

Prise en charge chirurgicale du cancer épithélial de l'ovaire – première ligne et première rechute

Jean-Marc Classe¹, Florence Joly², Fabrice Lécuru³, Philippe Morice⁴, Christophe Pomel⁵, Frédéric Selle⁶, Benoît You⁷

1. Service de chirurgie oncologique, institut de cancérologie de l'Ouest, boulevard Professeur-Jacques-Monod, 44800 Saint-Herblain ; Université de médecine, 1, rue Gaston-Veil, 44000 Nantes, France
2. Service d'oncologie, centre François-Baclesse, 3, avenue du Général-Harris ; CHU avenue de la Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France
3. Service de gynécologie sénologie, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75015 Paris, France
4. Service de chirurgie gynécologique, Gustave-Roussy, 14, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France
5. Service de chirurgie générale et oncologique, centre Jean-Perrin, 58, rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France
6. Service de cancérologie, Centre hospitalier Diaconesses-Croix-Saint-Simon, 125, rue d'Avron, 75020 Paris, France
7. Service d'oncologie médicale, hôpital Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, Lyon, France

Correspondance :

Jean-Marc Classe, service de chirurgie oncologique, institut de cancérologie de l'Ouest et Université de médecine, Nantes, France.
Jean-Marc.Classe@ico.unicancer.fr

Mots clés

Cancer de l'ovaire
Chirurgie première
Chirurgie d'intervalle
Stadification
Curage ganglionnaire
Résidu tumoral

■ Résumé

Sur la base des données publiées récemment, ces nouvelles recommandations présentent certaines évolutions dans la prise en charge chirurgicale des cancers épithéliaux de l'ovaire de haut grade. Dans les cancers de stade présumé précoce (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique [FIGO] stades I et II), il faut compléter la stadification pour pouvoir affirmer l'absence de lésions péritonéales et d'atteinte ganglionnaire (pouvant modifier le stade et la prise en charge). La chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) n'a pas de place, il est recommandé de réaliser d'emblée une exploration chirurgicale complète par laparotomie médiane, sans rupture de la masse tumorale. Dans les stades avancés, la stratégie est d'évaluer dans un premier temps la faisabilité de la chirurgie première complète, l'objectif étant d'obtenir une résection sans résidu tumoral. Si elle ne semble pas faisable, une CTNA est administrée (3 ou 4 cycles) avant chirurgie d'intervalle. Qu'elle soit première ou d'intervalle, la chirurgie doit être réalisée par des équipes transversales expérimentées dans un établissement autorisé, avec un programme de réhabilitation. Il n'est pas obligatoire de réaliser un curage ganglionnaire en l'absence d'adénomégalies sur le scanner et lors de la palpation en peropératoire. Dans le contexte d'une première rechute, la décision d'opérer doit être prise par une équipe experte en s'aidant de scores de prédiction de chirurgie complète (critères d'Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ou iModel). Comme en première ligne, l'objectif est

Keywords

Ovarian cancer
 Primary surgery
 Interval surgery
 Tagging
 Lymph node
 dissection
 Residual disease

une chirurgie complète sans résidu. La surveillance paraclinique après la première ligne de traitement doit être adaptée en fonction de la probabilité d'une nouvelle chirurgie complète en cas de rechute tardive (notamment pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie première complète et toujours en bon état général).

Summary**Surgical management of epithelial ovarian cancer – first line and first relapse**

Based on recently published data, these recommendations present some evolutions in the surgical management of high grade epithelial ovarian cancers. In apparently early stages (FIGO I and II), surgical staging must be undertaken to confirm the absence of both peritoneal lesions and lymph node involvement (that might change stage and management). Neoadjuvant chemotherapy is not indicated, surgical exploration should be performed upfront, by laparotomy, to reduce the risk of rupture of the primary tumor. In advanced stages, the first step is to evaluate the feasibility of primary surgery with complete tumor cytoreduction. If it appears unfeasible, 3 or 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy are administered before interval surgery. Whether it is implemented in the primary or interval setting, surgery must be performed by experienced teams, in an approved facility, having developed a rehabilitation program. Lymph node dissection is not mandatory if no adenopathies have been identified by imaging and by peroperative palpation. At first relapse, the surgical decision must be made by a multidisciplinary team, using scores predictive of complete cytoreduction (AGO or iMODEL criteria). Similarly as in first line, the objective is to achieve resection without any residual disease. Surveillance after first-line treatment must be adapted, according to the probability of another complete cytoreduction in case of late relapse, especially in patients who benefited from primary complete surgery and maintained good performance status.

Introduction

Le cancer de l'ovaire est diagnostiqué à un stade avancé dans environ 60 % des cas, ce qui explique en partie pourquoi son pronostic reste défavorable malgré les progrès thérapeutiques réels des dernières années [1]. La chirurgie est au cœur de la prise en charge, aussi bien dans les formes précoces que dans les stades avancés. Dans les recommandations publiées en 2017, la stratégie chirurgicale était abordée séparément, dans le cadre de la prise en charge en première ligne d'une part [2], et dans le contexte de la rechute d'autre part [3]. La nouvelle approche est différente avec des recommandations dédiées à la chirurgie dans ces deux situations. Nous aborderons donc ici la chirurgie des stades précoces qui associe exérèse et stadification précise, la chirurgie des stades avancés, première ou d'intervalle, et la prise en charge chirurgicale de la rechute. Le cas des tumeurs rares n'est pas traité ici puisqu'elles font l'objet de référentiels spécifiques. Notre propos sera donc limité aux cancers épithéliaux de haut grade. Sauf indication contraire, le niveau de preuve et le grade des recommandations proposées ont été établies selon la méthodologie publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) [4].

Première ligne**Stades précoces (FIGO I et II)****Stadification péritonéale**

Dans les cancers de l'ovaire de stade FIGO I ou II, la CTNA n'est pas indiquée et la prise en charge est d'emblée chirurgicale. Le stade précoce est suspecté sur l'imagerie et la cœlioscopie exploratrice avec examen histologique. L'exploration chirurgicale est indispensable pour confirmer le stade puisque la classification définitive nécessite une évaluation de l'atteinte intra-abdominale et ganglionnaire rétropéritonéale. Lorsque la clinique et le bilan orientent vers un stade débutant (masse annexielle sans autre lésion évidente au-delà du pelvis), il faut donc compléter la stadification pour pouvoir affirmer le stade I ou II sur l'absence de lésions péritonéales et d'atteinte ganglionnaire (le cas échéant la stadification sera modifiée en un stade III A dont le traitement médical est différent). Ainsi, il est recommandé de pratiquer une stadification péritonéale (niveau V, grade B European Society for Medical Oncology [ESMO]), dont la voie d'abord standard est la laparotomie médiane (niveau V, grade A ESMO) [5]. La cœlioscopie est envisageable en l'absence de carcinose s'il n'y a pas de risque

de rupture de la masse tumorale (niveau IV, grade A ESMO) [5]. L'examen histologique extemporané par un anatomopathologiste expérimenté est recommandé si son résultat est susceptible de modifier la stratégie chirurgicale. Il est important que l'éventualité d'un examen extemporané ait été anticipée entre le chirurgien et l'anatomopathologiste. La stadification péritonéale complète nécessite une cytologie, une exploration complète de la cavité abdominopelvienne, des biopsies péritonéales multiples, une annexectomie bilatérale et une omentectomie infracolique [5]. Au moment des biopsies le chirurgien devra éviter tout risque de plaie d'un organe creux (intestin, vessie, plèvre), afin d'en éviter l'ensemencement et le retard à la mise en place des traitements. Il est recommandé de réaliser 4 à 6 biopsies de 5 à 10 mm de côté, non électrocoagulées, pour garantir la faisabilité de l'ensemble des analyses nécessaires (pour plus de détail sur les modalités de prélèvement des échantillons, voir l'article de C. Ginestie et al., dans ce même numéro).

L'hystérectomie totale est une alternative au curetage endométrin. L'appendicectomie n'a pas d'intérêt démontré en cas de tumeur séreuse. Une restadification péritonéale doit être envisagée en cas de lésions de carcinome séreux tubaire *in situ* (STIC) apparemment isolées de découverte fortuite (niveau IV, grade B ESMO) [5].

En cas de stadification incomplète, la reprise chirurgicale est indiquée si le résultat est susceptible de modifier le schéma thérapeutique [5].

Recommandation

En cas de carcinome épithélial ovarien de haut grade débutant, il est recommandé :

- de réaliser une stadification chirurgicale complète (niveau V, grade B ESMO) ;
- par laparotomie médiane (niveau V, grade B ESMO) ;
- sans rupture de la masse tumorale (niveau IV, grade A ESMO) ;
- abord par cœlioscopie faisable sans rupture de la masse ;
- la même stadification est recommandée en cas de STIC (niveau IV, grade B ESMO).

Recommandation

En cas de stadification incomplète :

- Une reprise chirurgicale n'est envisagée que si elle peut apporter une modification du schéma thérapeutique.

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire permet de préciser la stadification de la maladie. En effet, en l'absence d'atteinte péritonéale au-delà du pelvis, la seule découverte d'adénopathies rétropéritonéales (observées dans 15 à 20 % des cas) fait passer la maladie en stade FIGO IIIA1. Dans ce cas, la patiente pourra bénéficier d'un traitement par inhibiteur des poly-(ADP-riboses) polymérase (PARPi) même sans mutation *BRCA* (ou déficit de la recombinaison homologue [HRD]). L'information apportée par le curage rétropéritonéal peut donc changer la pratique quel que soit le statut mutationnel.

Lorsque le curage ganglionnaire est indiqué, il doit concerner de façon systématique les régions pelvienne et aortico-cave jusqu'aux hiles rénaux (niveau IV, grade A ESMO), associé au prélèvement de toute adénopathie suspecte palpable en dehors de ces zones. Dans les stades débutants, le curage ganglionnaire est indiqué devant toute adénopathie suspecte au scanner préopératoire ou lors de la palpation peropératoire des axes vasculaires. Dans les autres cas il doit être systématiquement discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). En effet, les curages sont également indiqués en cas de mutation *BRCA* ou d'anomalie HRD car le traitement médical peut être modifié en fonction du statut ganglionnaire (avec la prescription d'un PARPi en cas d'anomalie génétique). Il est donc possible que les curages soient indiqués dans un second temps lorsque ces anomalies génétiques sont connues. La patiente doit donc être informée de ce risque de chirurgie en deux temps.

Recommandation

- Le curage ganglionnaire est indiqué en cas d'adénopathie suspecte à l'imagerie préopératoire ou de découverte préopératoire.
- Il doit systématiquement être discuté dans les autres cas, dans la mesure où la présence d'adénopathie sans carcinose péritonéale peut modifier le traitement médical adjuvant.
- Un stade FIGO IIIA permet l'administration de PARPi aux patientes mutées *BRCA* et/ou avec déficit de la recombinaison homologue, mais également sans mutation.

Préservation de la fertilité

Dans la mesure où ces recommandations concernent les carcinomes épithéliaux de haut grade, il n'y a pas d'indication de préservation de la fertilité.

Stades avancés (FIGO III et IV)

Étape diagnostique

Au stade diagnostique, la laparotomie purement exploratrice est délétère et à éviter. Il faut privilégier la cœlioscopie qui permet de réduire le nombre de laparotomies inutiles [6]. La cœlioscopie exploratrice permet de réaliser les biopsies indispensables au diagnostic, d'établir le score de Fagotti [7] et le score *Peritoneal Cancer Index* (PCI) [8]. Les biopsies transcutanées sont à réserver aux patientes dont le mauvais état général ne permet pas de réaliser une cœlioscopie et si la carcinose péritonéale est visible au scanner.

Le diagnostic anatomopathologique premier doit comporter 4 à 6 biopsies de 5 à 10 mm de côté, non électrocoagulées, pour réaliser l'ensemble des explorations (diagnostic, recherche de mutation, tumorothèque). Les biopsies sont à réaliser au niveau du péritoine, des annexes sans risquer de rompre la lésion, et de l'épiploon [9]. Il faut être prudent en cas de biopsies au niveau du pelvis, en raison des risques de lésion digestive et de saignement, et au niveau du péritoine recouvrant les organes creux en raison du risque de perforation qui entraînerait une contamination.

Stratégie chirurgicale : chirurgie première ou d'intervalle

Il a été démontré que la cytoréduction complète était associée à une amélioration de la survie aussi bien lors de la chirurgie première [10] qu'après CTNA [11]. Il est donc impératif d'obtenir une chirurgie complète, sans résidu visible. Pour cette raison, la stratégie est d'évaluer dans un premier temps la faisabilité de la chirurgie première complète (niveau 1, grade A). *La chirurgie première suivie de chimiothérapie adjuvante* est recommandée lorsque le bilan de résecabilité permet d'envisager la possibilité d'une résection complète sans résidu tumoral et lorsque la patiente est en bon état général (niveau 1, grade A). *La chirurgie d'intervalle précédée de CTNA* est recommandée lorsque le bilan de résecabilité montre un risque important de résection incomplète ou lorsque la patiente présente un état général dégradé ne permettant pas de supporter l'intervention prévue (niveau 1, grade A).

Le bilan de résecabilité comporte l'examen clinique (état général, statut nutritionnel, âge), l'imagerie par scanner thoraco-abdomino-pelvien (pas de place en routine pour la tomographie par émission de positrons [TEP]/scanner dans ce bilan initial), la coelioscopie exploratrice et le dosage du CA 125.

La chirurgie doit être effectuée par des équipes transversales expérimentées, c'est-à-dire comprenant au moins 2 chirurgiens/équipe [12], ayant une compétence multiviscérale et réalisant un minimum de 10 cytoréductions/chirurgien/an (niveau 2, grade B), un anesthésiste expérimenté en chirurgie multiviscérale et en réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC). La chirurgie doit également être accomplie dans une structure adaptée, comportant une RCP préthérapeutique en lien avec le service d'oncologie, une unité de soins de suite, un lien avec un service de réanimation, et une unité de recherche clinique.

Cet effort de centralisation de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire améliore l'adhésion aux stratégies recommandées et permet d'améliorer les résultats des traitements, notamment la survie [13-15].

Il n'existe pas de définition consensuelle de la non-résecabilité. Les principaux critères devant amener à proposer une CTNA sont : un score de Fagotti > 8, un risque d'impossibilité de remise en continuité digestive, plus de 2 résections digestives, une longueur de moins de 2 m de grêle restant, une colectomie totale, un sacrifice partiel bilatéral du muscle diaphragmatique, un risque de morbidité importante. La stratégie néoadjuvante doit aussi être proposée chez les patientes à l'état général altéré [14]. Le choix de la patiente doit être pris en compte car la chirurgie d'intervalle est associée à un risque de morbidité postopératoire inférieur à celui de la chirurgie première.

Une chirurgie complète faisable mais dépassant les compétences techniques de l'équipe qui prend en charge la patiente ne doit pas être un argument pour poser une indication de CTNA suivie de chirurgie d'intervalle. Dans ce cas, il est recommandé d'anticiper la difficulté et de confier la patiente à une équipe qui possède l'expertise de cette chirurgie.

Recommandation

- En cas de carcinome épithélial de haut grade FIGO IIIB/IIIC, le standard est la chirurgie complète première, sauf si la cytoréduction complète paraît impossible ou si la patiente est en mauvais état général.
- Il faut privilégier la réalisation de cette chirurgie en centre expert.

L'indication de CTNA doit être validée en RCP experte. La chirurgie d'intervalle devra être réalisée après 3 cycles de CTNA (ou après 4 cycles en option) (niveau 1, grade A). L'évaluation de la réponse à la CTNA et l'organisation de la chirurgie d'intervalle complète, si elle devient possible, doivent être anticipées. Les délais entre le dernier cycle de CNA et la chirurgie d'intervalle, d'une part, entre la chirurgie et la reprise de la chimiothérapie, d'autre part, sont inférieurs à 4 semaines. Si le bévacicumab fait partie du traitement néoadjuvant, il est conseillé de ne pas l'administrer avec le cycle de chimiothérapie précédant la chirurgie d'intervalle.

Recommandation

- La chirurgie d'intervalle doit être réalisée après 3 cures de CTNA.
- La chirurgie d'intervalle après 4 cures de CTNA est une option.

En cas de mauvaise réponse à la CTNA après 3 à 4 cycles, il convient de réaliser les 2 dernières cures de chimiothérapie. Au terme des 6 cures de CTNA, 2 options sont possibles : soit l'abandon de toute possibilité chirurgicale en cas d'absence de réponse permettant une chirurgie complète, soit la réalisation d'une chirurgie, si la résection complète sans résidu et sans morbidité excessive peut raisonnablement être envisagée (avis d'experts). Ces options sont à valider en RCP experte. La coelioscopie, si elle est techniquement possible, est un outil qui permettra d'évaluer la faisabilité d'une chirurgie complète.

La chirurgie après 6 cures n'est pas recommandée en routine. Cette chirurgie retardée n'a été évaluée que dans quelques études rétrospectives, monocentriques, non dépourvues de biais [16-19], ce n'est donc pas une situation validée.

Dans les cancers de stade IVB, il convient de débiter le traitement par la CTNA. La chirurgie ne sera envisagée que lorsque les images définissant la situation métastatique auront disparu (avis d'experts).

Laparotomie d'exérèse à visée de chirurgie complète (première ou d'intervalle)

Avant l'intervention

Une évaluation de préhabilitation doit être réalisée, comportant notamment un bilan nutritionnel car la dénutrition au moment de la chirurgie est une caractéristique fréquente des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé [20]. Il faut être particulièrement attentif en cas de perte de poids > 10 % ou de dénutrition sévère (avis d'experts). L'accessibilité à l'examen extemporané doit être anticipée si son résultat est susceptible de modifier la stratégie thérapeutique, sachant qu'il est moins performant pour les tumeurs *borderline*, mucineuses

ou pour les tumeurs volumineuses [9] (avis d'experts). La consultation d'oncogénétique doit être organisée en lien avec l'équipe d'oncologie, avec information sur le test somatique, et il faut étudier la possibilité d'inclure la patiente dans un essai clinique.

Pendant la chirurgie : effort de standardisation

L'abord se fait par laparotomie médiane xiphopubienne après antibioprofylaxie. Le premier temps permet de valider à nouveau la faisabilité de la chirurgie complète en utilisant le score PCI pour décrire la carcinose (avis d'experts). Dans un second temps, l'exérèse est réalisée en commençant par les coupes et en terminant par le pelvis. En fin d'intervention, le score de cytoréduction complète (CCS) [21] permet de décrire le résidu (avis d'experts).

En vue de préparer la Réhabilitation Améliorée après Chirurgie (RAAC), il convient de limiter les drainages et la pose de sonde nasogastrique et de poser l'indication d'une analgésie péridurale (avis d'experts).

La démarche chirurgicale doit être standardisée notamment en utilisant dans le compte rendu, le score de carcinose type PCI, le score de résidu, type CCS, et en précisant le motif d'indication de CTNA au lieu de la chirurgie première. Le compte rendu opératoire doit décrire l'importance et la localisation de la carcinose (score PCI [8]) et comporter la description du résidu (CCS).

Recommandation

La chirurgie d'exérèse doit être réalisée :

- Par une équipe entraînée ;
- Dans une structure adaptée avec unité de soins de suite.

En présence d'adénopathie suspecte, radiologique ou de découverte peropératoire, un curage pelvien et aortico-cave jusqu'aux hiles rénaux doit être réalisé [22]. En cas de chirurgie première, en l'absence d'adénopathie rétropéritonéale suspecte à l'imagerie et à la palpation peropératoire, le curage ganglionnaire n'est pas recommandé (niveau 1, grade A). Dans le contexte d'une chirurgie d'intervalle il n'y a pas d'essai randomisé prouvant le manque d'intérêt du curage ganglionnaire sur la survie [23]. Il reste donc le standard en cas d'adénopathie suspecte sur le bilan initial et persistant au bilan d'intervalle, ou de découverte peropératoire. En cas d'adénopathie rétropéritonéale présente au bilan initial mais ayant disparu après la CTNA, l'indication du curage rétropéritonéal se discute au cas par cas en RCP.

Recommandation

- En chirurgie première, il n'y a pas d'adénopathie suspecte à l'imagerie préopératoire ou à la palpation peropératoire, il n'est pas recommandé de réaliser le curage ganglionnaire en routine (niveau 1, grade A).
- En chirurgie d'intervalle, s'il n'y a pas d'adénopathie suspecte à l'imagerie initiale ou à la palpation peropératoire, il n'est pas recommandé de réaliser le curage ganglionnaire en routine (avis d'experts). S'il y avait une adénopathie suspecte à l'imagerie initiale qui a ensuite disparu sous CTNA, l'indication du curage doit être discutée en RCP préopératoire (avis d'experts).

Après la chirurgie

La RAAC comporte : prévention thromboembolique et antiémétiques, kinésithérapie, réalimentation et déambulation précoces et prise en charge psychologique. La morbidité postopératoire (score de type Clavien-Dindo) doit être documentée et interrogeable [24]. L'évaluation d'un programme de RAAC après chirurgie du cancer de l'ovaire a montré une diminution de la durée d'hospitalisation et du taux de complications dans une étude prospective [25].

Une RCP postopératoire doit être organisée pour valider la suite des traitements systémiques et d'entretien et la consultation d'oncogénétique doit être organisée si indiquée (avis d'experts).

Cas particuliers

Cancer de l'ovaire FIGO IVB

En cas de stade métastatique FIGO IVB, il convient de commencer le traitement par la chimiothérapie première. Il ne faudra envisager la chirurgie des lésions intra-abdominales que si les images qui ont abouti à définir le stade IVB ont complètement disparu. La logique de la chirurgie des lésions abdominales suit la même logique que pour les stades FIGO IIIB/C, avec l'objectif de chirurgie complète et de bilan de résecabilité. Le TEP-scanner est utile pour compléter le bilan d'extension s'il est discuté une chirurgie péritonéale. Il permet de confirmer la réponse complète sur les lésions en dehors de l'abdomen.

Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP)

La CHIP n'est validée en option qu'en situation de chirurgie d'intervalle complète sans résidu après 3 cycles de CTNA. La CHIP doit être réalisée par une équipe expérimentée dans une structure adaptée, avec du cisplatine à 100 mg/m² distribué de façon séquentielle selon le protocole *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer* (OVHIPEC1) avec du thiosulfate [26]. Dans le contexte d'une chirurgie première ou d'une chirurgie d'intervalle après plus de 3 cycles de CTNA, la CHIP n'a pas de place en routine, en dehors d'un essai clinique.

Chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols (PIPAC)

Cette technique est faisable, avec une morbidité acceptable. Elle est en cours d'évaluation dans le cancer de l'ovaire mais elle est encore expérimentale et reste à valider par des essais cliniques en situation de première ligne ou de rechute sensible [27]. Elle ne doit pas être utilisée en dehors du contexte de la recherche clinique.

Urgences chirurgicales

Dans le contexte de la découverte fortuite d'une carcinose péritonéale lors d'une situation d'urgence chirurgicale, il est recommandé de traiter la situation d'urgence (hémostase, dérivation d'une fistule ou d'une tumeur, lavage et drainage d'une péritonite), de réaliser des biopsies péritonéales larges de la carcinose, de ne pas faire d'exérèse d'organe, de limiter les ouvertures péritonéales à ce que la situation urgente exige et de décrire l'ensemble des lésions observées dans la cavité péritonéale qui seront à reporter dans le compte rendu opératoire (utilisation du PCI) (avis d'experts).

Surveillance

État antérieur des recommandations

Dans les versions antérieures des recommandations de Saint-Paul et de l'Institut national du cancer [28], la surveillance reposait sur un examen clinique, comprenant un interrogatoire des symptômes et un examen physique, à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois puis tous les ans (niveau 3, grade C). Une surveillance du CA 125 était préconisée tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans, si celui-ci était élevé au moment de la prise en charge initiale. Aucune imagerie systématique n'était recommandée lorsque le marqueur CA 125 était considéré comme fiable. Dans le cas où le CA 125 n'aurait pas été augmenté au moment de la prise en charge initiale, des examens d'imagerie par scanner thoraco-abdomino-pelvien (et/ou imagerie par résonance magnétique [IRM] abdominopelvienne) étaient préconisés au moment des examens cliniques.

En situation d'ascension du CA 125 ou de symptômes cliniques évocateurs de progression lésionnelle, des examens d'imagerie à la recherche d'une rechute par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou par TEP/scanner étaient recommandés.

Nouvelles données

Allongement des survies sans progression avec les traitements de maintenance par inhibiteurs de PARP

L'essai clinique de phase III SOLO1 a démontré le bénéfice d'un traitement de maintenance par olaparib chez des patientes atteintes d'un carcinome séreux de haut grade et porteuses d'une mutation germinale de *BRCA*, au décours d'une chimiothérapie à base de platine [29]. La survie sans progression (SSP) médiane était d'environ 36 mois par rapport à l'inclusion (début de surveillance au décours de la chimiothérapie).

Les essais cliniques de phase III PAOLA-1 et PRIMA ont confirmé les bénéfices sur la SSP des traitements de maintenance par PARPi (en association avec bévacizumab dans l'essai clinique PAOLA-1) au décours de la chimiothérapie à base de platine [30,31]. Les SSP médianes étaient de 22 et 37 mois respectivement. La prescription croissante de traitements de maintenance par PARPi va donc s'accompagner d'un allongement de la période entre la fin de la chimiothérapie adjuvante et la rechute.

Moindre fiabilité du CA 125 sous traitement de maintenance par inhibiteur de PARP

Une analyse exploratoire de l'essai clinique de phase III SOLO2, chez des patientes en rechute platine-sensible, suggère que la valeur de surveillance du CA 125 serait moins bonne sous traitement de maintenance par olaparib. En effet, des discordances entre progression clinique/radiologique et progression biologique ont été notées. En particulier, chez 171 patientes ayant présenté une progression radiologique, le CA 125 est resté dans les valeurs normales chez 94 patientes (54 %), témoignant d'une sensibilité insuffisante. Ces discordances apparaissaient particulièrement marquées chez les patientes traitées dans le bras olaparib par rapport aux patientes du bras placebo [32]. Aucune donnée de survie n'a été rapportée. Aucune donnée équivalente n'est disponible en situation de première ligne thérapeutique.

Utilité potentielle de la chirurgie de cytoréduction secondaire

La place de la chirurgie de cytoréduction secondaire chez une patiente en rechute platine-sensible est discutée dans la section dédiée à cette question. L'utilité de la procédure chirurgicale étant particulièrement marquée en cas de chirurgie complète chez des patientes respectant les critères de l'AGO (chirurgie initiale complète, absence d'ascite < 500 mL, Eastern Cooperative Oncology Group *Performance Status* [ECOG PS] = 0), le diagnostic d'une rechute à un stade précoce au moment où la maladie est encore résécable implique une surveillance active à la recherche des premiers signes cliniques, biologiques ou radiologiques de rechute [33].

Recommandations

Surveillance clinique

Un examen clinique est préconisé à 3, 6, 12, 18 et 24 mois puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans (niveau 3, grade C).

Surveillance paraclinique

En cas de chirurgie initiale complète et d'état général conservé

Lorsque la patiente a été traitée par chirurgie de cytoréduction complète en première ligne et qu'elle est en bon état général, la mise en évidence d'une rechute précoce à un stade localisé peut être utile afin d'augmenter les chances d'une deuxième chirurgie de cytoréduction complète, et ainsi améliorer le pronostic de la patiente (niveau 1, grade A).

Il est préconisé une surveillance du CA 125 si celui-ci était élevé au départ, mais en considérant que ce marqueur pourrait être peu fiable en cas de traitement de maintenance par PARPi. C'est pourquoi des examens d'imagerie réguliers (tous les 3 à 6 mois) par scanner thoraco-abdomino-pelvien et/ou IRM abdominopelvienne) sont également recommandés après la fin de la chimiothérapie pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans (niveau 3, grade C). Le TEP/scanner n'est pas un examen de routine pour la surveillance ; il peut être indiqué en cas de scanner non contributif.

En cas de chirurgie initiale incomplète dans un centre expert et/ou état général dégradé

L'utilité d'une chirurgie de cytoréduction secondaire n'est pas démontrée. La surveillance des taux de CA 125 (valeur limitée possible en cas de traitement de maintenance par PARPi) et/ou de l'imagerie n'est pas indiquée en routine en l'absence de symptômes (niveau 1, grade A).

Première rechute

La chirurgie ne doit être envisagée que pour les formes sensibles au platine (donc en rechute tardive) et non métastatiques.

La décision de chirurgie de la première rechute doit être prise au cas par cas en RCP après un bilan d'extension comportant un scanner thoraco-abdomino-pelvien éventuellement associé à une TEP/scanner. Comme pour la chirurgie initiale, l'objectif de

la chirurgie de la rechute est une chirurgie complète sans résidu. Il est recommandé de sélectionner les patientes candidates à la chirurgie de la rechute en utilisant un score de prédiction de chirurgie complète, soit sur les critères AGO, soit sur les critères iModel (niveau 1, grade B) (figures 1 et 2). Les critères du score AGO sont la rechute tardive, l’ascite < 500 mL au moment du diagnostic de la rechute, la chirurgie complète au primotraitement, et un statut de performance ECOG 0 ou 1 témoignant d’un bon état général de la patiente [34,35]. Le score iModel [36] est calculé à partir du stade FIGO initial, du résidu après la première cytoréduction, de l’intervalle libre entre la fin du traitement initial et la récurrence, du statut ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) et de l’ascite à la rechute. De même qu’en première ligne, la chirurgie de la rechute doit être réalisée par une équipe

expérimentée dans une structure adaptée. La chirurgie de la rechute est suivie d’une chimiothérapie adjuvante de deuxième ligne à base de platine (niveau 1, grade B).

L’intérêt potentiel de la chirurgie en première rechute a été évalué par trois essais randomisés de phase III :

- l’essai DESKTOP III, présenté en communication orale à l’American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020, a montré un avantage en SSP et en survie globale pour le bras chirurgie chez les patientes sélectionnées sur le score AGO, prises en charge dans des centres experts [33] ;
- l’essai SOC1 a également montré un avantage en SSP dans le bras chirurgie chez des patientes sélectionnées sur le score iModel, opérées en centres experts [37]. Dans cet essai, présenté en communication orale à l’ASCO 2020, la survie globale n’était pas mûre ;
- l’essai GOG 213 n’a pas montré de différence de survie globale ni de SSP entre les patientes opérées et le bras de chimiothérapie seule. Cet essai présente l’inconvénient d’un arrêt avant son terme. Le nombre d’évènements nécessaires à la validation de l’hypothèse n’a pas été atteint, ce qui fragilise les conclusions de l’essai.

Dans ces trois essais la chirurgie incomplète, avec résidu, était délétère [38].

Cas particuliers

La CHIP n’est pas recommandée en première rechute en dehors d’un essai clinique : les méta-analyses comportent des séries d’effectifs limités pour la plupart, sans définition claire de la chimiothérapie optimale et sans bras contrôlé [39]. Aucun essai randomisé de bonne qualité n’a été publié [40]. La PIPAC (Chimiothérapie intrapéritonéale Pressurisée par Aérosols) n’a pas de place en routine pour la prise en charge de la première rechute opérable en dehors d’un essai clinique. Pour toutes ces procédures, il convient de favoriser les inclusions dans les essais cliniques.

Conclusion

La prise en charge chirurgicale des patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire doit être au mieux réalisée dans un centre d’expertise transversale : chirurgiens, anesthésistes, anatomopathologistes, oncologues médicaux et structure adéquate. La stratégie chirurgicale doit être standardisée. La préhabilitation et la RAAC doivent être favorisées. Les décisions chirurgicales doivent être validées en RCP experte. Les inclusions dans les essais chirurgicaux doivent être favorisées.

Liens d’intérêts

JM Classe déclare des liens pour des essais cliniques académiques ; pour des interventions ponctuelles (rapports d’expertise) avec GSK, pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) avec Clovis ; pour des conférences (invitation en qualité d’intervenant) avec AstraZeneca.

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

F. Lécuru déclare des liens d’intérêts pour des essais cliniques (en qualité d’investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec INCA/DRCI Besançon ; pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l’étude)

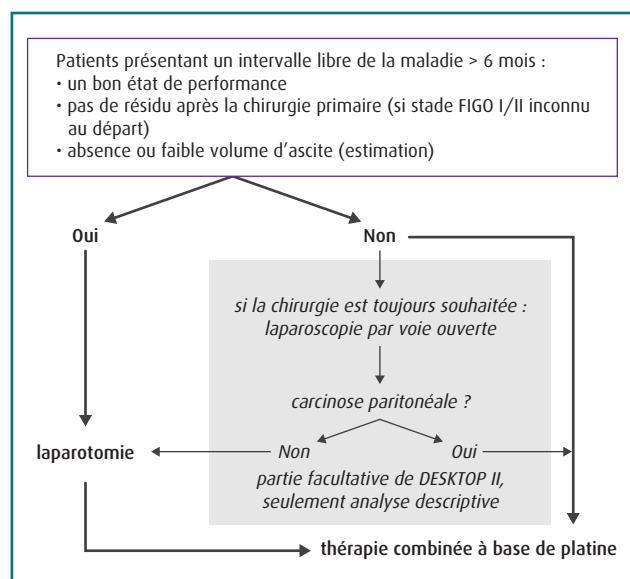


FIGURE 1 Détermination du score AGO dans l’étude DESKTOP OVAR [35].

Facteur d’impact	Score ^a					
	0	0,8	1,5	1,8	2,4	3,0
Stade FIGO	I/II					III/IV
MR après première chirurgie ^b	0		> 0			
ISP (mois)	≥ 16					< 16
ECOG état de performance ^b	0-1					2-3
CA 125 en récurrence (U/ml)	≤ 105			> 105		
Ascite à la récurrence ^b	Absent					Présent

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics
 MR : maladie résiduelle
 ISP : intervalle sans progression
 ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
^a Faible risque : ≤ 4,7 ; forte risque : > 4,7
^b The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) système de score

FIGURE 2 Détermination du score iModel [36].

avec INCA ; pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec AstraZeneca, GSK Tesaro, Clovis ; pour des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec AstraZeneca, GSK Tesaro.

P. Morice déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

C. Pomel déclare avec des liens pour des Essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec Roche, AstraZeneca ; pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) avec Roche, Clovis, AstraZeneca, Pharmamar ; pour des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec Roche, AstraZeneca ; pour des conférences (invitations en qualité d'auditeur : prise en charge des frais de déplacement et hébergement) avec Roche, AstraZeneca, Pharmamar.

F. Selle déclare des liens pour des essais cliniques (en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal) avec AstraZeneca, Roche, Pharmamar et GSK ; pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur

à l'étude) avec AstraZeneca, MSD, Roche, Agenus, Immunogen, Incyte, Novartis, OSE et GSK ; pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) et de conférences (invitation en qualité d'intervenant) avec Roche, MSD, AstraZeneca, Clovis et GSK.

B. You déclare avec des liens pour des essais cliniques (en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude) avec MSD, AstraZeneca, GSK Tesaro, Bayer, Roche-Genentech, ECS Progastrine, Novartis, LEK, Amgen, Clovis Oncology, Merck Serono, BMS, Seagen, Myriad, Covance, PPD, PRA, Iovance ; pour des interventions ponctuelles (activités de conseil) et des conférences (invitations en qualité d'intervenant) avec MSD, AstraZeneca, GSK Tesaro, Bayer, Roche-Genentech, ECS Progastrine, Novartis, LEK, Amgen, Clovis Oncology, Merck Serono, BMS, Seagen, Myriad ; pour des conférences (invitations en qualité d'auditeur : prise en charge des frais de déplacement et hébergement) avec Roche-Genentech, AstraZeneca, BMS, MSD Oncology, Bayer, Boehringer Ingelheim

Références

- [1] Institut National du cancer. Les cancers en France. L'essentiel des faits et chiffres. 2019.
- [2] Classe JM, Guyon F, Falandry C, Devouassoux-Shisheboran M, Selle F, Joly F. Cancer de l'ovaire : prise en charge pluridisciplinaire du cancer de l'ovaire en première ligne. Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2016. *Bull Cancer* 2017;104:S6-15.
- [3] Floquet A, Berton-Rigaud D, Ferron Gwenaël, Freyer G, Hardy-Bessard AC, You B. Traitement des rechutes tardives du cancer de l'ovaire. *Bull Cancer* 2017;104:S24-31.
- [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.
- [5] Colombo N, Sessa C, Bois AD, Ledermann J, McCluggage, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* 2019.
- [6] Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KT, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):613-21.
- [7] Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):642 e1-6.
- [8] Lluca A, Escrig J, group Mw. Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(1):163-9.
- [9] Devouassoux-Shisheboran M, Le Frere-Belda MA, Leary A. Biopathology of ovarian carcinomas early and advanced-stages: Article drafted from the French guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCA. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019;47(2):155-67.
- [10] Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD007565.
- [11] Timmermans M, van der Hel O, Sonke GS, de Vijver KK, van Der Aa MA, Kruitwagen RF. The prognostic value of residual disease after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer; A systematic review. *Gynecol Oncol* 2019;153(2):445-51.
- [12] Querleu D, Ray-Coquart I, Classe JM, Aucouturier JS, Bonnet F, Bonnier P, et al. Quality indicators in ovarian cancer surgery: report from the French Society of Gynecology Oncology (Société Française d'Oncologie Gynécologique, SFOG). *Ann Oncol* 2013 Nov;24(11):2732-9.
- [13] Cowan RA, O'Ceirbhail RE, Gardner GJ, Levine DA, Roche KL, Sonoda Y, et al. Is It Time to Centralize Ovarian Cancer Care in the United States? *Ann Surg Oncol* 2016;23(3):989-93.
- [14] Timmermans M, Schuurman MS, Ho VKY, Massuger LF, Nijman HW, van Gorp T, et al. Centralization of ovarian cancer in the Netherlands: Hospital of diagnosis no longer determines patients' probability of undergoing surgery. *Gynecol Oncol* 2018;148(1):56-61.
- [15] Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Campos B, Chavez LR, Anton-Culver H. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg* 2015;220(5):940-50.
- [16] Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135(2):223-30.
- [17] Phillips A, Sundar S, Singh K, Nevin J, Elattar A, Kehoe S, et al. Complete cytoreduction after five or more cycles of neo-adjuvant chemotherapy confers a survival benefit in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(6):760-5.
- [18] Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):629-36.
- [19] Da Costa Miranda VDSF, Henrique dos Anjos C, Ribeiro da Silva J, Sanchez FB, da Silva Bessa LR, de Freitas D, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gyn Oncol* 2014;132(2):287-91.
- [20] Lindemann K, Kok PS, Stockler M, Jaaback K, Brand A. Enhanced Recovery After Surgery for Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review of Interventions Tried. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(6):1274-82.
- [21] Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43 Suppl:S15-25.
- [22] Harter P, Sehoul J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380(9):822-32.
- [23] Eoh KJ, Yoon JW, Lee I, Lee JY, Kim S, Kim SW, et al. The efficacy of systematic lymph node dissection in advanced epithelial ovarian cancer during interval debulking surgery performed after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2017;116(3):329-36.
- [24] Bartels HC, Rogers AC, McSharry V, McVey R, Walsh T, O'Brien D, et al. A meta-analysis of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery compared to neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian malignancy. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):622-30.
- [25] Agarwal R, Rajanbabu A, th PVN, Goel G, Madhusudanan L, UG U. A prospective

- study evaluating the impact of implementing the ERAS protocol on patients undergoing surgery for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(3):605-12.
- [26] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(3):230-40.
- [27] Alyami M, Hubner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol* 2019;20(7):e368-77.
- [28] Lavoue V, Huchon C, Akladios C, Alfonsi P, Bakrin N, Ballester M, et al. [Management of epithelial ovarian cancer. Short text drafted from the French joint recommendations of FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY and endorsed by INCa]. *Bull Cancer* 2019;106(4):354-70.
- [29] Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-505.
- [30] Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019.
- [31] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Fujiwara K, Leary A, Perol D, et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. *Annals of Oncology* 2019;30 (suppl_5):v851-v934 101093/annonc/mdz394 2019.
- [32] Tjokrowidjaja A, Lee CK, Friedlander M, Gebiski V, Gladieff L, et al. Concordance between CA-125 and RECIST progression (PD) in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer treated with a PARP inhibitor (PARPi) as maintenance therapy after response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):6014.
- [33] Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):6000.
- [34] Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, 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(2):289-95.
- [35] Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1702-10.
- [36] Tian WJ, 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* 2012;19(2):597-604.
- [37] Zang RZ, Shi T, Liu J, Zhu J, Tu D, Yin S, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOCl/SGOG-OV2. *J Clin Oncol* 2020; 38(Suppl; abstr 6001).
- [38] 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* 2019;381(20):1929-39.
- [39] Wang Y, Ren F, Chen P, Liu S, Song Z, Ma X. Effects of CytoReductive surgery plus hyperthermic IntraPeritoneal chemotherapy (HIPEC) versus CytoReductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(3):301-9.
- [40] Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Grivas A, Kalantzi N, Efstathiou, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1570-5.