

CANCERS EPITHELIAUX INVASIFS DE L'OVAIRE, DE LA TROMPE ET DU PÉRITOINE

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

VERSION 2022

**Tout dossier doit être présenté en RCP
avant tout acte thérapeutique**

**Conformément à la stratégie décennale,
toute patiente doit pouvoir bénéficier
d'une information sur les essais thérapeutiques
disponibles et d'une proposition le cas échéant**
L'ensemble des essais cliniques disponibles en
Normandie est accessible sur le site
<https://archimaid.fr/>

**Toute patiente ≥ 75 ans doit se voir proposer
en cas d'échelle de screening G8 <14
une consultation d'oncogériatrie afin d'aider à la
prise de décision thérapeutique et proposer un
plan personnalisé de soins adapté.**

**Proposition de soins de support tout au long de la
prise en charge**

La mise à jour a été effectuée à partir des référentiels nationaux et internationaux et de publications importantes ayant un impact sur la prise en charge des patients depuis 2017.

PREAMBULE

Ce référentiel a été initialement réalisé en 2005 et mis à jour en 2008, 2011, 2017 dans le cadre des missions du Réseau Régional de Cancérologie de Normandie.

Il a été rédigé par l'Unité de Concertation pluridisciplinaire en « Oncologie Gynécologique » du Centre François Baclesse.

La Mise à jour 2022 a été réalisée par les Unités de Concertation pluridisciplinaire en « Oncologie Gynécologique » des plateaux universitaires de Caen et de Rouen, en se basant sur les référentiels nationaux et internationaux adaptés au contexte local (Référentiels St Paul de Vence, ESGO, ESTRO, ESMO). Les textes ont été diffusés par OncoNormandie à l'ensemble des équipes de gynécologie de la Région Normandie, pour corrections et annotations et une validation en réunion plénière a été organisée par OncoNormandie le 17/03/2022.

GROUPE DE TRAVAIL DE MISE A JOUR

Nom	Prénom	Spécialité	Lieu d'exercice
BARJOT	Philippe	Gynécologie	Clinique du Parc, Caen
BERTHET	Pascaline	Oncogénétique	CLCC François Baclesse, Caen
CARRILHO	Julien	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
COQUAN	Elodie	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
CROUZET	Agathe	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
DE GOURNAY	Emmanuel	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
DENOUAL ZIAD	Christine	Gynécologie	CHU, Caen
DEON DE BEAUMONT	Grégory	Gynécologie	Clinique du Parc, Caen
DOLIVET-AUDIGIE	Enora	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
FAUVET	Raffaèle	Chirurgie, gynécologie, oncologie	CHU, Caen
GUILLEMET	Cécile	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
JEANNE	Corinne	Anatomo-pathologie	CLCC François Baclesse, Caen
JOLY	Florence	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
KALUZINSKI	Laure	Oncologie médicale	CHP du Cotentin, Cherbourg
LEHEURTEUR	Marianne	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
MERIAUX	Emeline	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
NEVIERE	Marie-Zoé	Oncogénétique	CLCC François Baclesse, Caen
POTEAU	Albane	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
PURNICHESCU	Vlad	Gynécologie	CHP du Cotentin, Cherbourg
TURCK	Mélusine	Gynécologie	CHU, Caen
VILLOT	Anne	Gynécologie	CHP du Cotentin, Cherbourg

REUNION PLENIERE DE VALIDATION

Nom	Prénom	Spécialité	Lieu d'exercice
ANDRE	Michel	Gynécologie	CH de Flers
BARJOT	Philippe	Gynécologie	Polyclinique du Parc, Caen
BARON	Marc	Chirurgie, gynécologie	Clinique Mathilde, Rouen
BELLOY	Frédérique	Radiologie	CHU de Caen
BIN JAMEIL	Wasem	Oncologie médicale	CH de Flers
BRECHOT	Noémie	Gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
BRIKI	Raja	Gynécologie	CH de Flers
CARRILHO	Julien	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
COQUAN	Elodie	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
CROUZET	Agathe	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
DOLIVET	Enora	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
DOUYSET	Xavier	Gynécologie	CHI Eure-Seine
FAUVET	Raffaele	Chirurgie, gynécologie, oncologie	CHU de CAEN
GAICHIES	Léopold	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
HENNTIER	Clotilde	Chirurgie, gynécologie	CHU de ROUEN
JALALI	Khadija	Radiothérapie, oncologie	Centre Maurice Tubiana, Caen
JOUTEL	Nicolas	Chirurgie, gynécologie	Clinique de l'Europe, Rouen
KOKORIAN	Romain	Oncologie médicale	Clinique Mathilde, Rouen
LE BRUN	Jean-François	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
LE DIGABEL	Jean-François	Chirurgie, gynécologie	Hôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre
LEFEBURE	Anne	Chirurgie, gynécologie, oncologie	CHI Elbeuf-Louviers-Val de Reuil
LEHEURTEUR	Marianne	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
MERIAUX	Emeline	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
MEZZANI	Sandrine	Radiothérapie, oncologie	Centre Frédéric Joliot, Rouen
MOATASSIM- DRISSA	Salwa	Gynécologie	CHI Elbeuf-Louviers-Val de Reuil
MUSZYNSKI	Hélène	Chirurgie, gynécologie	CHI Eure-Seine
OLYMPIOS	Nathalie	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
OTTAVIANI	Marie	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
PAVLOVITCH	Jean-Marc	Oncologie médicale	Hôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre
PERRIN	Morgane	Chirurgie, gynécologie	CHU de ROUEN
PETRAU	Camille	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
POTEAU	Albane	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
PURNICHESCU	Vlad	Gynécologie	CHP du Cotentin, Cherbourg
SANGUIN	Sophie	Chirurgie, gynécologie	Clinique Mathilde, Rouen
SEVIN	Emmanuel	Oncologie médicale	Centre Maurice Tubiana, Caen
TYRAN	Gildas	Gynécologie	CHP du Cotentin, Cherbourg

CANCERS EPITHELIAUX INVASIFS DE L'OVAIRE : SOMMAIRE
--

- 1 - DOMAINE	5
- 2 - CLASSIFICATIONS	6
- 2.1 - Classification clinique	6
- 2.2 - Classification histologique	6
- 3 - MODALITES DU DIAGNOSTIC	7
- 3.1 - Dépistage et recherche de mutation BRCA	7
- 3.2 - Diagnostic	8
- 3.3 - Bilan d'extension	8
- 3.4 - Marqueurs tumoraux	9
- 3.5 - Bilan oncogériatrique	10
- 3.6 - Préservation de la fertilité	10
- 4 - PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES PRECOCES - I ET IIA	10
- 4.1 - Chirurgie initiale	10
- 4.2 - Compte-rendu opératoire et histologique	12
- 4.3 - Traitement adjuvant	13
- 5 - PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES ÉVOLUÉS – IIB A IV	13
- 5.1 - Chirurgie initiale.	14
- 5.2 - Traitements adjuvants après chirurgie de cytoréduction maximale avec ou sans résidu macroscopique	17
- 5.3 - Chimiothérapie néo adjuvante et chirurgie d'intervalle	19
- 5.4 - Autres modalités thérapeutiques.	20
- 6 - SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE	21
- 7 - PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES	21
- 7.1 - Bilan de la récurrence	21
- 7.2 - Poursuites évolutives et récurrences précoces.	22
- 7.3 - Récurrences survenant au-delà de 6 mois après la fin du traitement initial	22
- 7.4 - Traitements de rattrapage de 3 ^{ème} ligne et au-delà.	23
- 8 - TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF ET CONTRACEPTION HORMONALE	24
- 9 - AXES DE RECHERCHE CLINIQUE - ESSAIS THERAPEUTIQUES	24
- 10 - ANNEXES	25
Annexe 1 : Classifications clinique et histologique	25
Annexe 2 : Compte-rendu opératoire : informations minimales	28
Annexe 3 : Compte-rendu histologique : informations minimales	31
Annexe 4 : information sur l'analyse génétique tumorale	32

**CANCERS ÉPITHÉLIAUX INVASIFS DE L'OVAIRE,
DE LA TROMPE ET DU PÉRITOINE
PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE**

- 1 - DOMAINE

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

- Les cancers primitifs de la trompe de Fallope ;
- Les carcinoses péritonéales primitives séreuses de la femme, à l'exclusion des mésothéliomes malins péritonéaux et des maladies gélatineuses du péritoine ;
- Les carcinosarcomes ;
- Les carcinomes à cellules claires.

Il ne concerne pas les autres tumeurs de l'ovaire :

- Tumeurs épithéliales frontières (tumeurs ovariennes border-line : T.O.B.L.) ;
- Tumeurs rares de l'ovaire (se référer au site tumeur rare de l'ovaire www.ovaire-rare.org);
- Tumeurs non-épithéliales ou mixtes de l'ovaire : tumeurs germinales, tumeurs du mésenchyme des cordons sexuels (*Annexe 1bis*).

Il ne concerne pas :

- Les sarcomes ovariens ;
- Les tumeurs secondaires, métastases ovariennes d'un autre primitif.

NB : Les carcinomes épithéliaux séreux de bas grade sont répertoriés dans le référentiel TMRO (Tumeurs Rares de l'Ovaire) national (*Annexe 1*). Dans la mesure où la prise en charge ne diffère que sur les indications de traitements de maintenance par inhibiteurs de parp, la chirurgie et la chimiothérapie restant identiques à celles des tumeurs épithéliales de haut grade, ils sont inclus dans ce référentiel

En Normandie, ces pathologies peuvent être estimées à environ 300 nouveaux cas par an.

- 2 - CLASSIFICATIONS

Cf. Annexes 1

- 2.1 - Classification clinique

Classification FIGO 2014 (Annexe 1)

Elle tient compte des données des examens d'imagerie préopératoires, des constatations chirurgicales, des résultats anatomo cyto-pathologiques.

- 2.2 - Classification histologique

Cf. Annexe 1 bis

La classification de l'OMS a été modifiée en 2014, faisant apparaître certaines entités, ou disparaître d'autres. Elle fait notamment apparaître la distinction entre deux entités très différentes : carcinomes séreux de haut grade et de bas grade. Chaque type histologique de carcinome a un aspect morphologique, un profil immunohistochimique, une épidémiologie et un pronostic qui lui sont propres. D'après les recommandations internationales sur le compte rendu histologique des tumeurs ovariennes, de la trompe et du péritoine, il est indispensable de connaître avec précision le **type histologique et le grade** du carcinome avant tout traitement chimiothérapique. En effet, la chimiothérapie peut altérer l'aspect morphologique des cellules, rendant le typage et l'évaluation du grade histologique très difficiles

Les tumeurs à cellules claires sont systématiquement de haut grade.

La dernière version de la classification OMS des tumeurs de l'ovaire date de 2020 (5^{ème} édition).

L'*annexe 1 ter* reprend les principales caractéristiques histo-pathologiques des 5 principaux types de carcinomes ovariens.

- 3 - MODALITES DU DIAGNOSTIC

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

- 3.1 - Dépistage et recherche de mutation BRCA

- 3.1.1 - Dépistage :

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

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

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

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

- 3.1.2 - Recherche mutation BRCA somatique tumorale et la recherche du score d'instabilité génomique (test HRD)

La recherche d'une mutation somatique BRCA1 ou BRCA 2 doit être réalisée dès le diagnostic de toutes les patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire en dehors des tumeurs mucineuses.

La patiente doit être informée de la demande et des implications de la découverte éventuelle d'une mutation pour elle et sa famille. L'information doit être tracée dans le dossier médical de la patiente. (Note d'information en [annexe 3](#))

Cette recherche s'accompagne également d'une recherche tumorale d'instabilité génomique appelée communément test HRD (en 2021 réalisé par le test My-Choice, Myriad). Il peut être fait en même temps que la demande de recherche BRCA ou dans un 2ème temps si BRCA est négatif, pour les carcinomes de haut grade à partir des stades IIIA.

Le diagnostic de mutation doit être rapide, en moins de 6 semaines après le diagnostic en cas de chirurgie d'emblée ou sous 3 mois si chimiothérapie néoadjuvante, car selon les résultats de la mutation et/ou HRD, il y aura des ajustements de la thérapeutique médicale.

- 3.1.3 - Proposition de consultation d'oncogénétique

- Patientes âgées de 70 ans ou moins au moment du diagnostic,
- En cas de caractérisation d'une anomalie BRCA 1 ou 2 somatique chez les patientes âgées de plus de 70 ans,
- Echec d'analyse somatique tumorale,
- Contexte familial évocateur d'une prédisposition génétique, quel que soit l'âge,
- Absence d'information familiale.

- 3.1.4 - Recherche de syndrome de Lynch

En cas d'antécédent familial ou personnel de cancer de l'endomètre ou du côlon, une consultation d'oncogénétique à la recherche d'un syndrome de Lynch doit être proposée.

- 3.2 - Diagnostic

- En cas de suspicion clinique de tumeur ovarienne, le diagnostic repose sur l'échographie pelvienne et endovaginale (plus ou moins avec un temps doppler) qui permet d'établir des critères de présomption de malignité. En cas de doute, un deuxième avis échographique pourra être demandé. Les autres méthodes d'imagerie n'ont pas d'indication systématique en première intention.
- L'IRM pelvienne avec injection peut être utile en cas de difficulté du diagnostic échographique avec des lésions bénignes (endométriозe, certains tératomes matures). Elle ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique.
- Le dosage de CA125 n'a qu'une valeur d'orientation au stade du diagnostic en raison de son manque de spécificité.
- Le diagnostic positif de certitude repose toujours sur les résultats histologiques. Une coelioscopie exploratrice première permet d'obtenir le diagnostic histologique et de définir la résecabilité initiale (score PCI, Fagotti, *annexes 2bis et 2ter*)

- 3.3 - Bilan d'extension

Bilan standard devant une suspicion de cancer ovarien :

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

- En cas d'épanchement pleural : réalisation de ponction avec cytologie.
- En cas d'ascite : possibilité de ponction avec cytologie.
- Bilan biologique : Hémogramme, ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique, bilan nutritionnel : albuminémie, préalbuminémie, bilan d'hémostase.
- Dosage de marqueurs tumoraux (cf. infra §3.4).
- NB : La tomodensitométrie par émission de positons TEP-FDG n'a pas d'indication dans le cadre du bilan d'extension habituel. Elle ne peut pas se substituer à la coelioscopie exploratrice pour le diagnostic. Elle ne pourra être discutée qu'au cas par cas devant des difficultés à apprécier l'extension. Elle ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique.

Standard : Prise en charge

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

- 3.4 - Marqueurs tumoraux

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

Standard : marqueurs tumoraux

- Dosage du CA 125 sérique avant tout geste chirurgical.
- Dosage du CA 125 avant la première et avant chaque cure de chimiothérapie.
- Dosage du CA 125, 1 mois après la fin de tout traitement
- Si le CA125 sérique est initialement élevé, il n'y a pas lieu de doser d'autres marqueurs.

Options :

- Si le CA 125 initial est normal ou en cas de tumeur mucineuse : dosage du CA 19.9 et ACE, y compris, éventuellement, en postopératoire.
- Chez la femme jeune, dosage des AFP, LDH et HCG (hypothèse de tumeur germinale).

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

- 3.5 - Bilan oncogériatrique

Il faut réaliser systématiquement un score G8 en consultation pour toutes les patientes de plus de 75 ans. En cas de $G8 < 14$, organiser une consultation d'oncogériatrie.

- 3.6 - Préservation de la fertilité

Pour les patientes de 40 ans et moins, présentant un cancer de l'ovaire à un stade précoce, proposer systématiquement une consultation avec un des professionnels de l'assistance médicale à la procréation de la zone géographique concernée. Cette consultation pourra permettre une information complète et adaptée à la situation de chaque patiente même si dans certains cas, aucune solution ne peut être retenue. Une information sur le don d'ovocytes ou l'adoption pourra être faite à cette occasion dans les cas où la préservation n'est pas envisageable.

- 4 - PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES PRECOCES - I ET IIA

Standard : Concertation pluridisciplinaire

- La stratégie de prise en charge de tout cancer de l'ovaire doit être discutée en RCP, avant la réalisation de tout acte thérapeutique, en fonction des examens d'imagerie, pour valider l'indication opératoire et l'adéquation du plateau technique à l'intervention prévue et à la continuité des soins post-opératoires.
- Le chirurgien qui opérera la patiente, si l'intervention est décidée, participe à la discussion en RCP soit physiquement soit par téléconférence.
- **Organisation d'une RCP ovaire territoriale unique (pour les départements 14, 50, 61).**

- 4.1 - Chirurgie initiale

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

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

- 4.1.1 - Bilan chirurgical "d'inventaire"

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

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

- Exploration abdominale complète.
- Cytologie péritonéale (prélèvement épanchement péritonéal, ascite ou lavage).
- Hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, sauf en cas de traitement conservateur
- Omentectomie infracolique.
- Biopsies péritonéales systématiques : gouttières pariéto-coliques, coupes diaphragmatiques, mésentère, péritoine pelvien (douglas ou fosses para rectales).
- Lymphadénectomie para aortique et pelvienne proposée. En option, l'abstention de lymphadénectomie peut être discutée au cas par cas dans les carcinomes de haut grade, en fonction du projet thérapeutique et des facteurs pronostiques.
- Appendicectomie optionnelle (l'appendice s'il n'est pas retiré doit être exploré et décrit dans le compte rendu opératoire.
- Réduction tumorale complète.

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

- 4.1.2 - Stadification incomplète

En cas de stadification incomplète, une restadification ganglionnaire est nécessaire, si elle permet de changer l'attitude thérapeutique

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

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

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

- 4.1.3 - Voie d'abord

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

Option : stadification par cœlioscopie dans les stades I et IIA

Une stadification par cœlioscopie peut être effectuée par une équipe expérimentée sous réserve de réaliser l'intégralité des gestes minimaux de bilan et sans rupture de masse.

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

- 4.1.4 - Chirurgie conservatrice

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

Option : chirurgie conservatrice dans les stades précoces, à discuter au cas par cas

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

- Patiente parfaitement compliant à une surveillance régulière ;
- Femme jeune (< 40 ans), désirant une grossesse ;
- Sans autre facteur de stérilité connu ;
- Atteinte limitée (stade IA-IC1) de forme histologique peu agressive (séreux de bas grade, endométrioïde de bas grade (grades 1 et 2), mucineux) ;
- Atteinte limitée IA pour les carcinomes séreux de haut grade ;
- Inventaire chirurgical abdominal complet (omentectomie, biopsies péritonéales et ganglionnaires) ;
- Annexectomie unilatérale et vérification de l'ovaire controlatéral ;
- Conservation utérine avec vérification de la cavité par hystéroscopie-curetage en particulier en cas de tumeur endométrioïde ;
- Information éclairée de la patiente sur les risques potentiels de récurrence et les difficultés éventuelles d'une grossesse ultérieure.

- 4.2 - Compte-rendu opératoire et histologique

En préambule, afin de pouvoir faire les analyses moléculaires nécessaires pour classer la tumeur, il est important d'avoir assez de matériels. Prévoir suffisamment de matériel, 6 à 8 fragments de ≈ 10 mm en plusieurs blocs pour le typage histologique et pour l'étude moléculaire.

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

- 4.2.1 - Compte-rendu opératoire (Annexes 2)

- Description macroscopique des lésions découvertes lors de l'intervention avec utilisation d'un score (Sugarbaker, Fagotti, *Annexe 2*).
- Description détaillée des gestes réalisés.
- Préciser la qualité complète de l'exérèse.

- 4.2.2 - **Compte-rendu histologique (Annexe 3)**

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

- 4.3 - **Traitement adjuvant**

Une Chimiothérapie adjuvante est recommandée pour tous les stades FIGO I – II sauf en cas de carcinome endométriöide de bas grade (grade 1 et 2), de stade IA et IB. La chimiothérapie est à discuter au cas par cas pour les carcinomes séreux de bas grade de stade IA et IB.

Chimiothérapie à base de platine, 6 cycles, à privilégier en association au paclitaxel :
Carboplatine AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m², toutes les 3 semaines

Les autres schémas (carboplatine monothérapie ou carboplatine Taxol hebdomadaires schéma sujet âgé) sont à discuter en RCP.

- 5 - **PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES ÉVOLUÉS – IIB A IV**

Standard : Concertation pluridisciplinaire

- La stratégie de prise en charge de tout cancer de l'ovaire doit être discutée en RCP, avant la réalisation de tout acte thérapeutique pour valider l'indication opératoire et l'adéquation du plateau technique à l'intervention prévue et à la continuité des soins post-opératoires.
- Le chirurgien qui opérera la patiente, si l'intervention est décidée, participe à la discussion en RCP soit physiquement soit par téléconférence.
- La chirurgie doit être faite par une équipe expérimentée.
- **Organisation d'une RCP ovaire territoriale unique (pour les départements 14, 50, 61)**

Les critères de qualité de la prise en charge chirurgicale du cancer avancé de l'ovaire sont issus des critères publiés récemment par l'European Society of Gynecologic Oncology et ESMO 2018. Ces critères incluent l'intervention d'une équipe constituée d'au moins deux chirurgiens, pratiquant chacun au moins 10 interventions de chirurgie complète par an, en lien avec une équipe d'oncologie médicale, prise en charge permettant une chirurgie complète dans au moins 50% des cas, équipe présentant les dossiers en RCP avant tout traitement et participant à une activité de recherche clinique.

Stratégie thérapeutique dans les stades évolués IIB à IV

Prise en charge péri-chirurgicale : elle doit comprendre une réhabilitation améliorée en chirurgie (RAC)

- En pré-opératoire : un bilan nutritionnel et un conditionnement pré-opératoire (renutrition).
- En per-opératoire : antibioprophylaxie et prise en charge optimale de la douleur.
- En post-opératoire : réhabilitation.

Standard :

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

Options :

- Si la chirurgie initiale n'a pas été complète, discuter en RCP, selon des conditions précises (§ 5.1.2), une reprise chirurgicale pour complément d'exérèse.
- Si les conditions (contre-indication opératoire, risque chirurgical majeur ou séquelles excessives) ou les constatations de la cœlioscopie d'évaluation (atteinte massive des coupes diaphragmatiques, du hile hépatique ou du mésentère) laissent prévoir que la chirurgie initiale ne peut être complète, la stratégie doit être celle d'un geste purement diagnostique, suivi d'une chimiothérapie néo-adjuvante pour 3 cures avec pour objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle. Ses indications doivent en être soigneusement pesées, en particulier cette option ne doit jamais être retenue pour des raisons purement organisationnelles ou institutionnelles.
- La cytoréduction après 6 cycles ne peut être envisagée qu'exceptionnellement et que si la cytoréduction complète après 3 ou 4 cures n'a pas été possible et doit être systématiquement discutée au cas par cas en RCP.

- 5.1 - Chirurgie initiale.

- 5.1.1 - Chirurgie à visée diagnostique

Un diagnostic histologique doit être apporté par des biopsies transpariétales ou lors d'une cœlioscopie. Les biopsies doivent être de taille suffisante pour permettre les analyses morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires (notion de surface et cellularité tumorales) +/- la congélation en tumorothèque.

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

La cœlioscopie permet également d'apprécier la résecabilité. Cette évaluation sera rapportée dans le compte rendu opératoire avec l'aide d'un score d'évaluation de l'extension de la carcinose (Score de Fagotti, *Annexe 2ter*).

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

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

Chirurgie diagnostique dans les stades évolués

Standard :

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

Option :

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

- 5.1.2 - Chirurgie de réduction tumorale complète

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

Standard :

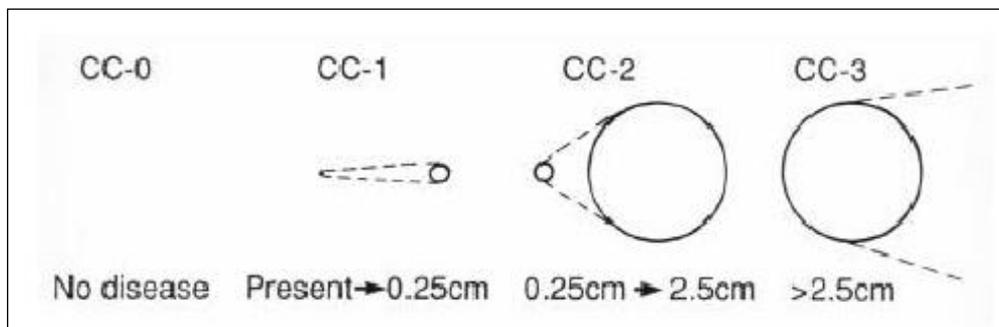
- Laparotomie médiane, sous et sus ombilicale,
- Exploration abdominale complète,
- Cytologie péritonéale (prélèvement épanchement péritonéal, ascite),
- Hystérectomie totale,
- Annexectomie bilatérale,
- Omentectomie complète infra gastrique,
- Biopsies péritonéales systématiques si la lésion apparaît limitée (Stades IIIA-III B) :
gouttières pariéto-coliques, coupes diaphragmatiques, mésentère, péritoine pelvien
- Lymphadénectomie para aortique et pelvienne en cas d'adénopathie radiologique ou clinique per opératoire,
- Appendicectomie,
- Résection des orifices de trocart si une cœlioscopie première a été réalisée,
- Résection tumorale maximale y compris avec des sacrifices d'organe si cela est nécessaire,
- Résection péritonéale étendue si cela est nécessaire : coupes diaphragmatiques, douglas, péritoine pariétal.

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

Il n'y pas de consensus sur les critères de non résecabilité, cependant les plus communément admis sont :

- Atteinte majeure, confluyente, du péritoine des coupes diaphragmatiques ;
- Pouvant entraîner une résection diaphragmatique bilatérale ;
- Atteinte hépatique intra parenchymateuse ;
- Impossibilité de rétablissement de la continuité dans le même temps ;
- La nécessité de réaliser plus deux anastomoses digestives ;
- Une résection de grêle laissant moins de 1,5 à 2m d'intestin grêle ;
- Une colectomie totale.

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



Taille du plus gros nodule en fin d'intervention

- 5.1.3 - -Chirurgie de réduction tumorale initiale incomplète ou non réalisable d'emblée

En cas de chirurgie incomplète : discuter, en RCP, une reprise chirurgicale d'emblée, pour complément d'exérèse, dans des circonstances très précises :

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

Dans tous les autres cas, la patiente sera traitée par une chimiothérapie néo-adjuvante pour 3 cures avec pour objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle. Dans cette situation, les curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques sont nécessaires en cas d'adénopathies initiales et sont optionnels dans les autres cas et à moduler en fonction de l'âge, des comorbidités de la patiente et du résidu tumoral.

- 5.1.4 - Conditions de prise en charge

Les données de la littérature montrent que les taux de réduction tumorale maximale sont variables d'une équipe à l'autre. Dans de nombreuses études, l'expérience et le taux d'activité des équipes chirurgicales apparaissent comme des facteurs indépendants de la survie globale.

La chirurgie des lésions ovariennes évoluées est une chirurgie lourde qui doit être réalisée par une équipe entraînée à ce type d'intervention et disposant des possibilités de chirurgie polyvalente parfois nécessaire, ainsi que des moyens suffisants de prise en charge post opératoire d'une chirurgie lourde.

- 5.2 - Traitements adjuvants après chirurgie de cytoréduction maximale avec ou sans résidu macroscopique

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

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

Chaque fois que possible, le traitement devra être conduit dans le cadre d'un essai clinique.

- 5.2.1 - Chimiothérapie

Standard :

Bithérapie à base de sel de platine et de taxane selon un schéma toutes les 3 semaines

Paclitaxel 175 mg/m² sur 3 heures et Carboplatine AUC5 toutes les 3 semaines IV, 6 cycles

Ou Carboplatine AUC2 et Paclitaxel 60 mg/m² J1 J8 J15 reprise J28 selon le schéma italien pour les sujets âgés.

Options :

- Chez une patiente fragile ou âgée, après avis oncogériatrique, Carboplatine seul AUC5, 6 cycles.
- Si allergie au Carboplatine, après discussion en RCP, celui-ci peut être remplacé par le cisplatine et un bilan d'allergologie doit être fait. (Paclitaxel 175 mg/m² sur 3 heures, Cisplatine 75 mg/m², J1=J22, 6 cycles).
- Si contre-indication au paclitaxel (neuropathie, allergie), après discussion en RCP, celui-ci peut être remplacé par le docetaxel. (Docetaxel 75 mg/m², carboplatine AUC5, J1=J22, 6 cycles).
- Si contre-indication aux taxanes), il sera discuté en RCP soit l'association cyclophosphamide + sel de Platine (Cyclophosphamide (*ENDOXAN*®) : 600 mg/m² + Carboplatine AUC5, J1=J22, 6 cycles) ou une monothérapie par sel de Platine (Carboplatine AUC 5 ou 6, J1=J22, 6 cycles).

- 5.2.2 - Bevacizumab

(Cf algorithme thérapies ciblées du § 5.2.3)

Le bevacizumab (Avastin®) IV 15 mg/kg en association avec la chimiothérapie par Carboplatine-Paclitaxel J1=J22, suivi d'un traitement de maintenance par bevacizumab (pour un maximum de 15 mois, 22 cycles au total) a une AMM pour les stades IIIB à IV ; cependant les résultats des essais cliniques montrent un réel bénéfice essentiellement pour les stades IIIB avec résidus macroscopiques et IV. Le bénéfice/risque est à discuter systématiquement en RCP et avec la patiente.

NB : l'association du Cisplatine avec le bevacizumab n'a pas été testée => Bénéfice /Risque à discuter en RCP.

- 5.2.3 - Inhibiteurs de parp

(Cf algorithme thérapies ciblées du § 5.2.4)

- Olaparib en entretien après chimiothérapie pour les cancers épithéliaux de haut grade de stade III ou IV en réponse complète ou partielle à l'issue de la chimiothérapie par platine et présentant :
 - Une mutation BRCA1/2 tumorale ou constitutionnelle avec ou sans indication de bevacizumab ;
 - Ou une instabilité génomique (test « My Choice » ou score HDR) et indication de bevacizumab retenue.

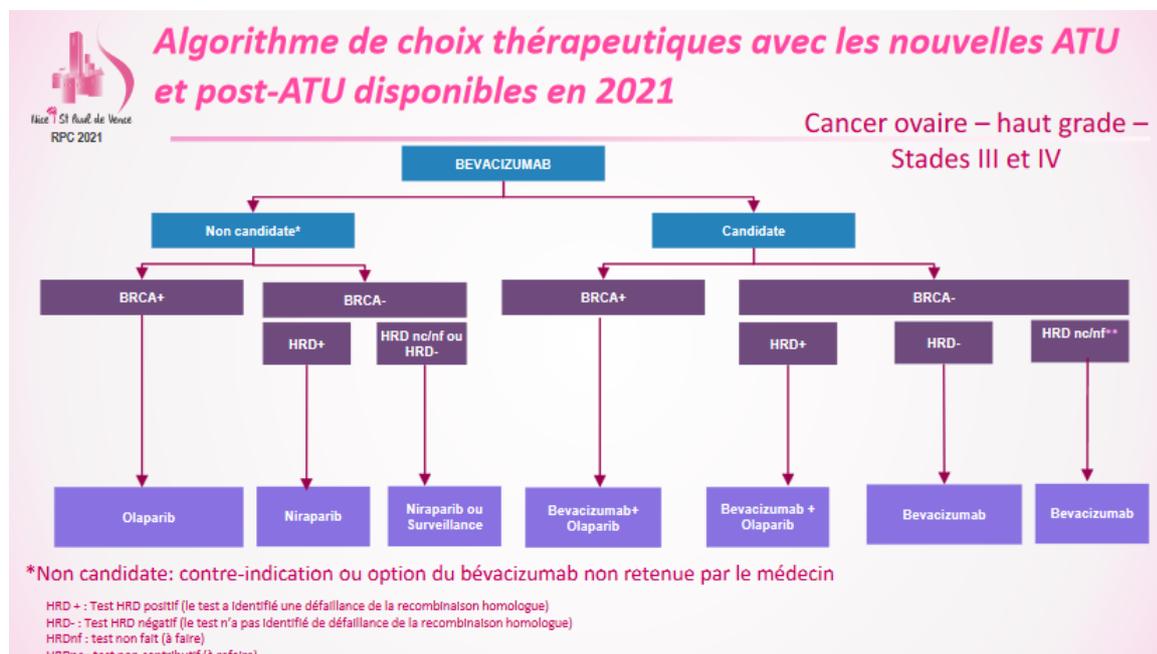
Traitement en monothérapie ou en association avec le bevacizumab si l'indication du bevacizumab a été retenue : posologie initiale de 2 cp de 150 mg matin et soir pour 2 ans

maximum en cas de réponse complète. Poursuite au-delà de 2 ans en cas de réponse incomplète à discuter en RCP.

- Niraparib en entretien après chimiothérapie pour les cancers épithéliaux de haut grade de stade III ou IV en réponse complète ou partielle à l'issue de la chimiothérapie en l'absence d'indication de bevacizumab : posologie initiale de 200 mg ou 300 mg (si poids \geq 77 kg et plaquettes $>150\,000/\text{mm}^2$), pour 3 ans maximum en cas de réponse complète. Poursuite au-delà en cas de réponse incomplète à discuter en RCP.

NB : pour les carcinomes épithéliaux de bas grade, il n'y a pas d'indication à un inhibiteur de parp.

- 5.2.4 - Algorithme des thérapies ciblées selon profil moléculaire (recommandations St Paul de Vence 2021)



- 5.3 - Chimiothérapie néo adjuvante et chirurgie d'intervalles

Standard :

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

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

Le traitement sera débuté par une chimiothérapie néo adjuvante 3 cures (carboplatine taxol).

Une évaluation sera réalisée lors ou dans les suites immédiates de la 3^{ème} cure :

- Etat clinique, état général, tolérance du traitement ;
- Scanner thoraco-abdomino pelvien ;
- Dosage de CA 125 ;
- La résécabilité sera évaluée par une nouvelle cœlioscopie.

En cas de réponse à la chimiothérapie suffisante pour envisager une chirurgie optimale : *chirurgie d'intervalle* (idéalement 3 à 4 semaines après la 3^{ème} cure de chimiothérapie). A noter, concernant la lymphadénectomie, on ne peut émettre de recommandation sur le bénéfice de leur réalisation en chirurgie d'intervalle si NO radiologique.

Puis, dans des délais les plus courts possibles (idéalement 3 à 4 semaines après l'intervention chirurgicale), reprise du traitement par 3 ou 4 cures de chimiothérapie identiques aux 3 premières.

Option :

En cas de réponse partielle ne permettant pas une chirurgie optimale à 3 cures, et si l'efficacité de la chimiothérapie perdure au rythme des cures jusqu'à 6 cycles, discuter en RCP d'une éventuelle chirurgie de cytoréduction tardive si elle semble simple, avec ajout de 2 cures de chimiothérapie post-opératoires.

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

En situation néo- adjuvante le bevacizumab peut être discuté et sera introduit dès le 1^{er} cycle de chimiothérapie mais ne sera pas réalisé pour le cycle précédant la chirurgie intervallaire.

- 5.4 - Autres modalités thérapeutiques.

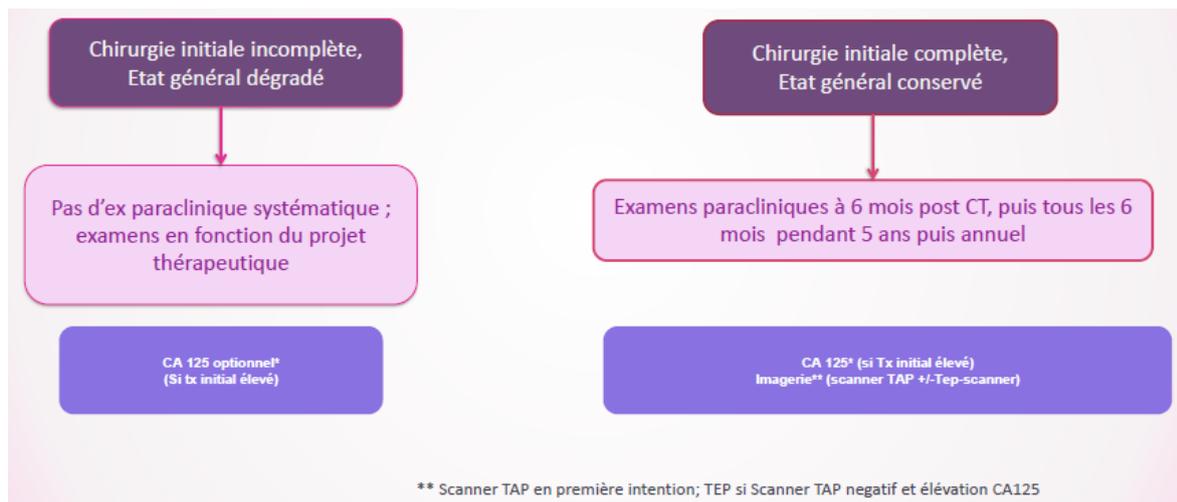
Standard :

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

- La chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) en chirurgie 1^{ère} ;
- L'intensification thérapeutique de la chimiothérapie avec auto ou allo greffe ;
- La PIPAC.

Options :

La chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) en chirurgie d'intervalle, selon les critères de l'étude OVHIPEC (détailler selon St Paul de Vence).

- 6 - SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE**Recommandations St Paul de Vence 2021****- 7 - PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES****Standard :**

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

Recherche de mutation BRCA tumorale somatique à la rechute si non faite initialement chez les patientes présentant un cancer de haut grade, même en l'absence de mutation constitutionnelle. A ce jour dans la mesure où il n'y a pas de test HRD remboursé, il n'est pas recherché dans la situation de la rechute.

- 7.1 - Bilan de la récurrence

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

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

- 7.2 - Poursuites évolutives et récidives précoces.

Récidives survenant dans les 6 mois suivant la fin du traitement initial.

Standard :

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

Options :

- Monochimiothérapie par Taxane selon un schéma hebdomadaire, - Anthracycline pégylée, Topotecan, Gemcitabine, Alkylants, Etoposide IV ou per os
- Le bevacizumab (Avastin®) en association avec la monochimiothérapie (paclitaxel, topotecan, anthracycline pégylée) peut être proposé si la patiente n'en a pas reçu au préalable.
- Evaluation toutes les 2-3 cures, tenant compte de la réponse fonctionnelle, de l'état général, de la satisfaction de la patiente, pour juger de la poursuite du traitement.
- Instauration en parallèle des soins de support
- L'utilisation des marqueurs tumoraux est discutée, dans le suivi thérapeutique de ces traitements de seconde ligne.

- 7.3 - Récidives survenant au-delà de 6 mois après la fin du traitement initial

Standard :

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

Traitement chirurgical

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

Chimiothérapie à base de platine (carboplatine plus doxorubicine pégylée ou carboplatine plus paclitaxel, ou carboplatine plus gemcitabine), 6 cycles.

Thérapie ciblée jusqu'à progression ou toxicité limitante :

- Carcinome épithélial de bas grade (pas d'indication à un inhibiteur de parp) :
 - * Bevacizumab en association à la chimiothérapie puis en traitement d'entretien, en l'absence de contre-indication et/ou de traitement antérieur par bevacizumab.
- Carcinome épithélial de haut grade sans mutation BRCA1/2 :
 - * Bevacizumab en association à la chimiothérapie puis en traitement d'entretien, en l'absence de contre-indication et/ou de traitement antérieur par bevacizumab ;
 - * Ou traitement d'entretien par inhibiteur de parp si non antérieurement reçu et en cas de réponse à la chimiothérapie par platine : rucaparib cp 600 mg matin et soir ou niraparib cp 200 ou 300 mg/jour (selon poids et plaquettes).
- Carcinome épithélial de haut grade avec mutation BRCA1/2 :
 - * Traitement d'entretien par inhibiteur de parp si non antérieurement reçu et en cas de réponse à la chimiothérapie par platine : rucaparib cp 600 mg matin et soir ou niraparib 200 ou 300 mg/jour (selon poids et plaquettes) ou olaparib cp 300 mg matin et soir ;
 - * Ou Bevacizumab en association à la chimiothérapie puis en traitement d'entretien en l'absence de possibilité de traitement d'entretien par inhibiteur de parp et en l'absence de contre-indication et/ou de traitement antérieur par bevacizumab.

- 7.4 - Traitements de rattrapage de 3^{ème} ligne et au-delà.

Standard :

Inclusion dans un essai thérapeutique de chimiothérapie de rattrapage.

Options :

Les indications sont à discuter au cas par cas en fonction :

- Du délai par rapport à la précédente ligne de chimiothérapie ;
- De l'état général, de la symptomatologie, de la gêne fonctionnelle ;
- Du statut BRCA ;
- Du degré d'information et des souhaits de la patiente ;
- Des réponses antérieures aux précédentes lignes de chimiothérapie ;
- Des toxicités observées lors des précédentes cures de chimiothérapie.

Les traitements proposés peuvent être :

Une chimiothérapie par sels de platines seuls ou en association en cas de délai > 6 mois par rapport à la précédente ligne par platine, suivi d'une maintenance par Olaparib ou niraparib ou rucaparib si présence mutation BRCA 1/2 et non reçu antérieurement et ayant une nouvelle réponse aux platines. Si absence de mutation et platine sensible : niraparib ou rucaparib.

Si la rechute intervient moins de 6 mois suivant la dernière injection de chimiothérapie, envisager :

- Une monochimiothérapie I.V par : Anthracyclines seules ou en association avec un alkylant (Doxorubicine pégylée, Doxorubicine, Topotecan, Gemcitabine) ;

NB : association possible pour topotecan et doxorubicine pegylee avec le bevacizumab si traitement non reçu antérieurement et en l'absence de troubles digestifs.

- Une chimiothérapie orale par : Alkeran®, Etoposide, Altretamine (Hexastat®), cyclophosphamide ;
- Hormonothérapie : Tamoxifène, analogue LH-RH.

- 8 - TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF ET CONTRACEPTION HORMONALE

Il n'y a pas de contre-indication à une contraception hormonale après traitement conservateur ou de THS après un traitement radical sauf en cas de carcinome séreux de bas grade et de carcinome endométrioïde de grade 1.

- 9 - AXES DE RECHERCHE CLINIQUE - ESSAIS THERAPEUTIQUES

L'ensemble des essais cliniques disponibles en Normandie est accessible sur le site du GIRCI nord-ouest <https://archimaid.fr/>

- 10 - ANNEXES

Annexe 1 : Classifications clinique et histologique

Classification clinique des cancers ovariens primitifs (FIGO 2014)

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

Stade I Tumeur limitée aux ovaires.

- Stade IA Tumeur limitée à un seul ovaire, pas d'ascite. Pas de tumeur de surface. Capsule intacte, cytologie négative.
- Stade IB Tumeur limitée aux deux ovaires, pas d'ascite. Pas de tumeur de surface. Capsule intacte, cytologie négative.
- Stade IC Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaires
- IC1 : rupture peropératoire
- IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface
- IC3 cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

Stade II Tumeur d'un ou deux ovaires avec extension pelvienne

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

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

- Stade IIIA Envahissement ganglionnaire rétropéritonéal et/ou métastases péritonéale microscopiques au-delà du pelvis
- IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)
- IIIA1(i) : foyer adénocarcinomeux dans l'adénopathie ≤ 10 mm
- IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomeux dans l'adénopathie >10 mm.
- IIIA2 : extension péritonéale microscopique \pm adénopathies.
- Stade IIIB Tumeur d'un ou deux ovaires, avec des ganglions négatifs, mais implants, histologiquement confirmés, de surface du péritoine abdominal, aucun n'excédant 2 cm de diamètre.
- Stade IIIC Implants du péritoine abdominal, de plus de 2 cm de diamètre +/- associés à des métastases ganglionnaires rétro péritonéales.

Stade IV Cancer de l'ovaire avec des métastases à distance

- IVA : plèvre (cytologie positive)
- IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

Annexe1bis : Classification OMS 2020

Serous tumours

8441/0	Serous cystadenoma NOS
8461/0	Serous surface papilloma
9014/0	Serous adenofibroma NOS
9014/0	Serous cystadenofibroma NOS
8442/1	Serous borderline tumour NOS
8460/2	Serous borderline tumour, micropapillary variant
8460/2	Serous carcinoma, non-invasive, low grade
8460/3	Low-grade serous carcinoma
8461/3	High-grade serous carcinoma

Mucinous tumours

8470/0	Mucinous cystadenoma NOS
9015/0	Mucinous adenofibroma NOS
8472/1	Mucinous borderline tumour
8480/3	Mucinous adenocarcinoma

Endometrioid tumours

8380/0	Endometrioid cystadenoma NOS
8381/0	Endometrioid adenofibroma NOS
8380/1	Endometrioid tumour, borderline
8380/3	Endometrioid adenocarcinoma NOS
8474/3	Seromucinous carcinoma

Clear cell tumours

8443/0	Clear cell cystadenoma
8313/0	Clear cell cystadenofibroma
8313/1	Clear cell borderline tumour
8310/3	Clear cell adenocarcinoma NOS

Seromucinous tumours

8474/0	Seromucinous cystadenoma
9014/0	Seromucinous adenofibroma
8474/1	Seromucinous borderline tumour

Brenner tumours

9000/0	Brenner tumour NOS
9000/1	Brenner tumour, borderline malignancy
9000/3	Brenner tumour, malignant

Other carcinomas

9111/3*	Mesonephric-like adenocarcinoma
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS
8020/3	Dedifferentiated carcinoma
8980/3	Carcinosarcoma NOS
8323/3	Mixed cell adenocarcinoma

Mesenchymal tumours

8931/3	Endometrioid stromal sarcoma, low grade
8960/3	Endometrioid stromal sarcoma, high grade
8890/0	Leiomyoma NOS
8890/3	Leiomyosarcoma NOS
8897/1	Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
8840/0	Myxoma NOS

Mixed epithelial and mesenchymal tumours

8933/3	Adenosarcoma
--------	--------------

Sex cord-stromal tumours*Pure stromal tumours*

8810/0	Fibroma NOS
8810/1	Cellular fibroma
8600/0	Thecoma NOS
8601/0	Thecoma, luteinized
8602/0	Scierosing stromal tumour
8590/0	Microcystic stromal tumour
8590/0	Signet-ring stromal tumour
8650/0	Leydig cell tumour of the ovary NOS
8670/0	Steroid cell tumour NOS
8670/3	Steroid cell tumour, malignant
8810/3	Fibrosarcoma NOS

Pure sex cord tumours

8620/3	Adult granulosa cell tumour of ovary
8622/1	Granulosa cell tumour, juvenile
8640/1	Sertoli cell tumour NOS
8623/1	Sex cord tumour with annular tubules

Mixed sex cord-stromal tumours

8631/1	Sertoli-Leydig cell tumour NOS
8631/0	Sertoli-Leydig cell tumour, well differentiated
8631/1	Sertoli-Leydig cell tumour, moderately differentiated
8631/3	Sertoli-Leydig cell tumour, poorly differentiated
8633/1	Sertoli-Leydig cell tumour, retiform
8590/1	Sex cord tumour NOS
8632/1	Gynandroblastoma

Germ cell tumours

9080/0	Teratoma, benign
9080/3	Immature teratoma NOS
9080/3	Dysgerminoma
9071/3	Yolk sac tumour NOS
9070/3	Embryonal carcinoma NOS
9100/3	Choriocarcinoma NOS
9085/3	Mixed germ cell tumour

Monodermal teratomas and somatic-type tumours arising from a dermoid cyst

9090/0	Struma ovarii NOS
9090/3	Struma ovarii, malignant
9091/1	Strumal carcinoid
9084/3	Teratoma with malignant transformation
9080/0	Cystic teratoma NOS
9084/3	Teratoma with malignant transformation

Germ cell-sex cord-stromal tumours

9073/1	Gonadoblastoma
	Dissecting gonadoblastoma
	Undifferentiated gonadal tissue
8594/1	Mixed germ cell-sex cord-stromal tumour NOS

Miscellaneous tumours

9110/0	Acenoma of rete ovarii
9110/3	Acenocarcinoma of rete ovarii
9110/1	Wolffian tumour
8452/1	Solid pseudopapillary tumour of ovary
8044/3	Small cell carcinoma, hypercalcaemic type
	Small cell carcinoma, large cell variant
8960/3	Wilms tumour

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

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

Annexe 2 : Compte-rendu opératoire : informations minimales

Type d'abord ou d'incision

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

- Ascite ou épanchement : quantité, aspect,
- Péritoine pariétal, ombilic,
- Epiploon,
- Gouttières pariéto-coliques,
- Coupes diaphragmatiques, capsule hépatique, capsule splénique,
- Mésentère, mésocolons
- Ovaires : taille, latéralité, aspect des tumeurs ovariennes,
- Pelvis : Douglas, utérus, trompes, rectum, cul de sac vésico utérin
- Rétropéritoine : ganglions para aortiques, pelviens, paramètres, uretères

• Description détaillée des gestes réalisés.

- Exploration abdominale complète,
- Cytologie péritonéale (prélèvement épanchement péritonéal, ascite ou lavage),
- Hystérectomie totale,
- Annexectomie bilatérale,
- Omentectomie sus mésocolique,
- Biopsies péritonéales systématiques : gouttières pariéto-coliques, coupole droite, mésentère, petit bassin,
- Curage ganglionnaire para aortique et pelvien,
- Appendicectomie,
- Réduction tumorale maximale. Exérèse d'organes. Qualité de l'exérèse.

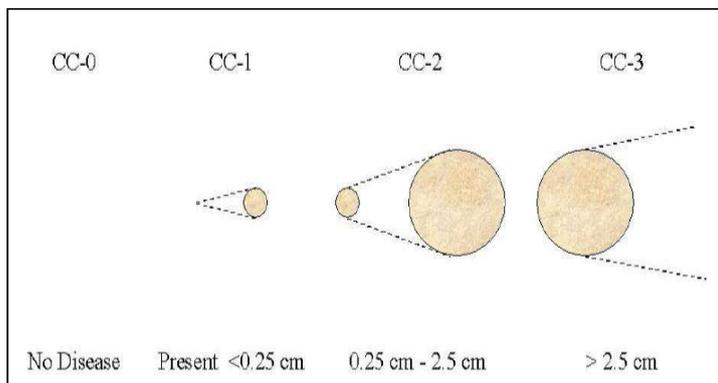
• Conclusion :

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

ANNEXE 2 TER CC SCORE: COMPLETENESS OF CYTOREDUCTION FOLLOWING SURGERY

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

Appendix Figure 2: Completeness of cytoreduction following surgery



Annexe 3 : Compte-rendu histologique : informations minimales

Diagnostic histologique des tumeurs épithéliales malignes.

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

- Mensuration et pesée ;
- Description macroscopique détaillée de l'ensemble des prélèvements ;
- Fixation appropriée et échantillonnage multiple et bien dirigé de la ou des localisation(s) ovarienne(s) (un par centimètre de plus grand diamètre) ainsi que des extensions extraovariennes et des prélèvements systématiques effectués dans le cadre du *staging* chirurgical. Le choix du fixateur est très important et doit tenir compte du recours éventuel à des techniques particulières (standard) ;
- La congélation systématique d'échantillons représentatifs devrait pouvoir se généraliser (recommandation).

Un examen extemporané de la ou des lésion(s) ovarienne(s) peut guider le geste chirurgical.

Dans le cas particulier des tumeurs épithéliales de l'ovaire, il s'agit d'un acte difficile nécessitant une bonne connaissance du dossier clinique et une étroite collaboration avec l'équipe chirurgicale. Les limites de cet examen concernent essentiellement la discrimination entre les adénocarcinomes très bien différenciés et les tumeurs à la limite de la malignité. Le recours à des immuno-marquages est justifié pour classer une tumeur peu différenciée dans le groupe des tumeurs épithéliales nécessitant un panel d'anticorps.

Compte rendu anatomopathologique.

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

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

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

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

Annexe 4 : information sur l'analyse génétique tumorale

Formulaire Caen

Information sur l'analyse génétique tumorale	
DÉPARTEMENT BIOPATHOLOGIE LABORATOIRE DE BIOLOGIE ET DE GÉNÉTIQUE DU CANCER Agréé pour analyses génétiques Médicales CHEF DE SERVICE Dr Dominique WAUR BIOLOGISTE GÉNÉTISTE A Dr Laurent CUSTON Dr Agathe GRIGER –MCU Dr Agathe & RIGOU (Aspirante) ONCOGÉNÉTIQUE CLINIQUE CHEF DE SERVICE Dr Pascale BERTHET ONCOGÉNÉTICIENNE Dr Remy DODDOR Dr Zoé NEMDRE COORDINATRICE CONSEILLÈRE EN GÉNÉTIQUE Céline HEDIC CONSEILLÈRE EN GÉNÉTIQUE Bode COGNET SECRETARIAT Du lundi au vendredi (8h30 à 17h) Tél : 02 31 45 21 62 Fax : 02 31 42 40 12 Mail : oncogenetique@backesse-uncancer.fr	Nom : Nom de naissance : Prénom : né(e) le
	Ce document vous a été remis par le médecin en charge du traitement de votre cancer de l'ovaire. Afin de choisir traitement le mieux adapté, votre médecin a besoin d'informations sur les caractéristiques de votre tumeur, notamment de certaines caractéristiques génétiques. Ainsi, des analyses vont être réalisées à partir du tissu tumoral qui a été prélevé. L'objectif est donc de rechercher une éventuelle altération génétique (encore appelée mutation) qui permettrait de personnaliser vos traitements. Si une mutation est mise en évidence, elle pourrait être soit <u>constitutionnelle</u> (c'est-à-dire présente dans la tumeur mais aussi dans l'ensemble des cellules de votre corps), soit <u>acquise</u> (c'est-à-dire limitée à la tumeur). Si une mutation est caractérisée dans votre tumeur et uniquement si elle est constitutionnelle, elle pourrait concerner d'autres membres de votre famille. Il s'agirait alors d'un facteur de prédisposition héréditaire au cancer, dont les conséquences dépendraient du type de mutation identifiée. Pour savoir si une mutation est constitutionnelle ou acquise, des analyses génétiques complémentaires seront nécessaires. Il vous serait alors recommandé de vous rendre en consultation de génétique pour les réaliser après avoir reçu les informations nécessaires. Dans les deux cas, la présence d'une mutation (constitutionnelle ou acquise dans la tumeur) peut avoir une incidence sur les choix de traitement de votre maladie.
	- J'ai été informée que des analyses génétiques allaient être réalisées sur le tissu tumoral qui m'a été prélevé, à la recherche d'altérations génétiques qui pourraient avoir une influence sur le choix des traitements de ma maladie. - J'ai compris que, si une altération était identifiée sur ces analyses tumorales, une consultation de génétique me serait recommandée afin de déterminer si cette altération est constitutionnelle ou acquise. Les enjeux de ces analyses complémentaires tant pour moi que pour ma famille seront précisés au cours de cette consultation.
	Fait à : Le Signature du patient :
	- Selon votre situation personnelle ou familiale, il est possible qu'une consultation de génétique vous ait déjà été recommandée ou ait déjà été réalisée. - Si vous avez des questions concernant ces analyses, vous pouvez joindre le service de génétique au 0231455165.
	(Document signé en un exemplaire scanné dans le dossier médical du Centre François Baclessa puis remis au patient)

DÉPARTEMENT
BIOPATHOLOGIE
LABORATOIRE DE BIOLOGIE ET DE
GÉNÉTIQUE DU CANCER
Agréé pour analyses génétiques
Médicales

CHEF DE SERVICE
Dr Dominique MAUR

BIOLOGISTE SPÉCIALISTE
Dr Laurent CASTRO
Dr Sophie KRIGER - MCU
Dr Sophie & RIGOU (Assistante)

ONCOGÉNÉTIQUE CLINIQUE

CHEF DE SERVICE
Dr Pascale BERTHET

ONCOGÉNÉTICIENNE
Dr Pierre DUBALDOR
Dr Zoé NEMORE

CADRE DE SERVICE
CONSEILLÈRE EN GÉNÉTIQUE
Carole HOUËC

CONSEILLÈRE EN GÉNÉTIQUE
Noëlle COGNET

SECRETARIAT
Du lundi au vendredi (8h30 à 17h)
Tél : 02 21 45 21 65
Fax : 02 21 45 40 15
Mail : oncogenetique@bcelesauvencancer.fr

Information complémentaire sur l'existence d'une prédisposition héréditaire éventuelle au cancer du sein et de l'ovaire

Environ 5% des cas de cancer du sein et 15% des cas de cancer de l'ovaire sont liés à la présence d'une mutation génétique constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces mutations, présentes dans la tumeur mais aussi dans l'ensemble des cellules de votre corps, correspondent à des facteurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l'ovaire. Elles sont le plus souvent héritées d'un parent et peuvent être transmises à la descendance.

Si une altération de l'un de ces deux gènes était identifiée dans votre tumeur, une consultation de génétique vous serait alors proposée car la probabilité que cette altération tumorale corresponde à une prédisposition génétique au cancer serait élevée. Une nouvelle analyse génétique, réalisée à partir d'une prise de sang et d'un frottis buccal, vous serait alors proposée pour le déterminer.

Savoir si votre cancer est lié à l'existence d'une prédisposition héréditaire est très important car dans ce cas :

1. Des mesures particulières de surveillance et de prévention vous seraient proposées à l'issue des traitements.
2. Des tests génétiques seraient proposés à votre famille.

Tous vos apparentés ne seraient pas forcément concernés par ce risque. Il faudrait alors les informer de la possibilité de faire ces analyses. Leur suivi serait adapté en fonction du résultat :

- Les personnes porteuses de la mutation ne développeraient pas forcément un cancer, mais elles se verraient également proposer des mesures de surveillance adaptées à leur situation.
- Les personnes qui ne seraient pas porteuses de la mutation n'auraient pas plus de risque de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire qu'une personne de la population générale et seraient surveillées selon les recommandations habituelles.

Si l'analyse tumorale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ne trouvait pas de mutation génétique, la consultation de génétique ne serait pas forcément nécessaire sauf situation particulière, selon votre histoire personnelle (par exemple un cancer de survenue précoce) et/ou familiale (par exemple d'autres antécédents de cancer du sein ou de l'ovaire dans votre famille).

Une étude tumorale de ces deux gènes vous est donc proposée pour déterminer les traitements les plus adaptés à votre situation puisque de nouveaux médicaments ont été développés pour le traitement du cancer de l'ovaire ou du cancer du sein chez les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Si vous avez des questions sur ce document, n'hésitez pas à demander à votre médecin de vous mettre en relation avec l'équipe d'oncogénétique à laquelle il est rattaché.