;100(1):33–7.

[ALETTI2007] Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(6):676.e1-676.e7.

[ALPHS2006] Alphs HH, Zahurak ML, Bristow RE, Díaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. Gynecol Oncol. 2006;103(3):1048–53.

[BARBER2015] Barber EL, Rutstein SE, Miller WC, Gehrig PA. À preoperative personalized risk assessment calculator for elderly ovarian cancer patients undergoing primary cytoreductive surgery. Gynecol Oncol. 2015;139(3):401–6.

[BRISTOW2002] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2002;20:1248–59.

[BRISTOW2009] Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DK. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. Gynecol Oncol. 2009;115(3):334–8.

[BRUCHIM2002] Bruchim I, Altaras M, Fishman A. Age contrasts in clinical characteristics and pattern of care in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2002;86:274–8.

[BURGER2011] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473–83.

[CECCARONI2002] Ceccaroni M, D'Agostino G, Ferrandina G, Gadducci A, Di Vagno G, Pignata S, et al. Gynecological malignancies in elderly patients: is age 70 a limit to standard-dose chemotherapy? An Italian retrospective toxicity multicentric study. Gynecol Oncol. 2002;85:445–50.

[CESARI2013] Cesari M, Cerullo F, Zamboni V, Di Palma R, Scambia G, Balducci L, et al. Functional status and mortality in older women with gynecological cancer. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(9):1129–33.

[CHI2008] Chi DS, Palayekar MJ, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Awtrey CS, Huh J, et al. Nomogram for survival after primary surgery for bulky stage IIIC ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2008;108(1):191–4.

[CHIA2013] Chia VM, O'Malley CD, Danese MD, Lindquist KJ, Gleeson ML, Kelsh MA, et al. Prevalence and incidence of comorbidities in elderly women with ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2013;129(2):346–52.

[CLOVEN1999] Cloven NG, Manetta A, Berman ML, Kohler MF, DiSaia PJ. Management of Ovarian Cancer in Patients Older Than 80 Years of Age. Gynecol Oncol. 1999;73(1):137–9.

[DIAZMONTES2005] Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Gordon TA, Armstrong DK, et al. Surgical care of elderly women with ovarian cancer: a population-based perspective. Gynecol Oncol. 2005;99:352-7.

[EISENHAUER2007] Eisenhauer EL, Tew WP, Levine DA, Lichtman SM, Brown CL, Aghajanian C, et al. Response and outcomes in elderly patients with stages IIIC-IV ovarian cancer receiving platinum-taxane chemotherapy. Gynecol Oncol. 2007;106:381–7.

[FADER2008] Fader AN, von Gruenigen V, Gibbons H, Abushahin F, Starks D, Markman M, et al. Improved tolerance of primary chemotherapy with reduced-dose carboplatin and paclitaxel in elderly ovarian cancer patients. Gynecol Oncol. 2008;109:33-8.

[FAIRFIELD2011] Fairfield KM, Murray K, Lucas FL, Wierman HR, Earle CC, Trimble EL, et al. Completion of adjuvant chemotherapy and use of health services for older women with epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol. 2011;29:3921-6.

[FALANDRY2013] Falandry C, Weber B, Savoye AM, Tinquaut F, Tredan O, Sevin E, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. Ann Oncol. 2013;24(11):2808-13.

[FALANDRY2015] Falandry C, Horard B, Bruyas A, Legouffe E, Cretin J, Meunier J, et al. Telomere length is a prognostic biomarker in elderly advanced ovarian cancer patients: a multicenter GINECO study. Aging. 2015;7(12):1066–74.

[FREYER2005] Freyer G, Geay JF, Touzet S, Provencal J, Weber B, Jacquin JP, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. Ann Oncol. 2005;16:1795–800.

[GERESTEIN2010] Gerestein CG, Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Eijkemans MJ, Kooi GS, Burger CW. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. Eur J Cancer. 2010;46(1):102–9.

[HIGHTOWER1994] Hightower RD, Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Harrison T, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. IV: Patterns of care and related survival for older patients. Cancer. 1994;73:377-83.

[HILPERT2006] Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, Hedderich J, Krause G, Venhoff L, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged >=70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVAR Germany. Ann Oncol. 2006;18:282–7.

[JORGENSEN2012] Jorgensen TL, Teiblum S, Paludan M, Poulsen LO, Jorgensen AY, Bruun KH, et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. Gynecol Oncol. 2012;127:367–74.

[LIM2010] Lim MC, Kang S, Song YJ, Park SH, Park S-Y. Feasibility and Safety of Extensive Upper Abdominal Surgery in Elderly Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer. J Korean Med Sci. 2010;25(7):1034–40.

[LIN2016] Lin JJ, Egorova N, Franco R, Prasad-Hayes M, Bickell NA. Ovarian Cancer Treatment and Survival Trends Among Women Older Than 65 Years of Age in the United States, 1995–2008. Obstet Gynecol. 2016;127(1):81.

[MOORE2008] Moore KN, Reid MS, Fong DN, Myers TK, Landrum LM, Moxley KM, et al. Ovarian cancer in the octogenarian: does the paradigm of aggressive cytoreductive surgery and chemotherapy still apply? Gynecol Oncol. 2008;110:133-9.

[NIEUWENHUYZENDE2016] Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Gerestein CG, Eijkemans MJC, Burger CW, Kooi GS. Nomogram for 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2016;37(1):63–8.

[PECTASIDES2007] Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, Bamias A, Kalofonos HP, Skarlos D, et al. Epithelial ovarian carcinoma in younger vs older women: is age an independent prognostic factor? The Hellenic Oncology Cooperative Group experience. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(5):1003–10.

[PERREN2011] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2484–96.

[PIGNATA2008] Pignata S, Breda E, Scambia G, Pisano C, Zagonel V, Lorusso D, et al. À phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. À Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;66:229-36.

[POONAWALLA2015] Poonawalla IB, Lairson DR, Chan W, Piller LB, Du XL. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy versus Primary Surgery in Elderly Patients with Advanced Ovarian Cancer. Value Health. 2015;18(4):387–95.

[QUERLEU2016] Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(7):1354.

[RIES2002] Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg LX, et al. SEER cancer statistics review, 1973–1999.2002;Bethesda, MD: National Cancer Institute.

[SUNDARARAJAN2002] Sundararajan V, Hershman D, Grann VR, Jacobson JS, Neugut AI. Variations in the use of chemotherapy for elderly patients with advanced ovarian cancer: a population-based study. J Clin Oncol. 2002;20:173–8.

[TEW2015] Tew WP, Fleming GF. Treatment of ovarian cancer in the older woman. Gynecol Oncol. 2015;136(1):136–42.

[THIGPEN1993] Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. Cancer. 1993;71(2 Suppl):606–14.

[THRALL2011] Thrall MM, Goff BA, Symons RG, Flum DR, Gray HJ. Thirty-day mortality after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. Obstet Gynecol. 2011;118:537-47.

[TINQUAUT2016] Tinquaut F, Freyer G, Chauvin F, Gane N, Pujade-Lauraine E, Falandry C. Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials. Gynecol Oncol. 2016;143(1):22–6.

[TREDAN2007] Tredan O, Geay J-F, Touzet S, Delva R, Weber B, Cretin J, et al. Carboplatin/cyclophosphamide or carboplatin/paclitaxel in elderly patients with advanced ovarian cancer? Analysis of two consecutive trials from the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2007;18(2):256–62.

[URBAN2016] Urban RR, He H, Alfonso R, Hardesty MM, Gray HJ, Goff BA. Ovarian cancer outcomes: Predictors of early death. Gynecol Oncol. 2016 Mar 1;140(3):474–80.

[UYAR2005] Uyar D, Frasure HE, Markman M, von Gruenigen VE. Treatment patterns by decade of life in elderly women (≥70 years of age) with ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005;98:403–8.

[VANMEURS2013] van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. Eur J Cancer. 2013;49:3191–201.

[VILLELLA2005] Villella J, Chalas E. Optimising treatment of elderly patients with ovarian cancer : improving their enrollment in clinical trials. Drugs Aging. 2005;22:95–100.

[VERNOOIJ2009] Vernooij F, Heintz APM, Coebergh J-W, Massuger LFAG, Witteveen PO, van der Graaf Y. Specialized and high-volume care leads to better outcomes of ovarian cancer treatment in the Netherlands. Gynecol Oncol. 2009;112(3):455–61.

[VONGRUENIGEN2017] von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, Lankes HA, Tew W, Herzog T, et al. Chemotherapy Completion in Elderly Women with Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer – An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2017;144(3):459–67.

[WARREN2017] Warren JL, Harlan LC, Trimble EL, Stevens J, Grimes M, Cronin KA. Trends in the receipt of guideline care and survival for women with ovarian cancer: A population-based study. Gynecol Oncol. 2017;145(3):486–92.

[WRIGHT2004] Wright JD, Herzog TJ, Powell MA. Morbidity of cytoreductive surgery in the elderly. Am J Obstet Gynecol. 2004;190:1398–400.

[WRIGHT2008] Wright J, Doan T, McBride R, Jacobson J, Hershman D. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. Br J Cancer. 2008;98:1197-203.

[WRIGHT2014] Wright JD, Ananth CV, Tsui J, Glied SA, Burke WM, Lu Y-S, et al. Comparative effectiveness of upfront treatment strategies in elderly women with ovarian cancer. Cancer. 2014;120(8):1246–54.

[WRIGHT2015] Wright JD, Chen L, Tergas AI, Patankar S, Burke WM, Hou JY, et al. Trends in Relative Survival for Ovarian Cancer From 1975 to 2011. Obstet Gynecol. 2015;125(6):1345.

# 12. CHAPITRE 10 : SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE ET PLACE DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM)

## 12.1 Questions traitées dans ce chapitre

Question 38 : Quelle est la surveillance à instaurer après traitement initial d'une tumeur épithéliale de l'ovaire (rythme, durée et examens complémentaires) ?

Question 39 : Quelles sont les possibilités de traitement hormonal substitutif de la ménopause après une tumeur épithéliale de l'ovaire, en fonction des différentes histologies ?

Question 40 : Quelles sont les possibilités de contraception après traitement initial d'une tumeur épithéliale de l'ovaire, en fonction des différentes histologies ?

## 12.2 Question 38 : Quelle est la surveillance à instaurer après traitement initial d'une tumeur épithéliale de l'ovaire (rythme, durée et examens complémentaires) ?

### 12.2.1 Préambule

L'analyse de la littérature pour cette question a été limitée à la surveillance des cancers épithéliaux de l'ovaire de haut grade (incluant les cancers péritonéaux primitifs et de la trompe également), indépendamment des particularités anatomopathologiques compte tenu du peu de bibliographie disponible pour les autres sous-types histologiques.

### 12.2.2 Sélection bibliographique

- *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Quelques articles complémentaires ont également été inclus, issus des bibliographies des articles.

- *Critères de sélection des études*

Population : femme adulte

Pathologie concernée : cancer épithélial de l'ovaire de haut grade traité

Interventions : surveillance par examen clinique, évaluation à distance, marqueurs tumoraux (CA125, HE4), imagerie (échographie abdomino-pelvienne, tomodensitométrie, IRM abdomino-pelvienne, TEP), cytologie péritonéale

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : délai de survenue de récidive, performances diagnostiques des examens (sensibilité, spécificité, VPP, VPN, aire sous la courbe ROC)

- *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 465 références issues de l'équation de recherche bibliographique au 30 janvier 2018, 353 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologie non retenue : études sur cancer de l'ovaire non épithélial ou sur autre cancer ;
- population non retenue : population sans cancer (mutation BRCA sans cancer) ;

Quatre-vingt-onze références ont par la suite été exclues à la lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 21 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 12 références complémentaires ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 33 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 12.2.3 Épidémiologie de la récidive du cancer de l'ovaire

- *Synthèse des données de la littérature*

**Définition de la récidive**

En fonction de leur sensibilité aux sels de platine, les cancers de l'ovaire peuvent être platinorésistants (ceux qui récidivent dans les 6 mois après la dernière cure de chimiothérapie), platinoréfractaires (ceux qui continuent à évoluer sous chimiothérapie avec une progression objectivée à 1 mois de la dernière cure) et partiellement sensibles aux sels de platine (lorsque la récidive se développe dans l'intervalle de 6 mois à 1 an). Au-delà d'un an, on parle alors de cancers platinosensibles. Ces derniers représentent environ 80 % des cancers épithéliaux de l'ovaire [CANNISTRA1993] (NP4).

**Délai de survenue de la récidive**

Après un traitement bien conduit d'un cancer de l'ovaire par chirurgie de réduction tumorale maximale et chimiothérapie incluant un sel de platine et du paclitaxel, le taux de rémission clinique est supérieur à 50 %, la rémission clinique étant définie par l'absence de signes cliniques d'évolution, la normalisation du CA125 et l'absence d'anomalies suspectes à l'imagerie.

Dans une étude de phase III incluant 792 patientes traitées d'un cancer de l'ovaire de stade avancé et ayant bénéficié d'une chirurgie première avec une réduction tumorale optimale (résidu < 1 cm), suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine (carboplatine versus cisplatine) et paclitaxel, une laparotomie de second look avait détecté une atteinte infraclinique dans 75 % des cas de patientes présentant une rémission clinique [OZOLS2003] (NP2).

En dépit d'une prise en charge agressive, 20 à 30 % des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire de stade avancé vont continuer à progresser sans intervalle de rémission [CANNISTRA2004] (NP4).

Gadduci et coll. [GADDUCCI2009], dans une revue de la littérature incluant 121 références, avaient estimé à environ 75 % les patientes qui seraient en rémission clinique après traitement standard

incluant une chirurgie optimale et une chimiothérapie pour un cancer de l'ovaire de stade avancé. Selon cette revue, environ 50 % des patientes en rémission histologique à la laparotomie de deuxième look allaient présenter une récidive dans les 18-24 mois (NP4).

Il en est de même dans une large étude randomisée incluant 2 074 patientes issues de 130 centres dans 8 pays et conduite par « the International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group » [ICON2002]. Dans cette étude, 50 à 60 % des patientes qui présentaient une réponse histologique complète à la laparotomie de deuxième look avaient rechuté dans un délai de deux ans (NP1). Dans une étude rétrospective de Prat et coll. [PRAT2009] portant sur un groupe de patientes traitées pour un cancer de l'ovaire de stade FIGO III et IV par chirurgie de réduction tumorale jugée optimale associée à une chimiothérapie à base de platine, et ayant normalisé leur taux de CA125, les médianes de survie sans récidive et globale étaient respectivement de 17,7 et 38,2 mois (NP3).

Dans une autre étude multicentrique rétrospective portant sur 412 patientes et conduite par Gadducci et coll. [GADDUCI2016], une récidive est survenue dans les 6 mois chez 98 patientes (23,8 %), entre 6-12 mois chez 102 patientes (24,7 %) et dans un délai supérieur à 12 mois dans 51 % des cas (NP4). Dans cette étude également, les auteurs n'avaient inclus que des patientes traitées d'un cancer de l'ovaire de stade avancé et étant en rémission complète après la prise en charge initiale.

**Sites de récidive**

Les sites de récidive du cancer de l'ovaire peuvent être intrapéritonéaux, extra-péritonéaux, ganglionnaires ou à distance. Leur localisation pourrait être influencée par l'exhaustivité de la réduction tumorale, le type et le mode d'administration de la chimiothérapie.

Amate et coll. [AMATE2013], dans une étude rétrospective incluant 73 patientes traitées pour un cancer de l'ovaire par chirurgie de réduction tumorale maximale et chimiothérapie adjuvante intraveineuse à base de carboplatine et paclitaxel ont montré que le péritoine était le site de récidive initiale le plus fréquent. Dans cette étude, la récidive initiale était péritonéale dans 75 % des cas. Elle était uniquement péritonéale dans 40 % des cas. La fréquence des récidives péritonéales était directement proportionnelle à l'atteinte péritonéale initiale et le résidu tumoral après chirurgie de réduction tumorale. Une récidive métastatique ganglionnaire a été observée dans 38 % des cas de récidive. Les atteintes ganglionnaires étaient en général abdominales et en association avec les récidives péritonéales. Les métastases à distance isolées étaient rares (8 % des cas) (NP4).

Concernant les récidives péritonéales, Gadduci et coll. [GADDUCI2009], dans leur revue de la littérature, avaient trouvé que 25-50 % des récidives étaient pelviennes (NP4).

Esselen et coll. [ESSELEN2012], dans une étude rétrospective portant sur 143 patientes traitées d'un cancer de l'ovaire de stade avancé par chirurgie de réduction tumorale maximale suivie d'une chimiothérapie adjuvante intraveineuse et intrapéritonéale, avaient identifié 112 sites de récidives chez 90 patientes (78,3 %). Parmi les récidives, 70 (62,5 %) étaient intrapéritonéale, 30 (26,8 %) extra-péritonéales et 12 (10,7 %) à distance. Une récidive touchant simultanément plusieurs localisations avait été rencontrée chez 21 % des patientes de cette étude. La localisation de la récidive n'avait pas d'influence sur la survie globale. Cependant, l'existence de plusieurs sites de récidive était associée à une réduction significative de la survie globale ($p < 0,001$) (NP4).

Dao et coll. [DAO2013] ont mené une étude observationnelle rétrospective dont l'objectif était d'explorer le profil des récidives du cancer de l'ovaire sous bevacuzimab. L'étude avait porté sur 89 patientes présentant une récidive d'un cancer de l'ovaire, de la trompe et du péritoine sous bevacuzimab. Trente-deux (35,9 %) patientes présentaient une récidive intra-abdominale, viscérale, isolée alors que 57 (64,04 %) présentaient une récidive extra-abdominale isolée ou associée à une récidive intra-abdominale. La récidive était essentiellement ganglionnaire, notamment chez les patientes ayant reçu plus de 12 cures de bevacuzimab (n = 47) en comparaison avec celles qui ont eu 12 cures ou moins (n = 42). Chez ces patientes, le taux d'atteinte ganglionnaire était significativement plus élevé en comparaison avec une atteinte viscérale, intra-abdominale : 78,6 % et 38,1 % respectivement, p = 0,0002. Cette différence n'était pas significative chez les patientes ayant reçu moins de 12 cycles de bevacuzimab (54,8 % versus 31,8 %, p = 0,19). Dans cette étude, les localisations extra-abdominales des récidives étaient pulmonaires dans 39 cas (43,8 %), hépatiques dans 45 cas (50,5 %), cérébrales, osseuses et cutanées dans 10 cas (11,2 %) (NP4).

- *Conclusions de la littérature*

Délai de survenue de la récidive

Chez des patientes en rémission complète après chirurgie et chimiothérapie pour un cancer de l'ovaire de stade avancé, une récidive est rencontrée dans 75 à 80 % des cas dans les 2 ans qui suivent la fin du traitement (NP3).

Sites de récidive

Les récidives des cancers de l'ovaire sont préférentiellement abdominales. Cependant la voie d'administration de la chimiothérapie ainsi que le type de thérapie ciblée changent les sites de récidive. Ils augmenteraient le taux de localisations extra-abdominales et ganglionnaires (NP4).

### 12.2.4 Les outils du suivi après un cancer de l'ovaire : modalités diagnostiques de la récidive et leur pertinence

- *Synthèse des données de la littérature*

**L'examen clinique**

L'étude de Menczer et coll. [MENCZER2006], a comparé la performance de l'examen clinique, par rapport à l'existence de symptômes et au CA125 sur 43 récidives de 69 cancers de l'ovaire sélectionnés rétrospectivement. L'examen clinique seul retrouvait 2 récidives sur les 43. L'examen clinique était pathologique dans 15 situations sur 43. Par extrapolation, la sensibilité et la spécificité de l'examen clinique ont été estimées à 34,9 %, et 96,2 % (il existait un faux positif dans cette étude) (NP4).

L'étude rétrospective de Fehm et coll. [FEHM2005] portait sur 58 cancers épithéliaux de l'ovaire récidivant à plus d'un an après la fin des traitements. L'examen clinique était pathologique dans 78 % des récidives, contre 83 % pour le CA125. L'interrogatoire retrouvait des symptômes dans 60 % des cas. Dans cette étude, le CA125 était plus sensible que le scanner et que l'examen clinique (NP4).

L'étude d'Amstrong et coll. [AMSTRONG2013] a évalué rétrospectivement la façon dont avaient été diagnostiquées 105 récidives de 410 tumeurs épithéliales de l'ovaire traitées entre 2002-2009. L'examen clinique était anormal chez 29 patientes, soit 27 % des cas (NP4).

Dans l'étude de Rettenmaier et coll. [RETTENMAIER2010] étudiant le coût-bénéfice de la surveillance, décrite plus bas, sur les 287 cancers de l'ovaire repris rétrospectivement, 151 récidives ont été observées, dont 10 par l'examen clinique (6,6 % des cas) (NP4).

**Suivi personnalisé**

L'étude de Lanceley et coll. [LANCELEY2017] consistait en une évaluation prospective de la qualité de vie de 112 femmes traitées pour un cancer de l'ovaire. Les auteurs avaient randomisé 55 patientes à un suivi classique et 57 patientes à un suivi individualisé coordonné par des infirmières cliniques spécialisées (ICS). Ces ICS recevaient les patientes immédiatement après les traitements, éduquaient les patientes sur les symptômes et organisaient des entretiens téléphoniques ou en face-à-face, à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois et prescrivaient les examens complémentaires pour un rendez-vous médical si nécessaire. Une évaluation par des questionnaires de qualité de vie, de satisfaction et de dépression a été effectuée. Initialement, à la fin des traitements, les scores (QLQ-C30, QLQ-Ov28, PSQIII et HADS) n'étaient pas statistiquement différents entre les 2 groupes. Il existait un inconfort plus marqué dans le groupe conventionnel, avec une perte de -5,76 points par an, significatif ($p = 0,013$) pour le score QLQ-C30. Cette tendance était non significative pour QLQ-Ov28. L'étude de coût retrouvait que le suivi individualisé était significativement moins coûteux de 700 livres en analyse non ajustée ($p < 0,01$) et non significatif en analyse ajustée ($p = 0,07$) (NP2).

**Dosage sérique des marqueurs tumoraux**

***Pertinence du CA125 pour dépister une récidive***

Dans l'étude de Menczer et coll. [MENCZER2006], décrite ci-dessus, 69 cancers de l'ovaire étaient sélectionnés rétrospectivement avec CA125 élevé initialement. Sur les 43 récidives, l'existence de symptômes et l'augmentation du CA125 supérieur à la normale (> 35 UI/mL) avait pu permettre le diagnostic dans 95,3 % des cas (41 cas) (NP4).

Dans l'étude Fehm et coll. [FEHM2005], sur les 58 cancers épithéliaux de l'ovaire récidivant à plus d'un an après la fin des traitements, le CA125 était pathologique dans 83 % des cas. Dans cette étude, le CA125 était plus sensible que le scanner et que l'examen clinique. Les 9 situations de récidives avec CA125 normal étaient des récidives pelviennes. L'élévation du CA125 précédait de 5 mois le diagnostic de récidive clinique et radiologique (NP4).

La méta-analyse de Gu et coll. [GU2009], avec une valeur seuil de 35 UI/mL pour le CA125, retrouvait une sensibilité du CA125 de 69 % (IC 95 % = 65-72), une spécificité de 93 % (IC 95 % = 89-95) et une aire sous la courbe ROC de 0,9219 (NP2).

L'étude de Yang et coll. [YANG2016] étudiait 152 patientes traitées entre 2005 et 2014 pour un cancer épithélial de l'ovaire avec un suivi médian de 82 mois. Les auteurs ont observé 46 récidives (confirmées en anatomopathologie) et 106 rémissions. L'aire sous la courbe ROC du CA125 > 35 UI/mL en test diagnostic de récidive était de 0,879, avec une sensibilité à 67,39 % et une spécificité à 86,79 %. La valeur prédictive positive était évaluée à 0,69 et la valeur prédictive négative à 0,86 (NP3).

L'étude de Dao et coll. [DAO2013] a étudié rétrospectivement les récidives de 108 cancers de l'ovaire en fonction de l'utilisation du bevacizumab. Lorsque le bevacizumab était utilisé plus de 12 mois, les récidives avaient tendance à être moins symptomatiques et le CA125 moins informatif par rapport à une utilisation moins de 12 mois. La sensibilité du CA125 pour détecter une récidive était modifiée par l'usage et la durée d'utilisation du bevacizumab. La sensibilité du CA125 était alors de 53 % dans cette étude (NP4).

***Évolution du CA125 comme marqueur précoce de la récidive***

Dans l'essai de Rustin et coll. [RUSTIN2010] décrit plus bas (chapitre sur la prise en charge médicale de la récidive), la randomisation en aveugle du traitement avait été réalisée en fonction de l'élévation du CA125 ou de l'apparition de signes cliniques sur 525 patientes : l'élévation du CA125 à 2 fois la limite normale, c'est-à-dire > 70 UI/mL, précédait de 4,8 mois l'apparition de signes cliniques (NP1).

Liu et coll. [LIU2007] ont essayé de définir un signal précoce de progression de la maladie à partir de l'évolution du CA125, en analysant rétrospectivement 288 patientes traitées pour un cancer épithélial de l'ovaire sous taxol en entretien après traitement initial. L'élévation du CA125 avait été définie comme un marqueur précoce de la récidive selon les seuils suivants :

- > 20 UI/mL en valeur absolue si nadir < 10 UI/mL ;
- > 2 fois le nadir si celui-ci était > 10 UI/mL.

Deux cent quatre récidives par progression radiologique (critères RECIST) et par progression biologique (CA125 ≥ 2 fois la limite supérieure, c'est-à-dire 2 fois 35 UI/mL soit 70 UI/mL) ont été observées. La valeur prédictive positive de ces marqueurs précoces de progression était de 93 % (IC 95 % = 88-97) (NP4).

Prat et coll. [PRAT2009] ont étudié rétrospectivement 96 patientes traitées d'un cancer de l'ovaire, avec CA125 initial pathologique. Sur les 60 récidives observées, en analyse multivariée, une augmentation de 5 UI/mL du CA125 en valeur absolue par rapport au nadir était significativement associée à une récidive (OR = 402,98 ; IC 95 % = 39-4 112 ; p < 0,0001). En appliquant à leurs patientes les critères de signal précoce de progression de Liu et coll. [LIU2007], Prat et coll. ont mis en évidence une sensibilité de 90 % et une spécificité de 94,4 %, avec un taux de faux négatifs de 10 % et de faux positifs de 5,6 % (VPP 96,4 % et VPN 85 %) (NP4).

L'étude rétrospective de Lévy et coll. [LEVY2012] a porté sur 82 patientes traitées pour un cancer épithélial de l'ovaire, après exclusion des patientes avec CA125 normal au diagnostic initial. Sur un suivi de 61,7 mois, 58 récidives ont été observées (70,7 %). En comparant l'élévation précoce du CA125 chez les patientes récidivant (n = 58) *versus* celles en rémission (n = 24), la proportion de patientes ayant eu une élévation du CA125≥ 5 UI/mL n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes. En revanche, la proportion de patientes ayant présenté une élévation du CA125 ≥ 20 UI/mL ou ayant rempli les critères décrits par Liu et coll. était significativement plus élevée dans le groupe avec récidive par rapport au groupe sans récidive (p < 0,001). Enfin, 5 patientes du groupe sans récidive ont présenté un CA125 ≥ 20 UI/mL, impliquant 20,8 % de faux positifs avec ce critère ; de même 2 patientes du groupe sans récidive ont rempli les critères de Liu et coll., impliquant 8,3 % de faux positifs avec ce critère (NP4).

***Pertinence de l'HE4 pour dépister une récidive***

Capriglione et coll. [CAPRIGLIONE2017] ont réalisé une revue de la littérature évaluant la pertinence du dosage sérique du marqueur HE4 pour la détection des récidives dans le cancer épithélial de l'ovaire. Sept études, prospectives pour la plupart, ont été incluses, pour un total de 183 patientes (NP2). Les principaux résultats de ces études sont repris dans le Tableau 43. Les auteurs de cette revue ont considéré que le niveau de preuve et les limites des données rapportées ne permettaient pas de conclure.

**Tableau 43 : Synthèse des principales études évaluant la pertinence diagnostique du HE4 sérique pour identifier une récidive, d'après [CAPRIGLIONE2017]**

| Premier auteur, année | Études | Nombre de patientes | Synthèses |
|---|---|---|---|
| Havrilesky, 2008 | Prospective | n = 30 (récidive n = 27) | Au moins un des biomarqueurs évalués (HE4 glycodelin, MMP7) était élevé 6 à 69 semaines plus tôt que le CA125 et avant la symptomatologie clinique chez 14/27 patientes (51,8 %) |
| Anastasi, 2010 | Prospective | n = 8 (récidive n = 5) | HE4 était élevé 5 à 8 mois plus tôt que le CA125 |
| Schummer, 2012 | Prospective | n = 23 (récidive n = 20) | HE4 était élevé plus tôt que le CA125 et était élevé chez les patientes pour qui le CA125 n'était pas contributif |
| Granato, 2012 | Prospective | n = 20 | L'association CA-72.4 avec le HE4 et le CA125 apportait la meilleure contribution dans le cadre du suivi |
| Plotti, 2012 | Prospective | n = 34 | L'association CA125 et HE4 (seuil 70 pmol/L) avait une meilleure valeur diagnostique pour la récidive que le CA125 seul : sensibilité 76 % *vs* 35 %, spécificité 100 % *vs* 59 % |
| Manganaro, 2013 | Rétrospective | n = 21 (récidive n = 9) | Une élévation du HE4 a été observée chez 22 % des patientes qui récidivaient à 1 à 3 mois de la chirurgie, 78 % de celles qui récidivaient à 4 à 6 mois de la chirurgie et 89 % de celles qui récidivaient à 7 à 10 mois de la chirurgie. L'élévation du CA125 survenait plus tard et uniquement chez 44 % des patientes |
| Innao, 2016 | Prospective | n = 47 (récidive n = 23) | HE4 jouerait un rôle dans la prédiction du cancer épithélial récurrent des ovaires, et HE4 serait potentiellement meilleur que le CA125 |

Cao et coll. [CAO2018], en 2018 ont réalisé une méta-analyse portant sur la valeur pronostique du marqueur HE4 pour une tumeur épithéliale de l'ovaire. L'analyse de 5 études rapportait un risque augmenté de récidive en cas de traitement pour une tumeur épithéliale de l'ovaire en cas d'élévation du niveau de HE4 sérique (SMD = 2,62 ; IC 95 % = 1,55-3,70 ; p < 0,001) (NP3).

**Imagerie**

***L'échographie abdomino-pelvienne***

Dans la revue de Gadducci et coll. [GADUCCI2009], sur la base des 3 articles recensés, la sensibilité de l'échographie isolée pour identifier une récidive allait de 50 % à 85 % et la spécificité de 100 % à 60 % (NP3) (Tableau 44).

**Tableau 44 : Synthèse des principales études évaluant la pertinence diagnostique de l'échographie abdomino-pelvienne pour identifier une récidive, d'après [GADUCCI2009]**

| Auteur, année | Nombre de patientes | Type d'étude | Sensibilité | Spécificité | VPP | VPN | Exactitude diagnostic |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kainz, 1994 | 24 | Prospective | 50 % | 100 % | 100 % | 80 % | 83 % |
| Grabiec, 2006 | 27 | Prospective | 45 % | 60 % | | | 48 % |
| Zeng, 2006 | 62 | Prospective | 85 % | 89 % | | | 87 % |

Dans l'étude rétrospective de Fehm et coll [FEHM2005] portant sur 58 récidives de cancer de l'ovaire, la sensibilité de l'examen clinique était meilleure (89 %) que celle de l'échographie par voie vaginale (80 %) (NP4).

***La tomodensitométrie (TDM)***

Dans la revue de la littérature de Gadducci et coll. [GADDUCCI2009], sur la base des 5 articles recensés, la sensibilité de la TDM en systématique pour dépister une récidive de cancer de l'ovaire variait de 40 % à 93 %, avec une spécificité allant de 50 % à 98 % (NP3).

Dans la méta-analyse de Gu et coll. [GU2009], à partir de 10 articles, la sensibilité de la TDM était de 79 % (IC 95 % = 74-84) et la spécificité de 84 % (IC 95 % = 76-90) avec une aire sous la courbe ROC évaluée à 0,8845 (NP2).

Quant à la réalisation d'une exploration thoracique systématique, les récidives thoraciques étaient évaluées à 3 à 5 % dans la revue de Gadducci et coll. [GADDUCCI2009] (NP3).

Sur ce point, l'étude de Shinagare et coll. [SHINAGARE2015], étudiait la topographie des récidives chez 175 patientes atteintes : les atteintes thoraciques étaient toujours précédées d'une récidive abdominale (NP3).

***L'IRM abdomino-pelvienne***

Dans la revue de Gadducci et coll. [GADUCCI2009], sur la base des 7 articles recensés, la sensibilité de l'IRM pour identifier une récidive allait de 62 % à 91 %, avec une spécificité variant de 40 % à 100 % (NP3). Cet article citait notamment l'étude de Ricke et coll. [RICKE2003] évaluant la performance de l'IRM sur 57 patientes opérées d'une récidive d'un cancer de l'ovaire retrouvant une bonne sensibilité de l'IRM pour les récidives pelviennes notamment (73-83 %). Les sensibilités étaient en revanche mauvaises pour les atteintes vésicales et urétérales (40 %), épiploïques (38 %) et ganglionnaires (28 %) lorsque l'IRM était réalisée pour évaluer la résécabilité et l'extension de la récidive (NP3).

Dans la méta-analyse de Gu et coll. [GU2009], l'analyse des 5 articles retenus concernant l'IRM a mis en évidence une sensibilité à dépister une récidive indépendamment du taux de CA125, ou des

autres imageries de 75 % (IC 95 % = 69-80), une spécificité de 78 % (IC 95 % = 70-85) et une aire sous la courbe ROC de 0,7955 (NP2).

***La tomographie par émission de positions (TEP)***

L'étude rétrospective de Garcia-Velloso et coll. [GARCIAVELLOSO2007] portait sur 55 patientes ayant bénéficié de 80 TEP devant une suspicion de récidive. Les auteurs ont mis en évidence une supériorité de la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle (par TDM abdominopelvienne, ou par IRM abdominopelvienne) dans la détection de la récidive. La TEP avait une sensibilité de 86,9 % versus 53,3 % pour l'imagerie conventionnelle (NP4).

Dans la revue de la littérature de Gadducci et coll. [GADDUCCI2009], la sensibilité de la TEP était supérieure à 80 % dans la plupart des séries, allant de 83 % à 100 % et toujours au-dessus de la TDM (NP3).

La méta-analyse de Havrilesky et coll. [HAVRILESKY2005] évaluait les performances de la TEP à dépister une récidive du cancer de l'ovaire. En cas de suspicion clinique de récidive, à partir de 6 études, la sensibilité et la spécificité de la TEP étaient de 90 % (IC 95 % = 82-95) et 86 % (IC 95 % = 67-96) respectivement. Elles étaient supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle (68 % ; IC 95 % = 49-83 et 58 % ; IC 95 % = 33-80), et également supérieures à celles du CA125 (81 % ; IC 95 % = 62-82 et 83 % ; IC 95 % = 58-96). En cas d'élévation du CA125, avec une imagerie conventionnelle négative et à partir de 3 études, la sensibilité de la TEP était alors de 96 % (IC 95 % = 88-99) et la spécificité de 80 % (IC 95 % = 44-97) (NP3).

La méta-analyse de Gu et coll. [GU2009] s'est basée sur 11 études (dont aucune en commun avec la précédente méta-analyse), pour déterminer les qualités de la TEP au diagnostic de la récidive d'un cancer de l'ovaire. Cette étude retrouvait une sensibilité de 91 % (IC 95 % = 88-94) et une spécificité de 88 % (IC 95 % = 81-93), avec une aire sous la courbe ROC de 0,9555 (NP3).

L'étude de Simcock et coll. [SIMCOCK2006], incluse dans la méta-analyse de Gu et coll., avait pour objectif de regarder les performances de la TEP lors d'une suspicion de récidive de cancer de l'ovaire sur 56 patientes incluses prospectivement. Une augmentation du CA125 > 35 UI/mL (33 cas sur 41, soit 80,5 %) correspondait à un résultat de TEP positif. En étudiant la corrélation entre la valeur du CA125 et l'extension de la maladie à la TEP, les auteurs retrouvaient un CA125 moyen à 20 (6-44) pour une TEP normale à équivoque, un CA125 moyen à 195 (36-328) pour une maladie localisée, et un CA125 à 321 (14-1 800) pour une maladie disséminée. La réalisation de la TEP alourdissait la distribution déjà connue de la maladie de l'imagerie conventionnelle dans 40 cas sur les 66 TEP réalisées (61 %) et entraînait un changement de prise en charge de la récidive dans 57 % des patientes (NP3).

**<u>La cytologie péritonéale</u>**

D'après une revue Cochrane [CLARKE2014], réalisée par voie vaginale, la cytologie péritonéale aurait une sensibilité de 60 % dans la détection des récidives dans la revue de la Cochrane (NP2). Vuento et coll. [VUENTO2007] ont montré dans une série rétrospective que la précision diagnostique de la cytologie péritonéale n'était pas améliorée avec repérage échographique (NP4).

**Le coût de la surveillance**

L'étude de Rettenmaier et coll. [RETTENMAIER2010], portait sur le coût des différents examens de surveillance chez 287 patientes traitées pour cancer de l'ovaire, dont 151 récidives entre 1991 et 2007. Le protocole de surveillance proposé était une consultation et le dosage du CA125 tous les 3 mois pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans. Des scanners thoraco-abdominopelviens étaient réalisés tous les 6 mois pendant les 2 premières années puis à la discrétion du clinicien. Le dosage du CA125 avait permis le diagnostic de plus de récidives, par rapport aux autres examens, avec un coût de 3 924 $ par récidive. En revanche les examens radiologiques confirmaient ou dépistaient les récidives dans 72,1 % des cas mais représentaient 62,7 % des coûts totaux de la surveillance, soit 13 454 $ par récidive (NP4).

**Organisation de la surveillance**

L'article de Palmer et coll. [PALMER2006] posait la question du moment de la réalisation du dosage du CA125 par questionnaire auprès de 100 patientes suivies pour un cancer de l'ovaire. Les patientes préféraient disposer des résultats lors du rendez-vous de suivi que d'être prélevées le jour de la consultation et recevoir le résultat 15 jours après (NP4).

- *Conclusions de la littérature*

L'examen clinique

La sensibilité de l'examen clinique varie entre 7 % et 78 % pour le diagnostic de récidive de cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif après traitement initial (NP4).

Suivi personnalisé

Un suivi personnalisé à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois de la fin des traitements à la recherche de symptôme d'une récidive sur la base d'entretiens téléphoniques par des professionnels de santé formés n'est pas délétère pour la qualité de la prise en charge pour la patiente après traitement d'un cancer de l'ovaire en comparaison à une surveillance clinique (NP2).

Dosage sérique des marqueurs tumoraux

*Pertinence du CA125 pour dépister une récidive*

Le dosage du CA125 > 35 UI/mL a une sensibilité et une spécificité élevées pour dépister une récidive de tumeur épithéliale de l'ovaire, de la trompe et du péritoine primitif allant de 67 % à 95 %, et de 87 % à 93 % respectivement, et une aire sous la courbe ROC de 0,86 à 0,92 (NP2).

*Évolution du CA125 comme marqueur précoce de la récidive*

Dans les cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs, une élévation du CA125 supérieure à 2 fois la limite supérieure normale précède de 4,8 mois les signes cliniques (NP1).

Dans les cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs, une élévation du CA125 est un marqueur précoce de la récidive selon les seuils suivants (NP4):

- > 20 UI/mL en valeur absolue si nadir < 10 UI/mL ;
- > 2 fois le nadir si celui-ci était > 10 UI/mL.

*Pertinence de l'HE4 pour dépister une récidive :*

L'élévation du dosage sérique du marqueur HE4 est plus sensible et plus précoce que le CA125 pour le dépistage de la récidive d'un cancer de l'ovaire, tubaire et péritonéal primitif (NP3).

Imagerie

*L'échographie abdomino-pelvienne*

Pour dépister une récidive de cancer de l'ovaire, tubaire ou péritonéal primitif, l'échographie abdomino-pelvienne seule présente une sensibilité variable de 50 % à 85 %, et une spécificité variable de 60 % à 100 % (NP3).

*La tomodensitométrie (TDM)*

La TDM a une sensibilité de 79 % et une spécificité de 84 % avec une aire sous la courbe ROC de 0,88 pour dépister les récidives des cancers de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif (NP2).

*L'IRM abdomino-pelvienne*

L'IRM pelvienne a une sensibilité de 75 %, une spécificité de 78 % et une aire sous la courbe ROC de 0,80 pour dépister les récidives des cancers de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif (NP2).

*La tomographie par émission de positions (TEP)*

En cas de suspicion clinique, la TEP a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 85 % avec une aire sous la courbe ROC de 0,96 pour détecter les récidives de cancer de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif (NP3).

En cas d'élévation du CA125 avec imagerie conventionnelle négative (TDM ou IRM), la sensibilité de la TEP est alors de 96 % à 100 % avec une spécificité de 80 % (NP3).

La cytologie péritonéale

La cytologie péritonéale, en plus d'être invasive, n'a pas une bonne sensibilité dans la détection d'une récidive d'un cancer de l'ovaire (NP4).

Le coût de la surveillance

Après le traitement d'un cancer ovarien, tubaire ou péritonéal primitif, la stratégie de surveillance par scanner thoraco-abdominopelvien en systématique les 2 premières années est moins performante et trois fois plus coûteuse par récidive diagnostiquée que le dosage du CA125 seul (NP4).

Organisation de la surveillance

Après le traitement d'un cancer ovarien, tubaire ou péritonéal primitif, la satisfaction des patientes est meilleure quand elles disposent des résultats du CA125 pour la consultation de surveillance (NP4).

❖ *Recommandations*

Une évaluation des symptômes est recommandée à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois puis une fois par an après traitement d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (Grade B).

Si une surveillance paraclinique est indiquée, le dosage sérique du HE4 peut être proposé (Grade C). Le dosage du HE4 n'est pas remboursé par la sécurité sociale. En l'absence de surveillance possible par HE4, le dosage sérique du CA125 peut également être proposé (Grade B).

En cas d'élévation sérique du HE4 ou du CA125 après traitement d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif, un examen d'imagerie est recommandé (Grade B).

En l'absence d'ascite, la cytologie péritonéale systématique n'est pas recommandée après traitement d'un cancer ovarien, tubaire ou péritonéal primitif (Grade C).

La surveillance systématique par scanner thoraco-abdomino-pelvien systématique n'est pas recommandée après traitement d'un cancer ovarien, tubaire ou péritonéal primitif (Grade C).

### 12.2.5 Prise en charge de la récidive : Indications et rationnels du suivi des patientes après prise en charge du cancer de l'ovaire

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La problématique ne réside pas tant dans le choix des examens pour faire le diagnostic de la récidive mais plutôt dans la finalité de pouvoir faire ce diagnostic. En effet, la surveillance après traitement initial du cancer de l'ovaire n'a de sens que dans la perspective d'une prise en charge bien définie.

Devant une première récidive du cancer de l'ovaire on distingue deux modalités possibles : la reprise d'une chimiothérapie ou une deuxième chirurgie de cytoréduction complète.

**Prise en charge médicale**

L'intérêt du dépistage systématique de la récidive et son traitement précoce ont été remis en cause par Rustin et coll. [RUSTIN2010].

Cette étude, publiée dans le *Lancet* était prospective et randomisée, en double aveugle multicentrique sur 1 442 patientes ; 525 patientes présentaient une élévation du CA125 (supérieure à 2 fois la limite supérieure, soit > 70 UI/mL). Parmi elles, 265 patientes étaient randomisées en double aveugle à une mise en traitement immédiate, 264 avec une mise en traitement retardée lors de l'apparition des symptômes. Les femmes assignées au traitement immédiat par chimiothérapie étaient traitées 4,8 mois plus tôt (IC 95 % = 3,6-5,3 mois) en moyenne. La médiane de suivi après randomisation était de 49 mois. La survie médiane après randomisation était de 25,7 mois (IC 95 % = 23-27,9) pour les femmes avec traitement immédiat, contre 27,1 mois (IC 95 % = 22,8-30,9) pour celles avec traitement retardé. Cet essai n'avait pas retrouvé de différence en survie globale entre les 2 groupes traités (HR = 0,98 ; IC 95 % = 0,80-1,20 en analyse univariée). Après ajustement sur les facteurs de stratification (âge, stade FIGO, chimiothérapie, et temps entre la chimiothérapie et la progression) et sur les facteurs pronostics (histologie, statut OMS, temps entre le doublement du CA125 et la randomisation), la différence de survie globale n'était toujours pas significative (HR = 1,01 ; IC 95 % = 0,82-1,25). L'autre aspect évalué était le score de qualité de vie

(utilisant le questionnaire EORTC QLQ-C30). Le temps entre la randomisation et la première détérioration de la qualité de vie ou le décès était plus court dans le groupe assigné au traitement immédiat (médiane = 3,2 mois ; IC 95 % = 2,4-4,3) par rapport au groupe retardé (médiane = 5,8 mois ; IC 95 % = 4,4-8,5) avec un HR de 0,71 (IC 95 % = 0,58-0,88 ; p = 0.002) (NP1).

**La place de la chirurgie (de réduction tumorale maximale, suivie d'une chimiothérapie) pour le traitement des récidives des cancers de l'ovaire a évolué récemment.**

L'étude de Paik et coll. [PAIK2016] a évalué la différence de pronostic des patientes opérées d'une chirurgie de cytoréduction de la récidive en fonction du mode de diagnostic de la récidive : biologique, ascension du CA125 > 35 UI/mL ou radiologique (anomalie au scanner de surveillance). En cas d'anomalie biologique et radiologique, la récidive a été considérée comme biologique. Les auteurs ont repris 99 dossiers de cancers épithéliaux de l'ovaire traités entre janvier 2002 et décembre 2013, avec deuxième chirurgie de cytoréduction à la récidive. Il existait un biais majeur : 72,4 % des patientes avaient eu une chirurgie complète sans maladie résiduelle lorsque la récidive était radiologique contre 22,0 % de celles avec récidive biologique (p < 0,001). La survie globale après deuxième chirurgie des récidives à l'imagerie était de 39 mois versus 32 mois après récidive biologique (p = 0,023), et la survie sans progression après la chirurgie était de 21 mois pour les récidives à l'imagerie contre 12 mois pour celles biologiques (p < 0,001) (NP4).

Une méta-analyse Cochrane [ALRAWAHI2013] sur la prise en charge chirurgicale de la récidive des cancers de l'ovaire a montré (NP3) :

- la pauvreté des données disponibles avec seulement deux études prospectives et aucun essai contrôlé ;
- un bénéfice sur la **survie globale**, pour les patientes qui bénéficiaient d'une résection macroscopique complète (CC0) ;
- les limites des recommandations puisqu'il n'était pas possible de savoir si le résultat obtenu était dû à la sélection des patientes, l'effort chirurgical ou la biologie tumorale ;
- que le résultat devait être comparé aux conséquences et risques de l'intervention.

Depuis, le groupe allemand AGO a publié, à partir de données rétrospectives, un score permettant de sélectionner les patientes qui avaient les chances les plus élevées d'obtenir une résection complète macroscopique (> 75 % CC0). Le score AGO est ainsi défini :

- chirurgie initiale complète (CC0) ;
- bon état général (ECOG 0) ;
- récidive limitée (ascite < 500 cc).

Ce score a ensuite été validé par une étude prospective multicentrique, DESKTOP II [HARTER2011], incluant 516 patientes présentant une récidive platine sensible. Le score permettait d'éliminer environ 50 % des patientes avec une récidive platine sensible. Cette étude a démontré la capacité du score à sélectionner les patientes avec une récidive platine sensible avec un taux de résection complète de 76 % (NP1).

Un essai contrôlé prospectif multicentrique, DESKTOP III, a comparé la chirurgie dans des équipes entraînées, associée à de la chimiothérapie à base de platine vs la chimiothérapie chez 407 patientes sélectionnées par le score AGO.

Les premiers résultats, récemment présentés au congrès de l'ASCO 2018, montraient que :

- seule la chirurgie allongeait significativement la survie sans progression (19,6 mois vs 14 mois ; HR = 0,66 ; IC 95 % = 0,52-0,83) ;
- seule la résection complète avait un impact sur la survie sans progression avec alors 21,2 mois de SSR ;
- les patientes avec un résidu avaient la même survie que les patientes non opérées (13,9 *vs* 14 mois) ;
- le TFST (délai avant une 3$^{e}$ ligne) était également significativement allongé (21 mois *vs* 13,9 mois ; HR = 0,61 ; IC 95 % = 0,48-0,77) ;
- la morbidité des interventions était acceptable (3 % de ré-interventions, pas de mortalité à 30 et 60 jours), malgré un taux élevé de résection digestive (33 %).

Le résultat attendu pour l'objectif principal de l'étude (survie globale) n'est pas encore connu aujourd'hui par manque de recul [DUBOIS2017] (NP1).

Le GOG a mené une étude comparable (avec en plus une randomisation pour l'utilisation du bevacizumab), dont les résultats sont attendus.

❖ *Conclusions de la littérature*

Prise en charge médicale

En cas de récidive d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif, le traitement des patientes asymptomatiques sur la seule ascension du CA125 n'augmente pas la survie globale, et diminue la qualité de vie (NP1).

Prise en charge chirurgicale

En cas de récidive d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif accessible à un traitement chirurgical complet (i.e. résidu tumoral nul), la précocité du diagnostic de récidive permet une amélioration de la survie (NP3).

En cas de récidive platine sensible, la prise en charge chirurgicale de la récidive est bénéfique sur la survie sans progression et la survie globale, si et seulement si, la résection chirurgicale est macroscopiquement complète (CC0) (NP3).

Le score AGO (basé sur une chirurgie initiale complète (CC0), un bon état général (ECOG 0) et une récidive limitée (ascite < 500 cc)) permet de sélectionner les patientes avec des récidives platine sensibles potentiellement accessibles à une deuxième chirurgie de cytoréduction complète (NP1).

- *Recommandations*

Pour le suivi d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif, il est recommandé de surveiller les patientes avec chirurgie initiale complète (résidu tumoral macroscopique nul, CC0) et avec un bon état général (ECOG 0) par un dosage sérique (HE4 ou CA125) à partir de 6 mois après la fin de la chimiothérapie puis tous les 6 mois, si les marqueurs sériques étaient initialement élevés (Grade C).

## 12.3 Question 39 : Quelles sont les possibilités de traitement hormonal substitutif de la ménopause après une tumeur épithéliale de l'ovaire, en fonction des différentes histologies ?

### 12.3.1 Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Quelques articles complémentaires, issus de précédentes recherches bibliographiques sur le sujet de l'auteur, ont également été inclus (notamment pour l'hormonosensibilité des tumeurs avec les mots-clés « hormone receptor – hormonal therapy et type tumoral » et pour les risques liés à une ménopause précoce avec les mots-clés « premature ovarian insufficiency – morbidity / mortality »).

❖ *Critères de sélection des études*

Population : femme adulte

Pathologie concernée : cancer épithélial de l'ovaire traité

Interventions : traitement hormonal substitutif (THS) après cancer, et à défaut THS avant cancer

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : hormonosensibilité des tumeurs, risques liés à une ménopause précoce chirurgicale, survie sans récidive et survie globale liées à l'utilisation de THS après tumeur épithéliale de l'ovaire

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 40 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 12 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologie non retenue : études ne concernant pas le cancer de l'ovaire ;
- intervention : études ne concernant pas les facteurs hormonaux.

Vingt-quatre références ont par la suite été exclues sur la base de la lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 4 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 11 références complémentaires ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 15 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 12.3.2 Synthèse des données de la littérature

- *Risques liés à une ménopause précoce chirurgicale*

Une analyse systématique de la littérature a été réalisée dans le cadre des recommandations professionnelles INCa 2017 « Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 : Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction de risque » [INCA2017] concernant d'une part les risques liés à une ménopause précoce chirurgicale, et d'autre part l'impact du traitement hormonal de la ménopause en cas de ménopause précoce chirurgicale. Voici ci-dessous les conclusions de l'analyse de la littérature de ces recommandations reprises textuellement (reprises dans les paragraphes « Risques liés à une ménopause précoce chirurgicale » et « Impact du traitement hormonal de la ménopause en cas de ménopause précoce chirurgicale »).

**Risque osseux**

L'analyse de la littérature avait retrouvé 3 études prospectives, 1 étude cas-témoin et 1 étude rétrospective [INCa2017].

La survenue d'une ménopause chirurgicale est associée à une augmentation du risque d'ostéopénie et d'ostéoporose. En revanche, aucun surrisque de fractures osseuses n'a été mis en évidence, même chez les femmes les plus jeunes, mais avec un recul de 5 ans et une étude avec un effectif limité (NP2).

**Risque cardiovasculaire**

L'analyse de la littérature a retrouvé 3 études de cohorte prospectives, 1 étude rétrospective, et une revue générale reprenant les données d'une méta-analyse et d'une étude de cohorte prospective [INCa2017].

En population générale, la survenue d'une ménopause chirurgicale est associée à une augmentation des événements cardiovasculaires et de la mortalité cardiovasculaire, en particulier lorsqu'elle survient avant l'âge de 45 ans. Le risque cardiovasculaire n'a pas été évalué chez les femmes très jeunes (NP2).

**Fonctions cognitives**

L'analyse de la littérature a retrouvé une étude de cohorte prospective, et une étude rétrospective [INCa2017].

L'impact de la ménopause chirurgicale sur les fonctions cognitives est significatif uniquement en cas d'annexectomie avant 40-45 ans (NP2).

**Qualité de vie et syndrome climatérique**

L'analyse de la littérature a retrouvé une étude prospective, une étude rétrospective, une étude cas-témoin et deux études transversales [INCa2017].

La qualité de vie après annexectomie bilatérale semble globalement conservée. Une altération de la fonction sexuelle, qui persiste à distance de l'annexectomie (environ 5 ans après), est constatée y compris chez les femmes ménopausées au moment de l'intervention.

Les troubles vasomoteurs, parfois invalidants, sont fréquents chez les femmes non ménopausées au moment de l'annexectomie. Chez les femmes ménopausées au moment de l'annexectomie, il n'y a pas d'aggravation de ces symptômes (NP2).

- *Impact du traitement hormonal de la ménopause en cas de ménopause précoce chirurgicale*

L'analyse de la littérature a retrouvé trois études de cohortes prospectives, une étude rétrospective, et un essai randomisé contrôlé, ouvert [INCa2017].

Le THM semble réduire le surrisque cardiovasculaire observé chez les femmes de moins de 45 ans ménopausées chirurgicalement (NP3).

Le THM réduit le risque de déminéralisation osseuse liée à la ménopause après annexectomie (NP3).

Le THM améliore les symptômes ménopausiques tels que les troubles vasomoteurs. Son effet est inconstant sur les troubles sexuels qui sont d'origine multifactorielle (NP3).

- *Hormonosensibilité des différents types de tumeurs épithéliales*

**Séreux de haut grade**

La présence de récepteurs hormonaux sur les adénocarcinomes de haut grade a été évaluée dans une grande étude de cohorte ayant réuni 2 933 pièces anatomopathologiques d'adénocarcinomes de l'ovaire provenant de 12 grandes cohortes [SIEH2013], et cela a été corrélé à la survie spécifique. Cette étude a ainsi inclus 1 742 adénocarcinomes séreux de haut grade. Parmi ceux-ci, 16 % n'exprimaient aucun récepteur (ER- et PR-), 28 % exprimaient à la fois ER et PR, et 53 % étaient ER+ et PR-, et 3 % étaient ER- et PR+. De façon globale dans l'étude (tous types histologiques confondus), il existait un lien statistiquement significatif entre la présence de récepteurs hormonaux (ER+ et/ou PR+) et la survie spécifique (tumeurs RH+ comparées aux tumeurs RH- : HR = 0,33 ; IC 95 % = 0,21-0,51 ; p < 0,0001). Dans le sous-groupe des adénocarcinomes séreux de haut grade, il n'existait pas de lien retrouvé entre la survie spécifique et l'expression des ER. En revanche, une forte expression de PR (≥ 50 % des cellules marquées) était associée à une meilleure survie spécifique (forte expression de PR : HR = 0,71 ; IC 95 % = 0,55–0,91, p = 0,0080) (NP2).

**Adénocarcinome mucineux**

Les adénocarcinomes mucineux sont des tumeurs considérées comme non hormonosensibles. Une revue évaluant les marqueurs immunohistochimiques pour différencier les adénocarcinomes mucineux primitifs ou secondaires de l'ovaire a retrouvé dans l'ensemble de la littérature sur le sujet une négativité des récepteurs à l'estradiol (ER) et à la progestérone (PR) dans l'ensemble de ces 11 tumeurs [VANG2006] (NP4). Les scores en immunohistochimie étaient à 0 (soit moins de 5 % de cellules exprimant les récepteurs), à la fois pour ER et pour PR, qu'il s'agisse d'adénocarcinomes mucineux (n = 11) ou de tumeurs borderline mucineuses (n = 30) [VANG2006] (NP4). Dans une étude plus large ayant inclus 2 017 adénocarcinomes mucineux [SIEH2013], l'analyse immunohistochimique retrouvait 77 % de tumeurs n'exprimant ni ER ni PR. En revanche, 13 % des tumeurs exprimaient ER et PR, 3 % étaient PR+ et ER- et 8 % étaient ER+ et PR- (NP2). Il n'existait pas de corrélation significative dans cette étude entre la présence des récepteurs hormonaux et la survie spécifique [SIEH2013] (NP2).

**Séreux de bas grade/endométrioïdes de bas grade**

Les adénocarcinomes séreux de bas grade et les endométrioïdes (plutôt de bas grade) sont en revanche de tumeurs exprimant des récepteurs à l'estradiol et à la progestérone, et hormonosensibles, répondant aux hormonothérapies anti-estrogéniques.

***Expression des récepteurs hormonaux***

L'étude de Sieh et coll. a inclus 110 adénocarcinomes séreux de bas grade [SIEH2013]. Seuls 9 % d'entre eux n'exprimaient ni ER ni PR, 55 % exprimaient à la fois ER et PR, et 36 % exprimaient ER ou PR. La présence de récepteurs hormonaux a été corrélée à la survie spécifique. Il n'a pas été retrouvé de corrélation significative entre l'expression de ER et la survie. En revanche, l'expression de PR était associée de façon significative à une meilleure survie (HR = 0,39 ; IC 95 % = 0,18-0,86 ; p = 0,019) (NP2).

Le même type de profil est retrouvé pour les endométrioïdes de bas grade. Dans l'étude de Sieh et coll. [SIEH2013], parmi les 484 adénocarcinomes endométrioïdes de bas grade inclus, la répartition était la suivante : 18 % pour ER- et PR-, 63 % pour ER+ et PR+, et 18 % pour ER+ ou PR+. Il existait une corrélation significative entre la présence des récepteurs et la survie spécifique (faible expression de PR : HR = 0,61 ; IC 95 % = 0,37-0,99 ; p = 0,047 ; forte expression de PR : HR = 0,38 ; IC 95 % = 0,22-0,65 ; p = 0,0005 ; faible expression de ER : HR = 0,40 ; IC 95 % = 0,22-0,75 ; p = 0,0041 ; forte expression de ER : HR = 0,41 ; IC 95 % = 0,26-0,63 ; p = 0,0001) (NP2).

L'étude d'Escobar et coll. [ESCOBAR2013] a évalué la présence de ER et PR avec 3 méthodes distinctes d'immunohistochimie. Au total, 39 adénocarcinomes séreux de bas grade ont été évalués. ER était exprimé dans 96 % des cas, avec une expression considérée comme fortement positive (Score Allred > 6) dans 36 à 81 % des cas selon la méthode utilisée. PR était exprimé dans 44 à 68 % des cas, avec une expression considérée comme fortement positive dans 24 à 37 % des cas (**NP2**).

***Réponse à l'hormonothérapie***

L'hormonosensibilité des tumeurs séreuses de bas grade a été confirmée par les études retrouvant une réponse de tumeurs séreuses de bas grade à des hormonothérapies (notamment inhibiteur de l'aromatase, tamoxifène). L'étude de cohorte rétrospective de Gershenson et coll. [GERSHENSON2017] a comparé 133 femmes ayant été traitées pour des adénocarcinomes séreux de bas grade de stade II à IV avec chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie à base de sels de platine, suivies pendant au moins 2 ans avec une surveillance simple, avec 70 femmes traitées de la même façon, mais en y ajoutant après la prise en charge initiale une hormonothérapie (tamoxifène, anti-aromatase, agoniste de la GnRH, macroprogestatif). La survie sans récidive était améliorée de façon significative dans le groupe traité par hormonothérapie (médiane de survie sans récidive 26,4 mois *versus* 64,9 mois (p < 0,001)) (NP3).

- *THM après tumeur épithéliale de l'ovaire*

**Tumeur épithéliale sans précision du sous-type histologique**

Plusieurs études de cohorte ainsi que quelques essais randomisés ont évalué l'impact de la prise d'un THS/THM après cancer épithélial de l'ovaire. La méta-analyse de Li et coll. [LI2015] a inclus 4 études de cohorte et 2 essais randomisés sur ce sujet (avec 419 femmes ayant utilisé un THS/THM après

cancer épithélial de l'ovaire et 1 029 femmes ne l'ayant pas utilisé). De façon globale, une amélioration significative de la survie globale a été retrouvée chez les femmes prenant un THS/THM avec un HR = 0,69 (IC 95 % = 0,61-0,79). Il n'était pas retrouvé d'impact significatif sur la survie sans récidive (disponible dans 3 études) : HR = 0,83 (IC 95 % = 0,64-1,07). Lorsque seuls les essais randomisés étaient pris en compte, l'impact sur la survie globale n'était plus significatif : HR = 1,03 (IC 95 % = 0,58-1,83) (NP2). L'impact selon les sous-types histologiques n'était pas évalué dans cette méta-analyse.

Parmi les études incluses dans la méta-analyse de Li et coll., l'étude cas-témoin de Wen et coll. [WEN2013] a inclus 77 femmes traitées par THM après cancer épithélial de l'ovaire, comparées à 77 femmes témoins. Les types histologiques inclus étaient : séreux (n = 55), mucineux (n = 15), endométrioïdes (n = 47), cellules claires (n = 32), autres (n = 5). Le THM utilisé était dans 58 % des cas un traitement combiné associant estrogènes et tibolone, ou tibolone seule, et dans 42 % des cas des estrogènes seuls. La durée moyenne du THM était de 12 mois avec 34 des femmes l'ayant utilisé pendant plus de 2 ans. Au total, la survie globale à 5 ans et la survie sans récidive à 5 ans n'étaient pas différentes entre les utilisatrices de THM et les témoins (NP3). L'impact selon le sous-type histologique n'était pas évalué.

Une étude randomisée contre placebo plus récente et non incluse dans la méta-analyse de Li et coll. a évalué l'impact sur la survie sans récidive et sur la survie globale de la prise d'un THM après adénocarcinome de l'ovaire [EELES2015]. Cent cinquante femmes ont été incluses, dont 75 ont été randomisées dans le groupe THM (estroprogestatif pour 19 d'entre elles, par estrogènes seuls pour les autres), avec une durée médiane de prise de 1,14 an. Les types histologiques étaient : 40 % séreux, 15 % mucineux, 10 % cellules claires, 10 % endométrioïdes. Cette étude a retrouvé une amélioration significative de la survie globale chez les patientes prenant un THM (HR = 0,63 ; IC 95 % = 0,44-0,90), et de la survie sans récidive (HR = 0,67 ; IC 95 % = 0,47-0,97) (NP2). Cependant, il n'a pas été évalué l'impact du THS/THM selon le type histologique.

**Selon le sous-type histologique**

L'étude de cohorte avec les effectifs les plus importants, incluse dans la méta-analyse de Li et coll., (150 utilisatrices de THM, 499 non-utilisatrices) a évalué l'impact du THM après adénocarcinome ovarien, selon le sous-type histologique [MACARENHAS2006]. De façon globale, l'utilisation d'un THM était associée avec une meilleure survie globale : HR = 0,57 (IC 95 % = 0,42-0,78). La survie globale était améliorée pour les adénocarcinomes séreux (HR = 0,65 ; IC 95 % = 0,44-0,96), les types « autres » (cellules claires, indifférenciés et mixtes ; HR = 0,23 ; IC 95 % = 0,06-0,91), tandis qu'il n'existait pas de différence significative pour les types mucineux ou endométrioïdes (NP2). L'analyse de l'impact selon le grade (bas grade ou haut grade) n'a pas été réalisée dans cette étude.

Une seule étude a évalué l'utilisation d'un THS/THM spécifiquement après tumeur épithéliale non séreuse de l'ovaire. Cette étude a inclus 374 femmes traitées pour un adénocarcinome : 118 endométrioïdes, 78 cellules claires, 161 autres (mucineux, papillaires, mixtes, indifférenciés), dont 94 ont utilisé un THS/THM après la maladie. Soixante-quatorze des 84 femmes âgées de moins de 55 ans au diagnostic avaient utilisé un THM après leur traitement, et une amélioration significative de la survie sans récidive était observée chez elles (HR = 0,354 ; IC 95 % = 0,17-0,74). En revanche, il n'était pas observé de différence significative en survie globale dans cette tranche d'âge

ou en survie sans récidive et en survie globale chez les femmes de plus de 55 ans au diagnostic. La survie n'était pas évaluée selon le type histologique, ne permettant pas d'évaluer l'impact précis notamment pour les adénocarcinomes endométrioïdes [POWER2016] (NP3).

**Selon le type de THM**

Dans l'étude cas-témoin de Wen et coll. [WEN2013], la survie globale à 5 ans et la survie sans récidive à 5 ans n'étaient pas différentes entre les utilisatrices de THM et les témoins, et le pronostic n'était pas significativement différent en comparant les femmes ayant utilisé un THM par estrogènes seuls ou un THM utilisant de la tibolone ou un traitement combiné estrogènes /tibolone (NP3).

L'impact en fonction du type de THM (estrogènes seuls ou traitement combiné) n'était pas évalué dans la méta-analyse de Li et coll., ni dans l'essai randomisé de Eeles et coll.

- *THM et risque de tumeur épithéliale de l'ovaire*

**Tous types histologiques confondus et détail par type histologique**

Il existe de nombreuses données sur le risque de développer un cancer épithélial de l'ovaire après l'utilisation d'un THS/THM, et qui retrouvaient de façon globale une augmentation de risque de cancer de l'ovaire liée à l'utilisation du THM/THS.

Ainsi, la méta-analyse de Beral et coll. [BERAL2015], réalisée sur données individuelles à partir de 52 études épidémiologiques et 21 488 cas de cancer de l'ovaire en postménopause (dont 12 110 proviennent d'études prospectives), a retrouvé une augmentation du risque d'adénocarcinome à la fois chez les utilisatrices en cours (RR = 1,43 ; IC 95 % = 1,31-1,56 ; p < 0,0001), et chez les utilisatrices en cours ou ayant arrêté il y a moins de 5 ans (RR = 1,37 ; IC 95 % = 1,29-1,46 ; p < 0,0001) (NP1).

Cette augmentation était retrouvée chez les utilisatrices (passées ou en cours) de THS/THM pour les sous-types séreux (RR = 1,40 ; IC 95 % = 1,31-1,49), endométrioïdes (RR = 1,28 ; IC 95 % = 1,13-1,45), tandis qu'il n'existait pas d'augmentation significative pour les mucineux (RR = 0,80 ; IC 95 % = 0,69-0,93) et les cellules claires (RR = 0,80 ; IC 95 % = 0,65-0,98) [BERAL2015] (NP1).

**Selon le type de TMH**

Dans la méta-analyse de Beral et coll. [BERAL2015], le risque d'adénocarcinome de l'ovaire était augmenté chez les utilisatrices en cours ou récentes (arrêté depuis moins de 5 ans), que le THM soit par estrogènes seuls (RR = 1,32 ; IC 95 % = 1,23-1,41) ou par estroprogestatifs (RR = 1,25 ; IC 95 % = 1,16-1,34) (NP1).

L'étude cas-témoins de Lee et coll. [LEE2016], non incluse dans la méta-analyse de Beral et coll., a évalué 906 femmes avec cancer de l'ovaire et 1 220 femmes témoins. Seul le risque lié à l'utilisation d'un THM par estrogènes seuls était évalué. Chez les femmes ayant utilisé un THM par estrogènes seuls, une augmentation du risque d'adénocarcinome séreux était retrouvée (OR = 1,63 ; IC 95 % = 1,27-2,09), ainsi qu'une augmentation du risque d'adénocarcinome endométrioïde (OR = 2,00 ; IC 95 % = 1,17-3,41) (NP3).

La méta-analyse de Shi et coll. [SHI2016], réalisée à partir de 12 études (9 cohortes : 2 350 546 femmes ; 7 549 cas de cancer de l'ovaire (tous types histologiques confondus) et 3 études cas-témoins : 1 347 cas et 2 052 témoins) a évalué le risque selon le type de THM, et selon le schéma.

Une augmentation du risque était retrouvée pour les estrogènes seuls (HR/RR poolé = 1,37 ; IC 95 % = 1,19-1,58), et pour les estroprogestatifs (HR/RR poolé = 1,27 ; IC 95 % = 1,18-1,36), avec les schémas combinés continus (HR/RR = 1,27 ; IC 95 % = 1,04-1,54) et les schémas séquentiels (HR/RR = 1,31 ; IC 95 % = 1,08-1,58) (**NP2**).

### 12.3.3 Conclusions de la littérature

**Autorisation ou contre-indication de prescription d'un THM après cancer de l'ovaire selon le type histologique**

*Adénocarcinome mucineux*

Bien qu'il existe peu de données évaluant spécifiquement l'utilisation d'un THM après adénocarcinome mucineux, l'ensemble des données suggère l'absence d'impact délétère d'un traitement hormonal après adénocarcinome mucineux : il s'agit d'une maladie considérée comme non-hormonosensible (NP2), la prise d'un THM n'augmente pas le risque de développer un adénocarcinome mucineux (NP1). Par ailleurs, pour les femmes de moins de 45 ans, il existe un bénéfice sur la survie cardiovasculaire et sur la survie globale à l'utilisation d'un THM (NP4). Un THS/THM peut donc être utilisé après traitement de ce type de tumeur.

*Adénocarcinomes séreux de haut grade*

Les données de la littérature (3 essais randomisés, 4 études de cohorte, 1 étude cas-témoin) (NP2) sont, de façon consensuelle, rassurantes sur l'impact d'un THS/THM après traitement, avec une amélioration de la survie globale, et même, pour un des essais randomisés, une amélioration de la survie sans récidive. Par ailleurs, pour les femmes de moins de 45 ans, il existe un bénéfice sur la survie cardiovasculaire et sur la survie globale à l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) (NP3). Pour les femmes de plus de 45 ans, la prise d'un THM n'entraîne pas d'augmentation des risques de récidive ou de mortalité (NP2). Ainsi, un THS/THM peut être utilisé après adénocarcinome séreux de haut grade.

*Adénocarcinome séreux de bas grade/endométrioïde de bas grade*

Bien qu'il n'existe pas de données de la littérature spécifique évaluant l'utilisation d'un THS/THM après adénocarcinome séreux de bas grade ou endométrioïde de bas grade, les données de la littérature décrivent une hormonosensibilité de ces tumeurs (NP2) et une réponse aux hormonothérapies anti-estrogéniques (NP3). Ainsi, l'utilisation d'un THM dans cette situation ne semble pas dénuée de risques (NP4).

**Type de THM**

L'impact du type de THM (estrogènes seuls ou traitement combiné) n'a été évalué que dans une étude portant sur l'utilisation du THM après cancer de l'ovaire (NP3). Dans les études portant sur le risque de développer un cancer de l'ovaire chez les femmes utilisatrices de THM, le type de THM (par estrogènes seuls ou en traitement combiné - séquentiel ou combiné continu) n'influe pas sur le risque (NP1). Ainsi, il n'y a pas d'argument permettant de privilégier l'un ou l'autre traitement, et le choix d'un THM par estrogènes seuls ou estroprogestatif dépendra de l'antécédent d'hystérectomie conformément aux recommandations de prescription du traitement hormonal de la ménopause en population générale [ANAES-AFSSAPS2004] [HAS2014].

### 12.3.4 Recommandations

Après adénocarcinome séreux de haut grade de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif

Il est recommandé de proposer un traitement hormonal de la ménopause (THM) aux patientes de moins de 45 ans après un traitement non conservateur d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif séreux de haut grade (Grade C).

Un THM peut être proposé en cas de syndrome climatérique, dans le cadre d'une évaluation individuelle de la balance bénéfices/risques à une patiente de plus de 45 ans avec un antécédent de cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif séreux de haut grade (Grade B).

Après adénocarcinome mucineux ovarien

Il est recommandé de proposer un THM aux patientes de moins de 45 ans après un traitement non conservateur d'un cancer de l'ovaire mucineux (Grade C).

Un THM peut être proposé à une patiente de plus de 45 ans avec un antécédent de cancer de l'ovaire mucineux en cas de syndrome climatérique, dans le cadre d'une évaluation individuelle de la balance bénéfices/risques (Grade C).

Après adénocarcinome séreux de bas grade ou d'un adénocarcinome endométrioïde de bas grade

En l'absence de données spécifiques à ces types histologiques, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation d'un THM chez des patientes avec un antécédent de cancer de l'ovaire séreux de bas grade ou endométrioïde de bas grade.

Type de THM

Dans tous les cas, la prescription de THM, les modalités de prescription répondent aux mêmes recommandations que celles de la population générale [ANAES-AFSSAPS2004] [HAS2014].

## 12.4 Question 40 : Quelles sont les possibilités de contraception après traitement initial d'une tumeur épithéliale de l'ovaire, en fonction des différentes histologies ?

### 12.4.1 Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Un article complémentaire, antérieur à la période de recherche, a également été inclus.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : femme adulte

Pathologie concernée : cancer épithélial de l'ovaire

Intervention : contraception après traitement de cancer de l'ovaire, et à défaut contraception avant cancer

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, études prospectives ou rétrospectives, séries de cas

Critères de jugement retenus : risque de tumeur après contraception

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 149 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 72 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : études sur tumeur bénigne, cancer de l'ovaire non épithélial ou sur autre cancer ;
- intervention : études ne concernant pas la contraception ;
- type d'étude non retenue : étude de recherche fondamentale ;
- critères de jugement : études concernant le risque de cancer de l'ovaire chez les utilisatrices de contraceptif ou l'utilisation de contraception chez les femmes prédisposées héréditairement au cancer de l'ovaire

Sur l'ensemble des références lues en texte intégral, la majorité des études concernait le risque de développer un cancer de l'ovaire chez les utilisatrices de contraception hormonale (51 études), ou l'utilisation de contraception chez les femmes prédisposées héréditairement au cancer de l'ovaire (17 études). Aucune étude ne concernait spécifiquement la contraception après cancer de l'ovaire.

Néanmoins, soixante-quatorze références ont été exclues à la lecture du texte intégral et 3 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 1 référence complémentaire, antérieure à la période de recherche, a été intégrée.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 4 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 12.4.2 Synthèse des données de la littérature

Il n'existe pas de donnée spécifique concernant la prise d'une contraception hormonale après tumeur épithéliale. Les données existantes concernent le risque de développer une tumeur épithéliale invasive chez les femmes ayant pris ou prenant une contraception hormonale, avec en particulier une méta-analyse à partir des données individuelles de 45 études épidémiologiques [BERAL2008].

Une réduction globale du risque de tumeur ovarienne (tous types confondus) liée à la prise de contraception hormonale (tous types confondus) était retrouvée dans de nombreuses études épidémiologiques (cohorte ou cas-témoins). Au sein des tumeurs épithéliales, il existe une certaine hétérogénéité puisqu'il n'était pas retrouvé d'impact de la prise de contraception orale sur le risque d'adénocarcinome mucineux [BERAL2008] (NP1). En revanche, une réduction significative du risque d'adénocarcinome à cellules claires, d'adénocarcinome endométrioïde, d'adénocarcinome séreux (tous grades confondus) et d'adénocarcinome mixte était retrouvée lors d'une prise de contraception orale pendant 5 ans ou plus, avec un effet durée et rémanence [BERAL2008] (NP1). Il n'existait pas de précision au sein des adénocarcinomes séreux sur l'impact en fonction du grade (bas ou haut).

Concernant les progestatifs seuls, les données sur le risque d'adénocarcinome ovarien retrouvent une tendance à la réduction du risque d'adénocarcinome (RR = 0,3 ; IC 95 % = 0,1-1,1) pour les microprogestatifs [KUMLE2004] (NP3) et une réduction significative (SIR = 0,59 ; IC 95 % = 0,47-0,73) pour le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (NP3) [SOINI2016]. En revanche, dans ces études, il n'existait pas de précision sur les sous-types histologiques.

Les données concernant l'hormonosensibilité des différents types de tumeurs épithéliales sont détaillées dans le chapitre précédent sur le THM.

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de dispositif intra-utérin après cancer de l'ovaire [ZAPATA2010].

### 12.4.3 Conclusions de la littérature

Il n'existe pas de donnée évaluant l'impact de l'utilisation d'une contraception hormonale (ou non hormonale) après un traitement conservateur de la fertilité d'un cancer de l'ovaire. Néanmoins, les données concernant le risque de développer un cancer de l'ovaire chez les utilisatrices de contraception hormonale estroprogestative ou microprogestative retrouvent dans l'ensemble une réduction du risque d'adénocarcinome ovarien (NP1), et une absence de modification du risque d'adénocarcinome mucineux (NP1). Les adénocarcinomes séreux de bas grade et endométrioïdes de bas grade de l'ovaire sont des tumeurs hormonosensibles (NP2), avec réponse aux hormonothérapies anti-estrogéniques (NP3), et ainsi ont un risque potentiel de réactivation en cas d'utilisation de contraceptions hormonales contenant des estrogènes.

Il n'existe aucune donnée suggérant un impact délétère potentiel à l'utilisation de dispositif intra-utérin après cancer de l'ovaire.

### 12.4.4 Recommandations

En l'absence de données spécifiques, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation d'une contraception hormonale après un traitement conservateur de la fertilité d'un cancer de l'ovaire et de la trompe.

## 12.5 Références bibliographiques

[ALRAWAHI2013] Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, Galaal K.Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2):CD008765.

[AMATE2013] Amate P, Huchon C, Dessapt AL, Bensaid C, Medioni J, Le Frère Belda MA, Bats AS, Lécuru FR. Ovarian cancer: sites of recurrence. Int J Gynecol Cancer. 2013 Nov;23(9):1590-6.

[ANAES-AFSSAPS2004] Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause – Orientations générales – Conclusions et Recommandations » ANAESAFSSAPS, mai 2004. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ths_argumentaire.pdf

[ARMSTRONG2013] Armstrong A, Otvos B, Singh S, Debernardo R. Evaluation of the cost of CA-125 measurement, physical exam, and imaging in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2013;131(3):503-7.

[BERAL2008] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet 2008;371(9609):303-14.

[BERAL2015] Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet Lond Engl 2015;385:1835-42.

[CANNISTRA1993] Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med 1993;329:1550-1559.

[CANNISTRA2004] Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med 2004;351:2519-29.

[CAO2018] Cao H, You D, Lan Z, Ye H, Hou M, Xi M. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. Expert Rev Mol Diagn. 2018;18(4):371-383.

[CAPRIGLIONE2017] Capriglione S, Luvero D, Plotti F, Terranova C, Montera R, Scaletta G, Schirò T, Rossini G, Benedetti Panici P, Angioli R. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? À systematic review of literature.Med Oncol. 2017; 34(9):164.

[CLARKE2014] Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(9):CD006119.

[DAO2013] Dao MD, Alwan LM, Gray HJ, Tamimi HK, Goff BA, Liao JB. Recurrence patterns after extended treatment with bevacizumab for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. Gynecol Oncol. 2013;130(2):295-9.

[DUBOIS2017] Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. J Clin Oncol 2017;35(Suppl). abstract 5501.

[EELES2015] Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenczl M, et al. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2015;33:4138-44.

[ESCOBAR2013] Escobar J, Klimowicz AC, Dean M, Chu P, Nation JG, Nelson GS, et al. Quantification of ER/PR expression in ovarian low-grade serous carcinoma. Gynecol Oncol 2013;128:371-6.

[ESSELEN2012] Esselen KM, Rodriguez N, Growdon W, Krasner C, Horowitz NS, Campos S. Patterns of recurrence in advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers treated with intraperitoneal chemotherapy. Gynecologic Oncology 2012 ;127 :51-54.

[FEHM2005] Fehm T, Heller F, Krämer S, Jäger W, Gebauer G. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. Anticancer Res. 2005;25(3A):1551-4.

[GADDUCCI2009] Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;71(1):43-52.

[GADDUCCI2016] Gadducci A, Notarnicola M, Menichetti A, Lanfredini N, Fanucchi A, Cosio S. Has serum CA 125 assay at the time of relapse a prognostic relevance for patients with recurrent ovarian carcinoma after primary cytoreduction and platinum- and paclitaxel-based chemotherapy? European Journal of Gynaecological Oncology 2016;37(2):182-8.

[GARCIAVELLOSO2007] García-Velloso MJ, Jurado M, Ceamanos C, Aramendía JM, Garrastachu MP, López-García G, Richter JA. Diagnostic accuracy of FDG PET in the follow-up of platinum-sensitive epithelial ovariancarcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34(9):1396-405.

[GERSHENSON2017] Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;35:1103-11.

[GU2009] Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2009;71(1):164-74.

[HARTER2011] Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, Mahner S, Vergote I, Reinthaller A, Burges A, Hanker L, Pölcher M, Kurzeder C, Canzler U, Petry KU, Obermair A, Petru E, Schmalfeldt B, Lorusso D, du Bois A. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. À project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(2):289-95.

[HAS2014] HAS. Communiquée de presse “Traitements hormonaux de la menopause”. 16 juillet 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause

[HAVRILESKY2005] Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005;97(1):183-91.

[ICON2002] International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin and cis- platin in women with ovarian cancer. The ICON3 randomized trial. Lancet 2002;360(9332):505-15.

[INCa2017] Institut National du Cancer. Thésaurus - Femmes porteuses d’une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

[KUMLE2004] Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Adami H-O, Lund E, Norwegian-Swedish Women’s Lifestyle and Health Cohort Study. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: the Norwegian-Swedish Women’s Lifestyle and Health Cohort Study. Br J Cancer 2004;90:1386–91.

[LANCELEY2017] Lanceley A, Berzuini C, Burnell M, Gessler S, Morris S, Ryan A, Ledermann JA, Jacobs I. Ovarian Cancer Follow-up: A Preliminary Comparison of 2 Approaches. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(1):59-68.

[LEE2016] Lee AW, Ness RB, Roman LD, Terry KL, Schildkraut JM, Chang-Claude J, Doherty JA, Menon U, Cramer DW, Gayther SA, Risch H, Gentry-Maharaj A, Goodman MT, Modugno F, Eilber U, Moysich KB, Berchuck A, Rossing MA, Jensen A, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Hogdall E, Rudolph A, Thompson PJ, Wilkens LR, Kjaer SK, Carney ME, Stram DO, Ramus SJ, Wu AH, Pike MC, Pearce CL, Ovarian Cancer Association Consortium. Association Between Menopausal Estrogen-Only Therapy and Ovarian Carcinoma Risk. Obstetrics & Gynecology 2016;127(5):828-36.

[LEVY2012] Levy T, Weiser R, Boaz M, Shem EB, Golan A, Menczer J. Prognostic significance of rising serum CA-125 levels within the normal range in patients with epithelial ovarian, primary peritoneal, and tubal cancers, who, after initial treatment, had a complete clinical response. Int J Gynecol Cancer. 2012; 22(8):1344-8.

[LI2015] Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Gynecologic Oncology 2015;139(2):355-62

[LIU2007] Liu PY, Alberts DS, Monk BJ, Brady M, Moon J, Markman M. An early signal of CA-125 progression for ovarian cancer patients receiving maintenance treatment after complete clinical response to primary therapy. J Clin Oncol. 2007; 25(24):3615-20.

[MASCARENHAS2006] Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Int J Cancer 2006;119:2907-15.

[MENCZER2006] Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, Golan A, Levy T. Follow-up of ovarian and primary peritoneal carcinoma: the value of physical examination in patients with pretreatment elevated CA125 levels. Gynecol Oncol. 2006; 103(1):137-40.

[OZOLS2003] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003;21:3194-200.

[PAIK2016] Paik ES, Kim TJ, Lee YY, Choi CH, Lee JW, Kim BG, Bae DS. Comparison of survival outcomes after recurrence detected by cancer antigen 125 elevation versus imaging study in epithelial ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2016 S;27(5):e46.

[PALMER2006] Palmer C, Pratt J, Basu B, Earl H. À study to evaluate the use of CA125 in ovarian cancer follow-up: A change in practice led by patient preference. Gynecol Oncol. 2006;101(1):4-11.

[POWER2016] Power L, Lefas G, Lambert P, Kim D, Evaniuk D, Lotocki R, et al. Hormone Use After Nonserous Epithelial Ovarian Cancer: Overall and Disease-Free Survival. Obstet Gynecol 2016;127:837-47

[PRAT2009] Prat A, Parera M, Adamo B, Peralta S, Perez-Benavente MA, Garcia A, Gil-Moreno A, Martinez-Palones JM, Baselga J, del Campo JM. Risk of recurrence during follow-up for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer(EOC) with a low-level increase of serum CA-125 levels. Ann Oncol.2009; 20(2):294-7.

[RETTENMAIER2010] Rettenmaier NB, Rettenmaier CR, Wojciechowski T, Abaid LN, Brown JV 3rd, Micha JP, Goldstein BH. The utility and cost of routine follow-up procedures in the surveillance of ovarian and primary peritoneal carcinoma: a 16-year institutional review. Br J Cancer. 2010;103(11):1657-62.

[RICKE2003] Ricke J, Sehouli J, Hach C, Hänninen EL, Lichtenegger W, Felix R.Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. Eur Radiol. 2003;13(5):943-9.

[RUSTIN2010] Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MK, Swart AM; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet.2010; 376(9747):1155-63.

[SHI2016] Shi LF, Wu Y, Li CY. Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Menopause 2016;23(4):417-24

[SIEH2013] Sieh W, Köbel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, Goodman MT, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. Lancet Oncol 2013;14:853-62.

[SIMCOCK2006] Simcock B, Neesham D, Quinn M, Drummond E, Milner A, Hicks RJ.The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006;103(1):271-6.

[SOINI2016] Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Pukkala E. Impact of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on the cancer risk of the ovary and fallopian tube. Acta Oncologica 2016;55(11):1281-4.

[VANG2006] Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Ronnett BM. Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary: an analysis of 124 cases. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc 2006;19:97-105.

[VUENTO2007] Vuento M, Salmi T, Klemi P, Grénman S. Ultrasonographic-guided pervaginal cul-de-sac cytology in the follow-up of ovarian carcinoma. Anticancer Res. 2007; 27(2):1015-8.

[WEN2013] Wen Y, Huang H, Huang H, Wu M, Shen K, Pan L. The safety of postoperative hormone replacement therapy in epithelial ovarian cancer patients in China. Climacteric 2013;16(6):673-81

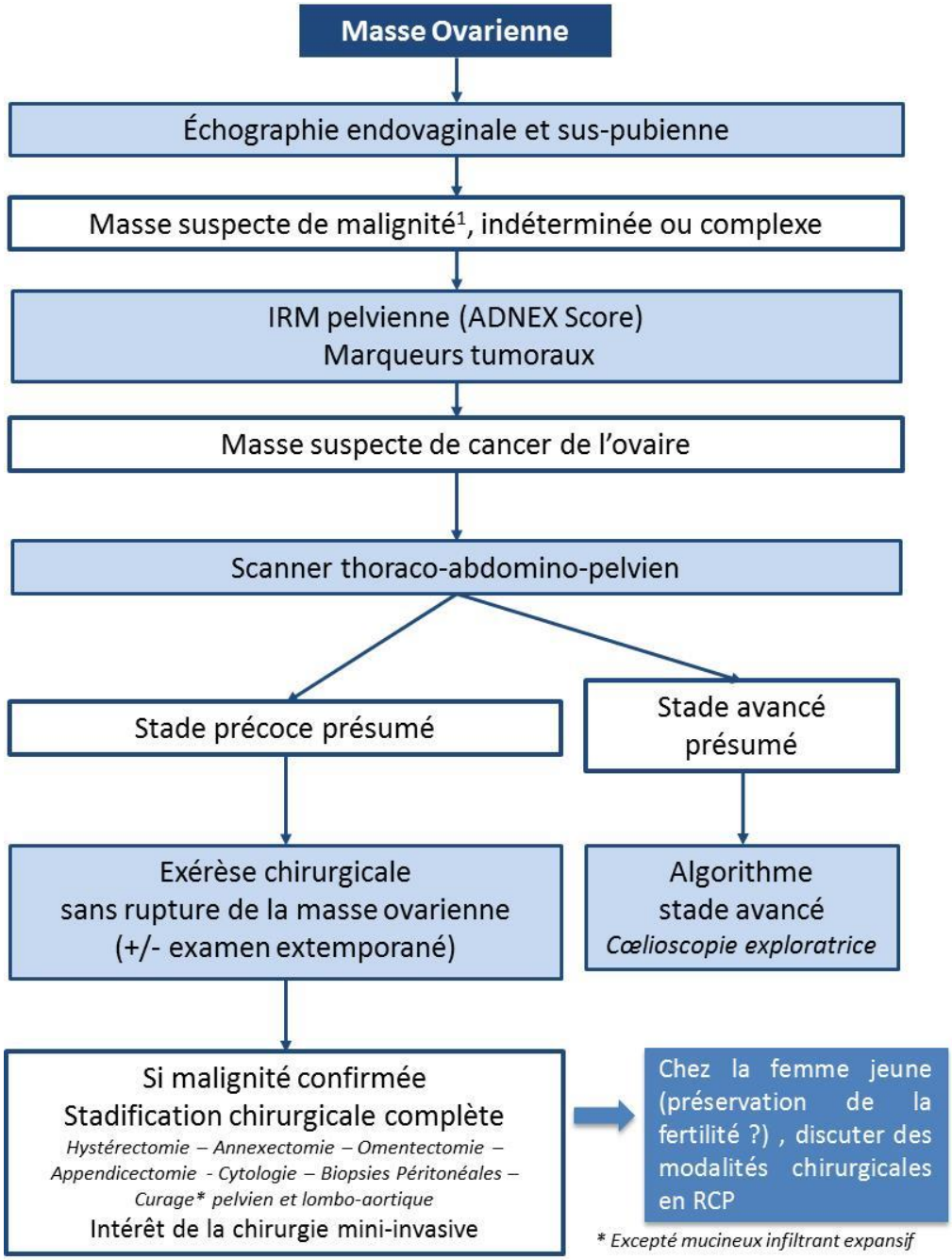
[YANG2016] Yang ZJ, Zhao BB, Li L .The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer. J Ovarian Res. 2016; 9(1):57.

[ZAPATA2010] Zapata LB, Whiteman MK, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with ovarian cancer: a systematic review. Contraception 2010;82(1):38-40.

# 13. ALGORITHMES

## 13.1 Cancers de l'ovaire ou de la trompe au stade précoce (FIGO I à IIA)

**Algorithme 1 : Cancers de l'ovaire ou de la trompe au stade précoce (FIGO I à IIA)**




[1] **Définition d'une lésion suspecte de malignité en imagerie :**
**En échographie : La masse est classée maligne si elle présente au moins une règle maligne sans règle bénigne (selon les règles simples)**
**En IRM selon l'ADNEX Score : lésion à risque et haut risque de malignité.**

### Simple Rules échographiques

| Règles de lésions bénignes | | Règles de lésions malignes | |
|---|---|---|---|
| **B1** | Uniloculaire | **M1** | Masse solide Irrégulière |
| **B2** | Composant solide le plus volumineux de diamètre < 7 mm | **M2** | Ascite |
| **B3** | Ombre acoustique | **M3** | ≥4 végétations |
| **B4** | Lésion multiloculaire à parois lisses < 100 mm | **M4** | Tumeur multiloculaire à composante solide et irrégulière, et diamètre maximal ≥ 100 mm |
| **B5** | Absence de flux | **M5** | Vascularisation intense en doppler |

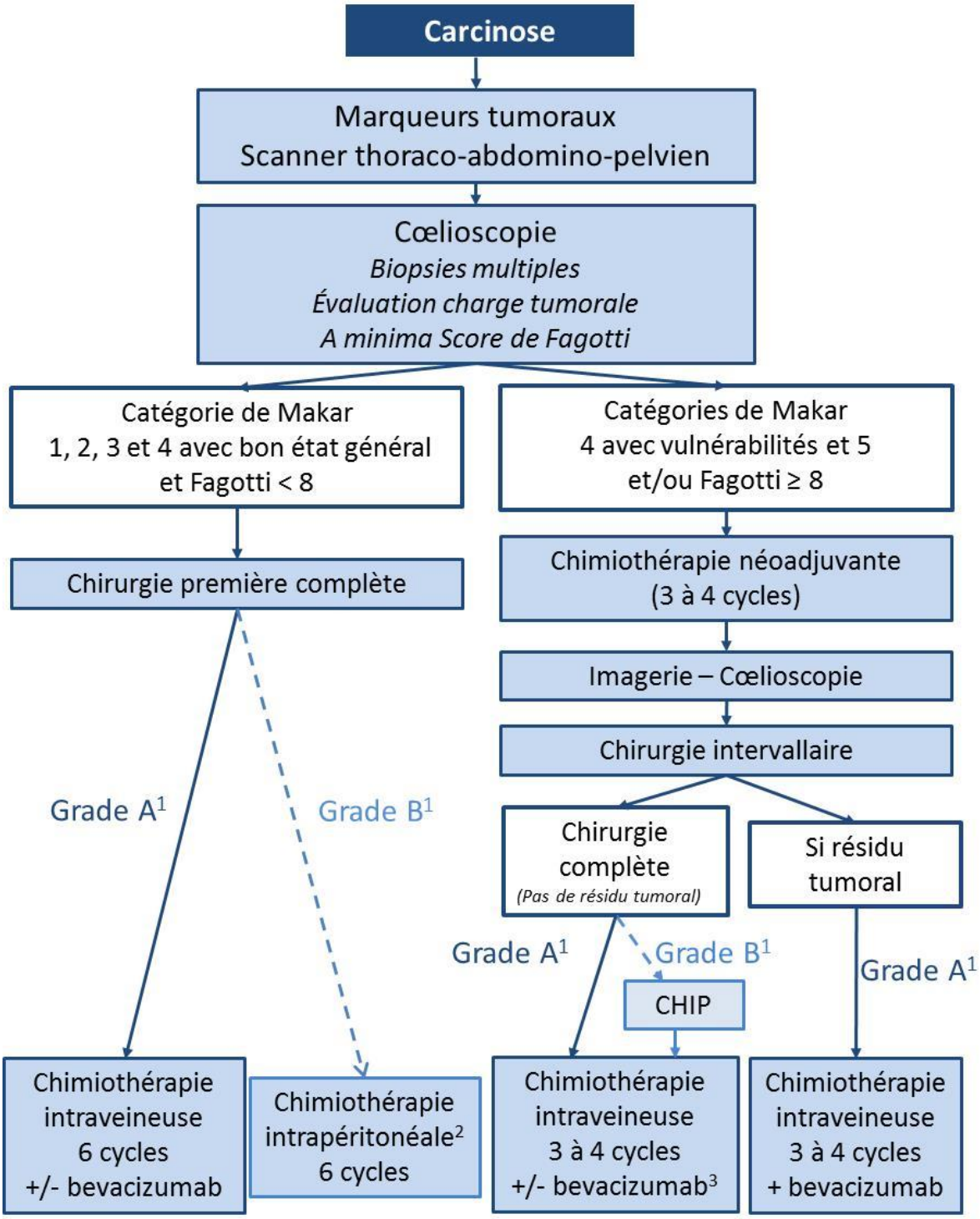
### ADNEX MR score system [RUIZ2016]

| | Risque de malignité* | Classification |
|---|---|---|
| Disparition de la lésion en IRM | 0 % | Très faible risque |
| Kyste uniloculaire ou trompe avec hyperT2 (type 5) sans portion tissulaire<br>Kyste uniloculaire endométriosique, sans rehaussement interne<br>Lésion graisseuse, sans portion tissulaire<br>Absence de rehaussement pariétal<br>Portion tissulaire en hypoT2W et hypo DW signal | 0-1,7 % | Faible risque |
| Kyste uniloculaire avec hyperT1 (type 3-4) (non graisseux ou endométriosique)<br>Kyste multiloculaire, sans portion tissulaire<br>Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 1 | 5,1-7,7 % | Risque intermédiaire |
| Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 2 | 26,6-57,1 % | Risque élevé |
| Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 3<br>Implants péritonéaux | 63,3-100 % | Très haut risque |

*** Pourcentage observé dans les deux études de validation externe [RUIZ2016, PEREIRA2018]**

## 13.2 Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO III)

**Algorithme 2 : Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO III)**




[1] Grade des recommandations
[2] Toxicité voie IP > voie IV
[3] Voir texte des recommandations, page 269

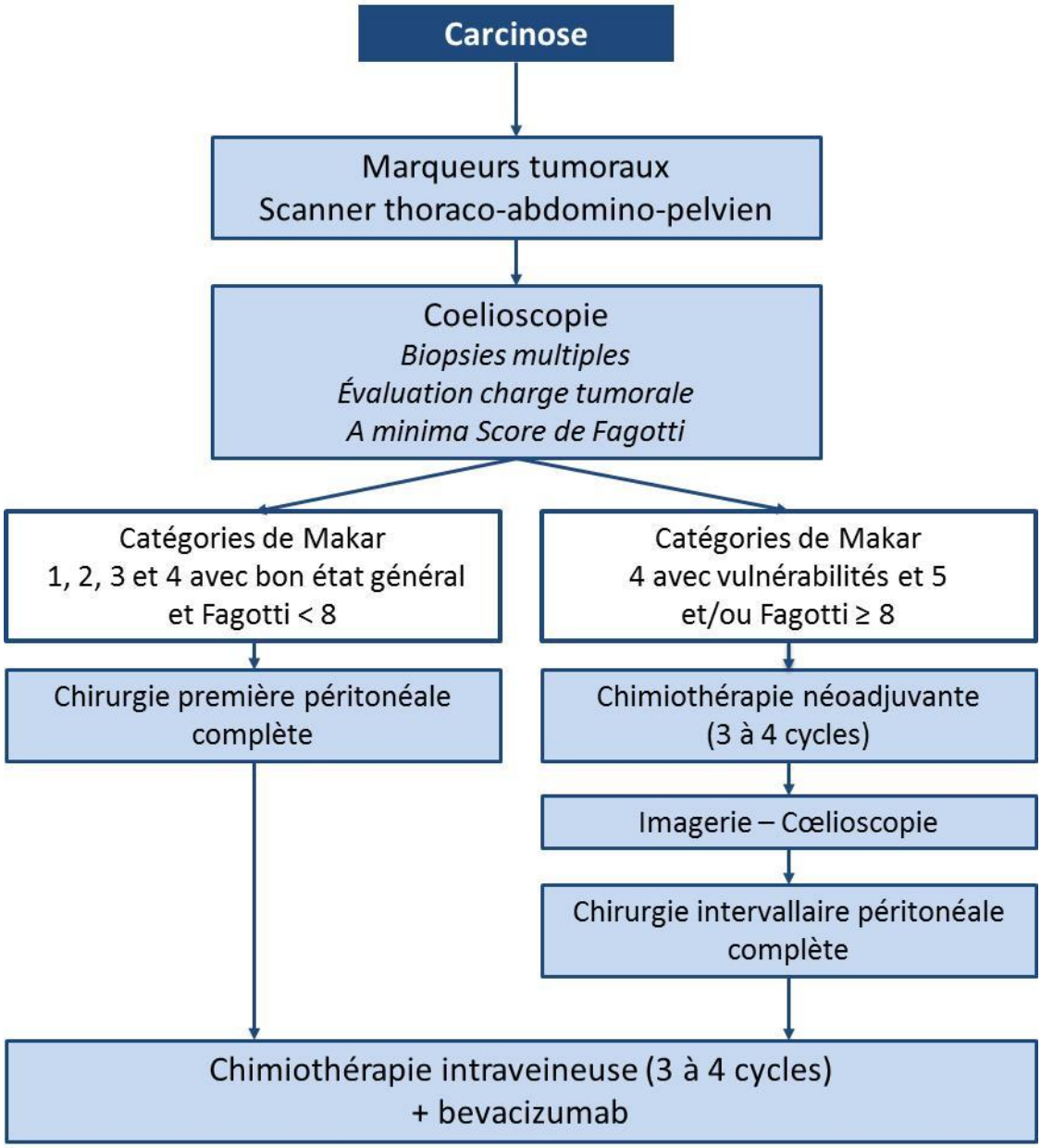
| Catégories de Makar | |
|---|---|
| Catégorie 1 | Tumeur localisée au pelvis<br>Peu ou pas d'ascite<br>Pas de nécessité de résection digestive |
| Catégorie 2 | Tumeur localisée au pelvis<br>Peu ou pas d'ascite<br>Une résection digestive est nécessaire |
| Catégorie 3 | Tumeur en grande partie localisée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

## Score de Fagotti

| Paramètres | Score |
|---|---|
| Gâteau épiploique | 0 : localisation isolée<br>ou 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac |
| Carcinose péritonéale | 0 : carcinose atteignant des territoires limités (gouttière paracolique ou péritoine pelvien résécables chirurgicalement par péritonectomie)<br>ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RÉSÉCABLE ou distribution miliaire |
| Carcinose diaphragmatique | 0 : tous les autres cas<br>ou 2 infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique |
| Rétraction mésentérique | 0 : absence de rétraction mésentérique<br>ou 2 rétraction mésentérique |
| Infiltration du tube digestif | 0 : tous les autres cas<br>ou 2 : une résection digestive est envisagée |
| Infiltration de l'estomac | 0 : tous les autres cas<br>ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ ou rate/et/ ou petit épiploon |
| Métastases hépatiques | 0 : tous les autres cas<br>ou 2 : toute lésion de surface >2 cm |

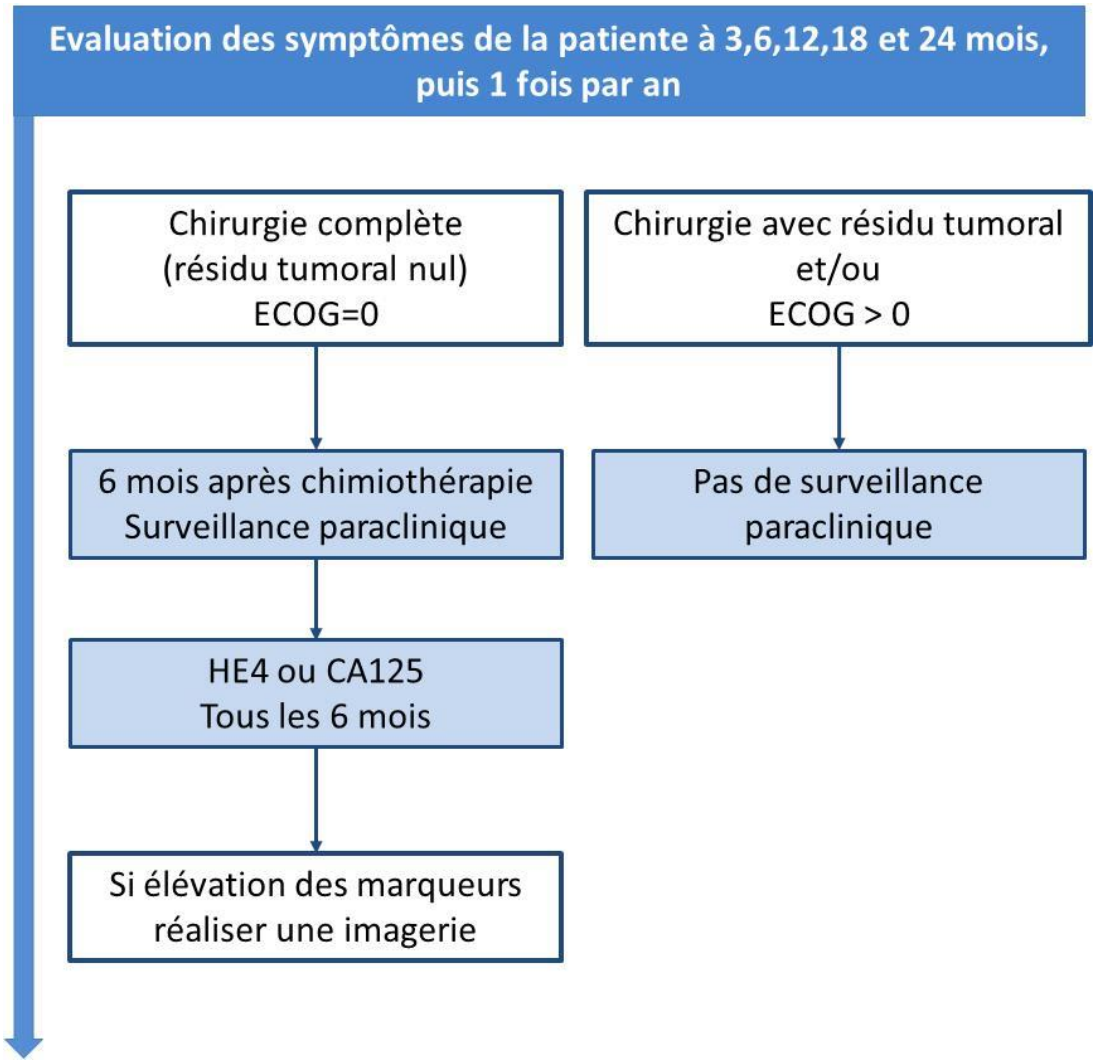
## 13.3 Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV)

**Algorithme 3 : Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV)**



## 13.4 Surveillance post-thérapeutique des cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs

**Algorithme 4 : Surveillance post-thérapeutique des cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs**



# 14. GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

## 14.1 Coordination

**Coordonnateurs du label :**

**Pr LAVOUÉ Vincent,** gynécologue obstétricien, CHU, Rennes (coordonnateur) (FRANCOGYN)
**Pr DARAÏ Émile,** chirurgien gynécologue, Hôpital Tenon, Paris (président) (CNGOF)
**Pr HUCHON Cyrille,** gynécologue obstétricien, CHI de Poissy (méthodologiste) (FRANCOGYN)

**Autres membres du Comité de pilotage :**

**Pr BALLESTER Marcos,** chirurgien gynécologue, GH Diaconesses Croix Saint Simon, Paris (FRANCOGYN)
**Dr GUYON Frédéric,** chirurgien gynécologue, Institut Bergonié, Bordeaux (SFOG)
**Pr LECURU FABRICE,** chirurgien gynécologue, Hôpital Européen George Pompidou, Paris (ARCAGY-GINECO)
**Dr PAUTIER Patricia,** oncologue médicale, Gustave Roussy, Villejuif (ARCAGY-GINECO)
**PLANCHAMP François,** chef de projet/méthodologiste, Institut Bergonié, Bordeaux

## 14.2 Groupe de travail

**Chapitre 1 : Outils et modèles prédictifs d'aide à la décision**

**Dr BENDIFALLAH Sofiane,** gynécologue obstétricien, Hôpital Tenon, Paris
**Pr FOURNIER LAURE**, radiologue, Hôpital Européen George Pompidou, Paris
**Pr OULDAMER Lobna**, gynécologue obstétricien, CHU Bretonneau, Tours
**Pr THOMASSIN-NAGGARA Isabelle**, radiologue, Hôpital Tenon, Paris

**Chapitre 2 : Biopathologie**

**Pr DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN MOJGAN**, anatomopathologiste, Hospices civiles de Lyon, CHU Lyon-Sud, Pierre-Bénite
**Dr LE FRERE-BELDA Marie-Aude**, anatomopathologiste, Hôpital Européen George Pompidou, Paris
**Dr LEARY Alexandra**, oncologue médicale, Gustave Roussy, Villejuif

**Chapitre 3 : Modalités de la chirurgie des cancers de l'ovaire au stade précoce (stades I à IIA)**

**Dr BOLZE Pierre-Adrien,** gynécologue obstétricien, CH Lyon-Sud, Pierre-Bénite
**Dr BOURGIN Charlotte**, chirurgien gynécologue, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
**Pr COLLINET Pierre,** chirurgien gynécologue, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
**Pr GOLFIER François**, gynécologue obstétricien, CH Lyon-Sud, Pierre-Bénite

**Chapitre 4 : Modalités et stratégies de préservation de la fertilité pour une femme jeune en cas de cancer de l'ovaire stade I**

**Pr CHABBERT-BUFFET Nathalie**, endocrinologue et médecin de la reproduction, Hôpital Tenon, Paris
**Pr COURBIERE Blandine**, gynécologue obstétricien et médecin de la reproduction, Hôpital de la Conception, Marseille
**Pr UZAN Catherine**, chirurgien gynécologue, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

**Chapitre 5 : Soins périopératoires dans le cancer de l'ovaire**

**Dr ALFONSI Pascal**, anesthésiste-réanimateur, Hôpital Paris Saint Joseph, Paris
**Pr BONNET Francis**, anesthésiste-réanimateur, Hôpital Tenon, Paris
**Pr LAMBAUDIE Éric**, chirurgien oncologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille
**Dr LEBLANC Éric**, chirurgien général, Centre Oscar Lambret, Lille
**Dr LEMOINE Adrien**, anesthésiste-réanimateur, Hôpital Tenon, Paris

**Chapitre 6 : Modalités de la chirurgie des cancers de l'ovaire au stade avancé (stades IIB à IV)**

**Dr FERRON GWENAËL**, chirurgien oncologue, Institut Claudius Regaud, Inserm CRCT19, Toulouse
**Dr NARDUCCI Fabrice**, chirurgien gynécologue, Centre Oscar Lambret, Lille
**Dr POUGET Nicolas**, chirurgien gynécologue, Institut Curie, Saint-Cloud
**Pr TOUBOUL Cyril**, gynécologue obstétricien, CHI, Créteil

**Chapitre 7 : Les voies d'abord de la chimiothérapie**

**Dr BAKRIN Naoual**, chirurgien général, CH Lyon-Sud, Pierre-Bénite
**Dr GLADIEFF Laurence**, oncologue médicale, Institut Claudius Regaud, IUCT-Oncopole, Toulouse

**Chapitre 8 : Les traitements systémiques**

**Dr DE LA MOTTE ROUGE Thibault**, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
**Pr RAY-COQUARD Isabelle**, oncologue médicale, Centre Léon Bérard, Université Claude Bernard Lyon I, Lyon
**Pr YOU Benoit**, oncologue médical, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite

**Chapitre 9 : Les personnes âgées**

**Pr FALANDRY Claire**, oncologue médicale et gériatre, CH Lyon-Sud, Pierre-Bénite
**Dr GOUY Sébastien**, chirurgien gynécologue, Gustave Roussy, Villejuif

**Chapitre 10 : Suivi post-thérapeutique place du traitement hormonal de la ménopause (THM)**

**Pr AKLADIOS CHERIF**, gynécologue obstétricien, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg
**Dr ROUSSET-JABLONSKI Christine**, gynécologue médicale, Centre Léon Bérard, Lyon
**Dr SENECHAL Claire**, gynécologue médicale, Institut Bergonié, Bordeaux

## 14.3 Suivi du projet par l'INCa

**MOROIS Sophie**, chef de projet au département Bonnes Pratiques
**DUPERRAY Marianne**, responsable du département Bonnes Pratiques et directrice de la Direction Recommandations et du Médicament (depuis septembre 2019)
**Dr DAHAN Muriel**, directrice de la Direction Recommandations et du Médicament (jusqu'en février 2019)
**VERMEL Christine**, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

# 15. RELECTEURS (N = 99)

Dr ACHARIAN Victor, Gynécologue obstétricien, Polyclinique de Navarre, Pau

Dr ARBION Flavie, Anatomopathologiste, CHRU - Hôpital Bretonneau, Tours

Dr AVIGDOR Sandrine, Gynécologue obstétricien, CHR, Orleans

Dr AZAÏS Henri, Gynécologue obstétricien, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, Paris

Dr BABIN Guillaume, Gynécologue obstétricien, Centre François Baclesse, Caen

Dr BARDIN Christophe, Pharmacien hospitalier, Hôpital Cochin, Paris

Dr BARJOT Philippe, Gynécologue obstétricien, Polyclinique du Parc, Caen

Dr BENGRINE Leïla, Oncologue médical, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Dr BERTHET Louis, Médecin nucléaire, Centre de Médecine Nucléaire du Parc, Dijon

Dr BOISRAMÉ Thomas, Gynécologue obstétricien, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg

Dr BOISSIER Émilie, Oncologue médical, Hôpital européen Georges- Pompidou, Paris

Dr BONNEFOI Anouch, Gynécologue obstétricien, Cabinet libéral, Bordeaux

Pr BOURDEL Nicolas, Gynécologue obstétricien, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

Dr BOURGEOIS Hugues, Oncologue médical, Clinique Victor Hugo, Le Mans

Dr BRICOU Alexandre, Gynécologue obstétricien, Hôpital Jean-Verdier, Bondy

Dr BRUGÈRE Sandrine, Gynécologue médical, Cabinet libéral, Bordeaux

Dr CAGNAT-GRUDEN Justine, Gynécologue obstétricien, Centre hospitalier Princesse-Grace, Monaco

Dr CANLORBE Geoffroy, Gynécologue obstétricien, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris

Pr CARCOPINO Xavier, Gynécologue obstétricien, Hôpital Nord, Marseille

Dr CARRABIN Nicolas, Gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon

Dr CHAKIBA-BRUGERE Camille, Oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

Dr CHASSANG Madleen, Radiologue, Hôpital L'Archet 2 - CHU, Nice

Pr CHENE Gautier, Gynécologue obstétricien, Hôpital femme Mère Enfant - Hospices civils de Lyon, Lyon

Dr CHÉREAU Élisabeth, Gynécologue obstétricien, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Pr CLASSE Jean-Marc, Chirurgien viscéral et digestif, Institut de cancérologie de l'Ouest, Nantes

Pr COLOMBO Pierre-Emmanuel, Chirurgien viscéral et digestif, Institut régional du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr CONRI Vanessa, Gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux

Mme COSTAN Cristina, Oncologue médical, CHU, Grenoble

Dr COUDERC Anne-Laure, Oncogériatre, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Dr DE COCK Laure, Oncologue médical, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg

Dr DE MEEUS Jean-Baptiste, Gynécologue obstétricien, CH Moulins Yzeure, Moulins

Dr DE REILHAC Pia, Gynécologue médical, Cabinet libéral, Nantes

Dr DELUCHE Elise, Oncologue médical, Hôpital Dupuytren, Limoges

Dr DETCHEV Romain, Gynécologue obstétricien, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille

Dr D'HALLUIN François, Gynécologue obstétricien, Centre hospitalier privé, Saint-Grégoire

Dr DUBOT Coraline, Oncologue médical, Institut Curie, Saint-Cloud

Dr DUPRE Pierre-François, Gynécologue obstétricien, CHRU, Brest

Pr ECOFFEY Claude, Anesthésiste-réanimateur, CHU, Rennes

Dr FABBRO Michel, Oncologue médical, Institut régional du Cancer de Montpellier, Montpellier

Dr FERNANDEZ Yolanda, Oncologue médical, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-Lès-Nancy

Dr FONDRINIER Éric, Gynécologue obstétricien, Centre hospitalier Henri Mondor, Aurillac

Dr FORET Aurore, Gynécologue obstétricien, Centre hospitalier de Cornouaille, Quimper

Pr FRECHE Bernard, Médecin généraliste, Groupe médical Métadier, Royan

Dr GABIACHE Erwan, Médecin nucléaire, Clinique Pasteur, Toulouse

Pr GAUTHIER Tristan, Gynécologue obstétricien, CHU, Limoges

Dr GBAGUIDI Hélène, Gynécologue obstétricien, CHR, Orléans

Dr GENESTIE Catherine, Anatomopathologiste, Gustave Roussy, Villejuif

Pr GLEHEN Olivier, Chirurgien viscéral et digestif, Centre Hospitalier Lyon Sud - Hospices Civils de lyon, Pierre-Bénite

Mme GONAN Laetitia, Infirmière diplômée d'état, Clinique des Ormeaux, Le Havre

Pr GRAESSLIN Olivier, Gynécologue obstétricien, CHU, Reims

Dr GROLIER Frédéric, Gynécologue obstétricien, CH, Troyes

Dr GUIHENEUF Antoine, Gynécologue obstétricien, Clinique du Diaconat-Fonderie, Mulhouse

Dr GUILLIBERT François, Gynécologue obstétricien, Provence Gynécologie, Aix-en-Provence

Dr GUINET François, Oncologue médical, Hôpital Jean Bouveri, Montceau-les-Mines

Dr HENNO Sébastien, Anatomopathologiste, CHU - Hôpital Pontchaillou, Rennes

Dr HUSSON Emmanuel, Chirurgien viscéral et digestif, Hôpital Privé Océane, Vannes

Dr JANKOWSKI Clémentine, Gynécologue obstétricien, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Pr JOLY Florence, Oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen

Dr KALBACHER Elsa, Oncologue médical, CHU - Hôpital Jean Minjoz, Besançon

Dr KOSKAS Martin, Gynécologue obstétricien, Hôpital Bichat, Paris

Dr LIN Stéphanie, Gynécologue obstétricien, Groupe Hospitalier Mutualiste, Grenoble

Dr LORAND Sophie, Gynécologue obstétricien, Centre hospitalier privé, Saint-Grégoire

Pr MARCHAL Frédéric, Chirurgien viscéral et digestif, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy

Dr MARIE Gilles, Gynécologue obstétricien, Polyclinique du Cotentin, Équeurdreville-Hainneville

Dr MARTIN Xavier, Gynécologue obstétricien, Hôpital privé Sainte-Marie / Hôpital Hôtel-Dieu, Chalon-sur-Saône / Le Creusot

Mme MASSICAULT Brigitte, Patiente, Bordeaux

Dr MASSON Christophe, Gynécologue obstétricien, Polyclinique Francheville, Périgueux

Dr MERY-LAMARCHE Eliane, Anatomopathologiste, Institut universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole, Toulouse

Dr MONTORIOL Pierre-Francois, Radiologue, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Dr MOUREMBLE Olivia, Gynécologue obstétricien, Hôpital Européen, Marseille

Dr MOUSTÉOU Françoise, Gynécologue médical, Cabinet libéral, Cagnes-sur-Mer

Mme M'SADEK Amel, Infirmière diplômée d'état, Centre Eugène Marquis, Rennes

Dr NADEAU Cédric, Gynécologue obstétricien, CHU, Poitiers

Dr NICOLET Guillaume, Gynécologue obstétricien, Centre hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul (La Réunion)

Mme OLLITRAULT Anne Marie, Infirmière diplômée d'état, Centre hospitalier Pierre-le-Damany, Lannion

Dr PAGANELLI Elisabeth, Gynécologue médical, Cabinet libéral, Saint-Cyr-sur-Loire

Dr PAILLOCHER Nicolas, Chirurgien général, Clinique de l'Anjou, Angers

Dr PHALIPPOU Jérôme, Gynécologue obstétricien, CH, Valenciennes

Dr PIRRELLO Olivier, Gynécologue obstétricien, CHU, Strasbourg

Pr POMEL Christophe, Chirurgien général, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Dr PRULHIÈRE Karinne, Oncologue médical, Polyclinique de Courlancy, Reims

Dr RAIMOND Émilie, Gynécologue obstétricien, CHU, Reims

Pr RAMANAH Rajeev, Gynécologue obstétricien, CHU, Besançon

Dr RAUCH Philippe, Chirurgien viscéral et digestif, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy

Dr REBOUL Quentin, Gynécologue obstétricien, Clinique Mutualiste Chirurgicale, Saint-Étienne

Dr RUETSCH Marcel, Médecin généraliste, Cabinet libéral, Dessenheim

Dr SABATIER Renaud, Oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr SABIANI Laura, Gynécologue obstétricien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Dr SEVIN Emmanuel, Oncologue médical, Centre Maurice Tubiana, Caen

Dr SOLEM-LAVIEC Heidi, Médecin généraliste, Centre François Baclesse, Caen

Mme TAOURIRT Sandrine, Patiente, Paris

Dr THOURY Anne, Gynécologue obstétricien, Clinique Internationale du Parc Monceau, Paris

Dr TISSOT Hélène, Gynécologue obstétricien, CH Sud Gironde, Langon

## Relecteurs

Dr TIXIER Hervé, Gynécologue obstétricien, Polyclinique du Val de Saône, Mâcon

Dr WATKIN Emmanuel, Anatomopathologiste, Cabinet Cypath, Villeurbanne

Dr WONG CHI MAN Nicolas, Gynécologue obstétricien, Polyclinique Quimper-Sud, Quimper

Deux patientes et une gynécologue médicale ont par ailleurs souhaité que leur nom n'apparaisse pas dans cette liste.

# 16. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Parmi 184 professionnels de santé ou représentants de patients sollicités, 99 ont participé à la relecture. 92 ont répondu au questionnaire en ligne et 7 personnes ont uniquement transmis des commentaires par mail/fichier Word. Les commentaires de ces sept personnes sont intégrés dans le document ci-dessous mais ils n'ont pu être comptabilisés dans les effectifs pour les statistiques, issus du questionnaire en ligne. Le taux de réponse est donc de 53,8 %.

| | Nombre |
|---|---|
| Anatomocytopathologiste | 5 |
| Anesthésiste-réanimateur | 1 |
| Chirurgien général | 2 |
| Chirurgien viscéral et digestif | 6 |
| Gériatre | 1 |
| Gynécologue obstétricien | 48 |
| Gynécologue médical | 5 |
| Infirmier | 3 |
| Médecin généraliste | 3 |
| Médecin nucléaire | 2 |
| Oncologue médical | 16 |
| Patient | 4 |
| Pharmacien hospitalier | 1 |
| Radiologue | 2 |
| Total | 99 |

À la question « Le document apporte-t-il des **informations utiles aux professionnels** ? », il y a eu **92,9 % d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,15 sur une échelle de 1 à 9 (sur 84 réponses).

À la question « La **présentation et rédaction de ce document sont claires et sans ambiguïté ?** » : il y a eu **82,1 % d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 7,43 sur une échelle de 1 à 9 (sur 84 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du document intégral transmis pour évaluation.

Pour chaque sous-partie aboutissant à la formulation de recommandations, les questions étaient les suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)
- L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N + commentaires libres)
- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (cotation)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (cotation)
- Plage de commentaires libres

Résultats de la relecture nationale

Les réponses des relecteurs, pour chaque recommandation, sur l'accord aux recommandations et leur applicabilité sont synthétisées dans le tableau ci-dessous :

| | Accord sur argumentaire et conclusion (% Oui) | Accord avec la recommandation moyenne (% note > 6) | Applicabilité de la recommandation (% Oui) |
|---|---|---|---|
| Chapitre 1 - Outils et modèles prédictifs d'aide à la décision[12] | | | |
| Question 1 - valeur marqueurs tumoraux pour diagnostic, charge tumorale, résécabilité, réponse thérapeutique, … | | | |
| Valeur marqueurs tumoraux devant masse ovarienne suspecte | | | |
| Q1 - CA125 | 96,5 | 8,30 (93,0) | 94,7 |
| Q1 - ACE | 91,1 | 7,91 (87,5) | 91,1 |
| Q1 - CA19.9 | 89,3 | 7,54 (78,6) | 87,5 |
| Q1 - HE4 sérique | 89,3 | 7,45 (75,0) | 76,8 |
| Q1 - HE4 urinaire | 94,6 | 8,07 (83,9) | 85,7 |
| Q1 - ADN circulant | 98,2 | 8,32 (94,6) | 91,1 |
| Q1 - auto-anticorps | 98,2 | 8,14 (89,3) | 85,7 |
| Q1 - Comparaison CA125 et HE4 | 83,9 | 6,89 (69,6) | 85,7 |
| Valeur scores cliniques et biologiques pour diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité | | | |
| Q1 - ROMA | 94,6 | 7,98 (85,7) | 80,4 |
| Q1 - CPH-I | 96,4 | 8,04 (89,3) | 94,6 |
| Q1 - R-OPS | 94,6 | 7,95 (87,5) | 92,9 |
| Q1 - OVA500 | 96,4 | 8,05 (87,5) | 94,6 |
| Valeur marqueurs tumoraux pour prédire résécabilité d'un cancer ovarien de stade avancé | | | |
| Q1 - CA125 | 92,9 | 8,05 (85,7) | 89,3 |
| Q1 - CA125 et HE4 combinés | 94,6 | 8,00 (85,7) | 89,3 |
| Q1 - autres biomarqueurs (ACE, CA19.9) | 100 | 8,50 (94,6) | 94,6 |
| Q1 - nouveaux biomarqueurs | 100 | 8,30 (92,9) | 89,3 |
| Valeur marqueurs tumoraux pour prédire réponse à chimiothérapie | | | |
| Q1 - CA125 et HE4 | 94,6 | 8,25 (92,9) | 92,9 |
| Q1 - nouveaux biomarqueurs | 100 | 8,25 (92,9) | 91,1 |
| Question 2 - Scores descriptifs chirurgicaux dans bilan préthérapeutique pour résécabilité | | | |
| Place de la cœlio pour évaluation résécabilité complète | | | |
| Q2 - cœlio résécabilité | 94,5 | 8,78 (96,4) | 96,4 |
| Place des scores | | | |
| Q2 - Fagotti | 96,4 | 8,05 (85,5) | 83,6 |
| Q2 - Fagotti chirurgie d'intervalle | 92,7 | 7,75 (85,5) | 85,5 |
| Q2 - Fagotti modifié | 96,4 | 7,51 (81,8) | 89,1 |
| Q2 - autre cœlio | 98,2 | 7,87 (89,1) | 87,3 |
| Q2 - scores laparo | 96,4 | 7,93 (85,5) | 90,9 |
| Question 3 - Intérêts scores, modèles, outils et algo pour définir diagnostic, charge tumorale, … | | | |
| Q3 - scores et proba chirurgie complète ou réponse chimio | 94,5 | 8,02 (89,1) | 92,7 |

[12] L'ordre des questions du chapitre 1 a été changé après la relecture nationale. Dans ce tableau l'ordre correspond à celui du document envoyé en relecture et non à celui du présent document. Les questions sont cependant les mêmes.

| | Accord sur argumentaire et conclusion (% Oui) | Accord avec la recommandation moyenne (% note > 6) | Applicabilité de la recommandation (% Oui) |
|---|---|---|---|
| Question 4 - Valeurs diagnostique de l'imagerie | | | |
| Q4 - valeurs diag échographique pelvienne | 98,1 | 8,30 (90,7) | 94,4 |
| Q4 - examen de lésion indéterminée en écho | 100 | 8,56 (94,4) | 98,1 |
| Comment réaliser l'IRM | | | |
| Q4 - protocole IRM pelvienne | 100 | 7,74 (85,2) | 88,9 |
| Q4 - Compte rendu IRM pelvienne | 96,3 | 7,54 (79,6) | 72,2 |
| Question 5 - Valeurs diagnostique de l'imagerie sur extension et résécabilité | | | |
| Q5 - valeur diag imagerie extension | 94,4 | 8,07 (90,7) | 94,4 |
| Q5 - valeur diag imagerie résécabilité | 94,7 | 8,26 (90,7) | 88,9 |
| Question 6 - Valeurs diagnostique de l'imagerie sur réponse thérapeutique après chimio néoadjuvante | | | |
| Q6 - valeur diag imagerie réponse thérapeutique | 96,2 | 8,19 (84,9) | 96,2 |
| Chapitre 2 - Biopathologie | | | |
| Question 7 - Valeur diagnostique de l'examen extemporané | | | |
| Q7 - valeur diag extemporané | 91,2 | 7,82 (82,4) | 91,2 |
| Question 8 - Valeurs diagnostique de l'imagerie sur extension et résécabilité | | | |
| Q8 - prélèvements chirurgie coelio | 88,2 | 7,74 (79,4) | 88,2 |
| Q8 - modalité fixation et transport | 97,1 | 6,94 (76,5) | 94,1 |
| Q8 - modalité échantillonnage | 91,2 | 6,65 (73,5) | 88,2 |
| Question 9 - Critères histo et immunohistochimiques pour diagnostic des différents sous-types histo | | | |
| Q9 - critères histo et immunohisto de diagnostic | 94,1 | 6,50 (67,6) | 85,3 |
| Question 10 - Outils biologiques dans prise en charge carcinome ovarien | | | |
| Q10 - place des outils biologiques | 85,3 | 8,12 (88,2) | 94,1 |
| Question 11 - Valeur examen anapath pour évaluer réponse thérapeutique | | | |
| Q11 - anapath pour rép thérapeutique | 94,1 | 8,26 (91,2) | 88,2 |
| Question 12 - Critères qualité examen anatomocytopathologique et compte rendu type | | | |
| Q12 - critères qualité anapath | 100 | 8,41 (94,1) | 91,2 |
| Chapitre 3 - Modalités de la chirurgie des cancers de l'ovaire au stade précoce (stades I à IIA) | | | |
| Question 13 - Intérêt et nature (re)stadification chirurgicale | | | |
| Q13 - omentectomie | 96,2 | 8,47 (92,5) | 96,2 |
| Q13 - appendicectomie | 88,7 | 7,85 (84,9) | 94,3 |
| Q13 - cytologie | 96,2 | 8,53 (94,3) | 98,1 |
| Q13 - biopsies péritonéales étagées | 92,5 | 8,19 (86,8) | 96,2 |
| Q13 - lymphadénectomies pelviennes | 94,3 | 8,21 (90,6) | 94,3 |
| Question 14 - Place chirurgie mini-invasive dans (re)stadification | | | |
| Q14 - place chirurgie mini-invasive | 94,3 | 8,32 (88,7) | 92,5 |
| Question 15 - Impact rupture pré opératoire sur survie | | | |
| Q15 - impact rupture per oératoire | 96,2 | 8,53 (92,5) | 98,1 |
| Question 16 - Faire une stadification immédiate lors diagnostic anapath extemporané ? | | | |
| Q16 - stadification immédiate | 90,6 | 7,68 (83,0) | 96,2 |

| | Accord sur argumentaire et conclusion (% Oui) | Accord avec la recommandation moyenne (% note > 6) | Applicabilité de la recommandation (% Oui) |
|---|---|---|---|
| **Chapitre 4 - Modalités et stratégies de préservation de la fertilité pour une femme jeune en cas de cancer de l'ovaire stade I** | | | |
| **Question 17 - Préservation fertilité doit influencer stratégie thérapeutique ?** | | | |
| Q17 - influence préservation fertilité sur stratégie thérapeutique | 98,1 | 8,56 (96,2) | 94,2 |
| **Question 18 - Quand proposer préservation fertilité dans situations limites (stade Ic)** | | | |
| Q18 - quand proposer préservation fertilité | 96,2 | 7,9 (88,5) | 92,3 |
| **Question 19 - Indications traitement conservateur dans situations limites (stade Ic)** | | | |
| Q19 - indications de traitement conservateur | 90,4 | 8 (90,4) | 86,5 |
| **Question 20 - Stratégies de préservation fertilité** | | | |
| Q20 - stratégies complémentaires de préservation de la fertilité | 98,1 | 8,48 (92,3) | 86,5 |
| Q20 - place cryoconservation | 98,1 | 7,88 (86,5) | 86,5 |
| Q20 - place vitrification ovocytaire | 96,2 | 7,23 (76,9) | 82,7 |
| Q20 - place maturation ovocytaire | 94,2 | 7,15 (76,9) | 82,7 |
| Q20 - place analogues (agonistes) de la GnRH | 96,2 | 7,63 (86,5) | 88,5 |
| **Chapitre 5 - Soins périopératoires dans le cancer de l'ovaire** | | | |
| **Question 21 - Bénéfice thérapeutique correction carences nutritionnelles et anémie préopératoire dans traitement initial** | | | |
| Q21 - prévalence et conséquence carence nutritionnelle | 94,4 | 8,63 (94,4) | 98,1 |
| Q21 - correction des carences nutritionnelles | 74,1 | 6,2 (57,4) | 85,2 |
| Q21 - pharmaconutrition | 79,6 | 6,56 (66,7) | 87 |
| Q21 - prévalence et conséquence anémie | 96,3 | 8,54 (94,4) | 96,3 |
| Q21 - correction anémie | 83,3 | 6,63 (66,7) | 87 |
| **Question 22 - Bénéfice thérapeutique de la préparation digestive dans chirurgie** | | | |
| Q22 - préparation digestive | 90,7 | 6,69 (72,2) | 87 |
| **Question 23 - Bénéfice thérapeutique du remplissage et du monitoring anesthésique peropératoire** | | | |
| Q23 - monitoring du remplissage peropératoire | 87 | 5,94 (61,1) | 83,3 |
| Q23 - perfusion peropératoire acide tranéxamique | 83,3 | 6,06 (63,0) | 77,8 |
| **Question 24 - Bénéfice thérapeutique analgésie péri-opératoire en fonction de ses modalités** | | | |
| Q24 - bénéfice analgésie péri-opératoire | 92,6 | 7,44 (85,2) | 87 |
| **Question 25 - Bénéfice thérapeutique réalimentation et mobilisation précoce après chirurgie** | | | |
| Q25 - bénéfice réalimentation et mobilisation précoce | 98,1 | 8,39 (94,4) | 98,1 |

| | Accord sur argumentaire et conclusion (% Oui) | Accord avec la recommandation moyenne (% note > 6) | Applicabilité de la recommandation (% Oui) |
|---|---|---|---|
| **Chapitre 6 - Modalités de la chirurgie des cancers de l'ovaire au stade avancé (stade IIB à IV)** | | | |
| **Question 26 - Bénéfice chirurgie en termes de survie globale et sans récidive, qualité de vie et de complications** | | | |
| Q26 - bénéfices chirurgie des cancers avancés | 91,2 | 7,35 (77,2) | 78,9 |
| Q26 - intérêt chir intra-thoracique et dans stades IV | 86 | 7,95 (84,2) | 93 |
| Q26 - place lymphadénectomies | 89,5 | 7,7 (82,5) | 93 |
| **Question 27 - Bénéfice chirurgie initiale, d'intervalle ou de clôture en termes de survie globale, …** | | | |
| Q27 - chir initiale, d'intervalle ou de clôture | 89,5 | 7,67 (82,5) | 93 |
| **Question 28 - Bénéfice voie d'abord par laparotomie versus mini-invasive** | | | |
| Q28 - voie d'abord laparo vs mini-invasive | 94,7 | 7,68 (82,5) | 93 |
| **Question 29 - Nature et bénéfice chirurgie en cas de résidu tumoral macroscopique en fin d'intervention non nul** | | | |
| Q29 - intérêt chir cancers avancés en cas de résidu non nul | 96,5 | 8,02 (84,2) | 93 |
| **Question 30 - Informations minimales dans un compte rendu opératoire d'une chirurgie** | | | |
| Q30 - informations minimales CR opératoire | 98,2 | 8,26 (93,0) | 98,2 |
| **Chapitre 7 - Voies d'abord de la chimiothérapie** | | | |
| **Question 31 - Nature et bénéfice thérapeutique de la chimio administrée par voie intrapéritonéale** | | | |
| Q31 - voie IP sans hyperthermie | 83 | 6,3 (66,0) | 59,6 |
| Q31 - CHIP | 88,9 | 6,58 (62,2) | 64,4 |
| **Chapitre 8 - Traitements systémiques** | | | |
| **Question 32 - Nature et bénéfice thérapeutique de la chimio** | | | |
| Q32 - stades précoces | 95,6 | 7,53 (84,4) | 95,6 |
| Q32 - stades avancés | 97,8 | 7,42 (82,2) | 91,1 |
| **Question 33 - Nature et bénéfice thérapeutique des thérapies ciblées** | | | |
| Q33 - stades précoces | 100 | 7,49 (84,4) | 95,6 |
| Q33 - stades avancés | 97,8 | 7,02 (71,1) | 88,9 |
| **Chapitre 9 - Personnes âgées** | | | |
| **Question 34 - Paramètres qui ont démontré un impact pronostique ou prédictif** | | | |
| Q34 - paramètres pronostics ou prédictifs chez personnes âgées | 96,2 | 8 (86,5) | 90,4 |
| **Question 35 - Adaptation stratégie chirurgicale** | | | |
| Q35 - adaptation de la stratégie chirurgicale | 88,5 | 7,54 (80,8) | 92,3 |
| **Question 36 - Adaptation chimiothérapie** | | | |
| Q36 - adaptation de la chimio | 94,2 | 7,44 (82,7) | 92,3 |
| **Question 37 - Adaptation séquence thérapeutique entre chimiothérapie et chirurgie** | | | |
| Q37 - adaptation de la séquence thérapeutique | 96,2 | 7,92 (88,5) | 92,3 |

| | Accord sur argumentaire et conclusion (% Oui) | Accord avec la recommandation moyenne (% note > 6) | Applicabilité de la recommandation (% Oui) |
|---|---|---|---|
| Chapitre 10 - Suivi post-thérapeutique et place traitement hormonal et contraception | | | |
| Question 38 - Rythme, durée, examens cliniques complémentaires biologiques et/ou radiologiques pour la surveillance | | | |
| Q38 - épidémiologie récidive cancer ovaire | 94,8 | | |
| Q38 - outils de suivi | 82,8 | 7,28 (74,1) | 89,7 |
| Q38 - prise en charge de la récidive | 94,8 | 7,67 (84,5) | 87,9 |
| Question 39 - Possibilités de traitement hormonal substitutif de la ménopause | | | |
| Q39 - possibilités de THS | 94,8 | 7,47 (77,6) | 86,2 |
| Question 40 - Possibilités de contraception | | | |
| Q40 - possibilité de contraception | 96,6 | 7,41 (81,0) | 87,9 |

| Algorithmes | Clarté algorithme (moyenne (% note > 6)) | Applicabilité de la recommandation (% Oui) |
|---|---|---|
| Algo1 - PEC stade précoce (FIGO I à IIA) | 7,88 (88,0) | 85,7 |
| Algo2 - PEC stade avancé (FIGO III) | 7,62 (82,1) | 81 |
| Algo3 - PEC stade avancé (FIGO IV) | 7,32 (79,8) | 82,1 |
| Algo4 - surveillance | 7,25 (72,6) | 79,8 |

Les recommandations ont ensuite été amendées en réunion plénière avec les membres du groupe de travail. Les recommandations du présent document tiennent compte de ces modifications.

# 17. ANNEXES

## 17.1 Tableaux complémentaires pour le chapitre 1

### 17.1.1 Évaluation des documents sources pour la question 4

| | Expert | Réf. biblio | Thématique | Prosp/rétrospective | consécutif ? | Mono/multicentrique | Protocole adapté ? | Interprétation en aveugle | Examen fait à tous les patients inclus | Résultats sur toutes les patientes incluses | Biais majeur ? | Nombre de sujet | Gold standard | stratégie diagnostique habituelle ? | Reproductibilité | Complications acceptables ? | Résultats significatifs | Intérêt clinique ? | Niveau de preuve global |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2013 Grabowska | ITN | IJGC | CT | Rétro | Non | mono | OK | NF | OK | OK | oui (sélection) | 56 | patho | non | NF | OK | OK | Faible | 4 |
| 2014 Il Jung | ITN | KJR CT | | Rétro | OK | mono | OK | OK | OK | OK | oui (sélection+ pas de calcul effectif fourni) | 146 | patho | Non | ok | OK | OK | Faible | 4 |
| 2015 Li | ITN | Eur radiol | CT | Rétro | non | mono | OK | OK | OK | NO | OUI (sélection) | 130 | Patho | Non | Ok | OK | | Faible | 4 |
| 2014 santoso | ITN | Arch Gyn Obstet | CT | prospect | oui | mono | OK | OK | OK | OK | oui (reereed to gyn oncol, prévalence malin 1/3) | 324 | Patho | non | NF | OK | OK | Faible | 4 |
| 2008 tsili | ITN | Eur radiol | CT/MR | Rétro | non | mono | OK | OK | OK | OK | Non | 67 | | OK | Oui | NA | OK | Modéré | 4 |
| 2014 anthoulakis | ITN | Gyn oncol | MR | Meta analysis | | | | | | | | 467 | Patho | NA | NA | NA | NA | NA | 2 |
| 2014 Anwar | ITN | JPMA | MR | Rétro | OK | Mono | No | OK | No | OK | Non | 63 | Patho | OK | NF | OK | OK | No | 4 |
| 2017 Denewar | ITN | EJR | MR | retro | non | multi | OK | OK | OK | OK | Sélection des patiente | 86 | Patho | OK | OK | OK | OK | OK | 4 |
| 2014 Haggerty | ITN | IJGC | MR | retro | non | mono | OK | OK | No | OK | Non | 234 | Patho+FU | | OK | OK | OK | OK | 4 |
| 2016 Kim | ITN | Plos one | MR | Meta analysis DW | | | | | | | | 1649 | Patho + FU | | | | | | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2016 Kurata | ITN | Eur Radiol | MR | retro | Non | ok | ok | ok | ok | ok | non | 103 | Patho | Non | OK | OK | OK | Faible | 4 |
| 2017 Li | ITN | JOR | MR | retro | oui | mono | OK | OK | No | OK | Non | 102 | patho | OK | OK | OK | OK | Modéré | 3 |
| 2015 Hua Ma | ITN | JMRI | MR | retro | non | mono | OK | OK | No | OK | Non | 60 | Patho | OK | OK | OK | OK | Faible | 4 |
| 2015 Mansour | ITN | BIR | MR | retro | Non | mono | OK | OK | OK | OK | Non | 124 | patho | OK | OK | OK | OK | Modéré | 4 |
| 2017 Michielsen | ITN | EJC | MR/CT | prospect | oui | mono | OK | OK | No | OK | No | 161 | Patho/FU | OK | Ok | OK | OK | IMPORTANT | 2 |
| 2015 Ruiz | ITN | EJOGRB | MR | retro | OK | mono | OK | OK | OK | OK | Non | 148 | Patho | No | No | OK | OK | Important | 3 |
| 2018 Pereira | ITN | DIR | MR | prospect | oui | mono | OK | OK | OK | OK | FU insuffisant | 200 | Patho FU 12 months | OK | OK | OK | OK | important | 3 |
| 2016 Takahashi | ITN | JOGR | MR | retro | non | mono | OK | OK | OK | OK | Non | 117 | Patho | OK | OK | OK | OK | modéré | 4 |
| 2014 Tang | ITN | BJR | MR | retro | oui | mono | OK | OK | No | OK | Non | 71 | patho | OK | OK | OK | OK | faible | 3 |
| 2015 Woo | ITN | Abd im | MR | retro | non | mono | OK | OK | No | OK | uniquementdes borderlines | 77 | Patho + FU 12 months | OK | OK | OK | OK | modéré | 4 |
| 2014 Zhao | ITN | Eur radiol | MR | retro | Non | multi | OK | OK | No | OK | Selection excluant benin | 125 | Patho | No | OK | OK | OK | modéré | 4 |
| 2017 Liu | ITN | EJR | CT | retro | Non | mono | OK | OK | No | OK | selection K | 68 | patho | No | OK | OK | OK | modéré | 4 |
| 2014 Tanizaki | ITN | IJGC | PET | prospect | oui | mono | OK | OK | OK | OK | masse supect at US | 160 | patho | Non | non | OK | OK | modéré | 3 |
| 2010 Timmerman | ITN | BMJ | US | prospect | oui | multi | OK | OK | OK | OK | Non | | patho | OK | OK | OK | OK | important | 2 |
| 2013 Sayanesh | ITN | Br J Cancer | US | prospect | Oui | multi | OK | OK | OK | OK | Non | | patho | OK | OK | OK | OK | important | 2 |

### 17.1.2 Simple Rules

Ces règles définissent 5 critères bénins (“B features”) et 5 critères malins (“M features”) :

**B-features :** B1: Uniloculaire, B2 : Présence d’une composante solide avec une taille maximale <7mm, B3 : Présence d’une atténuation postérieure, B4 : Kyste multiloculaire à paroi et cloisons régulières avec un diamètre <10cm, B5 : Pas de Flux Doppler (score Doppler 1)

**M-features :** M1 : Tumeur irrégulière solide, M2 : Ascite, M3 : Au moins 4 végétations, M4 : kyste multiloculaire avec septa irréguliers et un diamètre >10cm, M5 : Flux Doppler intense (color score 4).

Selon la publication princeps, une masse est probablement maligne si elle comporte un ou plusieurs critères malins et pas de critère bénin et est probablement bénigne si la tumeur comporte un ou plusieurs critères bénins et aucun critère malin. S’il existe un ou plusieurs critères malins et un ou plusieurs critères bénins ou s’il n’existe aucun critère malin ni bénin, le test est considéré comme non conclusif (25 % des cas) et une technique complémentaire est nécessaire

### 17.1.3 Évaluation des documents sources des questions 5 et 6

| Réf. biblio | Technique | Extension | Réséca bilité | Reponse chimio | Le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée | L'(les) examen(s) étudié(s) et l'examen standard sont interprétés en aveugle | L'examen standard est réalisé sur tous les patients inclus dans l'étude | Les résultats sont reportés pour tous les patients inclus dans l'étude | La réalisation est effectuée sans biais majeur | Le nombre de sujets et d'évènements sont suffisants pour que les résultats puissent être généralisés/extrapolés à la population cible | L'examen de référence est validé et adapté (gold standard) | Le seuil utilisé est cliniquement pertinent | L'(les) examen(s) est (sont) réalisé(s) dans la stratégie (séquence) diagnostique habituelle * | La méthode de réalisation de l'(des) examen(s) étudié(s) est suffisamment précisée pour être reproductible | Les conditions de réalisation de l'(des) examen(s) sont acceptables | Les principales complications de l'(des) examen(s) étudié(s) sont acceptables | Les résultats correspondent à un effet suffisamment important d'un point de vue clinique | Les performances de l'(des) examen(s) étudié(s) présentent un intérêt clinique | Le niveau de preuve global de l'étude que vous attribuez est |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Avril J Clin Oncol. 2005 | TEP | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | 2 |
| Martoni Q J Nucl Med Mol Imaging. 2011. | TEP | Non | Non | Oui | | | | | | Oui | | | Non | | | | | | 2 |
| Michielsen Eur Radiol. 2014 | IRM TEP CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | oui | oui | 2 |
| Michielsen Eur J Cancer. 2017 | IRM CT | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 1 |
| Sala Radiology. 2012 | IRM | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Kitajima Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 | TEP CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 2 |
| Fujii Eur Radiol (2008). | IRM | Oui | Non | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | 3 |
| Roy Eur Radiol (2010) | IRM | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 2 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kyriazi Radiology 2011 | IRM | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | 3 |
| Hynninen Gynecol Oncol 2013 | TEP CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Alessi Tumori Journal 2016 | TEP | Oui | Oui | Non | | Oui | Oui | | | Non | Oui | | | | Oui | Oui | | | 3 |
| De Iaco Eur J Radiol 2011 | TEP | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non (recrute ment?) | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Fruscio Gynecol Oncol 2013 | TEP | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |
| Vallius Gynecol Oncol 2016 | TEP | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Suidan, Gynecologi c Oncology, 2017 | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui? | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 2 |
| Lopez-Lopez Eur J Radiol | TEP CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | 3 |
| Suidan Gynecol Oncol. 2014 | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | 2 |
| Borley BJOG. 2015 | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | 2 |
| Weinberge r Ultrasound Med Biol. 2016 | US | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 2 |
| Diaz-Gil Abdom Radiol (NY). 2016 | CT | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | 3 |
| Fehniger Gynecol Oncol. 2016 | IRM CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Fischerova Ultrasound Obstet | US | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | 2 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gynecol 2017 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bristow Cancer. 2000 | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | 2 |
| Chandrashekhara Br J Radiol. 2011 | CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 2 |
| Kim Ann Surg Oncol (2016) | CT | Oui | Non | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |
| Queiroz Eur Radiol (2015). | PET/MRI PET | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Non | Non | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non | Non | 3 |
| Janco Gynecol Oncol. 2015 | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 2 |
| Jung, Gynecol Oncol | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | 3 |
| Schmidt Clin Nucl Med 2015 | CT PET IRM | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Oh. Eur J Radiol. 2015 | IRM | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Low Ann Surg Oncol (2015) | IRM CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |
| Shim, Int J Gynecol Cancer 2013 | TEP | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Dauwen Gynecol Oncol. 2013 | TEP | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Signorelli Gynecol Oncol. 2013 | TEP | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 2 |
| Rubini Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2014 | TEP | Oui | Non | Non | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mazzei, Abdom Imaging (2013) | CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |
| Glaser Gynecol Oncol. 2013 | CT | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |
| Risum Int J Gynecol Cancer. 2012 | TEP | Survie | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 2 |
| Hynninen Gynecol Oncol. 2012 | TEP | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Metser Int J Gynecol Cancer. 2011 | CT vs laparo s | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |
| Fujwara Arch Gynecol Obstet. 2011 | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |
| Mironov Radiology. 2011 | CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |
| Risum Acta Oncol. 2011 | TEP | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 2 |
| Qiu Acta Radiol. 2016 | CT | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 3 |
| Mousavi World J Surg Oncol. 2010 | Non précis é | Non | Oui | Non | Non | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Non | Oui | Non | Non | 3 |
| Nam Gynecol Oncol. 2010 | PET CT/IR M | Oui | Non | Non | Oui | Non | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 2 |
| Low Am J Roentgenol . 2009 | IRM | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Pfannenberg Ann Surg Oncol. | CT TEP | Oui | Non | Non | Oui | Oui | O | Oui | Oui | Non | Oui | O | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | 3 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2009 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Axtell J Clin Oncol. 2007 | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | 2 |
| Everett Am J Obstet Gynecol. 2005 | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 2 |
| Dowdy Cancer. 2004 | CT | Non | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | 2 |
| Yoshida Am J Roentgenol . 2004 | TEP CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | 3 |
| Drieskens Gynecol Obstet Invest. 2003 | TEP CT | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Ricke Eur Radiol. 2003 | IRM | Oui | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | 3 |
| Kumar Med Sci Monit. 2002 | CT | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |
| Byrom BJOG. 2002 | CT | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui? | 2 |
| Rose Gynecol Oncol. 2001 | TEP | Non | Non | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui | Non | Non | 3 |

## 17.2 Équations de recherche bibliographiques

### 17.2.1 Chapitre 3

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp ovarian neoplasms/su<br>2. exp ovarian neoplasms/<br>3. exp Gynecologic Surgical Procedures/ or exp Minimally Invasive Surgical Procedures/<br>4. 2 and 3<br>5. 1 or 4 | **Chirurgie du cancer de l'ovaire** |
| 6. (early or early-stage or stage Ia or stage Ib or stage Ic or stage I or stage IIa).ti.<br>7. 5 and 6 | **Stade précoce** |
| 8. Neoplasm Staging/ or restaging.ti.<br>9. Survival Rate/<br>10. Survival analysis/<br>11. Disease-Free Survival/<br>12. or/8-11<br>13. 7 and 12 | **Survie / Stadification** |
| 14. editorial.pt.<br>15. letter.pt.<br>16. news.pt.<br>17. case reports.pt.<br>18. exp "in vitro techniques"/<br>19. animal/<br>20. or/14-19<br>21. 13 not 20<br>22. limit 21 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre **Exclusions** (limites de langues et dates) |
| 23. meta-analysis.pt.<br>24. meta-analy$.ti.<br>25. metaanaly$.ti.<br>26. (systematic adj3 overview$).tw.<br>27. (systematic adj3 review$).tw.<br>28. (quantitative adj3 overview$).tw.<br>29. (quantitative adj3 review$).tw.<br>30. or/23-29<br>31. 22 and 30 | Module de recherche des "Synthèses méthodiques" |

### 17.2.2 Chapitre 4

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp *Ovarian neoplasms/ | **Cancer de l'ovaire** |
| 2. Fertility Preservation/ or ((fertility adj preserv$) or (fertility adj spar$)).ti.<br>3. Cryopreservation/<br>4. Fertilization in Vitro/<br>5. Ovulation Induction/<br>6. Infertility, Female/<br>7. Oocytes/ and Vitrification/<br>8. (oocyt$ adj (maturation or vitrification)).ti,ab.<br>9. or/2-8<br>10. 1 and 9 | **Préservation de la fertilité** (Traitements conservateurs, cryoconservation, vitrification ovocytaire, maturation ovocytaire) |
| 11. editorial.pt.<br>12. letter.pt.<br>13. news.pt.<br>14. case reports.pt.<br>15. exp "in vitro techniques"/<br>16. animal/<br>17. or/11-16<br>18. 10 not 17<br>19. limit 18 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre **Exclusions** (limites de langues et dates) |
| 20. meta-analysis.pt.<br>21. meta-analy$.ti.<br>22. metaanaly$.ti.<br>23. (systematic adj3 overview$).tw.<br>24. (systematic adj3 review$).tw.<br>25. (quantitative adj3 overview$).tw.<br>26. (quantitative adj3 review$).tw.<br>27. or/20-26<br>28. 19 and 27 | Module de recherche des "Synthèses méthodiques" |

### 17.2.3 Chapitre 5

Questions 21, 22 et 26

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp Genital Neoplasms, Female/su<br>2. exp Ovarian Neoplasms/su<br>3. exp *Gynecologic Surgical Procedures/<br>4. 1 or 2 or 3 | **Chirurgie gynécologique** |
| 5. exp Eating/<br>6. Nutritional Status/<br>7. Fluid Therapy/<br>8. Anemia/<br>9. Recovery of Function/<br>10. (nutrition or food or feeding or intake).ti.<br>11. or/5-10<br>12. 4 and 11 | **Aspects nutritionnels/digestifs** |
| 13. exp Perioperative Care/<br>14. exp Perioperative Period/<br>15. 13 or 14<br>16. 12 and 15 | **Soins périopératoires** |
| 17. editorial.pt.<br>18. letter.pt.<br>19. news.pt.<br>20. case reports.pt.<br>21. exp "in vitro techniques"/<br>22. animal/<br>23. or/17-22<br>24. 16 not 23<br>25. limit 24 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre Exclusions (limites de langues et dates) |

Question 23

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp Genital Neoplasms, Female/su<br>2. exp Ovarian Neoplasms/su<br>3. exp *Gynecologic Surgical Procedures/<br>4. 1 or 2 or 3 | **Chirurgie gynécologique** |
| 5. exp *Anesthesia/mt<br>6. 4 and 5 | **Anesthésie (méthodes)** |
| 17. editorial.pt.<br>18. letter.pt.<br>19. news.pt.<br>20. case reports.pt.<br>21. exp "in vitro techniques"/<br>22. animal/<br>23. or/17-22<br>24. 16 not 23<br>25. limit 24 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre Exclusions (limites de langues et dates) |

Question 24

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp Genital Neoplasms, Female/su<br>2. exp Ovarian Neoplasms/su<br>3. exp *Gynecologic Surgical Procedures/<br>4. 1 or 2 or 3 | **Chirurgie gynécologique** |
| 5. exp *Analgesia/mt<br>6. exp *Analgesics/ad, tu<br>7. 5 or 6<br>8. 4 and 7 | **Analgésie (méthodes)** |
| 9. editorial.pt.<br>10. letter.pt.<br>11. news.pt.<br>12. case reports.pt.<br>13. exp "in vitro techniques"/<br>14. animal/<br>15. or/9-14<br>16. 8 not 15<br>17. limit 16 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre **Exclusions** (limites de langues et dates) |
| 18. Pain, Postoperative/<br>19. 17 and 18 | **Douleur postopératoire** |

### 17.2.4 Chapitre 6

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp *Ovarian neoplasms/ | **Cancer de l'ovaire** |
| 2. (advanced or advanced-stage or stage II$ or stage III$ or stage IV$ or stage Ic$ or stage Id$ or bulky).ti.<br>3. 1 and 2 | **Stade avancé** |
| 4. exp *gynecologic surgical procedures/<br>5. Lymph Node Excision/ or lymphadenectomy.ti.<br>6. exp Minimally Invasive Surgical Procedures/<br>7. Laparotomy/<br>8. (surgery or surgical).ti.<br>9. (debulking or cytoreducti$ or (mini adj invasive) or radical).ti.<br>10. (interval or neoadjuvant or before surgery or IDS or unresectable or inoperable or NACT).ti.<br>11. macroscopic residue.tw.<br>12. *Medical Records/st or operative report.tw.<br>13. or/4-12<br>14. 3 and 13 | **Chirurgie** (lymphadenectomie, laparotomie, chirurgie d'intervalle, mini-invasive, radicale, résidu tumoral…) |
| 15. editorial.pt.<br>16. letter.pt.<br>17. news.pt.<br>18. case reports.pt.<br>19. exp "in vitro techniques"/<br>20. animal/<br>21. or/15-20<br>22. 14 not 21<br>23. limit 22 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre **Exclusions** (limites de langues et dates) |
| 24. Survival Rate/<br>25. Disease-Free Survival/<br>26. Postoperative Complications/<br>27. exp Treatment Outcome/<br>28. Survival analysis/<br>29. Quality of Life/<br>30. or/24-29<br>31. 23 and 30 | **Survie / Qualité de vie / Complications** |
| 32. meta-analysis.pt.<br>33. meta-analy$.ti.<br>34. metaanaly$.ti.<br>35. (systematic adj3 overview$).tw.<br>36. (systematic adj3 review$).tw.<br>37. (quantitative adj3 overview$).tw.<br>38. (quantitative adj3 review$).tw.<br>39. or/32-38<br>40. 31 and 39 | Module de recherche des "Synthèses méthodiques" |

### 17.2.5 Chapitre 7

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp *Ovarian neoplasms/dt, th | **Traitements du cancer de l'ovaire** |
| 2. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/<br>3. exp Antineoplastic agents/tu<br>4. exp Hyperthermia, Induced/<br>5. (hyperthermic or intraperitoneal or "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" or HIPEC).ti.<br>6. Chemotherapy, Adjuvant/<br>7. or/2-6<br>8. 1 and 7<br>9. intraperitoneal.ti,ab.<br>10. 8 and 9 | **Chimiothérapie intrapéritonéale** |
| 11. editorial.pt.<br>12. letter.pt.<br>13. news.pt.<br>14. case reports.pt.<br>15. exp "in vitro techniques"/<br>16. animal/<br>17. or/11-16<br>18. 10 not 17<br>19. limit 18 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre **Exclusions** (limites de langues et dates) |
| 20. meta-analysis.pt.<br>21. meta-analy$.ti.<br>22. metaanaly$.ti.<br>23. (systematic adj3 overview$).tw.<br>24. (systematic adj3 review$).tw.<br>25. (quantitative adj3 overview$).tw.<br>26. (quantitative adj3 review$).tw.<br>27. or/20-26<br>28. 19 and 27 | Module de recherche des "Synthèses méthodiques" |

### 17.2.6 Chapitre 8

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp *Ovarian neoplasms/dt | Traitements du cancer de l'ovaire |
| 2. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/<br>3. exp Combined Modality Therapy/<br>4. exp Immunotherapy/<br>5. Drug Therapy/ or Drug therapy, Combination/<br>6. or/2-5<br>7. 1 and 6<br>8. ((primary or initial) adj2 (management or therap$ or treatment$ or chemotherap$)).ti,ab.<br>9. (first adj1 line).ti,ab.<br>10. 8 or 9<br>11. 7 and 10 | Chimiothérapie |
| 12. editorial.pt.<br>13. letter.pt.<br>14. news.pt.<br>15. case reports.pt.<br>16. exp "in vitro techniques"/<br>17. animal/<br>18. or/12-17<br>19. 11 not 18<br>20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre Exclusions (limites de langues et dates) |
| 21. meta-analysis.pt.<br>22. meta-analy$.ti.<br>23. metaanaly$.ti.<br>24. (systematic adj3 overview$).tw.<br>25. (systematic adj3 review$).tw.<br>26. (quantitative adj3 overview$).tw.<br>27. (quantitative adj3 review$).tw.<br>28. or/21-27<br>29. 20 and 28 | Module de recherche des "Synthèses méthodiques" |

### 17.2.7 Chapitre 9

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp Ovarian neoplasms/ | **Cancer de l'ovaire** |
| 2. exp Aged/<br>3. (elder$ or old age or older or geriatric$).ti.<br>4. exp geriatrics/<br>5. 3 or 4<br>6. 2 and 5<br>7. 1 and 6 | **Personnes âgées** |
| 8. editorial.pt.<br>9. letter.pt.<br>10. news.pt.<br>11. case reports.pt.<br>12. exp "in vitro techniques"/<br>13. animal/<br>14. or/8-13<br>15. 7 not 14<br>16. limit 15 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre **Exclusions** (limites de langues et dates) |
| 17. meta-analysis.pt.<br>18. meta-analy$.ti.<br>19. metaanaly$.ti.<br>20. (systematic adj3 overview$).tw.<br>21. (systematic adj3 review$).tw.<br>22. (quantitative adj3 overview$).tw.<br>23. (quantitative adj3 review$).tw.<br>24. or/17-23<br>25. 16 and 24 | Module de recherche des "Synthèses méthodiques" |

### 17.2.8 Chapitre 10

Question 38 :

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp Ovarian neoplasms/ | **Cancer de l'ovaire** |
| 2. exp Physical Examination/<br>3. CA-125 Antigen/<br>4. CA-19-9 Antigen/<br>5. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ or ("angiotensin I (Ang I)-converting enzyme" or angiotensin converting enzyme or ACE or ACE inhibit$).tw.<br>6. Epididymal Secretory Proteins/ or (epididymis protein 4 or HE4).tw.<br>7. exp *Biomarkers, Tumor/bl<br>8. ultrasonography/ or (ultraso$ or sonograph$ or echograph$).ti.<br>9. exp Tomography, X-Ray Computed/ or (compute$ tomograph$ or scan$ or TDM or ct).ti.<br>10. Positron-Emission Tomography/ or (Positron Emission Tomography or PET Scan).ti.<br>11. exp magnetic resonance imaging/ or (IRM or MRI or NMR or (magnetic adj1 resonance) or ((Tomography or imaging) adj MR)).ti.<br>12. or/2-11 | **Examen clinique** ou **marqueurs biologiques** ou **imagerie** |
| 13. (di or us or ri or bl or ra).fs.<br>14. (metastas$ or recurren$).ti. or sc.fs.<br>15. disease progression/ or exp neoplasm metastasis/ or neoplasm recurrence, local/<br>16. 14 or 15<br>17. 13 and 16<br>18. prospective studies/<br>19. follow-up studies/<br>20. (follow up or followup or following up).tw.<br>21. surveillance.tw.<br>22. monitor$.tw.<br>23. (18 or 19) and (20 or 21 or 22)<br>24. surveillance.ti.<br>25. *Follow-Up Studies/<br>26. (follow up or following up).ti.<br>27. monitor$.ti.<br>28. *disease progression/bl, ri, ra, us, di or *neoplasm recurrence, local/bl, ri, ra, us, di or exp neoplasm metastasis/bl, ri, ra, us, di<br>29. or/24-28<br>30. 17 or 23 or 29<br>31. 1 and 12 and 30 | Filtre **"Surveillance"** |
| 34. editorial.pt.<br>35. letter.pt.<br>36. news.pt. | Filtre Exclusions (limites de langues et dates) |

| | |
|---|---|
| 37. case reports.pt.<br>38. exp "in vitro techniques"/<br>39. animal/<br>40. or/34-39<br>41. 33 not 40<br>42. limit 41 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | |

Question 39 :

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp Ovarian neoplasms/ | **Cancer de l'ovaire** |
| 2. exp hormone replacement therapy/ or (((estrogen$ or oestrogen$ or hormone$) adj3 replacement) or HRT).ti. | **THS** |
| 3. Menopause/ or Menopause, Premature/<br>4. 1 and 2 and 3 | **Ménopause** |
| 5. editorial.pt.<br>6. letter.pt.<br>7. news.pt.<br>8. case reports.pt.<br>9. exp "in vitro techniques"/<br>10. animal/<br>11. or/5-10<br>12. 4 not 11<br>13. limit 12 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | Filtre **Exclusions** (limites de langues et dates) |
| 14. meta-analysis.pt.<br>15. meta-analy$.ti.<br>16. metaanaly$.ti.<br>17. (systematic adj3 overview$).tw.<br>18. (systematic adj3 review$).tw.<br>19. (quantitative adj3 overview$).tw.<br>20. (quantitative adj3 review$).tw.<br>21. or/14-20<br>22. 13 and 21 | Module de recherche des "Synthèses méthodiques" |

Question 40 :

| Équation de recherche *Medline*® (OvidSP) | Description de la recherche |
|---|---|
| 1. exp *Ovarian Neoplasms/ | **Cancer de l'ovaire** |
| 2. exp Contraception/<br>3. exp Contraceptives, Oral/<br>4. exp Contraceptive Agents/<br>5. exp *Hormones/tu<br>6. or/2-5<br>7. 1 and 6 | **Contraception** |
| 8. editorial.pt.<br>9. letter.pt.<br>10. news.pt.<br>11. case reports.pt.<br>12. exp "in vitro techniques"/ | Filtre **Exclusions** (limites de langues et dates) |

| | |
|---|---|
| 13. animal/<br>14. or/8-13<br>15. 7 not 14<br>16. limit 15 to (human and (english or french) and yr=2005-2017) | |
| 17. meta-analysis.pt.<br>18. meta-analy$.ti.<br>19. metaanaly$.ti.<br>20. (systematic adj3 overview$).tw.<br>21. (systematic adj3 review$).tw.<br>22. (quantitative adj3 overview$).tw.<br>23. (quantitative adj3 review$).tw.<br>24. or/17-23<br>25. 16 and 24 | Module de recherche des “Synthèses méthodiques“ |

## NOTES

## NOTES

52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISSN 2104-953X
ISBN : 978-2-37219-512-6
ISBN net : 978-2-37219-513-3

DEPÔT LÉGAL NOVEMBRE 2019

Pour plus d'informations
**e-cancer.fr**

RECOKOVAIRETHES19

SFOG société française d'onco-gynécologie

FRANCOGYN

CNGOF

ARCAGY - GINECO

LABEL

INSTITUT NATIONAL DU CANCER