



Cancer de l'ovaire : actualités en chirurgie



Dr Camille SALLEE
CHU Limoges
22 Novembre 2022

Traitement du
cancer de
l'ovaire

Chirurgie

Traitement
systémique

Dogme de la chirurgie

La chirurgie doit être complète

Niveau 1 Grade A

- **Méta-analyse [1]**
 - 81 cohortes, 6 885 stades FIGO III-IV
 - Chaque augmentation de 10% de taux de chirurgie complète >5,5% la survie
- **Impact de l'évolution des pratiques [2]**
 - Mono-centrique, 2 cohortes consécutives de 170/210 patientes FIGO IIIc-IV
 - L'augmentation du taux de chirurgie complète améliore significativement la survie
 - Survie globale à 5 ans: 47% Vs. 35%
- **Impact de la chirurgie complète larges cohortes [3]**
 - 3 cohortes d'essais randomisés, 3 126 patientes
 - 1/3 R0, 1/3 R<1cm, 1/3 R>1cm
 - Survie globale médiane 99 mois dans le groupe R0 Vs. 36,2 si R<1cm, 29,6 si R>1cm
- **Méta-analyse Cochrane [4]**
 - Comparé à la chirurgie complète, le risque de décès est X3 en cas de R>1cm, ou X2 en cas de R<1cm

1. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259.
2. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 26-31.
3. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234-1244.
4. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007565.

NOVEMBRE 2019

/Synthèse

CONDUITES À TENIR INITIALES DEVANT DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER ÉPITHÉLIAL DE L'OVAIRE

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS



FRANCOGYN



T	N	M	Stades FIGO	Définition
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)
T1a	N0	M0	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade IC *	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : <ul style="list-style-type: none"> • soit rupture capsulaire • soit tumeur à la surface des ovaires • soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
T2a	N0	M0	Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	et/ou N1	M0	Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
T3a	N0	M0	Stade IIIA **	Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	Tous N	M1	Stade IV ***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

Principes de la chirurgie

- Cytologie péritonéale (Grade C)
- Biopsies péritonéales étagées (Grade C)
- Hystérectomie + annexectomie bilatérale
- Omentectomie infra-colique au minimum (Grade C)
- Appendicectomie ou exploration au minimum (Grade C)
- Lymphadénectomies pelviennes et lombos-aortiques (Grade B)

Voie coelioscopique préférentiellement

Intérêt des curages

- CP et CLA dans les stades présumés précoces : 8,5 à 13% des patientes ont finalement une atteinte ganglionnaire (stade IIIA1)
- Amélioration de la survie à 5 ans (92,6% vs 87%, $p < 0,001$)
- Peuvent être évités si pas de modification de la PEC (patiente âgée)
- Cas particuliers du cancer mucineux de stade I : pas d'intérêt

Une place pour le GS ?

SELLY (2019)

- Essai de phase 2
- Stade I
- Injection de vert d'indocyanine dans le ligament lombo-ovarien \pm utéro-ovarien puis CP et CLA
- 31 patientes
- Taux de détection : 67,7%, mais 88,9% si stadification immédiate
- Se : 100% ; FN : 0% ; VPN : 100%

SENTOV (2020)

- Essai de phase 2
- Stade I et II
- Injection de vert d'indocyanine + Tc99m dans le lgt lombo-ovarien \pm utéro-ovarien puis CP et CLA
- 20 patientes
- Taux de détection entre 93 et 100%

CAT en cas de souhait de préservation de la fertilité

- Seulement pour les stades IA
- Types histologiques : séreux, mucineux ou endométrioïde de bas grade
- Nécessité d'une stadification péritonéale et ganglionnaire complète + curetage utérin (mucineux et endométrioïde)
- Risque de récurrence : 6 à 13% sur ovaire controlatéral
- Si stade IC1 ou IC2 de bas grade ou IA de haut grade : annexectomie bilatérale avec conservation utérine et don d'ovocyte
- Dans tous les cas, discussion en RCP de la balance bénéfices/risques
- Stade IC2/IC3 avec conservation ovaire controlatéral et utérus : survie globale inchangée mais 20% de récurrence dans les 20 mois

T	N	M	Stades FIGO	Définition
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)
T1a	N0	M0	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade IC *	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : <ul style="list-style-type: none"> • soit rupture capsulaire • soit tumeur à la surface des ovaires • soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
T2a	N0	M0	Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	et/ou N1	M0	Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
T3a	N0	M0	Stade IIIA **	Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	Tous N	M1	Stade IV ***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

Principes de la chirurgie

- Cytologie péritonéale
- Hystérectomie + annexectomie bilatérale
- Omentectomie infra-gastrique
- Appendicectomie
- Résection de toute maladie macroscopique
- Place des lymphadénectomies : à réaliser en cas de suspicion clinique ou radiologique d'ADP métastatique pelvienne et/ou lombo-aortique (Grade B)

Laparotomie

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms

P. Harter, J. Sehouli, D. Lorusso, A. Reuss, I. Vergote, C. Marth, J.-W. Kim, F. Raspagliesi, B. Lampe, G. Aletti, W. Meier, D. Cibula, A. Mustea, S. Mahner, I.B. Runnebaum, B. Schmalfeldt, A. Burges, R. Kimmig, G. Scambia, S. Greggi, F. Hilpert, A. Hasenburg, P. Hillemanns, G. Giorda, I. von Leffern, C. Schade-Brittinger, U. Wagner, and A. du Bois

LION 2019

- Stade IIB à IV avec métastases à distance accessibles et résécables
- Chirurgie première
- Pas d'atteinte ganglionnaire radiologique ou clinique (peropératoire)
- CP et CLA vs pas de CP ni CLA
- Pas de différence en termes de survie sans récurrence et survie globale

Depuis l'essai LION

- Méta-analyse de 2021 : bénéfice non significatif en termes de survie globale des curages, même résultats si CTNA
 - HR = 0,93 ; IC95% : 0,86-1,00
 - HR = 0,97 ; IC95% : 0,73-1,29
- Etude rétrospective de 2020 : pas de bénéfice
- Quid des curages lors d'une chirurgie d'intervalles ?

AlMahdy et al, EJOGRB, 2021

Fang et al, BMC, 2020

Azais et al, BC, 2020

Quand opérer les patientes ?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

2010

Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer

Ignace Vergote, M.D., Ph.D., Claes G. Tropé, M.D., Ph.D.,
Frédéric Amant, M.D., Ph.D., Gunnar B. Kristensen, M.D., Ph.D.,

2015

Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial

Sean Kehoe, Jane Hoak, Matthew Nankivell, Gordon C Jayson, Henry Kitchener, Tita Lopes, David Luesley, Timothy Perren, Selina Bannoo, Monica Mascarenhas, Stephen Dobbs, Sharadah Essapen, Jeremy Twigg, Jonathan Herod, Glenn McCluggage, Mahesh Parmar, Ann-Marie Swart

2020

Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850)

Anna Fagotti ,^{1,2} Maria Gabriella Ferrandina,^{1,2} Giuseppe Vizzielli,¹ Tina Pasciuto,³ Francesco Fanfani,^{1,2} Valerio Gallotta,¹ Pasquale Alessandro Margariti,¹ Vito Chiantera,^{4,5} Barbara Costantini,¹ S. Gueli Alletti,¹ Francesco Cosentino,⁶ Giovanni Scambia^{1,2}

Etude TRUST (en cours)

TRUST : Chirurgie radicale initiale comparée à une chirurgie d'intervalle chez des patientes atteintes d'un cancer ovarien de stade avancé.

Statut

Recrutement terminé. Suivi en cours.

Promoteur

AGO Research GmbH

But

Objectifs primaires :

Comparer la survie globale après une chirurgie initiale avec celle après une chirurgie d'intervalle.

Objectifs secondaires :

- Survie sans progression
- Taux de complications chirurgicales
- Qualité de vie (via les questionnaires QLQ-C30 V3, EORTC QLQ-OV28 et EQ-5D-3L)
- Complications post-opératoires selon Clavien-Dindo

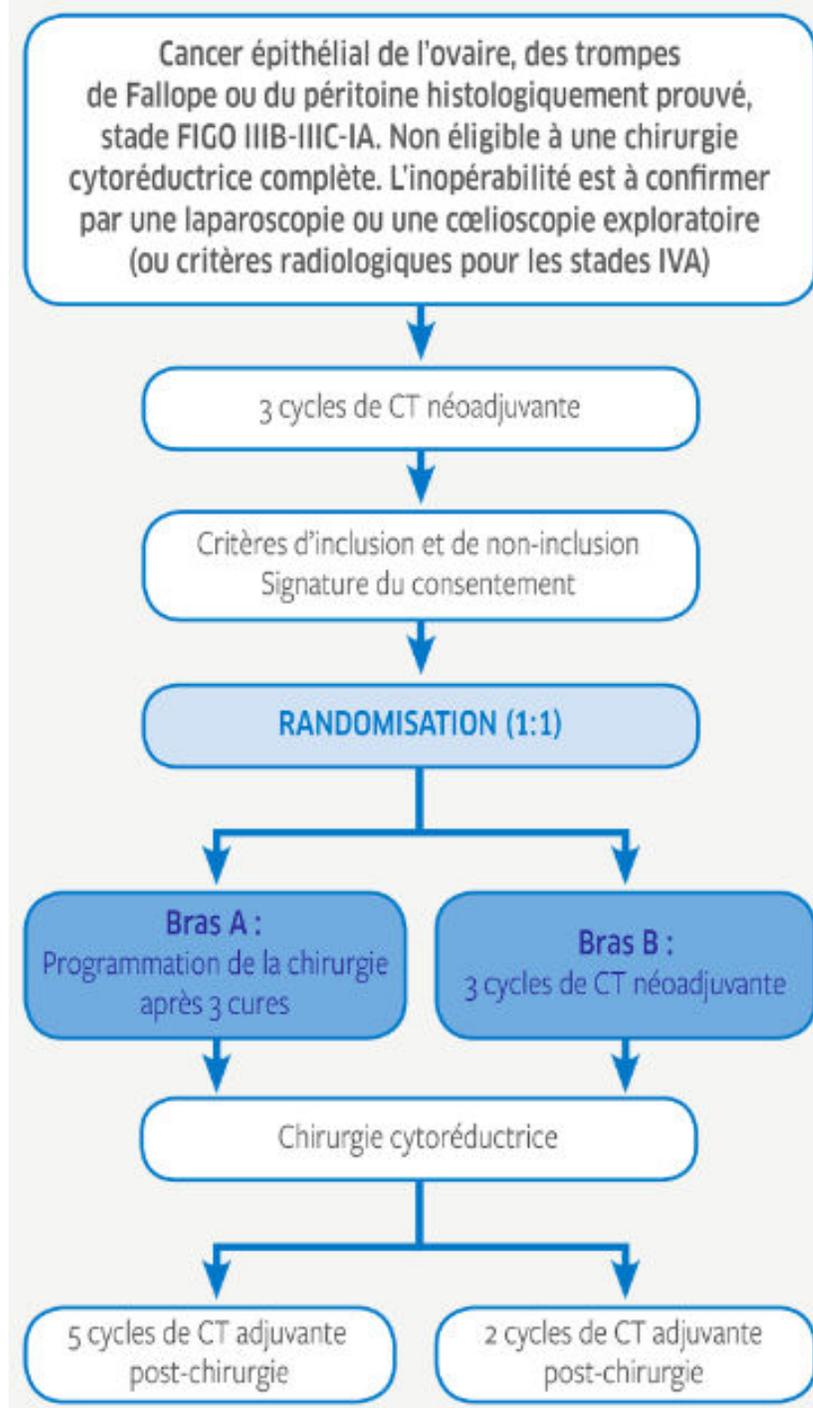
Phase

Phase III

Type de patiente

Patiente nouvellement diagnostiquée d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif, suspecté ou histologiquement prouvé, de stade FIGO IIIB-IV (IV **seulement si métastase potentiellement résécable** au niveau de la plèvre, du foie, de la rate et/ou de la paroi abdominale).

Etude CHRONO (en cours)



Place de la CHIP

Recommandations

Dans les cancers de l'ovaire, tubaire et péritonéal primitif de stade III de la FIGO, initialement non résécables, une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) peut être proposée lors d'une chirurgie d'intervalle avec un résidu tumoral < 1 cm, réalisée après 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse (IV) (grade B). Le protocole utilisé doit être le cisplatine 100 mg/m^2 distribué à raison de 50 mg/m^2 en début de procédure, 25 mg/m^2 à 30 mn et 25 mg/m^2 à 60 mn, pour une durée totale de 90 mn à $40\text{--}41^\circ\text{C}$, associé à une hyperhydratation et une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV, bolus de 9 g/m^2 en début de CHIP, puis 12 g/m^2 sur 6 h (grade B). Lors de la publication de ces recommandations, le thiosulfate de sodium n'est disponible que sur ATU nominative. Il n'existe pas de donnée permettant de formuler de recommandation sur l'utilisation du bevacizumab après CHIP.

Dernières études

- 2 essais contradictoires :
 - OVHIPEC, *Van Driel et al, NEJM, 2018* : stade III seulement, chirurgie d'intervalle -> bénéfice de la CHIP en termes de survie globale et sans récurrence
 - *Lim et al, JAMA, 2022* : stades III et IV, chirurgie initiale et d'intervalle -> pas de bénéfice

Etudes en cours

ORIGINAL RESEARCH

Rationale and study design of the CHIPPI-1808 trial: a phase III randomized clinical trial evaluating hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for stage III ovarian cancer patients treated with primary or interval cytoreductive surgery ☆

H. El Hajj^{1*}, M. Vanseymortier², D. Hudry¹, E. Bogart², C. Abdeddaim³, E. Leblanc¹, M. C. Le Deley⁴ & F. Narducci¹

Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial

Simone N. Koole^{1,2}, Ruby M. van Stein^{1,2}, Karolina Sikorska³, Desmond P. Barton⁴, Lewis Perrin⁵, Donal Brennan⁶, Oliver Zivanovic⁷, Berit J. Mosgaard⁸, Anna Fagotti⁹, Pierre-Emmanuel Colombo¹⁰, Gabe S. Sonke^{2,11}, Willemien J. van Driel^{1,11,12,13} OVHIPEC-2 Steering Committee and the Dutch OVHIPEC group

Prise en charge des récidives

Saint Paul de Vence 2021

Place de la chirurgie à la rechute tardive

- **Intérêt potentiel à la première rechute** : 3 essais randomisés Ph III de chirurgie première
 - Essai DESKTOP III : avantage en PFS et en OS pour le bras chirurgie chez les patientes sélectionnées selon score AGO et en CCO, en centres experts
 - Essai Chinois : SOC1 : avantage en PFS et en OS pour le bras chirurgie chez les patientes sélectionnées sur le score i-Model et en CCO, en centres experts
 - Essai randomisé GOG 213 : pas de différence de survie entre les patientes opérées CCO et bras pas de chirurgie. Patientes non sélectionnées, analyse intermédiaire
 - Chirurgie délétère chez les patientes R2
- **Critères stricts de sélection pour chirurgie** :
 - Chirurgie première (pas de chimiothérapie antérieure)
 - Critères AGO : rechute tardive, ascite < 500 ml, chirurgie CCO au primo-traitement, PS 0-1
 - Prévission d'une chirurgie macroscopiquement complète (CC0)
- **Recommandations** :
 - Indication à discuter au cas par cas en RCP spécialisée en onco-gynécologie
 - Après bilan d'extension (scanner TAP ou Pet scanner)
 - Objectif: résection complète
 - Privilégier les équipes entraînées à la prise en charge des cancers de l'ovaire

Niveau 1 grade A

Rechute précoce : place de la chirurgie ?

- Pas d'étude publiée sur la place de la chirurgie de la récurrence
- Etudes rétrospective : pas d'intérêt à la chirurgie de réduction tumorale
- Chirurgie palliative au cas par cas
- Pas d'indication de CHIP, ni PIPAC hors étude

Merci de votre attention