Ovaire

*Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des Dispositifs Spécifiques Régionaux du Cancer de Bourgogne-Franche-Comté (**ONCOBFC**) et du Grand Est (**NEON**), en tenant compte des recommandations et règlementations nationales, conformément aux données acquises de la science au **10 avril 2024.***

1. Généralités

- Cette référence concerne les tumeurs **épithéliales** malignes de l'ovaire ou des trompes ou du péritoine primitif.
- La discussion de tous les dossiers de cancer de l'ovaire en **RCP** doit être systématique.
- Proposer une participation à des études de recherche clinique dans la mesure du possible.
- Une consultation de génétique oncologique est indiquée chez toutes les patientes âgées de 70 ans et moins. Sauf les tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité. A plus de 70 ans, l'indication dépendra de l'existence soit d'une indication théranostique soit de l'histoire familial. Consultez la référence Prédisposition héréditaire aux cancers gynécologiques (à paraître prochainement).
- Les **tumeurs rares** de l'ovaire doivent faire l'objet d'un enregistrement et d'un avis de RCP de recours régional et d'enregistrement national grâce au site : www.ovaire-rare.org/.
- Pour les patientes de plus de 75 ans, la réalisation du score G8 permet d'orienter vers une consultation oncogériatrique pré-thérapeutique (nécessaire si score ≤ 14).

- Les **tumeurs de l'ovaire à la limite de la malignité** seront prises en charge conformément aux recommandations du Centre de Référence des Tumeurs Rares Gynécologiques (CTRG).

- Cette référence interrégionale est conforme aux :
  - **Recommandations de bonnes pratiques cliniques de l'Institut National du Cancer** (INCa) :
    - guide ALD "Cancer de l'ovaire" mis à jour en juin 2012 conjointement par la HAS et l'INCa destinés aux **médecins traitants**. Ce guide explicite la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient admis en ALD. Il s'accompagne de la liste des actes et prestations habituellement nécessités pour une prise en charge de qualité.
    - recommandations INCa de **prise en charge spécialisée** des cancers gynécologiques :
      - chirurgie prophylactique dans les cancers avec prédisposition génétique (août 2009)
      - traitement chirurgical du cancer de l'ovaire (juin 2009)
      - traitements adjuvants et de consolidation du cancer de l'ovaire (juin 2009).
      - conduites à tenir devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire (novembre 2019) : thésaurus et synthèse
    - Recommandation de pratique clinique : Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque (mai 2017)
  - **Recommandations de Saint Paul de Vence** : 2023
    - Cancer de l'ovaire en première ligne : actualités chirurgicales et médicales (2019)
    - Cancers de l'ovaire : rechute précoce (2016)
    - Cancers de l'ovaire en rechute tardive (2019)
    - Cancers de l'ovaire BRCA (2016)
  - **Recommandations ESGO/ESMO (2019)**
- Accès au référentiel de prise en charge des Tumeurs borderlines de l'ovaire (www.ovaire-rare.org)

2. Anatomie pathologique

- Classification des tumeurs de l'ovaire (OMS 2014)
- Tout compte-rendu anatomo-pathologique d'une tumeur de l'ovaire doit comporter les éléments minimums descriptifs suivants :

2.1. Pièce opératoire

- Description de tous les prélèvements histologiques et cytologiques adressés au laboratoire ainsi que la procédure chirurgicale (hystérectomie totale, annexectomie, omentectomie...) :
  (discuter des possibilités de ponction et aussi de l'intérêt du cortex notamment en *BRCA* +)
- Description de la tumeur :
  - Taille(s)
  - Site(s) tumoral(aux) (unilatéral, bilatéral...)
  - Description : nombre de kystes, zones charnues, végétations
  - Aspect de la capsule (rupture)
  - Aspect de la séreuse.
- Il est recommandé d'effectuer un prélèvement tous les centimètres dans la plus grande dimension.

2.2. Compte-rendu

- Préciser :
  - Le type histologique OMS
  - Le grade (FIGO ou OMS)
  - Les implants invasifs et non invasifs péritonéaux et éventuellement la taille maximum (macroscopique si ≥ 2cm)
  - Le résultat de la cytologie
  - Envahissement locorégionale
  - Le statut ganglionnaire
  - Classification FIGO et/ou pTNM
  - Score de réponse à la chimiothérapie ou CRS (CRS1 : peu de réponse/ CRS2 : réponse modérée avec régression diffuse + cellules viables en nodule/ CR3 : pas de tumeur résiduelle ou rares cellules avec nodules de 2 mm maximum)
- Type histologique
  - Carcinome séreux de bas grade : variation *KRAS* et *BRAF*, *p53* sauvage
  - Carcinome séreux de haut grade : variation de *p53*, famille *BRCA*
  - Carcinome endométrioïde / Cellules claires / Mucineux : Analyse tumorale RER et IHC MMR
  - Adénocarcinome mucineux :
    - Forme infiltrante infiltrative ; mauvais pronostic ; évaluer *HER2*
    - Forme infiltrante expansive ; très bon pronostic.
- Relecture dans le cadre du réseau TMRO
  - Tumeurs épithéliales (borderline séreuse avec implants, borderline mucineuse, carcinome séreux de bas grade, carcinome mucineux, carcinome à cellules claires, carcinosarcome)
  - Tumeur des cordons sexuels (granulosa, tumeur à cellules de Sertoli Leydig)
  - Tumeurs germinales (dysgerminome, tumeur viltelline, carcinome embryonnaire, tératome immature, tératome cancérisé)
  - Carcinome à petites cellules
- Résultats de la biologie moléculaire avec *BRCA* tumoral et test HRD

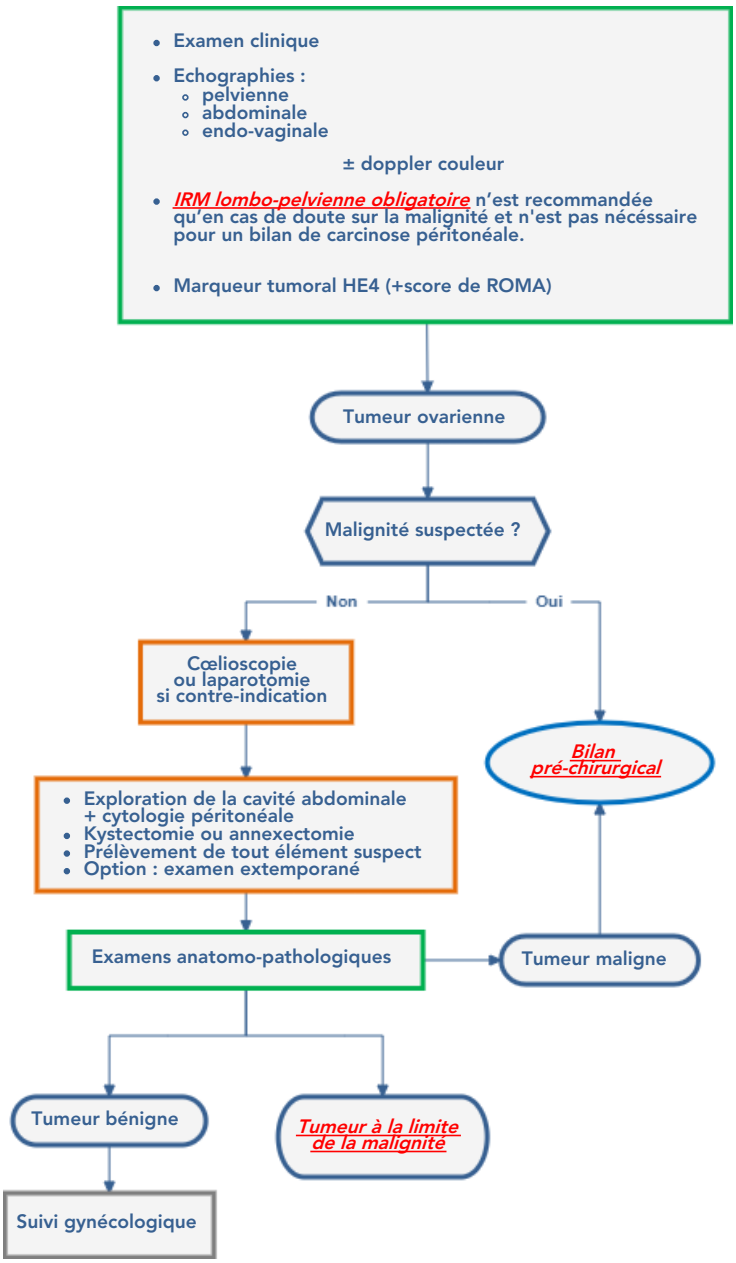
3. Classifications 2018 FIGO et TNM (8eme édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives

T	N	M	Stades FIGO	Définition
T1	**N0**	**M0**	**Stade I**	**Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)**
T1a	N0	M0	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade IC *	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : • soit rupture capsulaire • soit tumeur à la surface des ovaires • soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	**N0**	**M0**	**Stade II**	**Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne**
T2a	N0	M0	Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	**et/ou N1**	**M0**	**Stade III**	**Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale**
T3a	N0	M0	Stade IIIA **	Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	**Tous N**	**M1**	**Stade IV *** **	**Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)**

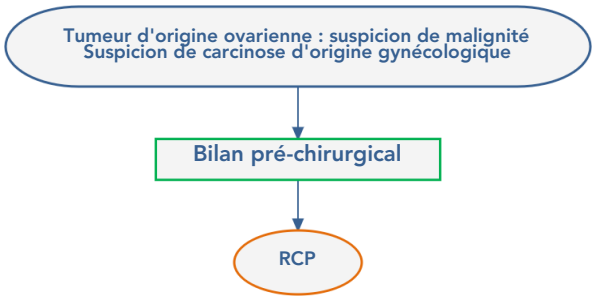
- *** : stade IC**
  - IC1 : rupture peropératoire
  - IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface
  - IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.
- **** : stade IIIA**
  - IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)
    - IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm
    - IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm.
  - IIIA2 : extension péritonéale microscopique extrapelvienne ± adénopathies.
- ***** : stade IV** : cancer de l'ovaire avec métastases à distance
  - IVA : plèvre (cytologie positive)
  - IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

4. Bilans

4.1. Conduite à tenir devant une tumeur ovarienne



4.2. Bilan pré-chirurgical d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité



- Bilan pré-chirurgical :
  - **Anamnèse**
  - **Antécédents familiaux**
  - **Examen clinique**
    dont examen gynécologique
  - **Imagerie : scanner TAP** avec injection est l'examen de référence **± IRM lombo-pelvienne**
    Option : TEP (si suspicion de stade évolué, doute supra-diaphragmatique ou à la recherche de lésion primitive digestive) si fonction rénale ne permet pas l'injection du TDM TAP
  - **Biologie**
    - bilan biologique standard
    - dosage des marqueurs :
      - œstradiol, inhibine, dihydrotestostérone
        (si troubles endocriniens (hirsutisme, hyperandrogénie), ou suspicion de tumeurs des cordons sexuels)
      - αFP, βHCG (si suspicion de tumeur germinale)
      - ± AMH
      - CA 125 ± CA 19-9 ± ACE + CA15-3
      - Dosage HE4 et score Roma
  - **Consultation de préservation de la fertilité : si âge <40 ans**
  - **Réalisation du score G8 et évaluation oncogériatrique** si score inférieur à 14 pour les patientes de plus de 75 ans
  - **Evaluation nutritionelle préopératoire** :
    - albumine
    - pré-albumine
      (pharmaconutrition pré et postopératoire si patient dénutri ; préopératoire si geste digestif ou chirurgie lourde)
    - Handgrip si possible (recommandations HAS)
  - **Consultation de génétique oncologique** à prévoir (Cf. ci-dessous)
  - **Scanner abdomino-pelvien si masse isolée**

4.3. Consultation de génétique oncologique et génétique tumorale

- **Variants constitutionnels (ou germinaux)** : présentes dans toutes les cellules de l'organisme, mises en évidence à partir d'ADN extrait de cellules leucocytaires d'un prélèvement sanguin ou d'un frottis buccal. Elles sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme.
- **Variations somatiques** : présentes uniquement au niveau de la tumeur.

4.3.1. Prédisposition héréditaire aux cancers épithéliaux de l'ovaire (adénocarcinome)

4.3.1.1. Indication de consultation de génétique oncologique

4.3.1.1.1. Cas isolés

- Si indication de PARPi (inhibiteur de PARP) : devant tout cas d'adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal de haut grade de type séreux, ou indifférencié, la consultation de génétique oncologique doit être proposée en même temps que la demande d'analyse des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sur tumeur
- Indication génétique : Devant tout cas d'adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal de haut grade de type séreux, endométrioïde, indifférencié, carcinosarcome, à cellules claires ou mixtes avant 70 ans sauf tumeurs isolées de l'ovaire en limite de malignité.

4.3.1.1.2. Indications familiales

- Devant tout cas d'adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal de haut grade de type séreux, endométrioïde, indifférencié, carcinosarcome, à cellules claires ou mixtes quel que soit l'âge
- **Avec** des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire (Cf. référence Sein)
  OU
- **Avec** des antécédents personnels ou familiaux de cancers du spectre étroit du syndrome de Lynch (cancer du côlon, de l'endomètre, des voies excrétrices urinaires hautes, intestin grêle), mais aussi du spectre large (estomac, cholangiocarcinome, voies biliaires, tumeur cérébrale, tumeurs sébacées).
- Devant un adénocarcinome séreux de bas grade ou endométrioïdes ou mucineux ou à cellules claires, s'il existe un contexte familial évocateur d'un syndrome de Lynch, et/ou si l'analyse tumorale est évocatrice d'un dysfonctionnement du système MMR (tumeur d-MMR).

4.3.1.2. Stratégie d'analyse

4.3.1.2.1. En l'absence d'indication de génétique oncologique

- Si indication de PARPi, **une analyse tumorale des gènes *BRCA1 et 2* +/- calcul du score HRD est indiquée**.
  - L'examen en génétique tumorale est demandé par l'équipe clinique qui doit informer le malade de l'implication familiale éventuelle de l'analyse sur tumeur.
  - **L'examen des gènes *BRCA* doit respecter un délai de six semaines, de la prescription initiale à la réception du résultat par le prescripteur.**
  - Le clinicien annonce le résultat de génétique tumorale à la personne malade. Si un variant de classe 4 ou 5 d'un gène *BRCA* a été identifié, il oriente systématiquement la personne malade vers l'équipe de génétique oncologique afin de programmer une consultation.
- **Attention : Lors d'une demande de consultation de génétique oncologique, bien expliquer au patient l'importance d'honorer le rendez-vous et faire une demande en circuit prioritaire en joignant les fiches RCP d'oncologie et les résultats d'anatomo-pathologie pour respecter les délais qui sont contraints**
  - Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019
- En l'absence de variant probablement pathogène (classe 4) ou pathogène (classe 5) de *BRCA1/BRCA2* dans la tumeur, une recherche d'instabilité génomique (score HRD), est indiquée.
- **Au-delà de la première ligne de traitement**
  - **Si l'existence d'un variant délétère ou probablement délétère constitutionnel sur *BRCA1* ou *BRCA2* est déjà connue**, l'analyse de *BRCA* sur tumeur n'est pas préconisée
  - **Si les statuts *BRCA* tumoral et constitutionnel sont inconnus**, l'analyse de *BRCA1/2* devra être réalisée pour toute patiente ayant une indication de PARPi

4.3.1.2.2. En cas d'indication de génétique oncologique

- Pour toute patiente de 70 ans et moins ou avec suspicion de prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire, deux circuits seront établis en parallèle :
  - Demande d'analyse constitutionnelle d'un panel de gènes par le consultant en génétique oncologique
  - Et demande d'analyse tumorale des gènes *BRCA* ± calcul du score HRD (par le clinicien en charge, oncologue, gynécologue, OU consultant en génétique oncologique)
  - **Envoi du résultat de génétique tumorale par le laboratoire au prescripteur de l'analyse sur tumeur**
  - **Délai global** : 6 semaines
  - **Résultats** : Annonce du résultat de génétique constitutionnelle par l'équipe de génétique oncologique en consultation individuelle conformément à la réglementation en vigueur, remise d'une copie du résultat au patient et envoi de l'ensemble des résultats au(x) clinicien(s) en charge de la patiente
- **Si le statut constitutionnel est déjà connu, mais qu'il n'existe pas de variants délétères sur les gènes *BRCA1/2***, une analyse des gènes *BRCA* ± calcul du score HRD, recherche doit être demandée et réalisée rapidement sur le matériel tumoral.

4.3.1.2.3. Echec de l'examen en génétique tumorale

- En cas d'échec de l'examen en génétique tumorale (quantité d'ADN insuffisante, échec du séquençage...), que l'on soit au diagnostic ou au-delà de la première ligne de traitement, le laboratoire avertit le plus rapidement possible l'équipe des anatomopathologistes afin d'envisager :
  - une recoupe de blocs
  - l'analyse sur un autre bloc
  - et/ou avertit le clinicien de la nécessité de la réalisation de l'examen des gènes *BRCA* en génétique constitutionnelle.
- Un délai supplémentaire est nécessaire dans ce cas pour obtenir le résultat de l'examen des gènes *BRCA* sur la tumeur ou en génétique constitutionnelle (INCa, 2019)
- Ces analyses sont effectuées dans un laboratoire labellisé par l'INCa. L'émission des résultats d'analyse constitutionnelle ne peut être effectuée que par un biologiste agréé par l'Agence de biomédecine (Décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne (version en vigueur au 9 janvier 2024))

4.3.1.3. Coordonnées des laboratoires du Grand Est et de Bourgogne-Franche-Comté

Laboratoire Alsacien :

- Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre
  UF1422 Génétique Oncologique Moléculaire
  Département de Génétique Moléculaire des cancers
  1 avenue Molière
  67098 Strasbourg Cedex
  Tel : 03.88.12.75.30 - Fax : 03.88.12.84.78

Laboratoires Bourguignons :

- CHU de Dijon
  Laboratoire d'anatomopathologie et de biologie moléculaire
  Plateau technique de biologie - Service de pathologie Hôpital du Bocage
  2 rue Angélique Ducoudray BP 37013
  21070 Dijon
  Tel : 03.80.29.33.01 - Fax : 03.80.29.57.17

- Centre Georges-François Leclerc
  Laboratoire de biologie moléculaire
  1 rue du Professeur Marion BP 77980
  21079 Dijon Cédex
  Tel : 03.45.34.81.20 03.80.73.75.14 - Fax : 03.80.73.77.8226

Laboratoires Champardennais :

- Institut Jean Godinot
  Laboratoire de biologie oncologique
  Activité de génétique constitutionnelle, de génétique somatique des tumeurs et oncogénétique
  1 rue du Général Koenig BP 171
  51056 Reims Cedex
  Tel : 03.26.50.42.67 - Fax : 03.26.50.42.74

Laboratoire Franc-comtois :

- CHRU de Besançon
  Laboratoire de Biologie Médicale, Biologie Cellulaire et Moléculaire
  Plateforme de génétique moléculaire des cancers Bâtiment bleu niveau +2
  3 boulevard Alexandre Fleming
  25000 Besançon
  Tel : 03.70.63.20.53 - Fax : 03.70.63.20.47

Laboratoire Lorrain :

- CHRU de Nancy
  Département de Biopathologie CHRU-ICL Bâtiment de Biologie et Biopathologie
  Rue du Morvan
  54511 Vandœuvre lès Nancy CEDEX
  Tél : 03.83.59.84.84 - Fax 03.83.59.85.69
  labo.gene@chru-nancy.fr ubt@nancy.unicancer.fr

4.3.2. Analyse des gènes *BRCA1/2* sur tumeur et score HRD pour les adénocarcinomes séreux de haut grade à point de départ ovarien, tubaire ou péritonéal

- Cette analyse pourra être réalisée sur de l'ADN extrait d'un prélèvement tumoral (prélèvement inclus en paraffine appelé FFPE) provenant d'un adénocarcinome séreux de haut grade à point de départ ovarien, tubaire ou péritonéal, selon les indications de l'AMM.
- Circuit en génétique tumorale
  - Le laboratoire en charge de l'analyse *BRCA* sur tumeur mettra en œuvre l'examen complet des gènes *BRCA* et adresse dans les meilleurs délais le résultat à l'équipe clinique.
  - Dans la mesure du possible, la phase pré-analytique devra respecter certaines conditions favorisant l'examen complet des gènes BRCA en génétique tumorale, avec un prélèvement :
    - au mieux effectué avant traitement par chimiothérapie et/ ou radiothérapie
    - intéressant un site représentatif du cancer s'il est disponible sans ou avec peu d'artefacts (électrocoagulation, nécrose...)
    - correctement fixé en formol tamponné (fixation moins de 72h)
    - comportant une surface tumorale suffisante (≥25 mm^2), avec une cellularité finale au mieux ≥ 30 % de cellules tumorales (minimum 20 % de cellules tumorales) avec enrichissement après macrodissection.

- **Seuls les variants de classe 4 (probablement pathogène) et 5 (pathogène) des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* seront rendus** (classification réalisée à partir des bases de données nationale (FROG) ou internationale (ClinVar expert)).
- **Le clinicien prescripteur annoncera le résultat de génétique tumorale au patient et l'orientera systématiquement vers l'équipe de génétique oncologique si un variant pathogène ou probablement pathogène *BRCA1/2* a été identifié, afin de programmer une analyse génétique constitutionnelle.**
- En l'absence de variant identifié sur la tumeur, en raison de l'existence de phénomènes de réversion sur une tumeur qui va entraîner la perte d'un variant délétère par les cellules tumorales, l'analyse constitutionnelle devra être proposée après consultation en génétique oncologique.
- **Il est donc préférable de programmer d'emblée une consultation de génétique oncologique dès la prescription de l'analyse tumorale en tenant compte des délais habituels de rendus de l'analyse.**
- **Le calcul du score HRD** sera réalisé en complément de la recherche de variants pathogènes des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Il ne se substitue pas à la recherche de variants ponctuels et de grands réarrangements des gènes *BRCA1* et *BRCA2* mais sera réalisée en complément. Il vise à rechercher une déficience de la recombinaison homologue qui va permettre d'orienter la décision pour la prescription d'un inhibiteur de PARP. **Une tumeur est considérée comme HRD (Déficiente en recombinaison homologue) lorsqu'elle présente un variant pathogène ou probablement pathogène du gène *BRCA1* ou *BRCA2* et/ou lorsqu'elle présente une instabilité génomique tel que définie par les algorithmes utilisés.**
- Les seuils diffèrent en fonction de la technique utilisée pour le calcul du score HRD. Les spécifités propres aux CHU de Strasbourg, du CLCC de Dijon et au CHRU de Nancy sont détaillés en Annexe.
- A noter que dès lors que la cellularité tumorale est inférieure à 20 %, et ce quel que soit le type de plateforme utilisée pour déterminer le score HRD, l**e résultat obtenu ne pourra être considéré pour la décision clinique que si le score est positif**. En cas de score négatif, l'analyse devra être considérée comme non informative et si possible, il sera procéder à une nouvelle analyse sur un bloc tumoral présentant une cellularité plus élevée

4.3.3. Consultations de génétique oncologique

- **Alsace** :
  - **CRLCC Paul Strauss**, Strasbourg
    Tél : 03.68.76.66.66
  - **Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**
    Tél : 03.88.11.57.85
  - **Hôpitaux Civils de Colmar**
    Tél : 03.89.12.44.71
  - **Hôpital Emile Muller**, Mulhouse
    Tél : 03.89.64.82.44

- **Bourgogne** :
  - **CRLCC Georges François Leclerc**, Dijon
    Tél : 03.45.34.80.82
  - **CHU de Dijon** (Hôpital d'enfants)
    Tél : 03.80.29.53.13
  - **CH d'Auxerre**
    Prise de rendez-vous au CHU de Dijon
  - **CH de Chalon-sur-Saône**
    Prise de rendez-vous au CHU de Dijon
  - **CH de Mâcon**
    Prise de rendez-vous au CHU de Dijon
  - **CH de Nevers**
    Tél : 03.86.93.83.50 / 03.86.93.73.16

- **Champagne-Ardenne** :
  - **CHU de Reims**
    Tél : 03.26.78.89.80
  - **Institut Jean Godinot** et **Centre Sein**, Reims
    Tél : 03.26.50.44.18
  - **ICONE**, Reims
    Tél : 03.26.77.22.89
  - **CH de Troyes**
    Tél : 03.25.49.75.05

- **Franche-Comté** :
  - **CHRU de Besançon**
    Tél : 03.81.47.99.99 / 03.70.63.21.62
  - **CH de Belfort-Montbéliard** - site du Mittan
    Tél : 03.81.47.99.99

- **Lorraine** :
  - **Institut de Cancérologie de Lorraine Alexis Vautrin,** Vandœuvre-lès-Nancy
    Tél : 03.83.59.85.42
  - **CHRU de Nancy**
    Tél : 03.83.15.36.22
  - **CHR de Metz-Thionville** Hôpital Femme-Mère-Enfant
    Tél : 03.87.34.51.35
  - **CH de Sarrebourg**
    Tél : 03.87.23.24.80

- **Autres régions françaises** : consulter la base de données Orphanet.

5. Tumeurs épithéliales : chirurgie

- La cœlioscopie exploratrice s'impose comme le meilleur outil pour l'évaluation de la résécabilité initiale et le diagnostic histologique. En cas de découverte de carcinose péritonéale après mise en place du trocart optique, les orifices de trocart suivants doivent être placés sur la ligne médiane et réséqués lors de la cytoréduction éventuelle.
  Il est possible de surseoir à la cœlioscopie exploratrice chez les patientes présentant une contre-indication (selon les facteurs de comorbidités) à un traitement chirurgical ultérieur.
- **L'objectif** de la chirurgie est la résection tumorale macroscopiquement complète qui améliore le pronostic des patientes en terme de survie.
- Les **critères de non résécabilité** sont :
  - une carcinose péritonéale étendue d'emblée non résécable
  - plus de 3 segments digestifs atteints
  - une carcinomatose diffuse du tube digestif et/ou du mésentère (rétraction +++)
  - une atteinte majeure du hile hépatique et/ou du hile splénique.
- Pour les **stades II à IV** :
  - la laparotomie exclusivement exploratrice devrait être évitée sauf en cas de situation d'urgence, de masse ovarienne symptomatique ou d'exploration cœlioscopique impossible
  - en cas de doute sur la résécabilité, privilégier la voie cœlioscopique.
- Le traitement des **formes initialement inopérables** est abordé comme un cas particulier.

- Il est recommandé que la chirurgie du cancer de l'ovaire soit réalisée **dans un centre réalisant au moins 20 chirurgies de cancers de stade avancés par an.** (Arrêté du 26 avril 2022)

5.1. Scores d'évaluation

- L'utilisation d'un **score d'évaluation de l'extension de la carcinose** (permettant la réalisation d'un compte-rendu détaillé, essentiel pour la prise en charge thérapeutique) est recommandée :

  - **lors de la cœlioscopie d'évaluation** : **score de Fagotti** : ce score, validé pour la cœlioscopie, décrit l'extension de la maladie tumorale en fonction de la présence des atteintes suivantes :

Score de Fagotti	
Paramètres	**Score**
Gâteau épiploique	0 : localisations isolées 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac
Carcinose péritonéale	0 : carcinose atteignant des territoires limités(gouttières paracolique ou péritoine pelvien résécables chirurgicalement par péritonectomie) 2 : infiltration péritonéale massive NON RESECABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas 2 : infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface disphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique 2 : rétractation mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas 2 : toute lésion de surface >2 cm

  → Chaque item est coté de 0 à 2. Le score total, pouvant varier de 0 à 14, est obtenu en additionnant le score pour chaque atteinte prise en compte (score=0 si atteinte absente, score=2 si atteinte présente).
  → La chirurgie d'exérèse est incomplète chez 100 % des patientes dont le score est ≥ 8.

- **lors de la laparotomie médiane avec pour objectif de faire l'exérèse complète** : Peritoneal Cancer Index (PCI) de Sugarbaker (format PDF). Initialement conçu pour décrire l'extension de la carcinose des cancers digestifs lors de la laparotomie, ce score a été ensuite utilisé et validé dans l'ovaire. Le score PCI est la somme des scores attribués à 13 régions abdomino-pelviennes (Cf. régions abdomino-pelviennes prises en compte pour le calcul du score PCI) :
  - mesurer l'implant tumoral possédant le plus grand diamètre dans chaque région
  - attribuer un score de 0 à 3 à chaque région selon la taille de l'implant tumoral

- additionner les scores des 13 régions pour obtenir le score total, pouvant varier de 0 à 39.
  Possibilité de réaliser l'évaluation en ligne avec l'outil PROMISE (PeRitOneal MalIgnancy Stage Evaluation) : www.e-promise.org

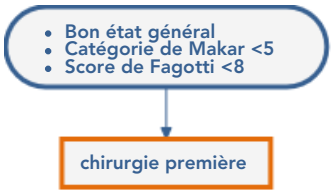
Index de Carcinose Péritonéale	
Taille de la tumeur	**Score**
Tumeur absente ou non visible	0
Tumeur <0,5 cm	1
0,5 cm ≤ Tumeur ≤ 5 cm	2
Tumeur >5 cm ou confluente	3

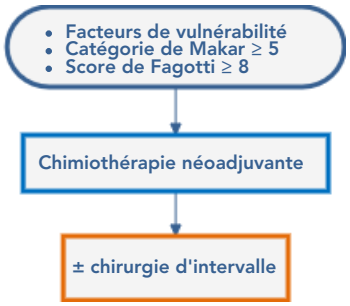
- **Lors de l'ouverture et à la fermeture de la laparotomie** : classification Sugarbaker améliorée.

- Stratégie de résécabilité (initiale ou d'intervalle), diagnostique histologique connu : **catégories de Makar**

Catégories de Makar	
Chirurgie initiale	
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

- Si le score de Makar est en catégorie 4 avec des facteurs de vulnérabilité ou en catégorie 5 ou si le score de Fagotti est ≥ 8 :
  → ne pas réaliser de chirurgie initiale.





5.2. Compte-rendu opératoire

- Le **compte-rendu opératoire** doit comporter :
  (CRO type ESGO)
  - les antécédents utiles
  - la description de la stratégie de traitement (chirurgie première ou d'intervalle après X cures)
  - le score PCI de Sugarbaker d'évaluation de l'extension de la carcinose péritonéale
  - la description des gestes réalisés + score de FAGOTTI
  - le **score CCR** décrivant la taille du reliquat tumoral en fin d'intervention (taille du plus gros nodule)
    - CC0 : pas de résidu
    - CC1 : résidu ≤ 2,5 mm
    - CC2 : 2,5 mm < résidu ≤ 2,5 cm
    - CC3 : résidu >2,5 cm.
- Télécharger le compte-rendu standardisé de laparotomie "ovaires" (format PDF)
- Télécharger le compte-rendu de cœlioscopie (format PDF)
- Il est vivement conseillé de joindre des photos lors de l'exploration cœlioscopique et/ou après laparotomie ainsi que les photos après résection chirurgicale.

5.3. Evaluation nutritionnelle pré-chirurgicale

(Chambrier, 2010 ; Meuric, 2012)

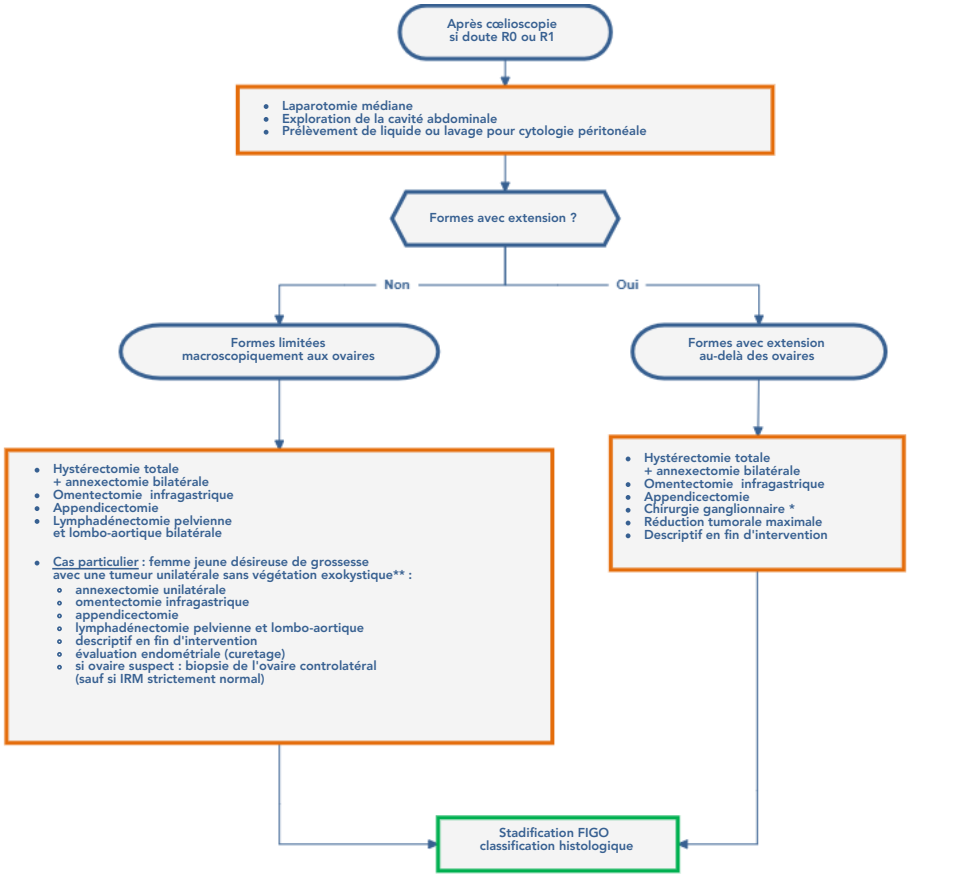
- **IMC** : normal entre 18,5 et 25 kg/m²
- **Pourcentage d'amaigrissement** :
  - formule : ((poids habituel - poids actuel)/poids habituel) × 100 :
    - un amaigrissement supérieur à 10 % traduit une dénutrition
    - pour un amaigrissement >25 % : le pronostic vital est engagé.
- **L'albumine** :
  - demi-vie de 21 jours (40< N <45 g/L)
  - <30 g/L= dénutrition sévère.
- **La pré-albumine** :
  - demi-vie courte 48 heures : indicateur précoce 200 < N <400 mg/L
  - <150 mg/L : dénutrition sévère.
- Une préhabilitation physique est conseillée en cas de dénutrition objective avant tout acte chirurgical et/ou médical.

5.4. Analgésie péri-opératoire

- Dans le cadre de la prise en charge des cancers de l'ovaire, intérêt de la mise en place d'une péridurale préopératoire pour assurer l'analgésie postopératoire en diminuant le recours aux morphiniques.

5.5. Arbre décisionnel

- L'arbre décisionnel ci-dessous concerne la chirurgie **des carcinoses primaires de l'ovaire diagnostiquées par prélèvement peropératoire ou examen extemporané** :



- **Stades I et II :**
  - FIGO I et II à Les curages pelviens et lombo-aortiques sont recommandés.
  - la chirurgie ganglionnaire de stadification doit être réalisée en cas d'adénomégalie (au bilan préopératoire ou découverte peropératoire). Pour les séreux de bas grade et les carcinomes à cellules claires, le curage reste indiqué.
  - en l'absence d'adénomégalie, la chirurgie ganglionnaire de stadification doit être réalisée si la découverte d'un envahissement ganglionnaire histologique change les modalités de traitement adjuvant.

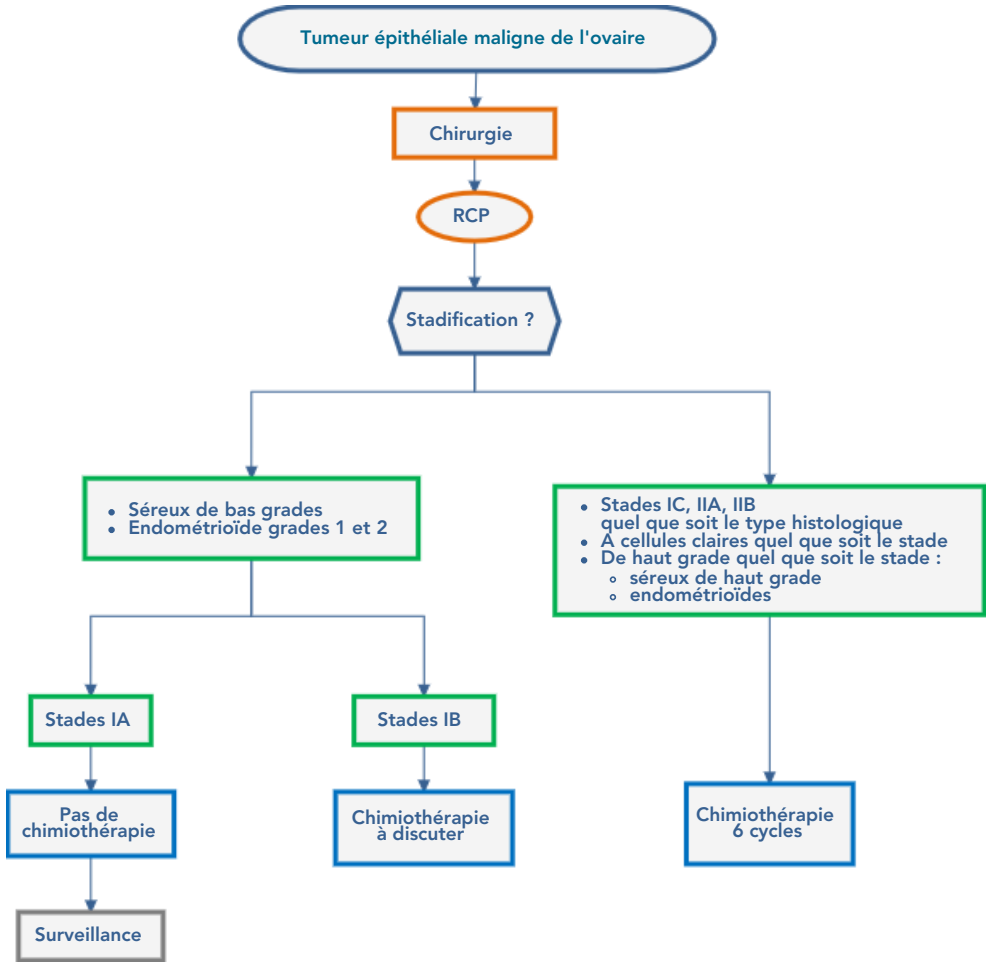
- **Stades III et IV :**
  - Si atteinte clinique peropératoire ou radiologique ganglionnaire : curage
  - Si pas d'adénopathie suspecte radiologique ou peropératoire : pas de curage, car le traitement postopératoire est non modifié
  - Si chirurgie d'intervalle : si adénopathie sur le bilan initial et réponse complète au bilan d'intervalle : discuter au cas par cas en RCP de la réalisation ou non d'un curage lors de la chirurgie d'intervalle
  - Pas de curage systématique dans les stades avancés que ce soit en Chirurgie première ou en Chirurgie d'intervalle
  - Exérèse des ganglions suspects lors de la cytoréduction (debulking chirurgicale de la maladie visible)

- La lymphadénectomie de référence est pelvienne et lombo-aortique bilatérale jusqu'aux hiles rénaux.

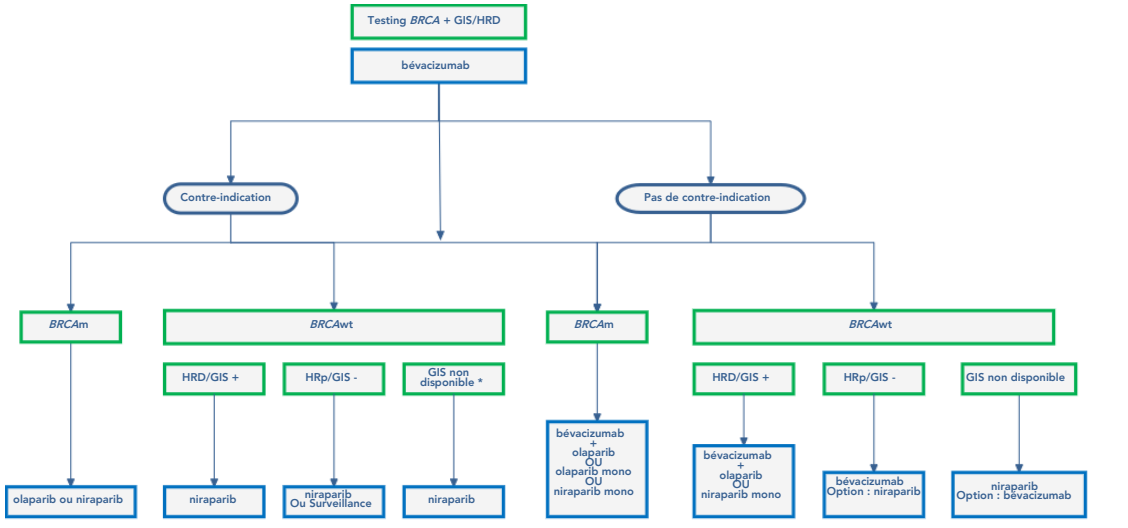
6. Tumeurs épithéliales : traitement complémentaire

- La participation aux essais cliniques est à privilégier.
- Le traitement complémentaire doit être envisagé le plus rapidement possible après la chirurgie (dans les 4 à 6 semaines).
- S'assurer que la stadification est complète (Référentiel de St Paul).

6.1. Tumeurs opérées



6.1.1. Algorithme de choix thérapeutique : Cancer de l'ovaire de haut grade - Stades III et IV

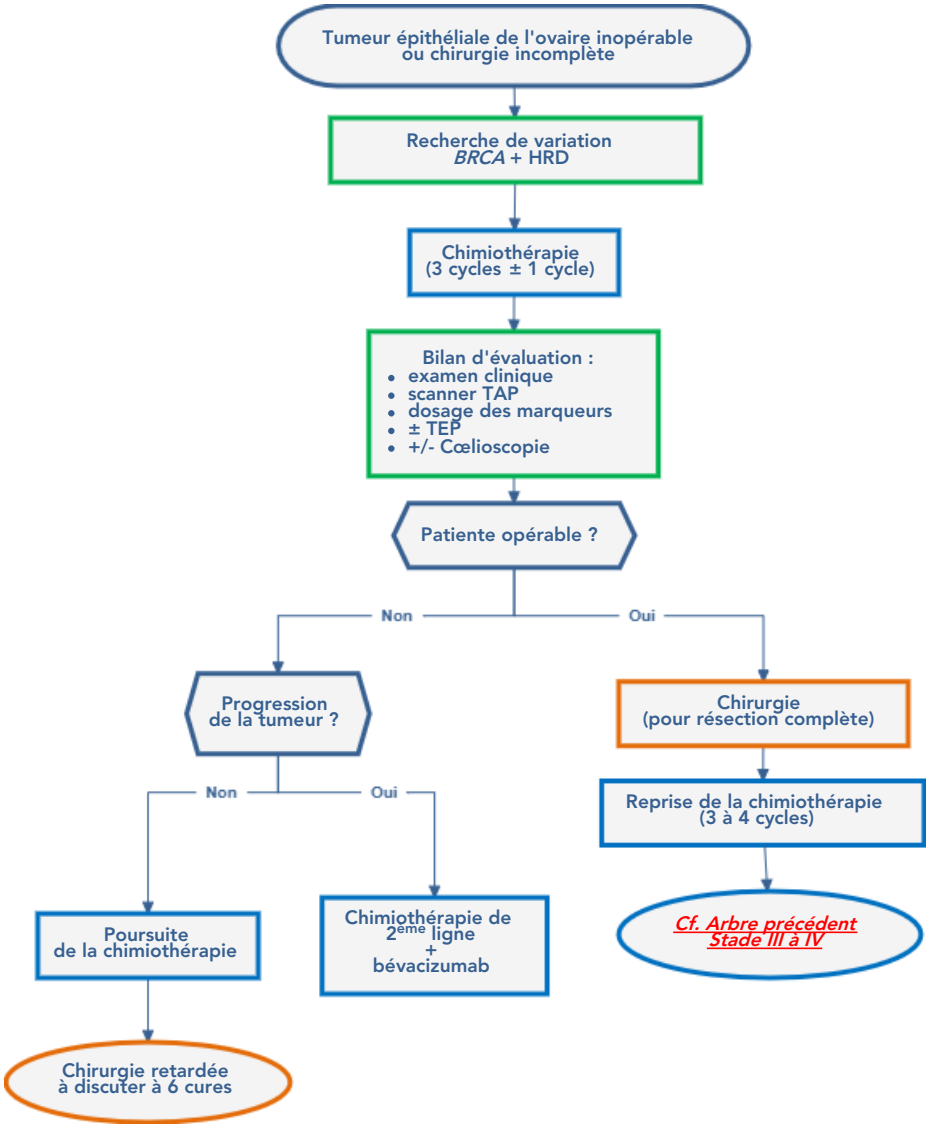


HRD/GIS + : Test GIS positif (le test a identifié une défaillance de la recombinaison homologue - statut HRD)
HRp/GIS - : Test GIS négatif (le test n'a pas identifié de défaillance de la recombinaison homologue - statut HRp)
** GIS non disponible : test non fait (à faire) ; test non contributif (malgré une analyse faite)*

*BRCAm : BRCA*muté en germinale et:ou somatique (variant pathogène)
BRCAwt : BRCA wild-type (sauvage, sans mutation pathogène germinale ou somatique)
GIS : Genomic Instability Score

6.2. Patientes inopérables d'emblée ou chirurgie incomplète

- Concerne les patientes :
  - inopérables d'emblée en raison de l'extension tumorale (généralement ≥ stade IIIC), d'une contre-indication médicale et/ou anesthésique à la chirurgie première OU
  - opérées mais dont l'extension de la carcinomatose n'a pas permis une résection d'emblée complète.



6.3. Prise en charge initiale

6.3.1. Chimiothérapie

- Voir Algorithme de choix thérapeutique 6.1.1
- **Schéma standard** : carboplatine (AUC 5 ou 6) associé au paclitaxel 175 mg/m², administré toutes les 3 semaines pour 6 cycles.
- **Options** : administration hebdomadaire :
  - paclitaxel 60 mg/m² (J1, J8, J15) et carboplatine (AUC 2) (J1, J8, J15) toutes les 3 semaines (diminution des toxicités hématologique et neurologique).
- Si chirurgie d'intervalle après 3 ou 4 cycles, faire 3 à 4 cycles en postopératoire (pour un total de 6 à 8 cycles). Le délai entre le dernier cycle de chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie doit être de 4 semaines maximum. En postopératoire, le délai de reprise de chimiothérapie doit être de 4 à 6 semaines maximum.
- Le score Kelim doit être désormais utilisé pour aider à la décision chirurgicale (Cf. Calculateur).

6.3.2. Traitement d'entretien en première ligne après chimiothérapie

- **Stade IIIB, IIIC et IV** : en postopératoire et non mutée *BRCA* : **bévacizumab** (15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse) en association avec carboplatine et au paclitaxel jusqu'à 6 cycles de traitement suivis de bévacizumab en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum ou jusqu'à toxicité inacceptable, selon ce qui survient en premier (Perren, 2011 ; Burger 2011).
- Si variant délétère *BRCA 1/2* : olaparib et bévacizumab pour le traitement d'entretien de 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, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine
- Autres options pour stades III et IV :
  - niraparib (ZEJULA) en monothérapie pour le traitement d'entretien de 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, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine (étude PRIMA).
  - olaparib (LYNPARZA) : 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 variant délétère 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.

6.3.3. Chimiothérapie néoadjuvante

- Pas de données à ce jour permettant d'associer en routine du bévacizumab à l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante.
- Décision de RCP, après la chirurgie d'intervalle, en fonction du risque (anastomoses, antécédents de thrombose ou d'hémorragie) et du résidu à la fin de la chirurgie d'intervalle, qui fera retenir ou non l'indication de l'adjonction de bévacizumab à la chimiothérapie.

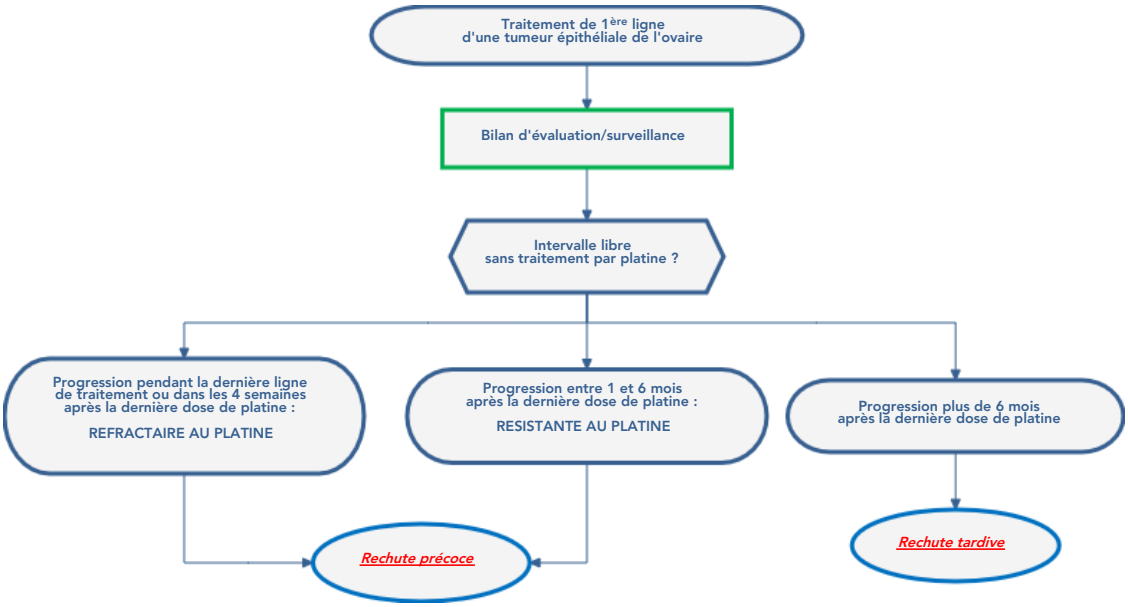
6.3.4. Chimiothérapie intrapéritonéale

- CHIP en option en chirurgie d'intervalle : à discuter en RCP.
  - tumeurs de haut grade stade III, non résécables initialement
  - après 3 cures
  - lors de la chirurgie d'intervalle avec résidus inférieurs à 10 mm
  - par des équipes entraînées
  - cisplatine 100 mg/m^2 sur 90 minutes avec thiosulfate
  - pas de données sur le bévacizumab après CHIP.
- Selon critères OVHIPEC :
- PIPAC : non recommandée en dehors d'essais cliniques, actuellement utilisée en prise en charge palliative.
- **Inhibiteurs de PARP en 1ère ligne** :
  - pour les patientes HRD (variation délétère constitutionnelle ou tumorale), un traitement par **olaparib + bévacizumab** (600 mg matin et soir (comprimés pelliculés en 100 ou 150 mg)) peut être proposé en cas de :
    - carcinome de haut grade, de stade FIGO III ou IV
    - après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par carboplatine paclitaxel
    - en réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie
      - pour une durée de 2 ans en cas de réponse complète
      - possibilité de poursuivre l'olaparib après 2 ans en cas de réponse partielle.
  - Possibilité de faire niraparib chez les patientes HRP (Saint-Paul-de-Vence)

6.3.5. Bilan d'évaluation

- Il est réalisé éventuellement en cours de traitement et de façon systématique en fin de traitement complémentaire des cancers épithéliaux de l'ovaire.

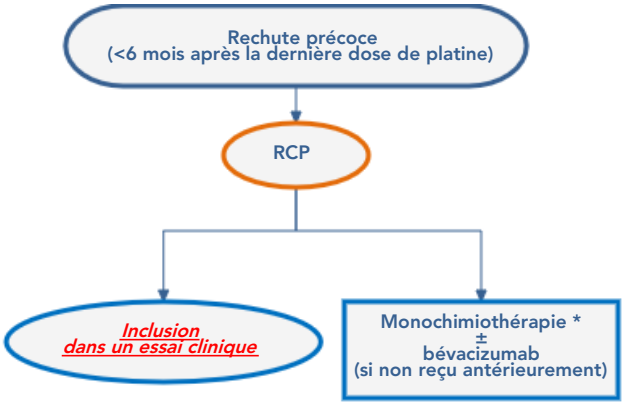
6.4. Traitement des rechutes



- Les critères de choix de la chimiothérapie prennent en compte plusieurs facteurs :
  - l'intervalle libre entre la fin du traitement et la récidive
  - la patiente : âge, comorbidités, séquelles des traitements antérieurs
  - les protocoles déjà réalisés, anti-angiogénique et/ou iPARP déjà réalisés
  - le type histologique et le grade tumoral
  - l'existence de variation délétère du gène *BRCA*/HRD / *BRCA2*
  - le profil de tolérance du traitement envisagé, possibilité de chirurgie envisagée
  - le choix de la patiente, sa qualité de vie
- L'inclusion dans des essais de recherche clinique est à privilégier.

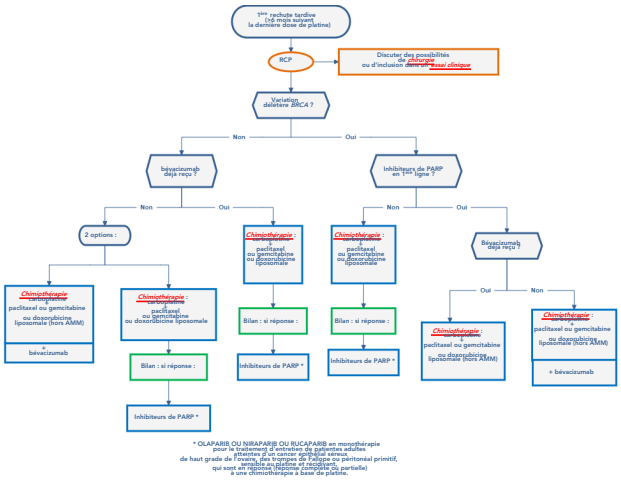
(Pujade-Lauraine, 2014) (Aghajanian, 2012)

6.4.1. Rechute précoce



*** Monochimiothérapie = doxorubicine liposomée pégylée ou paclitaxel ou topotécan**

6.4.2. Rechute tardive



- Olaparib (limité aux mutations *BRCA*) OU niraparib OU rucaparib en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

- Une chirurgie est à discuter en cas de rechute tardive (en prévision d'une chirurgie macroscopiquement complète) selon les critères AGO :
    - ascite <500 mL chirurgie complète au primo-traitement
    - chirurgie complète au primo-traitement
    - OMS 0 ou 1
    - Score iMODEL
    - En attendant la publication de l'essai CHIPOR et à la lumière des résultats communiqués lors de l'ASCO 2023, l'adjonction d'une CHIP (Cisplat 75 mg/m^2, 41c pendant 60 min) peut se discuter en RCP après 6 cures de carbo taxol +/- beva d'une première récidive platine sensible avec bonne réponse.

(Harter, 2011 ; Bommert, 2018)

- Protocoles de chimiothérapie :
    - carboplatine + paclitaxel ± bévacizumab
    - carboplatine + doxorubicine pégylée ± bévacizumab
    - carboplatine + gemcitabine ± bévacizumab
    - doxorubicine pégylée + trabectédine
    - carboplatine seul en cas de comorbidités.

6.4.3. Les inhibiteurs de PARP

(Ledermann, 2012 ; Moore, 2018)

Cf. Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique
Outils pour la pratique des autres professionnels de santé / Oncogénétique
(INCa, février 2017)

Cf. Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique
Collection Outils pour la pratique
INCa, octobre 2019.

6.4.3.1. Olaparib

- L'olaparib n'a pas d'AMM à l'heure actuelle pour traitement en deuxième ligne par olaparib si traitement effectué en première ligne. Cependant, l'étude OREO (à paraître) suggère la possibité de reprendre un traitement par olaparib si la patiente entre dans les critères de l'étude. A discuter en RCP.
- En association au bévacizumab, il est indiqué 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 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par un variant délétère des gènes *BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique.
- **Prescription**
  - en monothérapie
  - posologie : 600 mg (2 comprimés à 150 mg) x 2/jour (matin et soir)
  - non recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère
  - pas de recommandation spécifique chez les patientes âgées
  - à débuter :
    - ≤ 8 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie
    - si toxicités hématologiques résolues (≤ grade 1)
    - si bilirubine totale ≤ 1,5 N.
  - surveillance sous traitement : numération de formule sanguine et plaquettes mensuelle au cours des 12 premiers mois de traitement puis de façon périodique ensuite.

6.4.3.2. Niraparib

- **Indication** : en monothérapie pour le traitement d'entretien de 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, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine, quelle que soit la variation.
- **Posologie** : 200 mg (soit 2 gélules à 100 mg)/jour en une prise.
  - à débuter dans les 8 semaines après la fin de la chimiothérapie.
- **Surveillance particulière** :
  - NFS : hebdomadaire le premier mois, puis mensuelle pendant 11 mois et ensuite périodique
  - tension artérielle : mensuelle pendant 1 an puis régulière ensuite (risque d'HTA chronique ou aiguë).

6.4.3.3. Rucaparib

(Coleman , 2017)

- **Indications** :
  - en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine
- **Posologie** : la dose recommandée est de 1200 mg (600 mg deux fois par jour).

6.4.4. Place de la chirurgie dans la prise en charge de la première récidive platine sensible d'un cancer de l'ovaire

(Chi, 2006; Coleman, 2019; Harter, 2006; Harter, 2011; Harter, 2021; Shi, 2020; Shi, 2021; Tian, 2012)

- Deux scores ont été élaborés afin de sélectionner au mieux les patientes pouvant bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction complète lors d'une première récidive platine sensible d'un cancer de l'ovaire :
  - **Score AGO** : dans le cadre de l'essai Desktop I, le score Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) a été développé par Harter et al. afin également de sélectionner les patientes pouvant bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction complète lors d'une récidive platine sensible d'un cancer de l'ovaire. Il repose sur trois critères de sélection : une chirurgie complète lors de la prise en charge initiale, un bon état général avec un Eastern Coopérative Oncology Group (ECOG) performance status à 0 et l'absence d'ascite à la récidive (<500 mL).
  - **Score iMODEL** : le score iMODEL a été décrit par Tian et al. en 2011. Il utilise 6 variables : le stade FIGO initial, le résidu tumoral après la première chirurgie, l'intervalle libre de platine (avec un cut off >16 mois), l'ECOG performans status, le taux de CA125 à la récidive, la présence d'ascite à la récidive. Chaque variable est par la suite pondérée et additionnée afin de calculer le score final. En cas de score ≤4,7, la patiente doit être considérée à bas risque et une chirurgie de cytoréduction complète lors de la récidive est à envisager.
- On retient donc l'intérêt d'une chirurgie de cytoréduction itérative **chez des patientes présélectionnées selon un score spécifique (AGO et/ou i-MODEL).**
- **La chirurgie première doit être en résection macroscopiquement complète (résidu tumoral nul)**, sans laquelle la chirurgie perd tout bénéfice et devient délétère.
- La chirurgie **doit être suivie d'une chimiothérapie à base de sels de platine**.
- Le PET-TDM a une place pour la surveillance initiale des patientes ayant eu une prise en charge de première ligne optimale et chez qui un projet d'une chirurgie de la récidive peut avoir lieu.

7. Tumeurs épithéliales : surveillance

- Les modalités de la surveillance post-thérapeutique d'une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire en rémission complète après traitement initial **ne sont pas clairement définies**.
- En l'état actuel des connaissances, une surveillance comportant un dosage régulier du marqueur CA 125 ne permet pas d'améliorer la survie (Rustin, 2010).

- La surveillance sera adaptée en fonction du risque histologique et du risque de récidive :
  - **un examen clinique tous les 4 mois pendant les 2 premières années puis tous les 6 mois pendant 3 ans ± dosage du marqueur CA 125** si initialement élevé
  - **scanner TAP** tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans
  - **TEP** si CA 125 élevé et si scanner négatif.
- La réalisation d'une **mammographie** annuelle est préconisée.
- Une **hormonothérapie substitutive œstroprogestative**, à la dose minimale active et si la patiente est symptomatique, peut être proposée en l'absence de contre-indication et de variation délétère *BRCA1/BRCA2*.

8. Tumeurs ovariennes à la limite de la malignité

- Cf. les recommandations de l'**Observatoire Francophone des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques**, provenant du site www.ovaire-rare.org/.

- **Cas particulier :** femme jeune désireuse de grossesse
  - discussion collégiale avec le service d'obstétrique et de procréation médicale assistée
  - chirurgie conservatrice
  - pas de traitement complémentaire.

9. Protocole IRM

- 3 plans T2 sans FAT SAT
- Axiales T1 avec et sans FAT SAT
- Grand champ T2 (coronal ou axial jusqu'aux hiles rénaux)
- Axiales diffusion B1000
- Dynamiques T1 FAT SAT pré et post gadolinium
  - en axial ; perfusion
  - avec réalisation de la courbe de rehaussement.
- Axiales T1 FS tardif +++
- Scanner CTAP

10. Annexes

Particularités locales pour le calcul du score HRD :

- **Au laboratoire du CHU de Strasbourg**, le statut HRD est évalué par la détermination du score d'instabilité génomique GIScar, pour cicatrice (Scar) de l'instabilité génomique (GIS). Ce score utilise les données de séquençage obtenues pour 127 gènes incluant des gènes impliqués dans la recombinaison homologue (dont *BRCA*1 et *BRCA2*). Il tient compte des cassures chromosomiques, des délétions et duplications génomiques et de la présence ou non de perte d'hétérozygotie. Il a été entrainé sur 146 échantillons d'ADN extraits de tumeurs ovariennes dont le statut HRD avait été défini antérieurement par Myriad Genetics®.
  Pour la validation clinique, 469 ADN extraits de tumeurs de l'étude PAOLA-1 ont permis d'analyser la corrélation entre le statut GIScar et la survie sans progression des patients traités par l'inhibiteur de PARPs olaparib (plus bevacizumab). En pratique, l'analyse des fichiers fastq obtenus après technique de séquençage avec l'algorithme de calcul développé par l'équipe du Centre Francois Baclesse (Caen, France) et collaborateurs permet l'obtention du score d'instabilité génomique GIScar. Ce score exprime l'espérance mathématique que la variable soit stable (autour de 0) ou instable (autour de 1). Dans le premier cas, le résultat est dit négatif (instabilité génomique peu probable). La tumeur est considérée comme HRD-proficiente. Dans le second, il est dit positif (instabilité génomique très probable). La tumeur est dite HRD-déficiente. Le seuil de positivité du score GIScar est fixé à 0,48. La sensibilité et la spécificité de la méthode sont supérieures à 86%. L'évaluation du score GIScar ne se substitue en aucun cas à la recherche de variants ponctuels et de grands réarrangements sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

- **Au laboratoire du Centre de lutte contre le cancer de Dijon (Centre Georges François Leclerc)**, l'analyse est réalisée grâce à la technique Myriad MyChoice CDx Plus, qui consiste en l'analyse d'un panel de gènes (*BRCA1, BRCA2, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, FANCL, CHEK2, CHEK1, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12*), mais aussi en l'analyse de polymorphismes répartis tout le long du génome. Cette dernière permet la détection des pertes d'hétérozygotie (LOH), de déséquilibres alléliques télomériques (TAI) et de transitions de grande taille (LST). Par l'application d'un algorithme spécifique, un score d'instabilité génomique (GIS) est calculé. Un GIS supérieur ou égal à 42 est synonyme d'une forte instabilité génomique de la tumeur. Les tumeurs présentant un variant de classe 4 ou 5 de *BRCA1 ou 2* et/ou un GIS supérieur ou égal à 42 sont considérées comme HRD. Dans le cas contraire, elles sont considérées comme HRP (proficientes en recombinaison homologue). Informations techniques complètes sur : http://bit.ly/MyriadTechinfo.

- **A Nancy (plateforme commune de biologie moléculaire Institut de Cancérologie de Lorraine / CHRU de Nancy au sein du Département de Biopathologie)**, la recherche de déficience en recombinaison homologue est effectuée à l'aide de la solution de Sophia Genetics (SOPHiA DDM™ Homologous Recombination Deficiency Solution). Cette technique consiste en l'analyse d'un panel de 28 gènes (*AKT1, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CCNE1, CDK12, CHEK1, CHEK2, ESR1, FANCA, FANCD2, FANCL, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MRE11, NBN, PALB2, PIK3CA, PPP2R2A, PTEN, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, TP53*) et en la réalisation d'un séquençage de génome entier de faible profondeur (low-pass whole genome sequencing). Le score d'instabilité génomique (GI) est déterminé à l'aide du pipeline intégré à la solution bioinformatique Sophia DDM. Un score supérieur ou égal à 0 est en faveur de la présence d'une instabilité génomique et donc de déficience en recombinaison homologue. Un score négatif est en faveur de l'absence de déficience en recombinaison homologue. Les résultats de la validation technique prenant le test Myriad MyChoice comme standard, sont publiés (Pozzorini, 2023). La validation clinique sur la cohorte PAOLA1 a été présentée lors de l'ASCO 2023 et les résultats sont comparables à ceux publiés initialement avec le test Myriad MyChoice.

11. Essais cliniques

H.E.C.T.O.R.
HÉBERGEMENT DES ESSAIS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE RÉGIONAL

Mises à jour via le site HECTOR (Hébergement des essais cliniques et thérapeutiques en oncologie régional) :
http://hector-essais-cliniques.fr

- **ALEPRO :** Etude multicentrique de phase II, en ouvert, de l'abemaciclib et du létrozole chez des patientes atteintes d'un cancer rare de l'ovaire avec récepteurs d'oestrogènes positifs
  - Statut : Ouvert (30-11-2023 - 31-10-2026)
  - Promoteur : Hopital Universitaire de Louvain

- **ARTISTRY-7 :** Etude de phase 3 multicentrique, en ouvert et randomisée de la nemvaleukine alfa en association avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie choisie par l'investigateur chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif résistant au platine
  - Statut : Ouvert (10-01-2022 - 31-12-2026)
  - Promoteur : ALKERMES
- **BELLA :** Essai de Phase II portant sur le Relacorilant en association avec le Nab-paclitaxel et le Bévacizumab dans le cancer épithélial avancé de l'ovaire, du péritoine ou des trompes de Fallope.
  - Statut : Ouvert (11-04-2025 - 31-08-2026)
  - Promoteur : Corcept Therapeutics
- **CHIPPI-1808 :** Etude de phase 3, randomisée, évaluant l'efficacité de la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale au cours d'une chirurgie première ou intervallaire, chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire.
  - Statut : Ouvert (01-04-2019 - 01-08-2027)
  - Promoteur : Centre Oscar Lambret de Lille
- **DDRiver EOC 302 :** Étude de phase 2 en ouvert, multicentrique et randomisée de l'inhibiteur d'ATR Tuvusertib en association avec l'inhibiteur de PARP Niraparib ou l'inhibiteur d'ATM Lartesertib chez des participantes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire mutant BRCA et/ou d'une déficience de la recombinaison homologue (HRD) positive ayant progressé après un traitement antérieur par un inhibiteur de PARP.
  - Statut : Ouvert (30-10-2024 - 10-01-2028)
  - Promoteur : Merck
- **IMGN 0421 GLORIOSA :** Étude de Phase III randomisée, multicentrique, en ouvert, portant sur le mirvétuximab soravtansine en association avec le bévacizumab par rapport au bévacizumab seul pour le traitement d'entretien chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif récidivant sensible au platine, FRα élevé, qui n'a pas progressé après une chimiothérapie de deuxième ligne à base de platine en association avec le bévacizumab
  - Statut : Ouvert (27-12-2022 - 01-03-2027)
  - Promoteur : ImmunoGen
- **NIRVANA-1 :** Etude randomisée comparant Paclitaxel-Carboplatine suivi d'une maintenance par Niraparib versus Paclitaxel-Carboplatine-Bevacizumab suivi d'une maintenance par Niraparib + Bevacizumab chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé, des trompes ou du péritoine après une chirurgie de cytoréduction initiale complète
  - Statut : Ouvert (01-02-2022 - 31-01-2029)
  - Promoteur : ARCAGY/ GINECO GROUP
- **OVHIPEC-2 :** Etude de phase 3 randomisée multicentrique et internationale comparant la chirurgie de cytoréduction première avec ou sans chimiohyperthermie intrapéritonéale dans les cancers épithéliaux de l'ovaire de stade III
  - Statut : Ouvert (01-01-2020 - 01-04-2026)
  - Promoteur : The Netherlands Cancer Institute

D'autres applications de référencement des essais cliniques sont disponibles dans certains centres.

12. Informations pour les patientes

- Pour les patientes et leurs proches, des informations sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer, notamment dans le cadre des **Guides patients**. Ce programme est mené par l'INCa, en partenariat avec la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, la Ligue nationale contre le cancer, la Fédération Hospitalière de France, la Fédération Nationale de Cancérologie des Centres Hospitaliers Régionaux et Universitaires, la Fédération Nationale de Cancérologie des Centres Hospitaliers, l'Union Nationale Hospitalière Privée en Cancérologie et la participation de nombreuses sociétés savantes.
- Accès au site de l'INCa : Guides patients : traitements des cancers de l'ovaire (2020)
- Association de patientes "Imagyn"
- Un guide est également accessible sur le site de la Ligue Contre le Cancer.

13. Bibliographie

- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL *et al.*
  OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer.
  J Clin Oncol. 2012 ; 30 : 2039-45.
- Alberts DS et *al.*
  Intraperitoneal Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide versus Intravenous Cisplatin plus Intravenous Cyclophosphamide for Stage III Ovarian Cancer.
  N Eng J Med. 1996 ; 335 : 1950-5
- Armstrong D et *al.*

Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer
N Engl J Med. 2006 ; 354 : 34-43.

- Bommert M, Harter P, Heitz F, du Bois A.
  When should Surgery be used for Recurrent Ovarian Carcinoma?
  Clin Oncol (R Coll Radiol). 2018 ; 30 : 493-497.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF *et al.*
  Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer.
  N Engl J Med. 2011 ; 365 : 2473-83.
- Chambrier C, Sztark F, Société Francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP), Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR).
  Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte » SFAR 2010.
  J Visc Surg. 2012 ;149 : 325-36.
- Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, Venkatraman ES et al.
  Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma.
  Cancer. 2006 May 1;106(9):1933-9.
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C *et al.*
  Rucaparib Maintenance Treatment for Recurrent Ovarian Carcinoma After Response to Platinum Therapy (ARIEL3): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial
  Lancet. 2017 ; 390 : 1949-1961.
- Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al.
  Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer.
  N Engl J Med. 14 nov 2019;381(20):1929-39.
- Harter P, Bois A du, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al.
  The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial.
  Ann Surg Oncol. déc 2006;13(12):1702-10.
- Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A et al.
  Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO.
  Int J Gynecol Cancer. 2011 ; 21 : 289-95.
- Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al.
  Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer.
  N Engl J Med. déc 2021;385(23):2123-31.
- Katsumata N et *al.*
  Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial
  Lancet. 2009 ; 374 (9698) : 1331-8.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M *et al.*
  Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer.
  N Engl J Med. 2012 ; 366 : 1382-92.
- Markman M et *al.*
  Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group
  J Clin Oncol. 2001 ; 19 : 1001-7.
- Meuric J, Besnard I.
  Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand doit-on proposer un conseil diététique personnalisé ?
  Nutrition clinique et métabolisme. 2012 ; 26 :197-218.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM *et al.*
  Niraparib maintenance therapy in platinium-sensitive, recurrent ovarian cancer.
  N Engl J Med. 2016 ; 375 : 2154-64.
- Moore K , Colombo N, Scambia G Kim BG *et al.*
  Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer.
  N Engl J Med 2018 ; 379 : 2495-2505
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA *et al.*
  A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer.

N Engl J Med. 2011 ; 365 : 2484-96.

- Pozzorini C, Andre G, Coletta T, Buisson A, Bieler J, Ferrer L, et al.
  GIInger predicts homologous recombination deficiency and patient response to PARPi treatment from shallow genomic profiles.
  Cell Rep Med. déc 2023;4(12):101344.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V *et al.*
  Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.
  Lancet Oncol. 2017 ;18 : 1274-1284.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A *et al.*
  Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial.
  J Clin Oncol. 2014 ; 32 : 1302-8.
- Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D et *al.*
  Non platinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial.
  Lancet. 2010 ; 376 : 1155-63.
- Shi T, Yin S, Zhu J, Zhang P, Liu J, Xiang L, et al.
  A phase II trial of cytoreductive surgery combined with niraparib maintenance in platinum-sensitive, secondary recurrent ovarian cancer: SGOG SOC-3 study.
  J Gynecol Oncol. 2020;31(3):61.
- Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al.
  Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.
  Lancet Oncol. avr 2021;22(4):439-49
- Tian W-J, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, et al.
  A Risk Model for Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: An Evidence-Based Proposal for Patient Selection.
  Ann Surg Oncol. févr 2012;19(2):597-604.
- van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH *et al.*
  Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer.
  N Engl J Med. 2018 ; 378 : 230-240.