

Mise à jour 2021 des recommandations pour la pratique clinique de Nice/Saint-Paul-de-Vence dans le cancer de l'ovaire épithélial de haut grade

Florence Joly^{1,2}, Isabelle Ray-Coquard^{2,3}

1. Département d'oncologie médicale, centre François-Baclesse, 3, avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France
2. Intergroupe GINECO, Paris France
3. Département d'oncologie médicale, centre Léon-Bérard, 28, promenade Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France

Correspondance :

Florence Joly, Département d'oncologie médicale, centre François-Baclesse, 14000 Caen, France.
f.joly@baclesse.unicancer.fr

Mots clés

Référentiels
Cancer épithélial de haut grade de l'ovaire
Prise en charge initiale
Traitements médicaux
Stratégie chirurgicale
Analyse moléculaire

■ Résumé

Depuis les précédentes éditions des recommandations de 2013 et 2016 pour la pratique clinique [RPC] Nice/Saint-Paul-de-Vence pour les cancers gynécologiques, la prise en charge du cancer épithélial de l'ovaire s'est complexifiée avec l'évolution des critères de qualité recommandés pour la chirurgie et l'intégration de la biologie moléculaire pour la décision des traitements médicaux, en particulier pour les carcinomes de haut grade. Les indications chirurgicales se sont précisées tant en première ligne que dans le cadre de la rechute. L'avènement des inhibiteurs de poly-(ADP-ribose) polymérase (PARPi) est une avancée majeure dans la prise en charge médicale avec une efficacité significative en entretien après réponse à une chimiothérapie à base de sels de platine plus ou moins bévacizumab. Leur bénéfice déjà connu en cas de rechute tardive a été démontré également en première ligne avec des résultats sur la survie sans progression jamais observés dans cette pathologie et des patientes qui présentent de très longues réponses, surtout en cas d'anomalies des gènes *BRCA* (somatiques ou constitutionnelles). En 2021, en première ligne, les stratégies médicales incluant les PARPi plus ou moins associés au bévacizumab en maintenance après réponse à une chimiothérapie par platine sont guidées par le profil moléculaire comprenant le statut génomique *BRCA* (somatique ou constitutionnel) et les anomalies de la voie de la recombinaison homologue (défaut de recombinaison homologue [HRD]) et la réponse à la chimiothérapie initiale. Ces nouvelles stratégies thérapeutiques nous obligent à revoir nos circuits de prise en charge (notamment l'intégration systématique précoce de recherche des anomalies de la voie de la recombinaison homologue). Sous l'égide du Groupe d'investigateurs nationaux pour les études des cancers de l'ovaire (GINECO), nous proposons une mise à jour des RPC pour le cancer de l'ovaire épithélial de haut grade (en dehors des tumeurs rares) en intégrant les nouvelles avancées scientifiques ayant un impact direct sur notre pratique au quotidien.

Keywords

Guidelines
High grade epithelial
ovarian cancer
Initial treatment
Medical treatment
Surgical strategy
Molecular analysis

Summary**Updated 2021 recommendations for the clinical practice of Nice/Saint-Paul-de-Vence in epithelial high grade ovarian cancer**

Since the previous 2013 and 2016 recommendations for clinical practice (RPC) Nice/Saint-Paul-de-Vence for gynecological cancers, the management of ovarian cancer has become more complex with the evolution of the quality criteria recommended for surgery and the integration of molecular biology for the decision of medical treatments, especially for high grade epithelial ovarian cancers. Surgical indications have become more precise both in the first line and in the context of relapse. Treatments with PARP inhibitors is a major advance in medical management with significant efficacy in maintenance after response to platinum-based chemotherapy. The benefit already known in the case of late relapse has also been demonstrated in first-line treatment with progression-free survival never observed in this pathology with patients with very long responses, especially in the case of BRCA gene abnormalities (somatic or constitutional). In 2021, medical and surgical strategies in front line including PARP inhibitors associated or not with bevacizumab as a maintenance complement after platinum chemotherapy are guided by both response to platinum agents and molecular profiling including BRCA (somatic or constitutional) genetic status and homologous recombination pathway (HRD) abnormalities, that should be early tested. On behalf of the GINECO national oncologist group, we have updated the guidelines for high grade ovarian epithelial cancer (excepted rare tumors) in order to allow rapid dissemination of the latest advances to the medical community and improve daily practice.

Ces recommandations ont été présentées et validées au cours francophone supérieur sur les cancers du sein et les cancers de l'ovaire, à Nice le vendredi 5 février 2021.

La communauté en oncologie médicale et gynécologique a vécu un tournant ces 4 dernières années tant sur le plan chirurgical que médical. De larges études randomisées ont

Introduction

La première édition des recommandations pour la pratique clinique (RPC) Nice/Saint-Paul pour les cancers gynécologiques coordonnée par les professeurs Pujade-Lauraine et Namer a été publiée en 2013 et mise à jour en 2016 [1,2]. Ces RPC visaient à améliorer la qualité de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable. Elles avaient été élaborées selon une méthodologie rigoureuse impliquant un travail en groupes pluridisciplinaires d'experts, reposant sur l'analyse des données de la littérature puis discutées en session plénière lors des biennales de Nice et validées par les sociétés savantes en suivant le guide élaboré initialement par le Pr Namer pour les RPC Nice/Saint-Paul [3]. La méthodologie utilisée pour établir le niveau de preuve et le grade des recommandations est celle publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) (*tableau 1*) [4].

Les premières RPC sur le cancer de l'ovaire ont permis d'aborder les questions de la chirurgie du cancer de l'ovaire, le traitement médical en première ligne et en rechute en intégrant l'arrivée des antiangiogéniques puis des PARPi en rechute. La mise à jour récente de ces RPC concerne les cancers épithéliaux de haut grade de l'ovaire (incluant les carcinosarcomes), les autres types histologiques étant traités dans les référentiels dédiés aux tumeurs rares de l'ovaire.

TABLEAU 1
Niveau de preuve et grade des recommandations
(d'après HAS 2013 [4])

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 – essais comparatifs randomisés de forte puissance ; – méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; – analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 – essais comparatifs randomisés de faible puissance ; – études comparatives non randomisées bien menées ; – études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 – études cas-témoins. Niveau 4 – études comparatives comportant des biais importants ; – études rétrospectives ; – séries de cas ; – études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

précisé la place des curages en première ligne et de la chirurgie de la rechute ; de plus les critères de qualité pour la prise en charge chirurgicale se sont précisés. L'arrivée des traitements de maintenance, tels que le bévacizumab puis les PARPi plus ou moins associés au bévacizumab en complément de la chimiothérapie en première ligne, est en train de transformer le pronostic du cancer épithélial de l'ovaire avec une efficacité d'autant plus importante qu'il existe une mutation de *BRCA* (somatique ou constitutionnelle) ou une déficience de la voie de la HRD évaluée à ce jour par des scores. Ainsi les différentes combinaisons optimales de traitements médicaux de maintenance (PARPi +/- bévacizumab) sont conditionnées à ce jour au profil moléculaire des tumeurs imposant une bonne organisation des filières d'oncogénétique, des prélèvements tumoraux représentatifs nécessaires pour pouvoir

définir avec qualité ces anomalies moléculaires. Les réunions de concertation pluridisciplinaires doivent impliquer à ce jour en plus des chirurgiens, oncologues et radiologues, les équipes de bio-pathologie et d'oncogénétique.

La mise à jour 2021 des référentiels a été à nouveau initiée sous l'égide du groupe GINECO selon la même méthodologie que précédemment. Afin de répondre aux évolutions de la prise en charge du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, le groupe d'experts multidisciplinaires a organisé les recommandations autour de quatre thématiques : le circuit moléculaire, la prise en charge chirurgicale, la prise en charge médicale en première ligne et le traitement médical en rechute, incluant les innovations ayant un impact sur notre pratique.

Les principales modifications sont résumées dans le *tableau II* et elles seront détaillées dans les articles qui suivent (*tableau 2*).

TABLEAU II
Principales modifications 2020 des RCP

Modifications/ajustements	Niveau de preuve/grade de recommandation
Circuit moléculaire	
* Recherche de mutation tumorale délétère des gènes <i>BRCA</i> pour tout cancer épithélial de l'ovaire de haut grade	1A
* Test constitutionnel si mutation retrouvée	1A
* Consultation d'oncogénétique si < 70 ans ou ATCD de cancer du sein ou si suspicion de prédisposition familiale	Avis expert
* Formalisation du circuit de biologie moléculaire avec les plateformes ou les laboratoires habilités en lien étroit avec les équipes d'oncogénétique et traçabilité de l'information dans le dossier de la patiente	Avis expert
* Recherche statut HRD possible par le même circuit que la recherche <i>BRCA</i>	1A
* Prélèvements anapath suffisants en quantité et qualité pour pouvoir faire les analyses moléculaires : cellularité minimum de 20 %, surface tumorale 5 mm ²	Avis expert
Prise en charge chirurgicale	
* Curages ganglionnaires initiaux des formes localisées indiqués en cas d'adénopathies suspectes ou si le statut ganglionnaire modifie la prise en charge médicale (i.e. stade IIIA : indication de PARPi)	Avis expert
* Pas d'indication à la préservation de la fertilité pour un carcinome épithélial ovarien de haut grade, quel que soit le stade FIGO	Avis expert
* Expertise transversale de l'équipe chirurgicale dans une structure adaptée, avec des compétences multiviscérales, au minimum 2 chirurgiens/équipe et > 10 cas de cytoréductions/chirurgien/an soit > 20 cytoréductions/an	3A
* Qualité des prélèvements avec 4 à 6 biopsies en territoire non nécrotique, fixation adéquate, délai de transfert au labo entre 20 minutes (biopsie) et 2 heures (pièce opératoire à température ambiante)	Avis expert
* Objectif de chirurgie complète des formes avancées, en privilégiant la chirurgie première	1A
* Curages ganglionnaires des stades avancés en cas d'adénopathies suspectes	1A
* Bénéfice d'une chirurgie complète de la rechute en cas de récurrence tardive (patientes sélectionnées : chirurgie initiale CCO, bon état général)	1A
* Surveillance paraclinique et par imagerie régulière après traitement initial si potentielle indication de chirurgie de la rechute	Avis expert
Traitements médicaux en première ligne	
* Option du schéma dose-densité hebdomadaire carboplatine-paclitaxel non retenue (pour la population caucasienne)	1A
* Chimiothérapie intrapéritonéale non recommandée	2B
* Profil de tolérance de la chimiothérapie néoadjuvante non modifiée par l'ajout du bévacizumab	2B
* Standard de traitement des femmes âgées : carboplatine-paclitaxel avec option administration hebdomadaire	2B
* Traitement de maintenance en première ligne par PARPi après réponse aux platines	1A
• Non-éligibilité au bévacizumab ¹ : olaparib (<i>BRCA</i> positif), niraparib ² (AMM : quel que soit le statut ; ATU : restreint pour <i>BRCA</i> négatif), option surveillance (si <i>BRCA</i> non muté et HRD négatif)	
• Éligibilité au bévacizumab ¹ : olaparib plus bévacizumab (<i>BRCA</i> positif et/ou HRD positif ³), bévacizumab seul (si <i>BRCA</i> négatif et HRD négatif ou inconnu)	

Modifications/ajustements	Niveau de preuve/grade de recommandation
Traitements médicaux de la rechute platine sensible	
* Chimiothérapie par combo avec platine après chirurgie complète de la rechute	1A
* Efficacité des PARPi en maintenance sans bevacizumab après réponse à une chimiothérapie à base de platine quel que soit le statut BRCA : AMM et remboursement : olaparib (si BRCA positif) et rucaparib ou niraparib (quel que soit le statut)	1A
* Combinaison platine plus bévacizumab à la première rechute toujours une option (efficace que la patiente ait ou pas reçu de bévacizumab en première ligne ⁴)	1A
* Combinaison sans platine par trabectedine-doxorubicine pegylée non retenue comme une alternative au platine en cas de rechute entre 6 et 12 mois ; option en cas de rechute tardive si contre-indication au platine	1A

1 : selon ATU 2020 et post-ATU 2021 ; 2 : ATU niraparib 2020-2021 : seulement si contre-indication (CI) au bévacizumab ; 3 : prescription de l'association olaparib plus bévacizumab si HRD positif conditionnée au score HRD selon le test Myriad durant l'ATU 2020 et post-ATU 2021 ; 4 : bévacizumab non remboursé si patiente déjà prétraitée en première ligne par bévacizumab

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATCD : antécédent ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation

Liens d'intérêts

F. Joly déclare des liens pour participation à board scientifique, soutien pour déplacement, lectures (interventions) pour Roche, GSK, Clovis, MSD, AstraZeneca.

I. Ray-Coquard déclare des liens comme pour des essais cliniques (investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) pour AstraZeneca, GSK, Roche, BMS et Netris ; pour des essais cliniques

(co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude), des interventions ponctuelles (rapports d'expertise, activité de conseil), des conférences (invitations en qualité d'intervenant) pour AstraZeneca, GSK, Roche, BMS, Immunogen, Mersana, Deciphera, Agenus, Incyte, Clovis, Netris, Amgen, MSD, Esai, Pharmamar ; pour des conférences (invitation en qualité d'auditeur – prise en charge de frais de déplacement et d'hébergement) par AstraZeneca, GSK, Roche, Clovis, MSD et Pharmamar.

Références

- [1] Joly F, Querleu D, Namer M, Pujade-Lauraine E. Mise à jour 2016 des recommandations pour la pratique clinique de Nice/Saint-Paul-de-Vence dans le cancer de l'ovaire et du col de l'utérus à un stade avancé. Bull Cancer 2017;104(1):S1-5.
- [2] Premières recommandations sur le cancer de l'ovaire, Nice St Paul. OncoK 2013;5, cahier 2(41):1-38.
- [3] Premières recommandations pour la pratique clinique sur le cancer du sein. Oncologie 2005;7(5):342-79.
- [4] Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf. Consulté le 9 octobre 2020.