



Référentiel Cancer de l'Ovaire

ONCO LR
Septembre 2011

Généralités

- **Tout dossier Cancer Ovarien doit être présenté en RCP locale avant de débuter la séquence thérapeutique initiale.**
- **Soumission en RCP régionale (vidéo conférence) si cas limite du référentiel**
- **Proposer une participation à des études de recherche clinique dans la mesure du possible.**

Généralités 2

- **Consultation Oncogeriatrice pour les Femmes de + de 70 ans**
- **Tumeur rare: Inscrire les dossiers en RCP nationale**
- **Compte rendu Anat Path standard (items indispensables):**
 - **type histologique**
 - **Stade**
 - **grade**
 - **Sereux: silverberg**
 - **Transitionnel, Brenner malin: OMS tumeurs urothéliales**
 - **Mucineux: expansif/infiltrant**
 - **Endométroïde: OMS 2009 de l'endomètre**
 - **Pas de grade pour les cellules claires**

Bilan

- **Diagnostique et Pré chirurgical**
 - Examen clinique (TR)
 - CA125 systématique,
 - si suspicion tumeur rare
 - α FP et β HCG LDH si suspicion de T Germinale
 - Inhibine A/B si suspicion tumeur granulosa
 - CA19-9 si suspicion tumeur mucineuse
 - Echographie pelvienne
 - TDM TAP
 - IRM pelvienne
- **Bilan d'opérabilité / de résécabilité**
 - Clinique : Volume tumoral / EG
 - TDM TAP

Chirurgie: généralités

- **La laparotomie exploratrice doit être évitée**
- **Une stadification par coelioscopie est recommandée**
- **Le CROP doit être exhaustif, l'index péritonéal doit être renseigné**
- **L'objectif de la chirurgie est la réduction tumorale macroscopiquement complète. si une chirurgie complète n'est pas envisageable, le dossier doit être rediscuté en RCP ou la patiente adressée à un centre de recours**

Chirurgie des stades précoces (stade I)

- **Laparotomie**
- **Exploration complète de la cavité abdominale**
- **Cytologie péritonéale**
- **Hystérectomie totale avec Annexectomie bilatérale**
- **Omentectomie**
- **Appendicectomie**
- **Curage pelvien et lombo Aortique**
- **+/- biopsies péritonéales**
- **résection des orifices de trocard**

Femme jeune avec désir de grossesse

Tumeur unilatérale sans végétation extra kystique

- Exploration complète de la cavité abdominale par coelioscopie et Cytologie péritonéale
- **1° hypothèse: le diagnostic histologique est inconnu:**
 - Kystectomie intra-péritonéale avec protection et examen extemporané
 - Si histologie non concluante: attendre le résultat définitif pour une éventuelle chirurgie en deux temps
 - Si histologie concluante: cf CAT deuxième hypothèse
- **2° hypothèse: le diagnostic de malignité est déjà posé:**
 - Annexectomie unilatérale
 - Omentectomie
 - Appendicectomie
 - Curage pelvien et lombo A
 - Curetage utérin

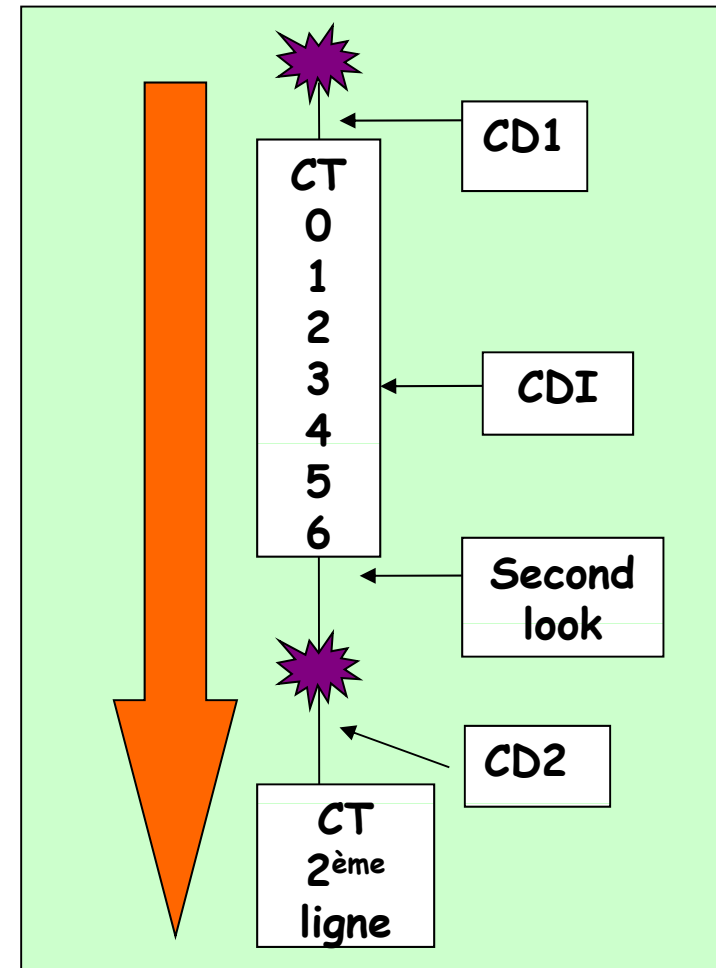
Validation: Stade IA, Grade 1, K non à cell claires

En cas de grade 2 données scientifiques moins valides

Chirurgie des Kov. aux stades avancés : stades IIIc et IV

- Pronostic sombre ! : stade IIIc et IV → TS5 < 10-20%

- ✓ Chirurgie de réduction tumorale
- ✓ Chirurgie « chronologique »
 - CD1
 - CDI



Résécabilité de la carcinose

Les examens d'imagerie sont peu performants dans l'évaluation de l'étendue de la carcinose

- CT scan : Se 60-79% Pet-Scan : Se 57%
- Sous-estimation constante de l'étendue de la carcinose : Sensibilité < 30% Si < 0,5mm

Toutefois, la constatation d'une atteinte rétropéritonéale (dilatation urétérale...) doit faire reconsidérer la chirurgie de première intention.

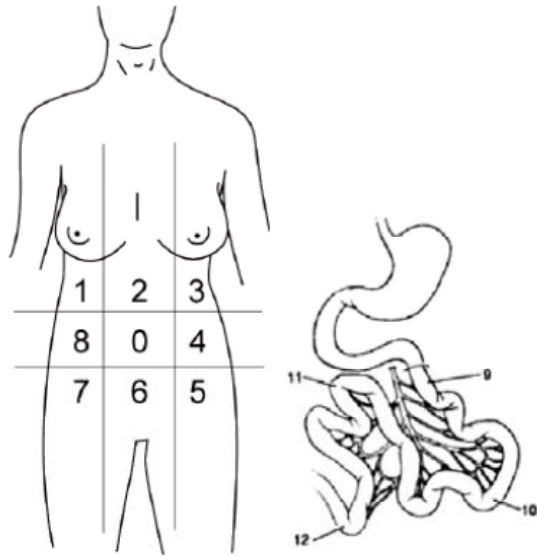
La laparoscopie d'évaluation doit donc être utilisée si doute sur la Résécabilité

- Trocards sur la ligne médiane
- Renseigner le PCI (donc voir toutes les régions si possible)
 - Un PCI > 25 est souvent considéré comme la limite de la résécabilité
- **Évaluer l'existence d'un obstacle à la résection**
 - **Envahissement étendu du grêle (tube)**
 - **Rétraction majeure du mésentère**
 - **Atteinte pédiculaire hépatique**
 - **Atteinte « miliaire » très diffuse**
 - **Mais surtout : Somme des gestes de résection potentiellement nécessaire...**
- Si feu vert ou doute laparoscopique : laparotomie
 - médiane xypho-pubienne obligatoire
 - réalisée rapidement avec résection des orifices de trocard

Chirurgie des formes avancées

- **Chirurgie pelvienne doit être macroscopiquement complète**
- **Réduction tumorale maximale (sans stomie définitive)**
- **Description initiale et à la fin de l'acte d'éventuel résidu lésionnel**
- **La maladie résiduelle de la chirurgie initiale (primitive ou Intervalle) impacte négativement sur la survie**

Description des lésions lors de l'ouverture et à la fermeture de la laparotomie



Taille des lésions:

- Rien : 0
- LS < 5mm : 1
- 5mm < LS < 5cm : 2
- LS > 5cm ou confluence : 3

(LS = lesion size)

PCI = Somme des index par région donc de 0 à 39

Région	Ouverture	Fermeture
0 centrale		
1 hypocondre droit		
2 épigastre		
3 hypocondre gauche		
4 flanc gauche		
5 fosse iliaque gauche		
6 pelvis		
7 fosse iliaque droite		
8 flanc droit		
9 jéjunum proximal		
10 jéjunum distal		
11 iléon proximal		
12 iléon distal		

Stade IIIC et IV pleural
 Clinique + Ca-125 + TDM TAP.
 - +/- Coelioscopie exploratrice

Extension abdominale modérée + EG conservé

Chirurgie première
 MR=0

6 cures CARBO-TAXOL
 IP si IIIC péritonéaux, résections digestives limitées, patiente motivée

Extension abdominale importante + EG conservé

Chirurgie première

MR=0

MR macro

CARBO-TAXOL IV x3

à discuter en RCP après 3 cures
 Avis RCP recours recommandé

3-6 cycles

Extension abdominale massive non résécable (mésentère) ou EG altéré

CNA 3 cures

Réponse

Progression

Chirurgie d'intervalle

3-6 cycles de CARBOTAXOL

2nd ligne CT

Chirurgie à discuter si réponse

T Epithéliales: CT de 1° ligne

- Le schéma recommandé associe **un sel de platine**, le cisplatine 75 mg/m² ou le carboplatine (AUC 5) (absence de différence d'efficacité entre les 2 drogues mais profil de toxicité différent), **au paclitaxel 175 mg/m², administré toutes les 3 semaines, pour 6 à 9 cures.**
- Le bevacizumab n'est actuellement pas indiqué dans le traitement des adénocarcinomes ovariens.
 - Il faut néanmoins noter que 2 études randomisées (GOG 0218 et ICON 7) présentées à ASCO 2010 et ESMO 2010 ont montrées une amélioration significative de la survie sans progression grâce à l'addition du bevacizumab à la chimiothérapie de référence sans amélioration de la survie globale.

**T Epithéliales: CT de 1° ligne
Stades précoces (FIGO I-II)**

- **Stade IA IB**
 - grade 1 : pas de chimio
 - grade 2: soit surveillance, soit chimiothérapie
- **Tous stades, Cell. Claires ou faible différenciation (grade 3) :**
 - Au moins 3 cycles Taxol-Carbo
 - ou 6 Carbo AUC 5-7
- **Histo. Séreuse : CT si \geq St IC**
 - initial ou après rupture tumorale

T Epithéliales: CT de 1° ligne
Stades avancés: FIGO III-IV

- **6 Taxol-Carbo adjuvants** sans chirurgie de fin de séquence (3 sem ou hebdo intensif)
- Bévacizumab peut être proposé pour stade IIIB à IV
- **Si CT néo-adjuvante :**
 - 3 Taxol-Carbo (pas plus de 4+++)
 - Chirurgie d'intervalle
 - 3-6 Taxol-Carbo adjuvants

Tumeurs rares

- Site www.ovaire-rare.org
- Référentiel et essais cliniques
- Types
 - Mucineux
 - Cellules claires
 - Stroma et Cordons sexuels
 - Germinales
 - Petites cellules

Rechutes : T. Epithéliales séreuses

- **Discuter chirurgie en RCP pour les rechutes platine sensible (intervalle libre sans platine > 6 mois)**
- **Maladie résistante** : progression 0-6 mois après la fin de la 1° ligne
 - doxorubicine liposomale pégylée
 - topotecan
 - Gemcitabine
 - Paclitaxel hebdomadaire
- **Maladie chimiosensible partielle 6-12 mois**
 - carboplatine + doxorubicine liposomale pégylée (étude CALYPSO AGO-OVAR)
 - carboplatine + gemcitabine (étude AGOOVAR)
 - Le carboplatine monothérapie est une option.
 - Trabectedine-doxorubicine pégylée
 - Taxol carboplatine
- **Maladie chimiosensible > 12 mois**
 - Bithérapie avec sels de platine (Taxol ou Caelyx)

Rechutes :

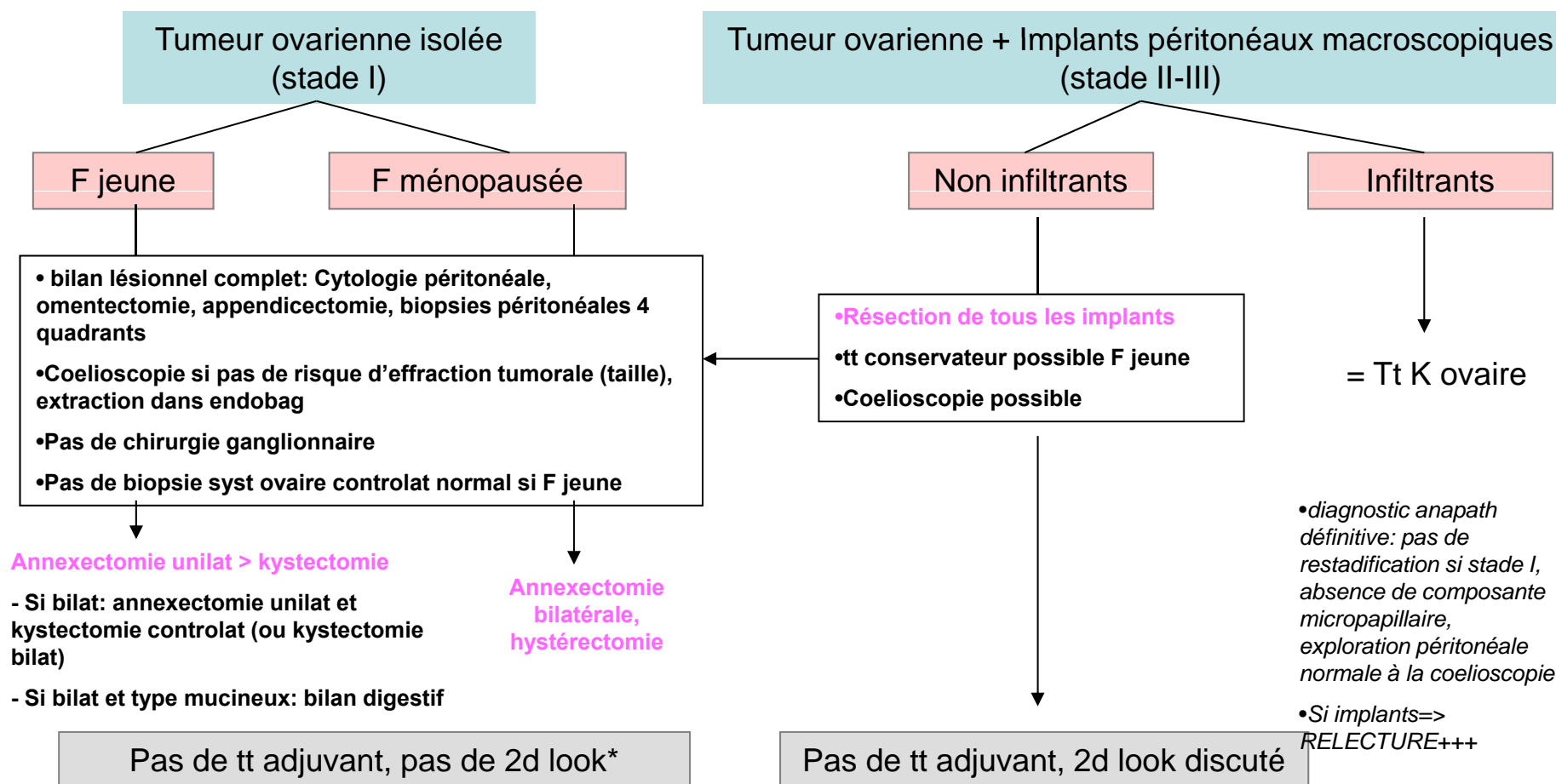
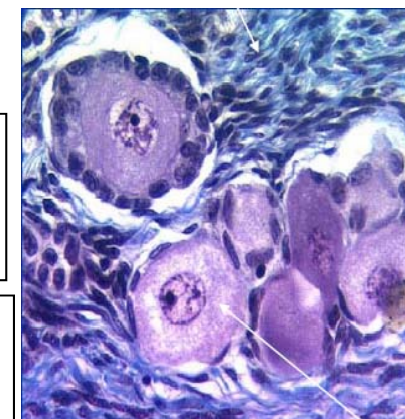
T. Epithéliales non séreuses

- **Cell. Claires :**
 - pas de traitement de référence
 - proposer essai clinique
 - option Mitomycine-Irinotécan
- **Mucineux :**
 - Pas de traitement de référence
 - Option: Chimiothérapie de type digestif
 - Option: Chirurgie de cytoréduction + CHIP
- **Inclusion dans les essais thérapeutiques**

Tumeurs Borderline de l'ovaire

Définition histologique : **tumeurs primitives épithéliales non infiltrantes** (pas d'envahissement du stroma), pouvant s'accompagner d'implants péritonéaux dans 20-40% => non infiltrants dans 90% des cas.

Age + jeune, stades I 70%, Bon pronostic qq stade: 95-98% survie 10 ans, récurrence invasive 1%



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.**
- **TDM TAP de fin de traitement (référence)**
- **Un examen clinique tous les 4 à 6 mois les cinq premières années.**
- **Un point d'appel clinique conduit à des examens ciblés**
- **CA125: optionnel**

Essais cliniques

Essais actifs :

META FOUR : Détermination de la valeur pronostique et prédictive d'un nouveau marqueur HE4 dans le cancer de l'ovaire métastatique.

IP : M. FABBRO – P.J. LAMY. Promoteur : CRLC Val d'Aurelle

TRINOVA-01 AMGEN 20090508 : Essai de phase III en double insu et randomisé du Paclitaxel plus AMG386 ou placebo une fois par semaine chez des patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire, un cancer péritonéal primaire ou un cancer des trompes de Fallope ayant récidivé à la suite d'un protocole précédent contenant du platine.

IP : M. FABBRO ; Promoteur : Lab. AMGEN

CHIPOR : Etude randomisée de phase III évaluant la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale dans le traitement du cancer de l'ovaire en récidive?

IP : F. QUENET ; Promoteur : CRLC NANTES

En cours d'ouverture :

MCL8237-C14008 : Etude randomisée de phase II comparant le MLN8237, un inhibiteur de l'Aurora A Kinase, associé au Paclitaxel hebdomadaire versus le Paclitaxel seul chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire épithélial récurrent, de cancer des trompes de Fallope ou de cancer péritonéal primitif, précédée par une partie de phase I chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire ou du sein

IP : M. FABBRO ; Promoteur : Millenium Pharmaceuticals

MITO 7 : Essai de phase III multicentrique, randomisé, évaluant l'association Carboplatine/Paclitaxel hebdomadaire par rapport au traitement standard Carboplatine/Paclitaxel toutes les 3 semaines chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire.

IP : M. FABBRO ; Promoteur : ARCAGY

EC-FV-06 : A randomized double-blind phase 3 trial comparing EC145 and Pegylated liposomal Doxorubicine (PLD/Doxil / Caelyx) in combination versus PLD in patients with platinum-resistant ovarian cancer.

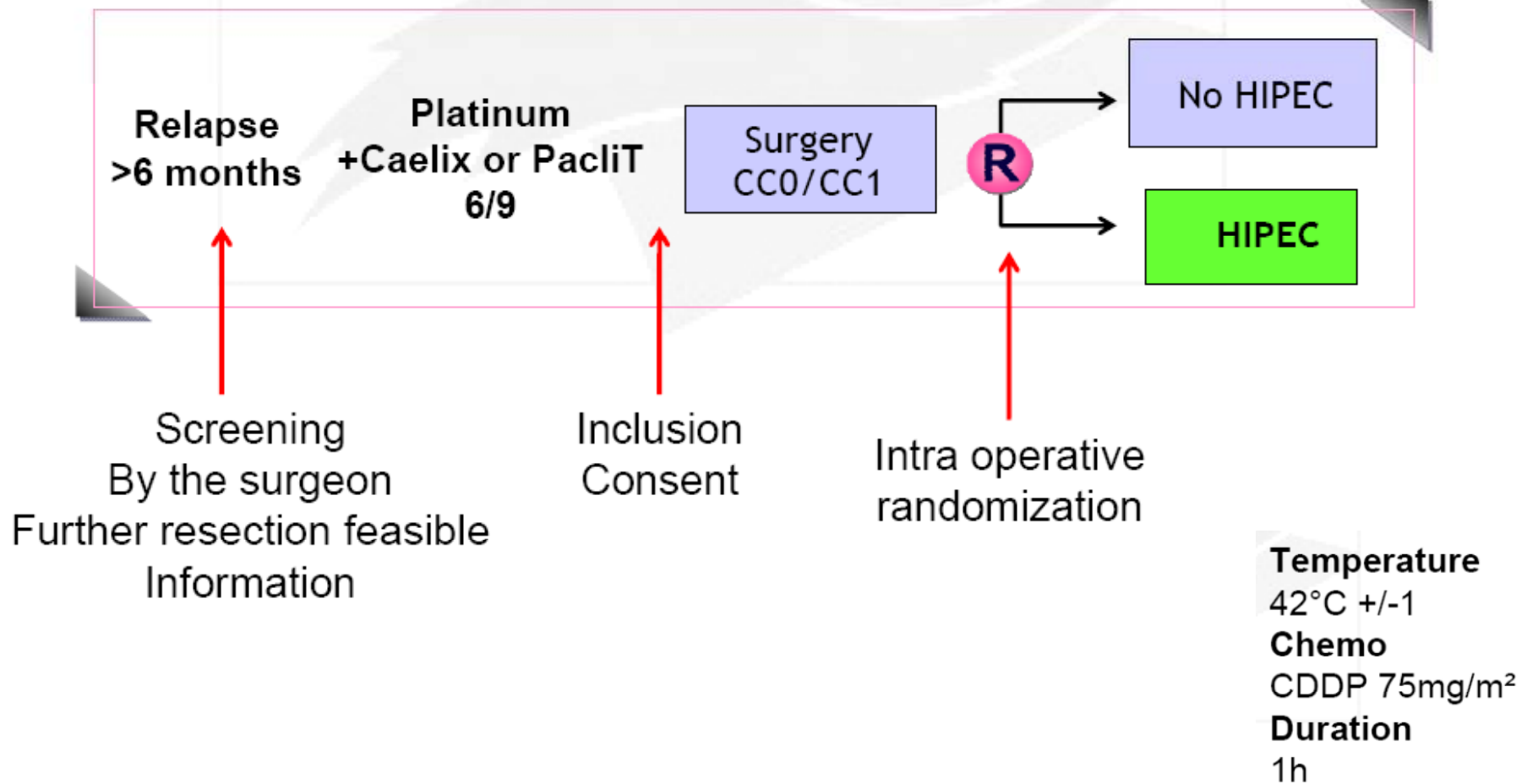
IP : M. FABBRO. Promoteur : Endocyte Inc

A venir :

CHIPASTIN : Essai de phase 1-2 d'escalade de doses de Cisplatine utilisé en intra-péritonéale avec hyperthermia (CHIP) après chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète pour des patientes présentant un adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif, de stade IIIC, non résécable initialement et traité par chimiothérapie néo-adjuvante (6 cycles de Paclitaxel-Carboplatine) et par traitement adjuvant d'entretien par Bevacizumab pendant 15 mois.

IP : F. QUENET ; Promoteur : Institut Gustave Roussy

CHIPOR trial



CHIPASTIN

Etude de phase 2 d'escalade de dose de Cisplatine utilisé en Intra Péritonéal avec Hyperthermie (CHIP) après chirurgie de cytoréduction d'adénocarcinome de l'ovaire (stade IIIC), associé à un traitement d'entretien par Bevacizumab

Investigateur principale: Sébastien GOUY

Promoteur: Institut Gustave-Roussy

Adénocarcinomes ovariens, tubaire péritoine primitif stade IIIC

non

Coelioscopie diagnostique:
opérable d'emblée?

oui

6 cycles Taxol-Carboplatine

non

Chirurgie macroscopiquement complète

oui

Inclusion dans l'essai de phase 2

CHIP

Bevacizumab (traitement d'entretien)

K Ovaire

