

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Standards-Options- Recommandations : traitement de première ligne du cancer de l'ovaire. Mises à jour 2008

F. JOLY ¹, P. MORICE ², C. LHOMME ²
(Caen, Villejuif)

Résumé

Les Standards-Options-Recommandations (SOR) pour la prise en charge initiale des patientes adultes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire ont été réactualisés en 2007-2008. Les chapitres mis à jour ont concerné le traitement chirurgical et le traitement médical de première ligne. Les thèmes traités dans le cadre de la réactualisation ont porté sur :

– la place de la chirurgie dans la prise en charge des stades précoces : avec l'importance de la stadification complète initiale incluant les curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques bilatéraux (standard), qui peut être faite par cœlioscopie par une équipe expérimentée (option), la possibilité d'une chirurgie conservatrice chez les patientes désirant une grossesse avec un stade IAG1 (option) ;

1 - CHU côte de Nacre - CLCC François Baclesse - Boulevard du Général Harris -
14016 Caen cedex

2 - CLCC - Institut Gustave Roussy - 39 rue Camille Desmoulins - 94805 Villejuif cedex

Correspondance : Pr Florence Joly - E-mail : f.joly@baclesse.fr

– **la place de la chirurgie dans la prise en charge des stades avancés** : avec la nécessité d'une chirurgie initiale complète (résidu nul) (standard) à envisager systématiquement, et si l'exérèse complète d'emblée est non possible, une chirurgie d'intervalle après 2 à 3 cures de chimiothérapie (option), la résecabilité initiale pouvant être estimée par cœlioscopie avec biopsies (option) ;

– **les traitements complémentaires post-chirurgicaux des stades précoces** : pour les stades IA-IB G1 sous réserve d'une stadification complète, pas de traitement complémentaire à envisager (standard), pour les stades IA-IB G2 non à cellules claires, en cas de stadification complète une surveillance ou une chimiothérapie par au moins 3 cures de sels de platine peuvent être proposées (option), en cas de stadification incomplète, une chimiothérapie par au moins 3 cures de sels de platine est indiquée (standard), pour les stades IA-IB G3, cellules claires, stades Ic-IIA, une chimiothérapie par au moins 3 cures de sels de platines est préconisée (standard), en cas de stadification incomplète une restadification chirurgicale est recommandée (standard), dans tous les cas, une recherche d'une tumeur digestive si histologie mucineuse (standard) ;

– **les traitements complémentaires post-chirurgicaux des stades avancés** : pour les stades IIB-IV sans résidus chirurgicaux, le traitement consiste en 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine pour les stades IIB-IIC et par carboplatine-paclitaxel pour les stades III-IV (standard), une chimiothérapie par intrapéritonéale est possible par une équipe expérimentée (option). En cas de résidus tumoraux, un traitement par 6 cures de carboplatine-paclitaxel en intraveineux est nécessaire. Le paclitaxel peut être substitué par le docetaxel en cas de risque de neuropathie (option) (standard) avec la possibilité de 3 cures complémentaires (option). En cas de rémission clinique complète, une surveillance doit être proposée (standard). Si absence de rémission complète, il n'y a pas de standard, une pause thérapeutique ou la poursuite de la chimiothérapie intraveineuse peut être proposée (option).

Mots clés : Standards-Options-Recommandations, cancer épithélial de l'ovaire, actualisation

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (en nature ou financier) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Les Standards-Options-Recommandations (SOR) pour la prise en charge initiale des patientes adultes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire ont été réactualisés en 2007 et publiés en 2008 [1-3]. Les chapitres mis à jour ont concerné le traitement chirurgical (version de 1999) et le traitement médical de première ligne (version de 2003).

Les thèmes traités dans le cadre de la réactualisation ont porté sur :

- ***la place de la chirurgie dans la prise en charge des stades précoces :***
 - i) stadification complète *versus* stadification incomplète,
 - ii) curage pelvien et para-aortique *versus* exploration pelvienne et para-aortique,
 - iii) la stadification par cœlioscopie est-elle acceptable ?
 - iv) place de chirurgie conservatrice.
- ***la place de la chirurgie dans la prise en charge des stades avancés :***
 - i) exérèse complète *versus* exérèse incomplète,
 - ii) curage ganglionnaire *versus* exploration simple,
 - iii) cytoréduction optimale d'emblée ou chirurgie d'intervalle,
 - iv) évaluation de la résécabilité par cœlioscopie *versus* laparotomie.
- ***les traitements complémentaires post-chirurgicaux :***
 - i) des stades IA-IB G1 non à cellules claires,
 - ii) des stades IA-IB G2 non à cellules claires,
 - iii) des stades IA-IB G3, cellules claires, stades IC-IIA,
 - iv) des stades III-IV avec et sans résidus chirurgicaux,
 - v) du traitement de consolidation des stades III-IV.

PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES STADES PRÉCOCES

i) Stadification complète *versus* stadification incomplète

Une stadification complète améliore significativement la survie globale et la survie sans récurrence par rapport à une stadification incomplète (niveau de preuve B2). La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante n'a pas d'impact sur la survie globale et sur la survie sans

récidive en cas de stadification complète (niveau de preuve B2). En cas de stadification incomplète, la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante améliore significativement la survie globale et la survie sans récidive par rapport à une absence de traitement complémentaire (niveau de preuve B2).

La réalisation d'une stadification complète (sous réserve des conditions d'opérabilité) est **le standard**. Il n'y a **pas d'option**. Cette stadification doit comporter au minimum : une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales multiples (dont les coupes diaphragmatiques), une omentectomie infracolique, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique bilatérale, une appendicectomie dans les formes mucineuses, et des résections des orifices de trocars en cas de suspicion de contamination pariétale. 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.

ii) Curage ganglionnaire *versus* exploration simple

La réalisation d'une lymphadénectomie aortique et pelvienne bilatérale n'a pas d'impact statistiquement significatif sur la survie globale et la survie sans récidive (niveau de preuve B2).

Les standards incluent :

- 1) une stadification complète incluant une lymphadénectomie aortique et pelvienne bilatérale ;
- 2) si le curage ganglionnaire n'a pas été réalisé au cours de la chirurgie initiale, il est recommandé d'en réaliser un sauf pour les formes mucineuses de stade 1. Il n'y a **pas d'option**.

iii) La stadification par cœlioscopie est-elle acceptable ?

Il n'y a pas de différence significative entre la laparotomie et la cœlioscopie concernant la stadification ganglionnaire (niveau de preuve B2).

Il n'y a **pas d'attitude standard**. La stadification par cœlioscopie effectuée par une équipe expérimentée est une option, sous réserve de réaliser une stadification complète.

iv) Place de chirurgie conservatrice

En cas de chirurgie conservatrice, la survie des patientes avec un stade IA G1 est plus longue que celle des patientes avec un stade IAG2 (niveau de preuve B2).

En raison de séries limitées, il n'y a **pas de standard mais des options**. Une chirurgie conservatrice peut être proposée à une femme désirant une grossesse avec un cancer de stade IA G1 non à cellules claires et parfaitement compliant à une surveillance régulière. La chirurgie comprend une annexectomie unilatérale avec inspection de l'ovaire controlatéral, une conservation de l'utérus après vérification de la cavité par hystérocopie et curetage, et une stadification complète (cf. supra). La surveillance est basée sur l'examen clinique et une échographie abdomino-pelvienne régulière. Une annexectomie controlatérale doit être proposée après l'obtention des enfants désirés.

PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES STADES AVANCÉS

i) Exérèse complète *versus* exérèse incomplète

Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale initiale est complète (résidu nul) (niveau de preuve B2), qui est le **standard**.

L'exérèse complète (résidu nul) et la stadification complète sont indispensables lorsqu'elles ne présentent pas de difficultés opératoires. Les chirurgies incomplètes (laissant en place un résidu supérieur à 1 cm) ne sont pas recommandées sauf à titre symptomatique. Il n'y a **pas d'option**.

ii) Curage ganglionnaire *versus* exploration simple

La lymphadénectomie systématique aortique et pelvienne améliore significativement la survie sans récurrence, sans impact sur la survie globale (niveau de preuve B1).

Compte tenu de l'importance de la durée de survie sans récurrence dans cette pathologie, le curage est recommandé comme un **standard** si la chirurgie permet une réduction tumorale complète et que les conditions générales le permettent. Il n'y a **pas d'option**.

iii) Cytoréduction optimale d'emblée ou chirurgie d'intervalle

Il n'y a pas de différence en termes de survie globale et sans récurrence entre la réalisation d'une cytoréduction d'emblée ou la réalisation d'une chimiothérapie première de 2 ou 3 cures suivie d'une chirurgie d'intervalle (niveau de preuve B2).

Cependant, l'effort chirurgical initial maximal reste le **standard** chaque fois que la résection complète est possible.

Si une chirurgie initiale ne permet pas une résection complète d'emblée sans risque chirurgical ou séquelles excessives, une chimiothérapie néo-adjuvante par 2 à 3 cures peut être une **option** dans le but de réaliser une chirurgie d'intervalle avec cytoréduction complète qui sera ensuite complétée par 3 à 4 cures complémentaires. La cytoréduction après 6 cures ne peut être envisagée que si la cytoréduction complète après 2 ou 3 cures n'est pas possible.

iv) Évaluation de la résécabilité par cœlioscopie *versus* laparotomie

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur la place de l'évaluation de la résécabilité par cœlioscopie dans les stades avancés.

Le **standard** recommande d'éviter une laparotomie exclusivement exploratrice sauf en cas de situation d'urgence, de symptômes ou d'exploration cœlioscopique impossible. En **option**, la cœlioscopie exploratrice avec biopsies est acceptable pour évaluer la résécabilité en tenant compte d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

LES TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES POST-CHIRURGICAUX DANS LES STADES LOCALISÉS

i) Stades IA-IB G1 non à cellules claires

Sous réserve d'une stadification complète comme définie ci-dessus et de la détermination du grade, les patientes ne doivent pas bénéficier d'un traitement complémentaire (**standard**). Une recherche de tumeur

digestive doit être réalisée en cas de tumeurs ovariennes mucineuses bilatérales. Il n'y a **pas d'option**.

ii) Stades IA-IB G2

En cas de stadification complète, il n'y a **pas de standard**. Il est proposé en **option** soit une surveillance, soit une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comprenant au moins 3 cures. En cas de stadification incomplète, le **standard** recommande de proposer systématiquement une restadification chirurgicale

iii) Stades IA-IB G3, cellules claires, stades IC et IIA

En cas de stadification complète, une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comprenant au moins 3 cures est le **standard**. En cas de stadification incomplète, le **standard** recommande de proposer systématiquement une restadification chirurgicale, suivie par une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine, comprenant au moins 3 cures s'il n'y a pas de modification du stade après la reprise chirurgicale. En **option**, la chimiothérapie peut être complétée par 3 cures complémentaires (pour un total de 6 cures). La recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs ovariennes mucineuses bilatérales. La radiothérapie externe abdomino-pelvienne a été supprimée des options ; par contre il est encouragé d'inclure des patientes dans des essais d'évaluation thérapeutique quels que soient le stade et le grade.

LES TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES POST-CHIRURGICAUX DANS LES STADES AVANCÉS

i) Stades IIB-IV sans résidus chirurgicaux

Six cures de chimiothérapie intraveineuse sont le **standard** : à base de sels de platine pour les stades IIB-IIC et par paclitaxel-carboplatine pour les stades III et IV.

En **option**, les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique. Pour les stades III-IV, une chimiothérapie

intrapéritonéale à base de sels de platine peut être proposée par une équipe ayant l'expérience de cette modalité thérapeutique. De même, si l'état physiologique ne permet pas une chimiothérapie intraveineuse par paclitaxel-carboplatine, il peut être proposé une monochimiothérapie intraveineuse par carboplatine.

ii) Stades IIB-IV avec résidus chirurgicaux

Le **standard** est six cures de chimiothérapie intraveineuse par paclitaxel-carboplatine. La radiothérapie et la chimiothérapie intrapéritonéale ne doivent pas être proposées. La recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs ovariennes mucineuses bilatérales.

Les **options** sont les suivantes : la chimiothérapie intraveineuse peut être prolongée par 3 cures complémentaires, en cas de risque de neuropathie le paclitaxel peut être substitué par du docetaxel, une monochimiothérapie intraveineuse par carboplatine peut être proposée si l'état physiologique ne permet pas une chimiothérapie par paclitaxel-carboplatine, les patientes peuvent être incluses dans un essai d'évaluation thérapeutique.

iii) Traitement de consolidation des stades IIB-IV

En cas de rémission complète clinique biologique et radiologique, une surveillance doit être proposée (**standard**). La chimiothérapie intrapéritonéale (standard ou hyperthermique) de consolidation n'est pas recommandée en dehors d'évaluation thérapeutique. La poursuite de la chimiothérapie intraveineuse est une option, de même que l'inclusion des patientes dans un essai d'évaluation thérapeutique.

En cas d'absence de rémission complète, il n'y a **pas d'attitude standard**.

Les options incluent soit la poursuite de la chimiothérapie intraveineuse, soit une pause thérapeutique. La chimiothérapie intrapéritonéale (standard ou hyperthermique) de consolidation n'est pas recommandée en dehors d'évaluation thérapeutique. Les patientes peuvent être incluses dans un essai dévaluation thérapeutique.

CONCLUSIONS

Les SOR actualisés mettent en avant la nécessité d'un **effort chirurgical initial** avec une stadification complète pour les petits stades, et l'objectif d'une résection complète (avec un résidu nul) pour les stades avancés. La **chimiothérapie intraveineuse** par sels de platine (paclitaxel-carboplatine dans la plupart des cas) **est le standard** et son administration intrapéritonéale ne peut être proposée que pour les stades avancés avec une résection complète par des équipes expérimentées à cette technique. Toutes les autres modalités de traitements complémentaires ne doivent être réalisées que dans le cadre d'évaluation thérapeutique.

Bibliographie

- [1] Morice P, Planchamp F, Daraï E, Leblanc E, Lefranc JP, Querleu D *et al.* Guidelines for clinical practice: management of patients with malignant epithelial tumors of the ovary. Surgical treatment. Bull Cancer 2007; 94:995-1001.
- [2] Lhomme C, Planchamp F, Joly F, Leblanc E, Albin N, Alliot C *et al.* Guidelines for clinical practice: management of patients with malignant epithelial tumors of the ovary. First-line medical treatment. Bull Cancer 2007; 94:1093-106.
- [3] Lhomme C, Morice P, Planchamp F, Joly F, Leblanc E, Lefranc JP, Querleu D. Clinical practice guidelines 2008 for the surgical treatment, medical first-line and consolidation treatments of patients with epithelial ovarian cancer – Update according to the methodology of Standards, Options: Recommendations (SOR). Bull Cancer 2008;95:881-886.