

NOVEMBRE 2019

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/Synthèse

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



FRANCOGYN



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 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

Introduction	6
Objectifs et cibles	6
Algorithmes	7
Recommandations	13
Outils et modèles prédictifs d'aide à la décision.....	13
Biopathologie	15
Chirurgie des cancers de l'ovaire au stade précoce (stades I à IIA)	16
Stratégies de préservation de la fertilité pour une femme jeune en cas de cancer de l'ovaire stade I	18
Soins périopératoires dans le cancer de l'ovaire	19
Chirurgie des cancers de l'ovaire au stade avancé (stades IIB à IV).....	20
Les traitements systémiques	21
Les voies d'abord de la chimiothérapie	23
Les personnes âgées	24
Suivi post-thérapeutique, place du traitement hormonal de la ménopause et de la contraception	24
Méthode	26
Méthode d'élaboration des recommandations	26
Niveau de preuve	26
Gradation des recommandations	26
Constitution des groupes de travail	26
Groupe de travail, coordination et experts relecteurs	27
Coordination	27
Groupe de travail	27
Suivi du projet par l'Institut national du cancer.....	28
Relecture nationale.....	28

ABRÉVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché
BRCA : mutation du gène BRCA1 (breast cancer 1) ou BRCA2 (breast cancer 2)
CCO : chirurgie de cytoréduction complète
CHIP : chimiothérapie par voie intrapéritonéale avec hyperthermie/chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
CPH-I : *Copenhagen index*
DFG : débit de filtration glomérulaire
FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique
GnRH : *gonadotropin releasing hormone*

HE4 : *human epididymal protein 4*
IRM : imagerie par résonance magnétique
IP : intrapéritonéale
NP : niveau de preuve
PARP : poly ADP-ribose polymérase
PCI : index de carcinose péritonéale (*Peritoneal Carcinosis Index*)
TEP (PET) : tomographie par émission de positons (*Positron Emission Tomography*)
ROMA : *risk of ovarian malignancy algorithm*
THM : traitement hormonal de la ménopause

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 8^e cancer le plus fréquent chez la femme et représente la 4^e cause de mortalité par cancer chez la femme, avec 3 100 décès par an. 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 ou à distance. Ces patientes au stade IIIC-IV de la maladie ont une survie globale à 5 ans inférieure à 20 %.

L'histoire naturelle du cancer de l'ovaire est marquée par une bonne réponse initiale aux traitements proposés (chirurgie et chimiothérapie) chez 80 % des patientes. Cependant 70 % d'entre elles vont présenter une récurrence dans les deux ans, avec le plus

souvent la reconstitution d'une maladie péritonéale diffuse à type de carcinose péritonéale. Quand la récurrence survient moins d'un an après la fin de la chimiothérapie, la maladie est considérée comme « résistante aux sels de platine » et quand elle survient à plus d'un an, elle est considérée comme « sensible aux sels de platine ».

L'effort chirurgical réalisé conditionne à la fois le pronostic oncologique de la patiente par sa capacité à rendre ou non un résidu tumoral macroscopique nul et les morbi-mortalités périopératoires. Cette modulation du bénéfice de la chirurgie de cytoréduction est corrélée à la structure de soins avec notamment le nombre de chirurgies pour stade avancé réalisées.

Le traitement adjuvant du cancer de l'ovaire repose sur un traitement systémique à base de paclitaxel (Taxol® et génériques) et de carboplatine depuis les années 90. Des molécules sont récemment apparues pour le traitement du cancer de l'ovaire : anti-angiogéniques et inhibiteurs de PARP. À côté de l'intérêt de ces nouvelles classes thérapeutiques pour le traitement du cancer de l'ovaire, il reste une question sur les modalités d'administration de la chimiothérapie.

OBJECTIFS ET CIBLES

Ces recommandations du 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), avec ARCAGY-GINECO, labellisées par l'Institut national du cancer (INCa), 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, médecins nucléaires, infirmiers, sages-femmes, pharmaciens hospitaliers ou officinaux.

Ces recommandations concernent les cancers épithéliaux de l'ovaire de tous types, de tous stades et atteignant des patientes adultes (avec deux focus sur

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.

la préservation de la fertilité pour les patientes jeunes et sur les patientes âgées). Les tumeurs frontalières (borderline) de l'ovaire, les cancers de l'ovaire non épithéliaux ou encore la récurrence du cancer de l'ovaire n'entrent pas dans le champ de ce projet et en sont donc exclus.

L'objectif de ces recommandations pour la pratique clinique est de permettre une prise en soins optimale et homogène sur tout le territoire des femmes traitées pour un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes et du péritoine primitif. L'objectif ultime est l'amélioration de la survie et de la qualité de vie de ces patientes.

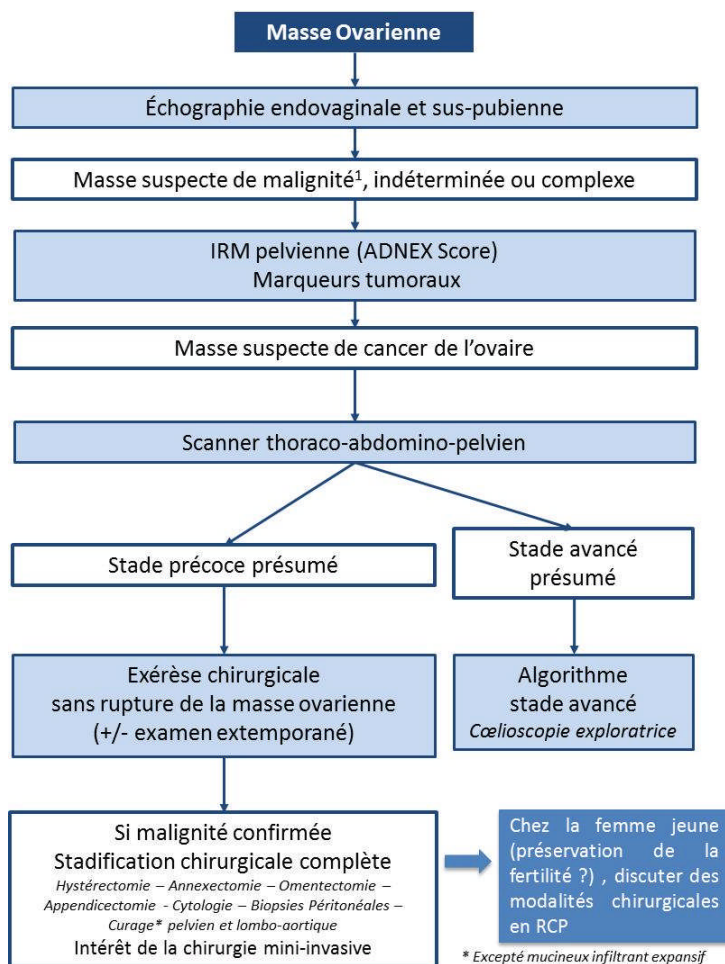
Ce document synthétise les principales conclusions issues des éléments développés dans le thésaurus, disponible en téléchargement sur le site e-cancer. Le lecteur trouvera dans ce thésaurus l'ensemble des argumentaires soutenant ces conclusions.

La méthode est décrite page 26.

Une liste d'abréviations est disponible page 5.

ALGORITHMES

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

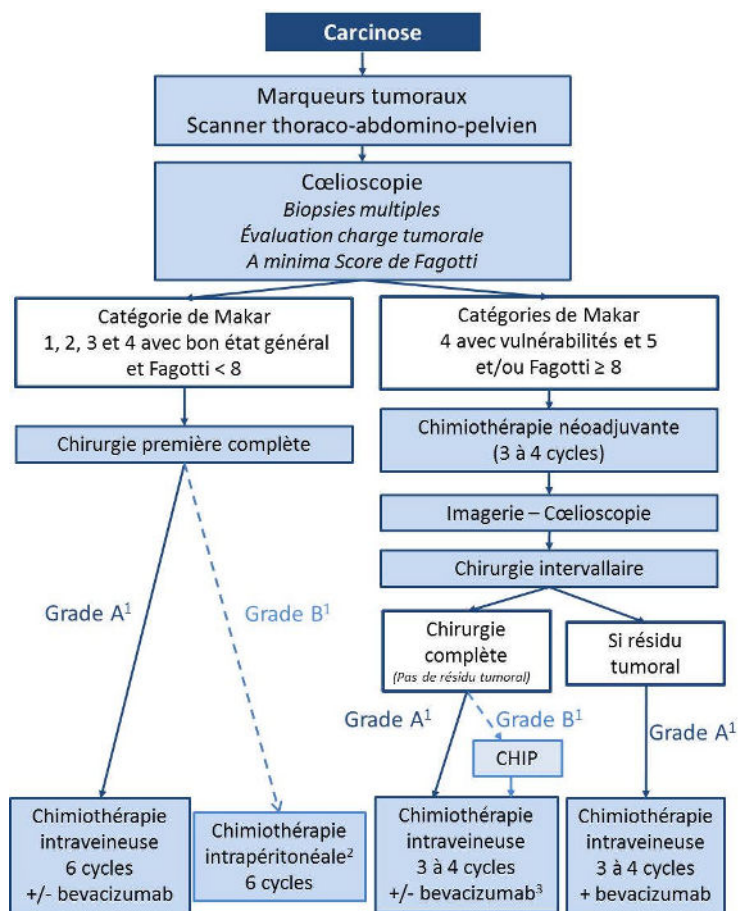
Règles de lésions bénignes		Règles de lésions malignes	
B1	Uniloculaire	M1	Masse solide irrégulière
B2	Composant solide le plus volumineux de diamètre < 7 mm	M2	Ascite
B3	Ombre acoustique	M3	≥ 4 végétations
B4	Lésion multiloculaire à parois lisses < 100 mm	M4	Tumeur multiloculaire à composante solide 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 Kyste uniloculaire endométriosique, sans rehaussement interne Lésion graisseuse, sans portion tissulaire Absence de rehaussement pariétal Portion tissulaire en hypoT2W et hypo DW signal	0-1,7 %	Faible risque
Kyste uniloculaire avec hyperT1 (type 3-4) (non graisseux ou endométriosique) Kyste multiloculaire, sans portion tissulaire 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 Implants péritonéaux	68,3-100 %	Très haut risque

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

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 recommandations, page 20

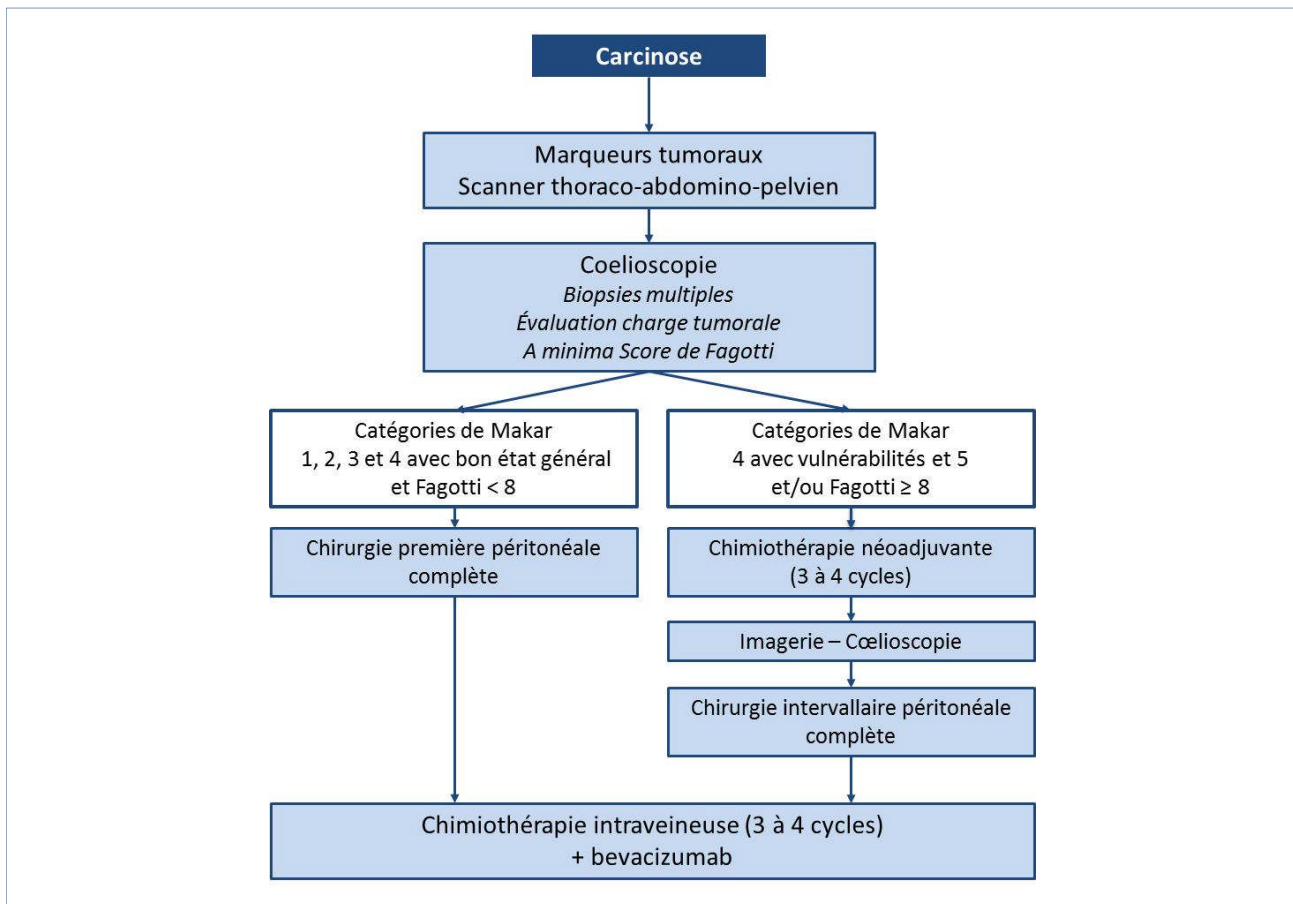
Catégories de Makar

Catégorie 1	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 2	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 3	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 4	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 5	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique, Ascite abondante ou présence de miliaire sur le mésentère. Nécessité de plusieurs résections digestives

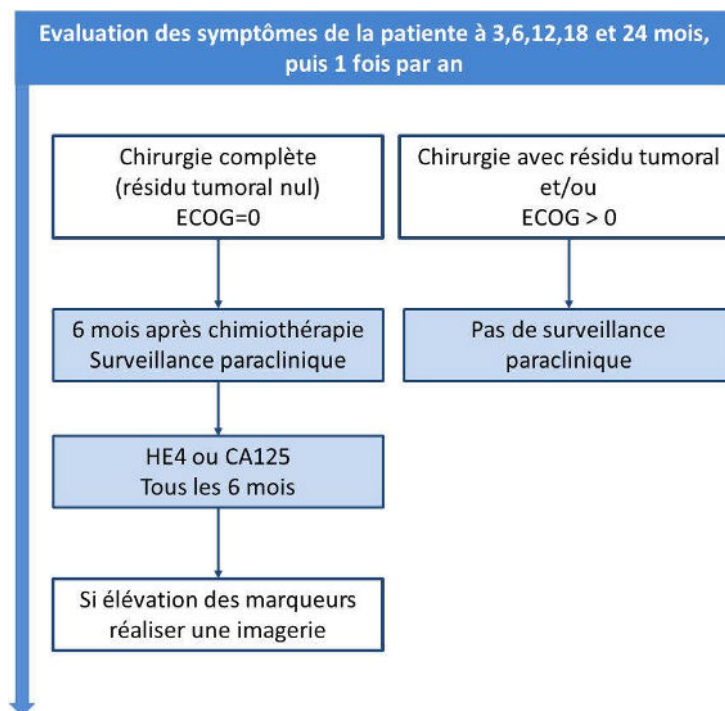
Score de Fagotti

Paramètres	Score
Gâteau épiploïque	0 : localisation isolée 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) ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RÉSÉCABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas ou 2 : infiltration large ou nodules confluent infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique ou 2 : rétraction mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas ou 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate/et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas ou 2 : toute lésion de surface > 2 cm

Algorithme 3. Cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs au stade avancé (FIGO IV)



Algorithme 4. Surveillance post-thérapeutique des cancers ovariens, tubaires ou péritonéaux primitifs



RECOMMANDATIONS

LÉGENDE

- conduites à tenir recommandées
- conduites à tenir non recommandées ou impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

OUTILS ET MODÈLES PRÉDICTIFS D'AIDE À LA DÉCISION

DIAGNOSTIC D'UN CANCER DE L'OVAIRE

Imagerie (échographie, IRM)

INDICATIONS

- 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 réalisée par un échographiste non-expert, l'utilisation des règles simples (**Simple Rules**, détaillées page 8) est recommandée (Grade A) et doit être au mieux combinée à l'analyse subjective pour rejoindre les performances d'un échographiste expert (Grade A).
- En cas de lésions ovariennes indéterminées en échographie endovaginale et sus-pubienne, il est recommandé de réaliser une IRM pelvienne (Grade A).

PROTOCOLE ET COMPTE RENDU D'IRM PELVIENNE

- 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).
- Pour caractériser une image annexielle à l'IRM, il est recommandé d'inclure un score de risque de malignité (type ADNEX MR, détaillé page 8) (Grade C) dans le compte rendu et de formuler une hypothèse anatomopathologique (Grade C).

Marqueurs tumoraux, scores cliniques et biologiques

MARQUEURS TUMORAUX

- Le dosage du CA125 sérique est recommandé pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité à l'imagerie (Grade A).
- 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.
- 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).
- L'utilisation de l'HE4 urinaire n'est pas recommandée pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité (Grade A).
- L'utilisation de l'ADN sérique libre circulant tumoral (Grade A) ou d'un auto-anticorps associé aux tumeurs (Grade B) n'est pas recommandée pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité.
- En l'absence de données scientifiques de qualité suffisante, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation du dosage de l'ACE et du CA19.9 en cas de masse ovarienne indéterminée.

SCORES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

- Devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie, l'utilisation du score ROMA (**Risk of Ovarian Malignancy Algorithm**) peut être proposée (Grade A).
- Devant une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie, l'utilisation à visée diagnostique :
 - du Copenhagen index (CPH-I) ;
 - du score R-OPS ;
 - du score OVA500 ;n'est pas recommandée (Grade C).

EXTENSION ET RÉSÉCABILITÉ CHIRURGICALE

Imagerie

- Il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection pour le bilan d'extension préthérapeutique et de résécabilité 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, DFG < 30 ml/min) (Grade C).

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-rénale ;
- métastases parenchymateuses abdominales (hépatiques...) ;
- métastases extra-abdominales (ombilicales ou pariétales, pulmonaires, ganglionnaires médiastinales...).

Coelioscopie et scores descriptifs chirurgicaux

CœLIOSCOPIE

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

SCORES CHIRURGICAUX

- Il est recommandé d'utiliser un score (a minima type Fagotti, détaillé page 10) en coelioscopie pour évaluer le risque de non résécabilité en chirurgie première ou intervalaire pour une carcinose ovarienne, tubaire, péritonéale primitive (Grade C).
- 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).

Marqueurs tumoraux

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

RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE : IMAGERIE ET MARQUEURS TUMORAUX

- 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.
- 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.
- 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.

SCORES, MODÈLES, OUTILS ET ALGORITHMES POUR ÉVALUER LE DIAGNOSTIC ET LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE

- 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.

BIOPATHOLOGIE

INTÉRÊT DE L'EXAMEN EXTEMPORANÉ DANS LE CAS D'UNE SUSPICION DE CARCINOME OVARIEN

- L'examen extemporané peut être proposé en cas de chirurgie pour une masse suspecte ovarienne si son résultat modifie la stratégie peropératoire (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.

CRITÈRES QUALITÉ DES PRÉLÈVEMENTS CHIRURGICAUX CŒLIOSCOPIQUES, MODALITÉS DE TRANSPORT, DE CONSERVATION ET DE L'ÉCHANTILLONNAGE D'UNE PIÈCE OPÉRATOIRE PAR LE PATHOLOGISTE

Prélèvements chirurgicaux cœlioscopiques (nombre, sites, volume du prélèvement)

- 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).

Modalités de fixation, de transport et de conservation tissulaire

- 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).

Modalités d'échantillonnage d'une pièce opératoire

- 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).

CRITÈRES HISTOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES REQUIS POUR PERMETTRE LE DIAGNOSTIC DES DIFFÉRENTS SOUS-TYPES HISTOLOGIQUES DE CANCERS ÉPITHÉLIAUX DE L'OVAIRE

- 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 et napsine A peut être utile (Grade C).
- 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 le patiente 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.

CRITÈRES QUALITÉ D'UN EXAMEN ANATOMOCYTOPATHOLOGIQUE ET ÉLÉMENTS MINIMAUX À FAIRE APPARAÎTRE DANS LE COMPTE RENDU

- 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 dans le compte rendu anatomopathologique, 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).
- 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).

CHIRURGIE DES CANCERS DE L'OVAIRE AU STADE PRÉCOCE (STADES IA-IIA)

INTÉRÊT ET NATURE DE LA (RE)STADIFICATION CHIRURGICALE EN CAS DE DÉCOUVERTE D'UN CANCER DE L'OVAIRE AU STADE I OU IIA PRÉSUMÉ

Omentectomie

- 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).

Appendicectomie

- 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).

Cytologie

- 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).

Biopsies péritonéales étagées

- 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).

Lymphadénectomies pelviennes et lomboaortiques

- Une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique 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).

PLACE DE LA CHIRURGIE MINI-INVASIVE DANS LA (RE)STADIFICATION D'UN CANCER DE L'OVAIRE AU STADE I OU IIA PRÉSUMÉ

- 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 coelioscopique est recommandée (Grade B). Dans le cas contraire, la laparotomie médiane est recommandée (Grade B).
- La voie coelioscopique 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 coelioscopique robot-assistée par rapport à la voie coelioscopique traditionnelle.

IMPACT DE LA RUPTURE PEROPÉRATOIRE SUR LA SURVIE D'UN CANCER DE L'OVAIRE AU STADE I OU IIA PRÉSUMÉ

- 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).

PLACE DE LA STADIFICATION IMMÉDIATE LORS D'UN DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE EXTEMPORANÉ D'UN CANCER DE L'OVAIRE AU STADE I OU IIA PRÉSUMÉ

- 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 anatomopathologique définitif pour le traitement d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce.
- Pour les patientes avec souhait de préservation de la fertilité, la décision d'un traitement chirurgical conservateur ou non doit être prise après une discussion entre médecins de la fertilité et oncologues médicaux ou chirurgicaux sur un examen anatomopathologique définitif (cf. page 18).

STRATÉGIES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ POUR UNE FEMME JEUNE EN CAS DE CANCER DE L'OVAIRE STADE I

INFORMATION DES PATIENTES

- Il est recommandé d'informer les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade IA en âge de procréer, de la possibilité d'un traitement conservateur (Grade C).

INDICATIONS D'UNE CHIRURGIE PRÉSERVANT LA FERTILITÉ EN CAS DE CANCER DE L'OVAIRE

- 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). Pour le cas particulier du cancer ovarien mucineux expansif, la stadification ganglionnaire n'est pas nécessaire.
- Une information sur le risque de récurrence compris entre 6 et 13 % au niveau de l'ovaire controlatéral est recommandée en cas de souhait de préservation de la fertilité (Grade C).
- 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.

Indications d'une chirurgie préservant la fertilité en cas de cancer de l'ovaire dans les « situations limites » (stade IC)

- 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).

PLACE DES STRATÉGIES COMPLÉMENTAIRES DE PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

- Il est recommandé d'informer la patiente souhaitant 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).

Cryoconservation de tissu ovarien

- 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.

Stimulation ovarienne sur ovaire controlatéral

- 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.

Maturation ovocytaire in vitro

- 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.

Analogues (agonistes) de la GnRH

- 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.

SOINS PÉRIOPÉRATOIRES DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

EN PRÉOPÉRATOIRE

Correction des carences nutritionnelles en préopératoire

- 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).
- 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.

Pharmaconutrition (ou immunonutrition) en préopératoire

- 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.

Correction de l'anémie en préopératoire

- 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).
- 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.

Préparation digestive avant chirurgie des cancers avancés de l'ovaire

- 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.

EN PEROPÉRATOIRE

Monitoring du remplissage peropératoire

- Le monitoring 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 monitoring individualisé du remplissage peropératoire pour les patientes présentant un cancer de l'ovaire ou de la trompe à un stade précoce.

Perfusion peropératoire d'acide tranéxamique

- 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).

EN PÉRIOPÉRATOIRE

- L'analgésie péridurale est recommandée chez les 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 périopératoire.
- 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.

EN POSTOPÉRATOIRE : RÉALIMENTATION ET MOBILISATION PRÉCOCE (RÉHABILITATION AMÉLIORÉE APRÈS CHIRURGIE)

- 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).

CHIRURGIE DES CANCERS DE L'OVAIRE AU STADE AVANCÉ (STADES IIB À IV)

INDICATIONS ET MODALITÉS

- 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 effectuée dans un centre traitant au moins 20 cancers de stade avancé 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).
- 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).

LYMPHADÉNECTOMIES

- 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 adjuvant ni la survie globale, tout en augmentant la morbidité (Grade B).
- Les lymphadénectomies supra-rénale, mésentériques, coeliohépatique, de l'angle cardiophrénique ne sont pas recommandées en l'absence d'envahissement (Grade C).

CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

- 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).

VOIES D'ABORD

- En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur la place de la coelioscopie opératoire (à différencier de la coelioscopie diagnostique) pour la chirurgie première des cancers de l'ovaire de stade FIGO III ou IV.

CHIRURGIE EN CAS DE RÉSIDU TUMORAL MACROSCOPIQUE NON NUL EN FIN D'INTERVENTION

- 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.

INFORMATIONS MINIMALES DU COMPTE RENDU OPÉRATOIRE

- 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).

LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

STADES PRÉCOCES (I-IIA)

Chimiothérapie : recommandations générales

- 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.

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 stade ≥ 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.

Thérapies ciblées

- En l'absence de données, aucune recommandation ne peut être formulée sur l'utilisation des traitements antiangiogéniques, des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie dans les cancers de l'ovaire ou de la trompe aux stades précoces.

STADES AVANCÉS (IIB-IV)

Chimiothérapie

CHIMIOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE

- La chimiothérapie est recommandée pour tous les cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif de stade avancé (stades 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/m²) 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/m²) 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 de contre-indication au carboplatine, le cisplatine (75 mg/m²) peut être combiné avec le paclitaxel (175 mg/m²) 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/m²) 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 débiter 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).

Thérapies ciblées

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 IIB 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 de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif (Grade A).

INHIBITEURS DE PARP

- 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)¹. Les patientes doivent commencer le traitement avec olaparib au plus tard 8 semaines après la fin de leur 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.
- 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 coelioscopie initiale d'évaluation (Grade B)².

LES VOIES D'ABORD DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

VOIE INTRAPÉRITONÉALE SANS HYPERTHERMIE

- Une chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale (IP), réalisée par 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 heures ou 24 heures 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 bevacizumab après chimiothérapie IP.

VOIE INTRAPÉRITONÉALE AVEC HYPERTHERMIE : CHIP

- 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 minutes 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 heures (Grade B). Lors de la publication de ces recommandations, le thiosulfate de sodium n'est disponible qu'en ATU nominative.
- Il n'existe pas de donnée permettant de formuler de recommandation sur l'utilisation du bevacizumab après CHIP.

¹ Au moment de la rédaction de ces recommandations, l'olaparib est disponible dans cette indication, 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. 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).

² « Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique », collection Outils pour la pratique, Institut national du cancer, octobre 2019.

LES PERSONNES ÂGÉES

PRINCIPE GÉNÉRAL

- 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).

ADAPTATION DE LA STRATÉGIE CHIRURGICALE EN FONCTION DE L'ÂGE ET/OU DES PARAMÈTRES GÉRIATRIQUES

- Dans les cancers ovariens, tubaires et péritonéaux primitifs chez les patientes âgées, il est recommandé de réaliser la chirurgie de cytoréduction dans un centre effectuant 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 suivant 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 $\geq$ 80 ans, en particulier si albuminémie $\leq$ 37 g/L ;
 - âge $\geq$ 75 ans et stade FIGO IV ;
 - âge $\geq$ 75 ans, stade FIGO III et $\geq$ 1 comorbidité (Grade C).

ADAPTATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE EN FONCTION DE L'ÂGE ET/OU DES PARAMÈTRES GÉRIATRIQUES

- 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).

ADAPTATION DE LA SÉQUENCE THÉRAPEUTIQUE ENTRE CHIMIOTHÉRAPIE ET CHIRURGIE

- 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).

SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE, PLACE DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE ET DE LA CONTRACEPTION

SURVEILLANCE À INSTAURER APRÈS TRAITEMENT INITIAL D'UNE TUMEUR ÉPITHÉLIALE DE L'OVAIRE

- 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 thoracoabdominopelvien systématique n'est pas recommandée après traitement d'un cancer ovarien, tubaire ou péritonéal primitif (Grade C).
- 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 (ECO 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).

POSSIBILITÉS DE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE APRÈS UNE TUMEUR ÉPITHÉLIALE DE L'OVAIRE

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, les modalités de prescription d'un THM répondent aux mêmes recommandations que celles de la population générale [ANAES-AFSSAPS2004] [HAS2014].

POSSIBILITÉS DE CONTRACEPTION APRÈS TRAITEMENT INITIAL D'UNE TUMEUR ÉPITHÉLIALE DE L'OVAIRE

- 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.

MÉTHODE

Méthode d'élaboration des recommandations

La méthode d'élaboration des recommandations est détaillée dans le thésaurus, disponible en téléchargement sur le site de l'INCa et du CNGOF.

Elle a reposé :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- et sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Une recherche bibliographique systématique a été effectuée sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2005 et le 8 juin 2018. La recherche bibliographique, l'analyse méthodologique et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par le groupe de travail. Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail pluridisciplinaire. Les recommandations ont ensuite été évaluées par un panel de relecteurs indépendants du groupe de travail au moyen d'évaluations quantitatives (cotations) et qualitatives (commentaires). Les membres du groupe de travail ont enfin revu les commentaires colligés afin de finaliser le document lors d'une dernière réunion.

Concernant le médicament

Il est à noter que les AMM de certaines molécules anciennes (notamment paclitaxel, carboplatine), aujourd'hui génériques, 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 (RCP) 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.

Niveau de preuve

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles, ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats. Le détail des niveaux de preuves utilisés est présenté dans le thésaurus. Les conclusions de la littérature ont ensuite été libellées de façon synthétique et un niveau de preuve leur a été affecté selon l'échelle détaillée dans le thésaurus.

Gradation des recommandations

Chaque recommandation est associée à un grade selon l'échelle détaillée dans le thésaurus et basée sur le niveau de preuve de la littérature et l'expertise du groupe de travail et des relecteurs.

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 l'oncologue 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. 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).

Constitution des groupes de travail

Ces recommandations nationales ont été produites par un groupe de travail pluridisciplinaire, représentatif des spécialités médicales impliquées, du mode de pratique et des répartitions géographiques et constitué 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), avec ARCAGY-GINECO. Les professionnels du groupe de relecture nationale ont été proposés par les sociétés savantes intéressées par le champ de ces recommandations et les réseaux régionaux de cancérologie (cf. liste dans le thésaurus).

GROUPE DE TRAVAIL, COORDINATION ET EXPERTS RELECTEURS

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

L'Institut national du cancer s'est assuré 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, publiées sur le site unique DPI-SANTE.

Dans le cadre de la procédure de labellisation, l'analyse des liens d'intérêts a été soumise à la Commission des expertises de l'INCa.

Coordination

■ Coordonnateurs du label

Pr LAVOUÉ Vincent, gynécologue obstétricien, CHU de Rennes (coordonnateur) (FRANCOGYN)

Pr DARAI 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

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 de 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, CHU de 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, CHU de 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 de la 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 Gwenaél, 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 de Créteil

■ **Chapitre 7. Les voies d’abord de la chimiothérapie**

Dr BAKRIN Naoual, chirurgien général, CHU de 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 Benoît, oncologue médical, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite

■ **Chapitre 9. Les personnes âgées**

Pr FALANDRY Claire, oncologue médicale et gériatre, CHU de 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 Haute-pierre, Strasbourg

Dr ROUSSET-JABLONSKI Christine, gynécologue médicale, Centre Léon Bérard, Lyon

Dr SENECHAL Claire, gynécologue médicale, Institut Bergonié, Bordeaux

Suivi du projet par l’Institut national du cancer

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 des Recommandations et du médicament (jusqu’en février 2019)

VERMEL Christine, responsable de la mission Qualité et conformité de l’expertise

Relecture nationale

La liste des 99 relecteurs est disponible dans le thésaurus téléchargeable sur les sites Internet de l’Institut national du cancer (INCa) et du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF).

/Synthèse

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



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 : 978-2-37219-510-2

ISBN net : 978-2-37219-511-9

DEPÔT LÉGAL NOVEMBRE 2019

Pour plus d'informations
e-cancer.fr