



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Recommandations régionales

**Diagnostic précoce et prise en charge des
cancers de l'ovaire non métastatiques**

- mars 2010 -

Diagnostic précoce du cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est une cause importante de mortalité chez la femme. Le risque dans la vie d'une femme d'avoir un cancer est de 1 sur 55.

Bien que le cancer de l'ovaire ne soit pas le plus commun, son taux de survie ne dépasse pas 25-30% à 5 ans, malgré la mise en place de programmes chirurgicaux de cytoréduction importante et de nouveaux protocoles de chimiothérapie. Le pronostic reste lié au stade de la maladie et seulement un quart des patientes sont diagnostiquées au stade I (> 85% de survie à 5 ans), ce cancer n'étant le plus souvent symptomatique qu'aux stades III et IV.

En l'absence de lésions pré-cancéreuses et en raison de cette liaison entre stade et pronostic, il est nécessaire d'élaborer des stratégies de détection précoce du cancer de l'ovaire, soit en population générale, soit dans des groupes à risques.

Les gènes BRCA sont les gènes les plus souvent concernés dans les tumeurs de l'ovaire avec déterminisme génétique.

Le risque de cancer de l'ovaire, dans les familles BRCA1 est de 39%, et pour les familles BRCA2 de 11%.

Pour ces familles à risque génétique des recommandations de prise en charge ont été éditées par le groupe Oncogénétique de l'INCa et mises à jour en avril 2009 (www.e-cancer.fr/les-soins/oncogenetique).

Etat des lieux des connaissances pour le diagnostic précoce en population générale

Le délai moyen de passage d'un stade précoce à un stade tardif est évalué à $1,9 \pm 0,4$ ans.

90% des cas sont sporadiques.

L'incidence augmente après 50 ans.

Ca 125

C'est le marqueur tumoral le plus utilisé. Son taux est élevé dans 80% des cancers épithéliaux et dans 90% des cancers aux stades avancés.

Ses taux augmentent exponentiellement dans les mois précédant le diagnostic (d'où l'intérêt d'une surveillance en série) mais seulement 50% des cancers au stade I entraînent une élévation de ce marqueur (mais 90% des stades II) et les tumeurs mucineuses sont moins souvent responsables de son élévation. Dans les tumeurs mucineuses, il est recommandé l'évaluation du Ca 19-9.

En particulier chez les femmes non ménopausées, le marqueur manque de spécificité tant en ce qui concerne la pathologie gynécologique (endométriose, fibrome, adénomyose, salpingite) que non gynécologique (diverticulite, insuffisance hépatique, cardiaque, cancer du pancréas, du sein, du foie, du poumon, du rein).

Marqueurs sériques multiples

D'autres marqueurs ont été testés dans le dépistage du cancer de l'ovaire (Ca 125, OVXI, M-CSF, LPA, Ca 15-3, Ca 72-4, Ca 19-9, Ca 54-61, Prostacine, Ostéopontine, Inhibine, Kallikréine).

L'intérêt de leur surveillance longitudinale est débattu.

Echographie trans-vaginale

Différents paramètres peuvent être analysés :

- le volume ovarien :
 - normal $< 20 \text{ cm}^3$ (ou ml) chez la femme non ménopausée,
 - normal $< 10 \text{ cm}^3$ (ou ml) chez la femme ménopausée,
- la morphologie (le critère le plus fiable étant la présence de végétations).

Plusieurs larges études ont évalué l'intérêt de l'échographie de dépistage : ces études proposent une échographie annuelle si la première est normale ; dans le cas contraire, un contrôle à 4-6 semaines.

Le problème vient des nombreuses anomalies bénignes vues à l'échographie correspondant à des faux positifs nécessitant une exploration chirurgicale (manque de spécificité).

L'examen doppler ne permet pas d'amélioration significative de la prédiction.

Combinaison de tests pour le diagnostic précoce

Il s'agit de la combinaison du dosage du Ca 125 (1^{ère} intention) et de l'échographie (2^{ème} intention).

Pour la plupart, il s'agit de commencer le dépistage par le dosage du Ca 125 et de réaliser une échographie par voie vaginale en cas d'anomalie du marqueur (*stratégie UKCTOCS et PLCO*).

Etat des lieux des connaissances pour le diagnostic précoce dans les familles à risque

Une échographie pelvienne est proposée à partir de 35 ans (rythme annuel).

La compliance à long terme des études de cohorte est mauvaise.

Le problème majeur est l'importance du nombre de faux positifs.

Chez les patientes porteuses de mutations BRCA, le taux de réalisation d'une échographie est de 26% la première année et de 11% la deuxième ; en ce qui concerne le Ca 125, le taux de réalisation est de 32% la première année et de 37% la deuxième année.

Une méta-analyse récente montre que le dépistage annuel est insuffisant dans les familles à risque en raison d'un trop grand nombre de cancers d'intervalle, et que l'ovariectomie prophylactique bilatérale reste la seule attitude ayant prouvé son efficacité.

Une étude prospective est en cours (*UKFOCSS*) afin d'établir la meilleure stratégie pour des familles où le risque dans la vie d'avoir un cancer de l'ovaire est supérieur à 10%.

Conclusion

A ce jour, aucune organisation ne recommande le dépistage de masse du cancer de l'ovaire (consensus international).

Le principal facteur de risque retenu à ce jour est génétique avec une augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire en cas de prédisposition génétique. En conséquence, les recommandations actuelles du groupe Génétique et Cancer sont de proposer une consultation d'oncogénétique (§ Oncogénétique) aux femmes ayant présenté une tumeur ovarienne afin de permettre d'identifier les familles où ce risque pourrait être pris en compte.

Le cancer ovarien est une cause significative de morbidité et de mortalité qui survient dans 90% des cas de façon sporadique. Le développement d'un dépistage de masse à partir de 50 ans reste encore à préciser (stratégie, population cible).

Diagnostic positif de masse ovarienne

Echographie

Le diagnostic repose sur l'échographie pelvienne, qui doit être réalisée par voie sus-pubienne et endo-vaginale, l'abord endo-vaginal permettant une meilleure analyse morphologique.

L'échographie permet de diagnostiquer l'origine ovarienne de la tumeur et d'établir une présomption de malignité.

Cette analyse repose sur le contexte clinique (âge, statut ménopausique, période du cycle) et des critères échographiques :

- uni ou bilatéralité des lésions,
- taille,
- caractère kystique pur, mixte ou solide (homogène ou hétérogène),
- en cas de lésion kystique, étude de l'épaisseur des parois, existence de septa (uniques ou multiples, épaisseur), existence de végétations endo ou exokystiques et leur importance, aspect du contenu,
- existence de signes associés (ascite, adénopathies, retentissement sur les cavités rénales, localisations secondaires),
- évolution.

La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de malignité est comprise entre 80 et 90%, sa spécificité étant similaire.

Un kyste uniloculaire à parois fines et à contenu anéchogène est le plus souvent fonctionnel, fréquent même en post-ménopause (18%). Le risque de malignité est faible (< 1% si < 10 cm), correspondant le plus souvent à des lésions borderline, volumineuses (> 5 cm) avec apparition lors du suivi de septa ou projections papillaires. C'est pourquoi on propose généralement un suivi de ces kystes à partir de 3-4 cm en pré-ménopause et 2-3 cm en post-ménopause par une échographie à 3-6 mois.

Plusieurs kystes fonctionnels accolés peuvent faire croire à tort à un kyste multicloisonné, d'où l'intérêt de proposer un contrôle à 3-6 mois avant de poursuivre les investigations.

Un kyste hémorragique, survenant en pré-ménopause, se résout presque toujours spontanément, et présente souvent (90% des cas) un aspect évocateur qui permet de suggérer le diagnostic et de proposer un suivi plutôt qu'une chirurgie superflue. Il se présente de façon caractéristique comme une lésion bien limitée échogène avec bandes de fibrine fines discontinues, à distinguer des septa plus épais, ou une lésion kystique avec thrombus mural rétractile concave, hypoéchogène, non vascularisé à distinguer d'un nodule mural convexe, isoéchogène à la paroi, parfois vascularisé. Afin de limiter le risque de méconnaître une lésion tumorale, le contrôle de ce type de lésion est réalisé plus précocement (6 semaines).

Un kyste avec paroi irrégulière peut également correspondre à un kyste fonctionnel, ce pourquoi il est également proposé un suivi rapproché (6 semaines).

Certains aspects échographiques sont évocateurs de lésions bénignes. Les endométriomes se présentent souvent comme des kystes bien limités à contenu finement échogène homogène, avec plages hyperéchogènes pariétales non vascularisées.

Les tératomes peuvent également présenter un aspect évocateur (60% des cas) avec mise en évidence d'un kyste à contenu très échogène diffus ou partiel, atténuant, présence de lignes ou « gouttes » hyperéchogènes ou nodule échogène atténuant (protubérance de Rokitansky).

La présence de septa ou végétations est très évocatrice de lésions tumorales, l'importance de ces lésions (épaisseur des septa et taille des végétations) étant plutôt en faveur de lésions infiltrantes que borderline.

Doppler

Le doppler peut aider à affiner le diagnostic, toutefois il n'est utile que parallèlement à l'analyse morphologique et présente un certain nombre de limites :

- néovascularisation inconstante même dans les tumeurs malignes,
- chevauchement de la valeur des différents index utilisés ne permettant pas une distinction fiable entre les lésions bénignes ou malignes,
- grande variation des performances en fonction de la sensibilité de l'appareillage utilisé et de l'expérience de l'opérateur.

Scanner - IRM

En cas de difficulté diagnostique, l'échographie peut être complétée par un scanner ou une IRM.

Il y a peu d'études comparant directement l'échographie et le scanner. Le scanner n'est supérieur que s'il met en évidence des signes d'extension (implants péritonéaux calcifiés par exemple) ou permet un diagnostic spécifique (tératome mature).

L'IRM peut être plus performante pour la caractérisation topographique (origine ovarienne ou autre d'une volumineuse lésion, patiente obèse) et tissulaire (diagnostics spécifiques comme les tératomes matures, l'endométriose, les lésions fibreuses) permettant d'aider à la prise en charge thérapeutique (coelioscopie ou laparotomie, en milieu oncologique ou non).

La mise en évidence du contenu hémorragique d'un kyste (hypersignal T1 persistant sur la séquence de suppression de graisse) associé à d'autres anomalies permet le diagnostic de kyste endométriosique avec une sensibilité de 82-90% et une spécificité de 91-98%.

L'individualisation d'une composante grasseuse en hypersignal T1, disparaissant sur la séquence de suppression de graisse permet d'affirmer le tératome (sensibilité de 92-95%).

Les fibrothécomes et les tumeurs de Brenner présentent également un aspect caractéristique en hyposignal T2 et isosignal T1.

La mise en évidence d'une lésion kystique multiloculée à contenu similaire est en faveur d'un cystadénome séreux. La mise en évidence d'une lésion multiloculée, avec cavités de signal différent, généralement volumineuse est en faveur d'un cystadénome mucineux.

Les critères de malignité, masse solide ou à prédominance solide, paroi > 3 mm, septa > 3 mm ou végétations, nécrose et signes associés (extension aux organes et à la paroi pelvienne, atteinte péritonéale, ascite et adénopathies) permettent le diagnostic de malignité avec une sensibilité de 91-100% et une spécificité de 91-92%.

En cas de lésion évocatrice de malignité à l'échographie, un examen TDM ou IRM pré-opératoire peut aider à la prise en charge chirurgicale permettant un meilleur staging opératoire et une réduction tumorale plus optimale, avec un staging correct radiologique dans 75-78% des cas.

L'IRM est supérieure au TDM pour la détection de l'envahissement local au côlon, à la vessie et à l'utérus, des implants péritonéaux au niveau du cul de sac de Douglas ; en revanche le TDM est supérieur pour la détection des implants au niveau de l'épiploon et des gouttières para-coliques, et des petits implants calcifiés, la majorité des petits implants n'étant pas détectés par l'une ou l'autre méthode.

TEP-Scan

Le TEP-Scan n'a pas sa place en standard pour le diagnostic positif de cancer de l'ovaire car il existe de nombreux faux positifs (ovaire fixant en milieu de cycle) et des faux négatifs (tumeurs borderline ou de bas grade). Toutefois un ovaire fixant le ¹⁸F-FDG en post-ménopause est suspect de malignité.

Dosages biologiques

La confrontation avec les dosages biologiques (Ca 125, LDH, α foeto-protéine, β HCG) peut aider au diagnostic en fonction du contexte.

Conduite à tenir devant une tumeur de l'ovaire

Critères échographiques de bénignité

Contrôle échographique entre 6 semaines et 6 mois.

Si persistance de l'image : coelioscopie avec kystectomie ou annexectomie.

Bénignité incertaine

Bilan :

- échographie abdomino-pelvienne,
- dosage du Ca 125,
- IRM.

Coelioscopie exploratrice :

- si tumeur macroscopiquement bénigne : kystectomie ou annexectomie sans rupture tumorale,
- si tumeur macroscopiquement maligne :
 - laparotomie médiane (§ Chirurgie) puis discussion du dossier en RCP pour décider de la stratégie thérapeutique,
 - biopsie et discussion du dossier en RCP pour décider de la stratégie thérapeutique.

La certitude de malignité ne peut être affirmée qu'à l'analyse histologique.

Tumeur maligne

Bilan :

- échographie abdomino-pelvienne,
- scanner thoraco-abdomino-pelvien,
- ponction pleurale si épanchement,
- dosage du Ca 125, Ca 19-9, ACE (+ AFP + HCG si femme jeune).

Discussion du dossier en RCP pour décider de la stratégie thérapeutique. Elle doit être basée sur les référentiels nationaux de bon usage des médicaments hors GHS en cours au moment du traitement du patient.

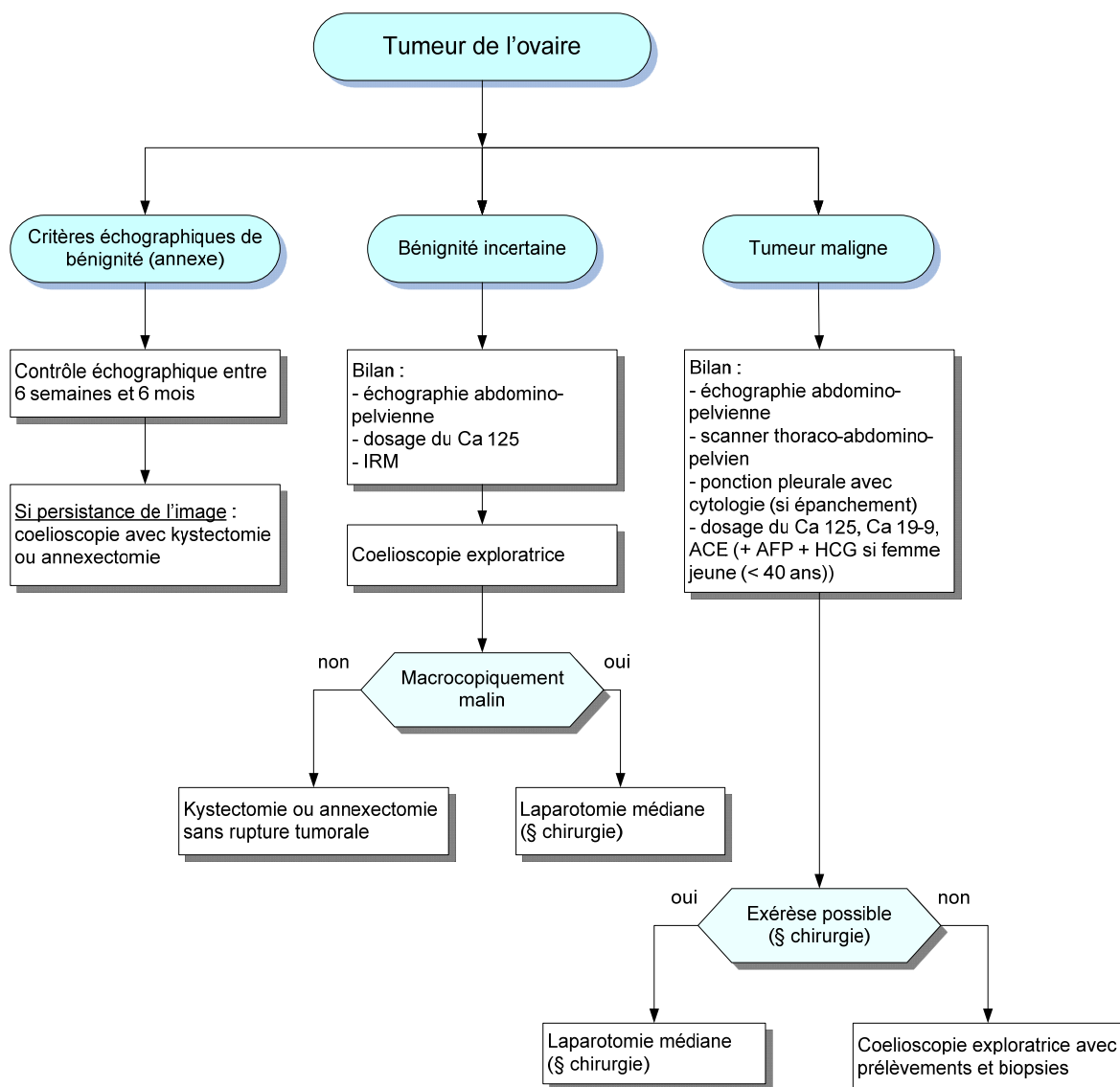
Il est recommandé d'inclure les patients chaque fois que possible dans un essai thérapeutique. La liste des essais thérapeutiques en cours est disponible sur les sites :

- du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : www.canceraquitaine.org (dans l'onglet Informations Professionnels / Les essais cliniques),
- de l'INCa : www.e-cancer.fr (dans l'onglet Les essais cliniques / Registre des essais cliniques (possibilité de chercher uniquement dans la région en tapant Aquitaine dans la zone de recherche)),
- du National Institutes of Health : www.clinicaltrials.gov.

Exérèse :

- si exérèse possible : laparotomie médiane,
- si exérèse impossible : coelioscopie exploratrice ou prélèvement.

Arbre de décision



Chirurgie du diagnostic

La découverte clinique et/ou échographique d'une masse annexielle suspecte doit conduire à une exploration chirurgicale, de préférence par coelioscopie, sauf si techniquement impossible ou risquant une effraction de la masse, devant répondre à plusieurs exigences :

- description précise et complète des étages sus-mésocolique, sous-mésocolique et pelvien,
- cytologie péritonéale première, au besoin après irrigation en l'absence de liquide péritonéal,
- ablation de la masse sans effraction en prenant les mesures adaptées pour éviter la contamination péritonéale et pariétale,
- si la conversion en laparotomie est indiquée, elle se fera en médiane sous-ombilicale ± élargie en sus-ombilical si nécessaire (grosses tumeurs, chirurgie optimale d'emblée).

Délai de prise en charge chirurgicale

Le délai entre l'intervention diagnostique et la prise en charge chirurgicale définitive doit être le plus court possible.

Chirurgie d'exérèse

La stratégie de prise en charge chirurgicale doit être décidée en RCP.

L'utilisation de l'examen extemporané n'est pas recommandée (consensus régional).

Formes limitées aux ovaires – Stades I

Voie d'abord :

- médiane (standard),
- coelioscopie (effectuée par une équipe expérimentée) sous réserve de réaliser une stadification complète (option).

Annexectomie bilatérale et hystérectomie totale (standard).

Une stadification complète doit être réalisée sous réserve des conditions d'opérabilité et doit comporter au minimum (standards) :

- une cytologie péritonéale,
- des biopsies péritonéales multifocales incluant des biopsies des deux coupes diaphragmatiques,
- une omentectomie infracolique,
- une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique bilatérale,
- une appendicectomie surtout dans les formes mucineuses.

Si une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique bilatérale n'a pas été réalisée au cours de la chirurgie initiale, il est recommandé d'en réaliser une sauf pour les formes mucineuses de stade I (à discuter en fonction de l'état général des patientes) (standard).

En cas de stadification incomplète, la chimiothérapie ne doit pas se substituer à une restadification chirurgicale qui doit être réalisée si une chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée par d'autres facteurs pronostiques défavorables (standard).

Chirurgie conservatrice chez la femme désirant une grossesse, stades IA, grade 1, cancer non à cellules claires et patiente parfaitement compliant à une surveillance régulière (option) :

- annexectomie unilatérale et inspection de l'ovaire controlatéral, biopsie de l'ovaire restant uniquement en cas d'anomalie macroscopique,
- conservation de l'utérus dont la cavité doit être vérifiée par hystéroscopie et curetage,
- stadification complète sous réserve des conditions d'opérabilité et comportant au minimum :
 - une cytologie péritonéale,
 - des biopsies péritonéales multifocales incluant des biopsies des deux coupes diaphragmatiques,
 - une omentectomie infracolique,

- une appendicectomie surtout dans les formes mucineuses,
- un curage pelvien et lombo-aortique,
- s’il existe une suspicion de contamination pariétale lors d’une intervention diagnostique initiale, il est recommandé de réaliser une résection des orifices de trocarts de la zone de contamination pariétale potentielle,
- surveillance basée sur l’examen clinique, les marqueurs et une imagerie systématique régulière (échographie abdomino-pelvienne), tous les 6 mois (consensus régional),
- annexectomie controlatérale (associée éventuellement à une hystérectomie) après l’obtention des enfants désirés ou après 40 ans en absence de grossesse, recommandée après discussion avec la patiente.

Concernant les stades IA grade 2, cancers non à cellules claires, les données de la littérature ne permettent pas actuellement de conclure de manière définitive sur la prise de risque carcinologique du traitement conservateur ; à discuter au cas par cas en RCP.

Formes avec extension au-delà des ovaires – Stades II, III et IV

Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l’exérèse chirurgicale est initiale et complète (résidu nul).

L’exérèse et la stadification complètes sont indispensables lorsqu’elles ne présentent pas de difficultés opératoires (stades II, IIIA et certains stades IIIB) (standards) :

- voie d’abord médiane,
- annexectomie bilatérale avec exérèse complète des pédicules lombo-ovariens,
- hystérectomie totale avec fermeture vaginale,
- omentectomie infracolique,
- appendicectomie,
- des exérèses complémentaires peuvent être réalisées pour y parvenir :
 - exérèse en bloc du tractus génital et du rectosigmoïde,
 - exérèse digestive (les exérèses digestives verront leurs continuités rétablies d’emblée, sous couvert ou non d’une stomie de protection temporaire),
 - péritonectomie ± résections diaphragmatiques,
 - splénectomie,
- curage pelvien et lombo-aortique,
- s’il existe une suspicion de contamination pariétale lors d’une intervention diagnostique initiale, il est recommandé de réaliser une résection des orifices de trocarts de la zone de contamination pariétale potentielle.

Considérant l’intérêt majeur de la durée de survie sans récurrence dans cette pathologie, si l’intervention permet une réduction tumorale péritonéale complète, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est recommandée si les conditions générales de la patiente le permettent (standard).

Les chirurgies incomplètes laissant un résidu supérieur à 1 cm, ou une maladie carcinomateuse non limitée, ne sont pas recommandées sauf à titre symptomatique (standard).

L’exérèse et la stadification complètes nécessitent des compétences et des moyens techniques pour l’obtention de ce résultat.

La laparotomie exclusivement exploratrice devrait être évitée sauf en cas de situation d’urgence, de masse ovarienne symptomatique ou d’exploration coelioscopique impossible (standard).

Si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives, une chimiothérapie première peut être réalisée, avec réévaluation à 3 cures puis à 6 cures ayant comme objectif de déterminer le meilleur moment pour réaliser une chirurgie d’intervalle dont l’objectif est une cytoréduction complète (option).

La valeur diagnostique de la coelioscopie concernant la réalisation de biopsies est reconnue. L’évaluation de la résécabilité par coelioscopie est acceptable (option). La résécabilité doit être fondée sur un faisceau d’arguments cliniques, biologiques et d’imagerie éventuellement complétée par une coelioscopie.

Formes inopérables d'emblée

Biopsie ovarienne ou annexectomie diagnostique et biopsies péritonéales.

Anatomopathologie

Classification

A l'issue du bilan, classification de la lésion selon les classifications TNM ou FIGO (options). Le stade doit être confirmé en RCP.

Compte rendu anatomopathologique

Informations indispensables pour évaluer le pronostic et décider du traitement complémentaire :

- taille tumorale et localisation,
- type histologique,
- grade histologique,
- stade.

Utilisation d'un compte rendu anatomopathologique standardisé (consensus régional).

Traitements complémentaires

La décision d'un traitement complémentaire après chirurgie tient compte :

- de l'âge, des antécédents et des comorbidités de la patiente,
- des données du compte rendu opératoire (exhaustivité du geste chirurgical, évaluation du résidu tumoral post-opératoire),
- du compte rendu anatomopathologique : type de tumeur et grade,
- du stade FIGO ou TNM post-opératoire.

La stratégie thérapeutique sera discutée en RCP.

Elle doit être basée sur les référentiels nationaux de bon usage des médicaments hors GHS en cours.

Modalités thérapeutiques

Chimiothérapie

Protocoles

Administration d'un sel de platine seul ou en association (cisplatine ou carboplatine) (standard).

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés :

- sel de platine seul,
- sel de platine associé au paclitaxel IV sur 3 h,
- sel de platine associé au paclitaxel IV sur 24 h,
- sel de platine associé au docétaxel.

Le docétaxel n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Il peut trouver une de ses indications dans les réactions d'hypersensibilité au paclitaxel ; il est alors utilisé à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines. La prescription de docétaxel est une situation hors AMM hors PTT, dont l'argumentaire doit être porté au dossier médical du patient, selon l'article 7 point 3 du chapitre III de l'annexe du contrat de bon usage (décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008).

Meilleur index thérapeutique : association carboplatine-paclitaxel (standard).

Si le paclitaxel n'a pas été utilisé en 1^{ère} ligne, il est recommandé de le prescrire en cas de rechute.

Médicaments

Cisplatine

La dose intensité recommandée en association est de 25 mg/m²/sem soit 75 mg/m² toutes les 3 semaines.

Carboplatine

Des AUC cibles de 5 mgx1/min chez les patientes prétraitées et de 7 mgx1/min chez les patientes non prétraitées ont été recommandées en cas de monothérapie avec carboplatine.

En association avec le paclitaxel, une AUC cible de 5 à 6 est recommandée en pratique standard.

Le calcul de la dose de carboplatine à administrer selon l'AUC cible choisie est établi selon la formule de Calvert :

$$\text{Dose totale de carboplatine (mg)} = \text{AUC cible} \times (\text{FGR} + 25)$$

La FGR (Filtration Glomérulaire Rénale) est mesurée par méthode isotopique.

Compte tenu de la contrainte de cette méthode, la FGR peut être estimée ; l'HAS recommande, en pratique courante, d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault :

Avec la créatininémie exprimée en mg/l (chez la femme) :

$$\text{DFG (ml/min)} = 0,85 \times \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{7,2 \times \text{créatininémie (mg/l)}}$$

Avec la créatininémie exprimée en μmol/l (chez la femme) :

$$\text{DFG (ml/min)} = 1,04 \times \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{7,2 \times \text{créatininémie (μmol/l)}}$$

Oxaliplatine

L'oxaliplatine n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. La prescription d'oxaliplatine est une situation hors AMM hors PTT, dont l'argumentaire doit être porté au dossier médical du patient, selon l'article 7 point 3 du chapitre III de l'annexe du contrat de bon usage (décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008).

Il peut être utilisé en situation de recours lors de contre-indication au cisplatine, et lors de réaction d'hypersensibilité au carboplatine si l'utilisation de ce dernier est contre-indiquée.

Une dose de 130 mg/m² (sur 2 h) est alors recommandée en association avec le paclitaxel 175 mg/m² sur 3 h toutes les 3 semaines.

Rythme et nombre de cures

Le rythme d'administration est de toutes les 3 semaines.

Le nombre de cures recommandé varie selon les indications.

Hormonothérapie

Il n'y a aucune indication d'hormonothérapie en traitement complémentaire de 1^{ère} ligne après chirurgie (standard).

Radiothérapie

La radiothérapie n'a pas d'indication dans le cancer de l'ovaire en dehors d'essais thérapeutiques.

Indications de traitement complémentaire

Stades IA, IB, IC et IIA

La stadification doit être réalisée dans des conditions optimales et le grade histologique de la tumeur doit être disponible.

Stades IA ou IB grade 1, non à cellules claires

Pas de traitement complémentaire (standard).

Recherche de tumeur digestive si tumeurs mucineuses bilatérales (standard).

Stades IA ou IB grade 2-3 ou à cellules claires, IC, IIA

Si stadification complète

Stades IA ou IB grade 2 (options) :

- surveillance,
- chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cures.

Stades IA ou IB grade 3, cellules claires ou stades \geq IC : chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cures (standard), qui peuvent être complétées par 3 cycles supplémentaires (option).

Si stadification incomplète

Stades IA ou IB grade 2 : restadification chirurgicale (standard).

Stades IA ou IB grade 3, cellules claires ou stades \geq IC : restadification chirurgicale suivie par une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cures s'il n'y a pas de modification du stade après reprise chirurgicale (standard).

Si restadification impossible : chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cures (standard).

Recherche de tumeur digestive si tumeurs mucineuses bilatérales (standard).

La chimiothérapie peut être complétée par 3 cures supplémentaires pour un total de 6 cures (option).

Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique souhaitable.

Stades IIB, IIC sans résidu macroscopique

Chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant 6 cures (standard).

Recherche de tumeur digestive si tumeurs mucineuses bilatérales (standard).

Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique souhaitable.

Stades III, IV sans résidu macroscopique

Chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel comportant au moins 6 cures (standard).

Recherche de tumeur digestive si tumeurs mucineuses bilatérales (standard).

Une chimiothérapie intrapéritonéale à base de sels de platine, réalisée par une équipe ayant l'expérience de cette modalité thérapeutique, peut être proposée chez des patientes clairement informées sur les avantages en survie et sur les inconvénients (effets secondaires, difficultés d'application) de la chimiothérapie intrapéritonéale (option). En l'absence d'expérience de l'équipe en chimiothérapie intrapéritonéale, la voie intraveineuse est préconisée.

Si l'état physiologique de la patiente ne permet pas l'administration d'une chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel : monochimiothérapie intraveineuse par carboplatine (option).

Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique souhaitable.

Stades IIB à IV avec résidu macroscopique

Chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel comportant 6 cures (standard).

La radiothérapie et la chimiothérapie intrapéritonéale ne doivent pas être proposées (standard).

Recherche de tumeur digestive si tumeurs mucineuses bilatérales (standard).

La chimiothérapie intraveineuse associant carboplatine et paclitaxel peut être prolongée pour 3 cycles supplémentaires (option).

L'association carboplatine/docétaxel peut être proposée aux patientes en cas de risque particulier de neuropathie ou lorsqu'il y a une contre-indication au paclitaxel (option).

Une monochimiothérapie par carboplatine peut être proposée en 1^{ère} ligne aux patientes en cas de comorbidité(s) (option).

Si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives, une chimiothérapie peut être réalisée pour 3 à 6 cures avec objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle (option).

Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique (option).

Indications de chimiothérapie néoadjuvante pour tumeur jugée inopérable d'emblée

En cas de tumeur jugée inopérable d'emblée, une chimiothérapie néoadjuvante sera réalisée avec révision de l'opérabilité à 3 voire 6 cures de chimiothérapie.

Les modalités de la chimiothérapie sont identiques à celles définies en post-opératoire.

Un bilan d'évaluation régulier à 3 voire 6 cures de chimiothérapie est recommandé.

Indications des traitements de consolidation

En cas de rémission complète clinique, biologique et radiologique

Surveillance (standard).

Poursuite de la chimiothérapie intraveineuse de 1^{ère} ligne (option).

La chimiothérapie par voie intrapéritonéale n'est pas recommandée en dehors de protocoles d'évaluation (option).

Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique (option).

En l'absence de rémission complète clinique, biologique et radiologique

Poursuite de la chimiothérapie intraveineuse de 1^{ère} ligne (option).

Si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical ou sans séquelles excessives, une chimiothérapie peut être réalisée pour 3 à 6 cures avec objectif de réaliser une cytoréduction complète au cours d'une chirurgie d'intervalle (option).

La chimiothérapie intrapéritonéale (standard ou hyperthermique) peut être proposée dans le cadre de protocoles d'évaluation (option).

Pause thérapeutique (option).

Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique (option).

Surveillance pendant traitement

Avant initiation de la chimiothérapie :

- examen clinique,
- bilan biologique (hématologie, biochimie),
- marqueurs (Ca 125 – Ca 19-9),
- scanner abdomino-pelvien,
- radiographie ou scanner du thorax,
- TEP-Scan non recommandé dans le bilan initial.

A chaque cure de chimiothérapie :

- dosage du marqueur initialement élevé (Ca 125 – Ca 19-9).

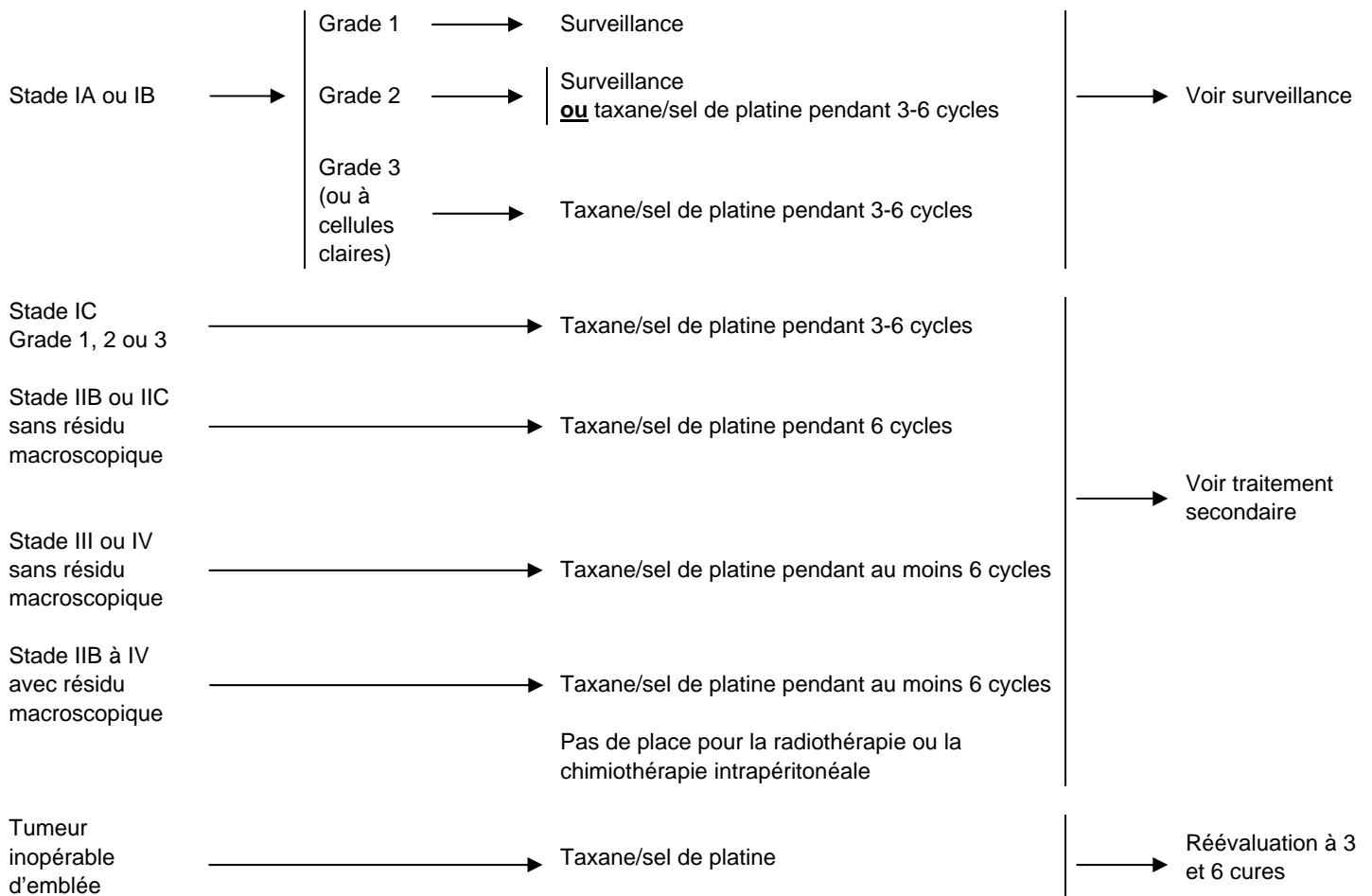
Evaluation à 3 et 6 cures de chimiothérapie :

- bilan biologique (hématologie, biochimie),
- examen clinique,
- scanner abdomino-pelvien,
- radiographie ou scanner du thorax.

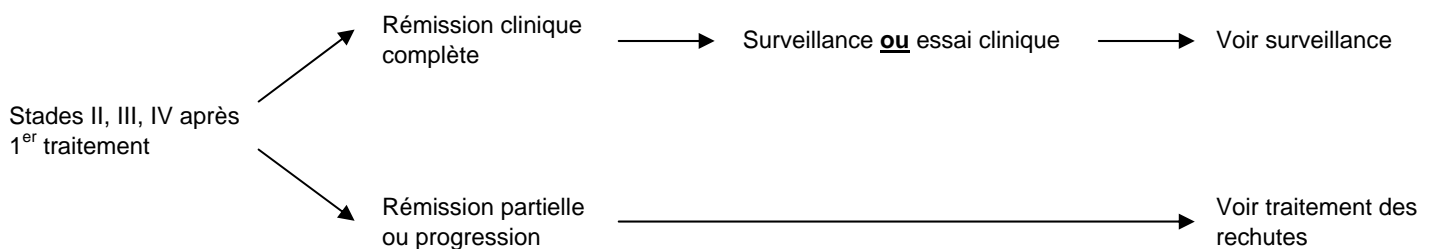
Arbres de décision

Chimiothérapie première / premier traitement adjuvant

Sous couvert d'une stadification chirurgicale répondant aux recommandations

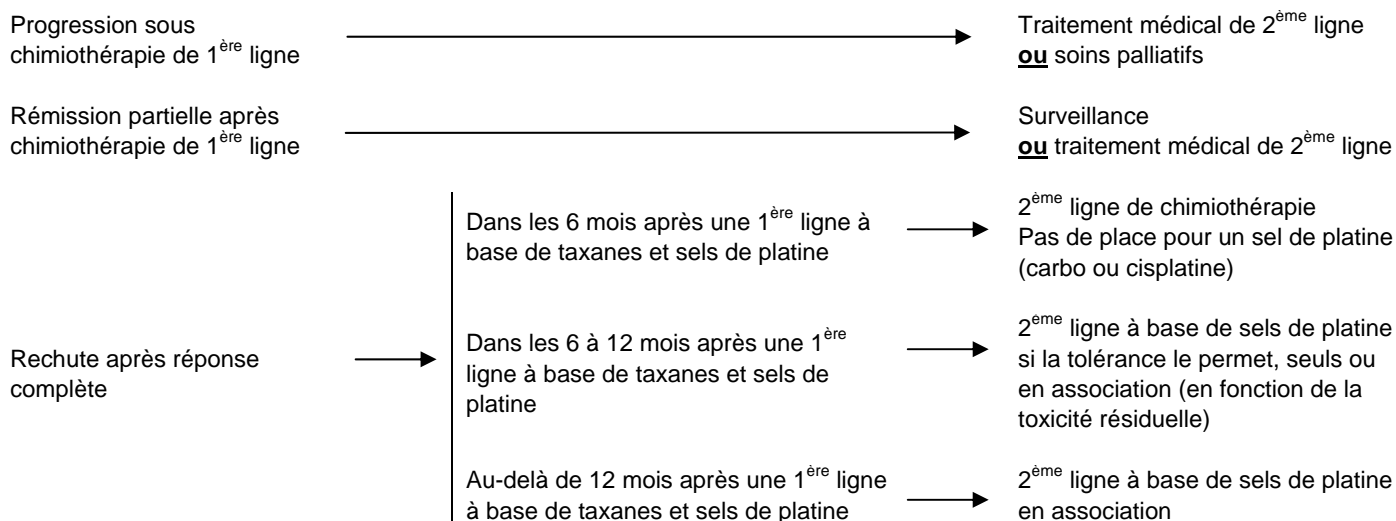


Traitement secondaire



Traitement des rechutes

Inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique souhaitable.



Rechutes itératives :

- Au-delà de la 1^{ère} rechute, un traitement médical sera proposé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque attendu du traitement et selon les objectifs de chaque patiente,
- En cas de sensibilité aux sels de platine (= intervalle libre de plus de 6 mois), il est recommandé de proposer un traitement à base de sels de platine si la tolérance le permet.

Modalités du traitement des rechutes (options)

Altretamine	Doxorubicine liposomale	Melphalan
Carboplatine	Epirubicine	Paclitaxel
Cisplatine	Gemcitabine	Topotécan
Cyclophosphamide	Ifosfamide	
Chirurgie		
Radiothérapie		

Surveillance post-thérapeutique

Tous les 4 mois les 2 premières années, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an au-delà de 5 ans :

- interrogatoire et examen clinique comprenant un examen pelvien,
- dosage du CA-125 ou d'autres marqueurs peut être proposé si initialement élevé(s).

Echographie ou scanner si augmentation des marqueurs et/ou symptomatologie clinique.

TEP-Scan si suspicion de rechute, en particulier si augmentation du Ca 125 et scanner normal.

Echographie pelvienne annuelle si traitement conservateur.

Suivre l'histoire familiale en vue de proposer une consultation d'oncogénétique (notamment si antécédents personnels et/ou familiaux de cancer de l'ovaire, du sein, de l'endomètre, de la trompe, du péritoine ou du côlon).

Une surveillance radiologique par échographie ou scanner abdomino-pelvien peut se discuter en particulier dans les situations où au diagnostic initial les marqueurs tumoraux étaient normaux.

Une recherche de mutation BCRA1/2 est recommandée :

- chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire, isolé ou familial, survenu avant 70 ans (exclusion des tumeurs borderline, cancers mucineux ou non épithéliaux),
- chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire survenu à ou après 70 ans ayant un(e) apparenté(e) au 1^{er} degré, voire au 2^{ème} degré si l'intermédiaire est un homme, atteint(e) de cancer du sein ou de l'ovaire.

Il est recommandé que le test soit prescrit dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique.

Un syndrome de Lynch doit être recherché en cas d'antécédent familial ou personnel de cancer de l'endomètre ou du côlon.

Syndrome de Lynch : il est également appelé cancer colorectal héréditaire sans polypose (syndrome HNPCC) et est provoqué par la mutation de 3 gènes MMR principaux, MSH2, MLH1 et MSH6. Il entraîne une prédisposition génétique d'apparition d'un cancer du côlon, du rectum ou de l'endomètre. D'autres localisations sont également plus fréquentes que dans la population générale : cancers de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle, du foie, de l'appareil urinaire supérieur, du cerveau et de la peau (HAS/Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades - INCa/Département des recommandations. Septembre 2009).

Surveillance des femmes avec mutation BRCA1/2 (recommandations INCa 2009) :

- examen clinique tous les 6 mois,
- échographie pelvienne annuelle à partir de l'âge de 35 ans.

Compte tenu de l'incertitude de l'efficacité en termes de morbidité et de mortalité d'une surveillance simple par échographie pour le cancer de l'ovaire, une annexectomie prophylactique est recommandée à partir de l'âge de 40 ans après validation multidisciplinaire. L'âge de l'intervention peut être modulé en fonction du gène altéré, de l'histoire familiale et de la demande de la patiente. L'analyse histologique des ovaires et des trompes doit être complète afin de faire le diagnostic d'un cancer occulte (5% des cas). Un traitement hormonal de la ménopause peut être proposé à des doses minimales et jusqu'à l'âge de 50 ans chez les femmes présentant une altération importante de la qualité de vie après chirurgie et n'ayant pas été atteintes de cancer du sein.

Ce référentiel a été réalisé par un groupe de travail régional pluridisciplinaire.
Le référentiel complet avec les participants à sa réalisation est disponible sur le site internet
du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : **www.canceraquitaine.org**

Contacts :

Isabelle CIRILO-CASSAIGNE : *Chargée d'études*

✉ icirilo@canceraquitaine.org

Suzy VEIGA : *Assistante du RCA*

✉ sveiga@canceraquitaine.org

