



5ème Cours d'oncologie Médicale (COM5)

CANCER EPITHELIAL DE L'OVAIRE

D.ZERROUK

T.FILALI

Service d'oncologie médicale

CHUC

Introduction

Problème
de santé publique

Incidence peu élevée,
cancer gynécologique le plus mortel

Dans le monde,
240 000 nv cas
et 184 799 décès

En Algérie,
5^{ème} rang des cancers ♀
incidence de 8,4/10⁵ ♀

Dépistage

Pas de moyens efficaces de dépistage

Prise en charge

Pour être de qualité → multidisciplinaire

Chirurgien

Radiologue

RCP

Oncologue

Anatomo-
pathologiste

↗ Discussion diagnostique et thérapeutique →
standardiser les prises en charge et améliorer le suivi du patient

↗ Vecteur d'échanges pédagogiques entre les professionnels

↗ Analyse du bénéfice/risque et de *QOL* pour le patient

Introduction

Problème de santé publique

Incidence peu élevée, cancer gynécologique le plus mortel

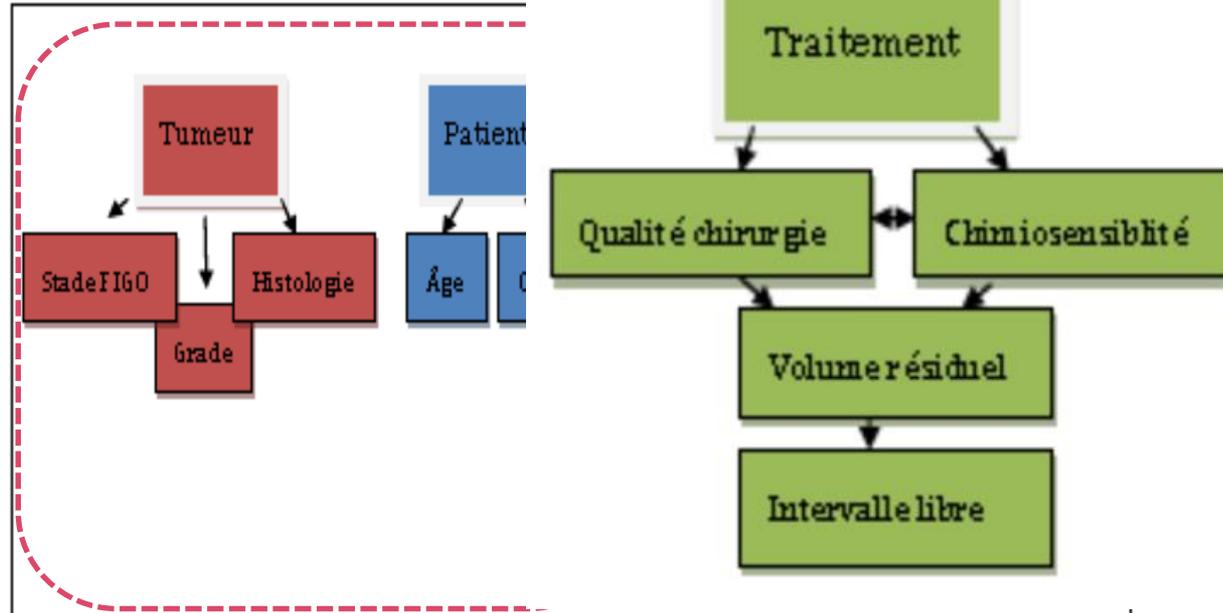
Dépistage

Pas de moyens efficaces de dépistage

Prise en charge

Pour être de qualité — multidisciplinaire

Pronostic

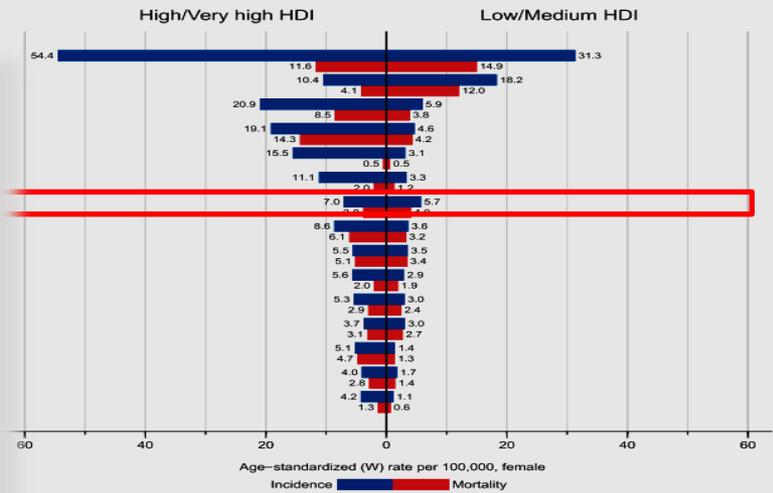
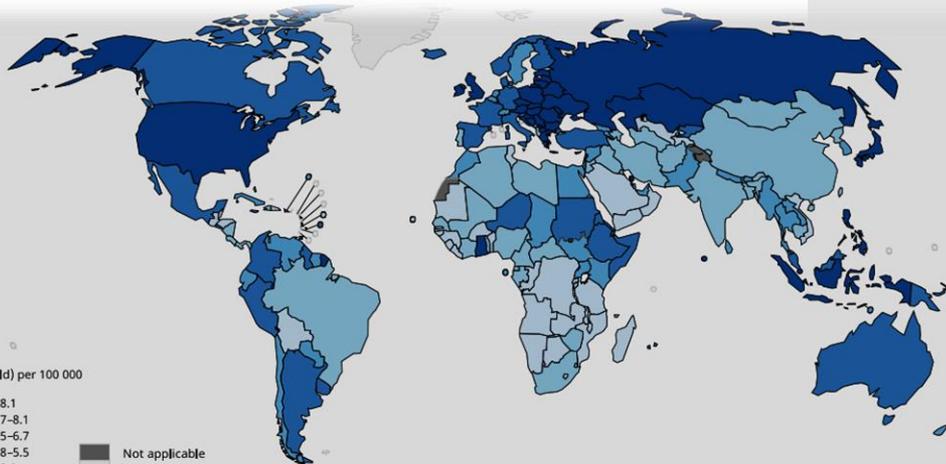


Epidémiologie descriptive



2018 { $\approx 240\ 000$ nv cas
 $\approx 185\ 000$ décès (1.9% tous les décès / cancer)

(GLOBOCAN 2018)



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2018
 Graph production: IARC
 (http://gco.iarc.fr/today)
 World Health Organization
 International Agency for Research on Cancer 2011

Cancer Statistics, 2020

Rebecca L. Siegel, MPH¹; Kimberly D. Miller, MPH¹; Ahmedin Jemal, DVM, PhD¹

¹Surveillance and Health Services Research, American Cancer Society, Atlanta, Georgia.

Corresponding Author: Rebecca L. Siegel, MPH, Surveillance Research, American Cancer Society, 250 Williams St, NW, Atlanta, GA 30333-1002; (rsiegel@acs.org)

DISCLOSURE: All authors are employed by the American Cancer Society, which receives grants from private and corporate foundations, including foundations associated with companies in the health sector for research outside of the submitted work. The authors are not funded by or for any of these grants and their salary is solely funded through American Cancer Society funds.

We gratefully acknowledge all cancer registries and their staff for their hard work and diligence in collecting cancer information, without which this research could not have been done.

doi: 10.3322/caac.21590. Available online at caacancerjournal.com

Abstract: Each year, the American Cancer Society estimates the numbers of new cancer cases and deaths that will occur in the United States and compiles the most recent data on population-based cancer occurrence. Incidence data (through 2016) were collected by the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; the National Program of Cancer Registries; and the North American Association of Central Cancer Registries. Mortality data (through 2017) were collected by the National Center for Health Statistics. In 2020, 1,806,590 new cancer cases and 606,520 cancer deaths are projected to occur in the United States. The cancer death rate rose until 1991, then fell continuously through 2017, resulting in an overall decline of 29% that translates into an estimated 2.9 million fewer cancer deaths than would have occurred if peak rates had persisted. This progress is driven by long-term declines in death rates for the 4 leading cancers (lung, colorectal, breast, prostate); however, over the past decade (2008-2017), reductions slowed for female breast and colorectal cancers, and halted for prostate cancer. In contrast, declines accelerated for lung cancer, from 3% annually during 2008 through 2013 to 5% during 2013 through 2017 in men and from 2% to almost 4% in women, spurring the largest ever single-year drop in overall cancer mortality of 2.2% from 2016 to 2017. Yet lung cancer still caused more deaths in 2017 than breast, prostate, colorectal, and brain cancers combined. Recent mortality declines were also dramatic for melanoma of the skin in the wake of US Food and Drug Administration approval of new therapies for metastatic disease, escalating to 7% annually during 2013 through 2017 from 1% during 2006 through 2010 in men and women aged 50 to 64 years and from 2% to 3% in those aged 20 to 49 years; annual declines of 5% to 6% in individuals aged 65 years and older are particularly striking because rates in this age group were increasing prior to 2013. It is also notable that long-term rapid increases in liver cancer mortality have attenuated in women and stabilized in men. In summary, slowing momentum for some cancers amenable to early detection is juxtaposed with notable gains for other common cancers. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. © 2020 American Cancer Society.

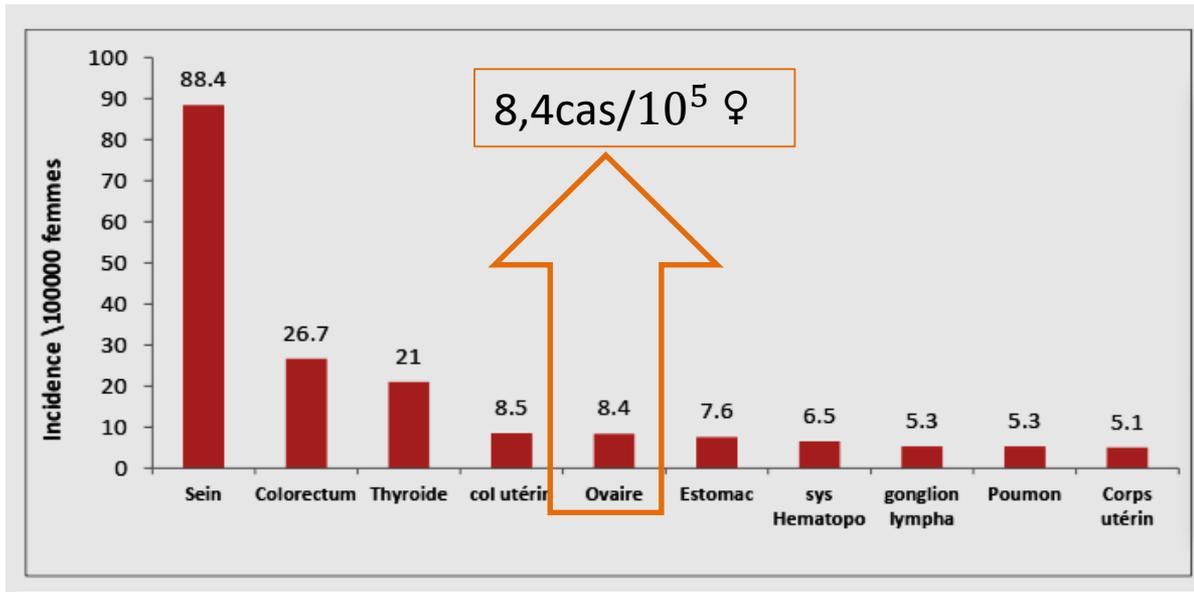
Keywords: cancer cases, cancer statistics, death rates, incidence, mortality

Incidence : 21,75 cas/10⁵ ♀

Mortalité: 13 940 décès

(SEER 2020)

Epidémiologie descriptive



Institut National de Santé Publique

REGISTRE DES TUMEURS D'ALGER

Année 2017

Edition 2019

Epidémiologie analytique (FDR)

1

Risque ↑ après 50 ans

Âge

Moyenne : 50 et 70 ans

Prédisposition héréditaire

- Mutations germinales [*Breast Cancer 1 (BRCA1)* / *Breast Cancer 2 (BRCA2)*] : 90%

2

BRCA1 → risque de CEO 39 à 46%

BRCA2 → risque de CEO 12 à 20%

- SD Lynch [mutation constitutionnelle sur un des gènes du système *Mismatch Repair*-MMR-, système de réparation de mésappariements de l'ADN: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 ou EPCAM)

3

L'augmentation du nombre d'ovulations

4

Les maladies gynécologiques

Endométriose / SD des ovaires poly kystiques / Maladies pelviennes inflammatoires

5

Le mode de vie

L'alimentation (viande, beurre)

L'obésité

Le talc

La cigarette

6

Le traitement hormonal substitutif (THS)

Prévention & dépistage

Prévention

↓ Nombre d'ovulations

CO
Allaitement
Multiparité

Prophylaxie pharmacologique: anti-inflammatoires?

Salpingo-ovariectomie bilatérale **SI** mutations génétiques

↓ l'incidence
si mutations BRCA
≈80%

Dépistage

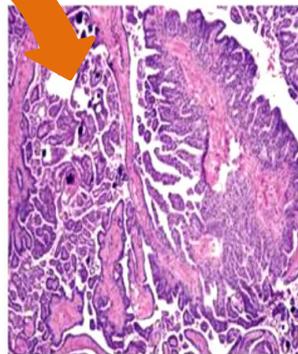
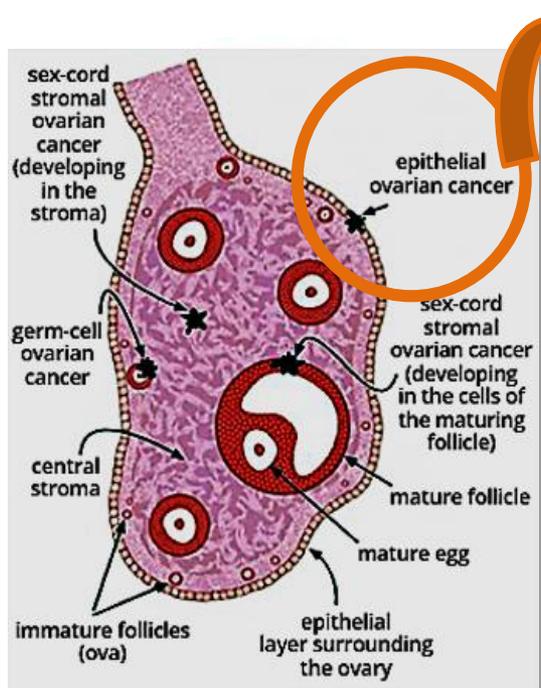
~~CA 125 & Echographie~~

faux négatifs
&
faux positifs

Dépistage des populations à haut risque → (mutations BRCA)

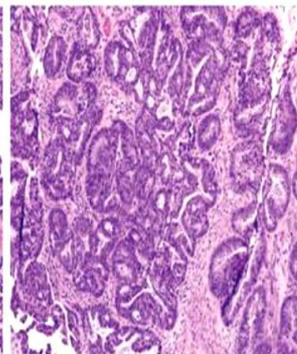
Cartographie de la méthylation de l'ADN

Classification histologique du cancer de l'ovaire



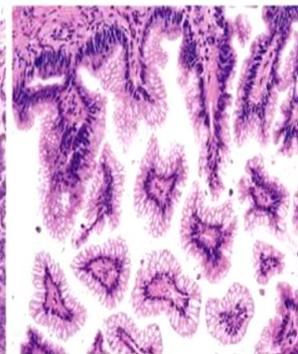
Séreux

60-70%



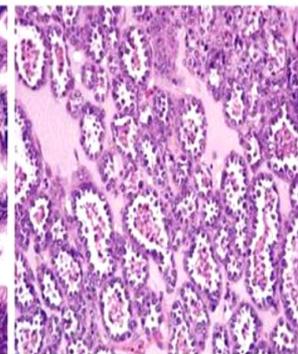
Endométrioides

10-20%



Mucineux

5-20%

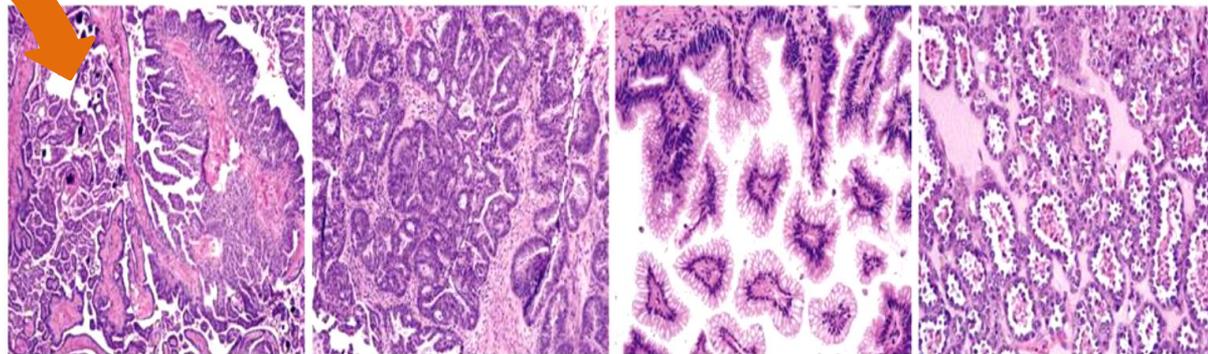
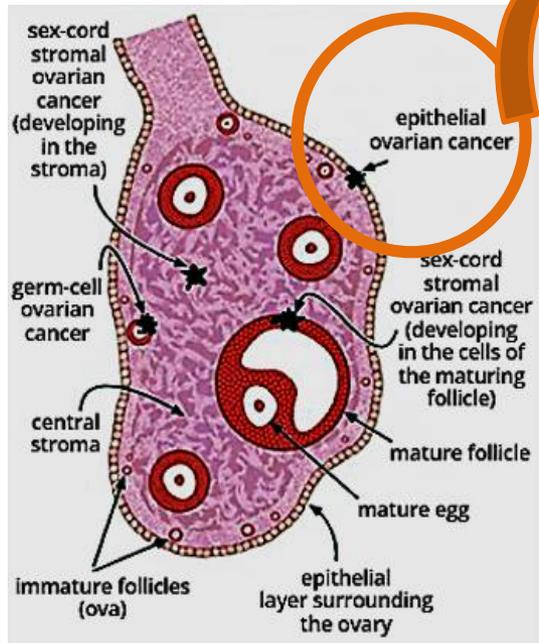


Cellules claires

3-10%

Etude anatomo-pathologique

Classification histologique du cancer de l'ovaire



Séreux

Endométrioïdes

Mucineux

Cellules claires

60-70%

10-20%

5-20%

3-10%

÷ cellulaire importante
Potentiel M+ ↗

Grade intermédiaire
Peu de \varnothing différenciées
Agressivité modérée

grade 2

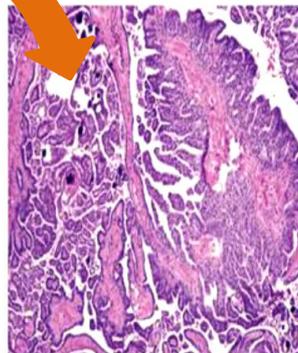
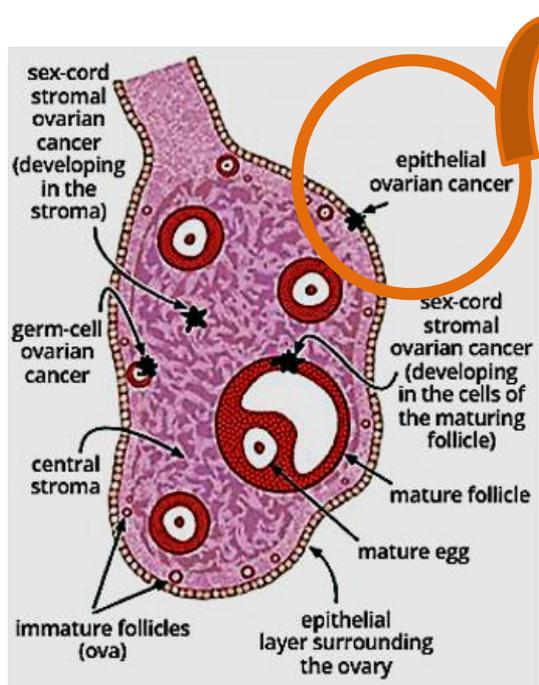
grade 3

\varnothing bien différenciées
Se multiplie lentement

grade 1

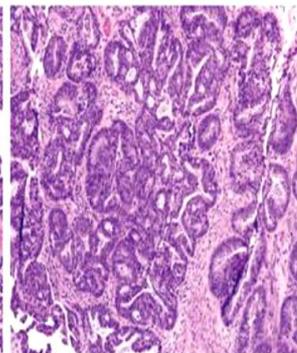
Etude anatomo-pathologique

Classification histologique du cancer de l'ovaire



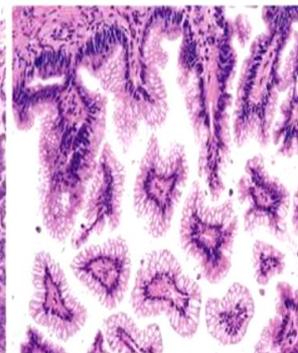
Séreux

60-70%



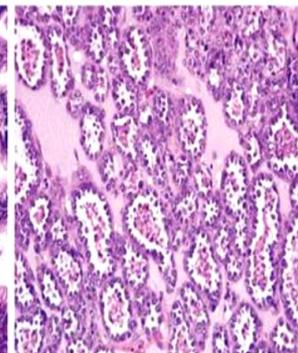
Endométrioides

10-20%



Mucineux

5-20%



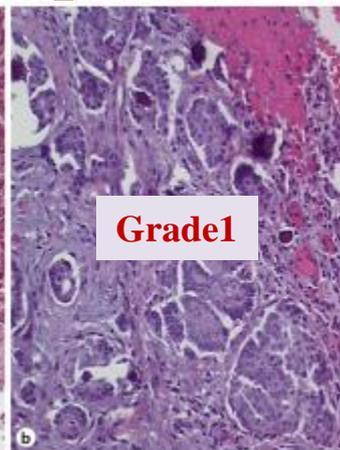
Cellules claires

3-10%



Grade 2-3

Haut grade



Grade 1

Bas grade

Etude anatomo-pathologique

classification dualiste des tumeurs ovariennes

Tumeurs de type I

25% des cancers ovariens
10% des décès
Diagnostic précoce
Evolution lente

Séreux de bas grade
Endométrioides de bas grade
A cellules claires
Mucineux

Types histologiques

Mutations impliquées

KRAS, BRAF, PTEN, HER2,
b-caténine, ARID1A

Précurseurs

endométriiose, tm borderline

Stabilité génétique

Tumeurs de type II

75% des cancers ovariens
90% des décès
Diagnostic tardif
Evolution rapide

Séreux de haut grade
Endométrioides de haut grade
Carcinomes indifférenciés
Carcinosarcomes

P53, BRCA (40-50% des cas)

de novo (trompe)

Instabilité génétique

Diagnostic et bilan initial

Présentation clinique

À un stade précoce

- Découverte fortuite

cas le plus fréquent

À un stade avancé

- Inconfort abdominal
- Douleurs pelviennes ou abdominales
- Augmentation du volume abdominal
- Symptômes de compression abdomino-pelv
- Symptômes de compression veineuse
 - Dyspnée (épanchement pleural)
 - Altération de l'état général

Imagerie

Echographie

IRM pelvienne

Marqueurs tumoraux

CA125

Bilan d'extension

TDM thoraco-abdominale

Classification FIGO 2018 / TNM (7^e édition)

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)

Avant traitement!

Check list avant la prise en charge thérapeutique

↗ Consultation d'onco-gériatrie

↗ Bilan nutritionnel

↗ Consultation d'onco-génétique

↗ RCP pré-TRT

Traitement



Traitement chirurgical

Facteur
PRC++

Principes

Résection complète quelque soit le moment de la chirurgie première ou d'intervalle

Réalisée dans un centre expert: 2 chirurgiens 20 cas/ an

Compétences:
résections digestives + chirurgie de l'étage sus mesocolique

TDM TAP

Exactitude diagnostique
 $\approx 70-75\%$

Ascite très abondante
Atteinte de la racine du mésentère
Atteinte digestive étendue
Atteinte du hile hépatique.



La cœlioscopie

- Diagnostic histologique
- Evaluer l'étendue de la carcinose péritonéale (score Fagotti)

CA125 pré op

> 500 UI/ml



Evaluation de la résecabilité

Traitement chirurgical

Résécabilité initiale ou d'intervalle?

SCORE DE FAGOTTI

Paramètres	Score
Gâteau épiploïque	0 : localisation isolée ou 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac
Carcinose péritonéale	0 : carcinose atteignant des territoires limités (gouttière paracolique ou péritoine pelvien résécables chirurgicalement par péritonectomie) ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RÉSÉCABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas ou 2 : infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique ou 2 : rétraction mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas ou 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate/et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas ou 2 : toute lésion de surface > 2 cm

Un score de Fagotti ≥ 8 est corrélé à un faible taux de chirurgie première complète ou optimale.

Traitement chirurgical

Résécabilité initiale ou d'intervalle?

Catégories de Makar

Chirurgie initiale

Catégorie 1	<ul style="list-style-type: none">• tumeur localisée au pelvis• peu ou pas d'ascite• pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 2	<ul style="list-style-type: none">• tumeur localisée au pelvis• peu ou pas d'ascite• une résection digestive est nécessaire
Catégorie 3	<ul style="list-style-type: none">• tumeur en grande partie localisée à l'étage sus mésocolique• peu ou pas d'ascite• pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 4	<ul style="list-style-type: none">• tumeur en grande partie localisée à l'étage sus mésocolique• peu ou pas d'ascite• une résection digestive est nécessaire
Catégorie 5	<ul style="list-style-type: none">• tumeur en• ascite abondante ou présence de miliaire sur le mésentère• nécessité de plusieurs résections digestives

Bon état général
Catégorie de Makar < 5
Score de Fagotti < 8

chirurgie
première

Facteurs de vulnérabilité
Catégorie de Makar ≥ 5
Score de Fagotti ≥ 8

Chimiothérapie néo-
adjuvante

± chirurgie
d'intervalle

Traitement chirurgical

Résécabilité initiale ou d'intervalle?

PCI: sugarbaker (à la laparotomie)

0 - Central	Incision médiane, grand épiploon, côlon transverse
1- Hypochondre droit	Glisson du lobe droit, péritoine diaphragmatique de la coupole droite, espace rétro-hépatique droit
2 - Épigastre	Graisse épigastrique, lobe gauche du foie, petit épiploon, ligament falciforme
3 - Hypochondre gauche	Péritoine diaphragmatique /coupole gauche, rate, queue du pancréas, estomac
4 - Flanc gauche	Côlon gauche, gouttière pariéto-colique gauche
5 - Fosse iliaque gauche	Côlon sigmoïde, paroi pelvienne gauche en dehors du sigmoïde
6 - Pelvis	Utérus, trompes, ovaires, vessie, cul de sac de Douglas, recto-sigmoïde
7 - Fosse iliaque droite	Paroi pelvienne droite, cæcum, appendice
8 - Flanc droit	Côlon ascendant, paroi pelvienne et abdominale droite



PCI > 25 peut être considéré comme facteur de non résécabilité

Gestes chirurgicaux

- Cytologie péritonéale
- Biopsies péritonéales multiples dans différents quadrants
Coupoles, gouttières pariéto coliques, pelvis
- Annexectomie bilatérale
- Appendicectomie(option)
- Omentectomie infra colique
- Hystérectomie

Compte-rendu opératoire

Le compte-rendu opératoire doit comporter :

- ✓ les antécédents utiles
- ✓ la description de la stratégie de traitement (chirurgie première ou d'intervalle après X cures)
- ✓ le score PCI de Sugarbaker d'évaluation de l'extension de la carcinose péritonéale la description des gestes réalisés
- ✓ le score CCR décrivant la taille du reliquat tumoral en fin d'intervention (taille du plus gros nodule) :
 - CC0 : pas de résidu
 - CC1 : résidu $\leq 2,5$ mm
 - CC2 : $2,5$ mm $<$ résidu $\leq 2,5$ cm
 - CC3 : résidu $>2,5$ cm.

Compte-rendu anatomopathologique

Doivent figurer dans les conclusions du compte-rendu anapath :

- ✓ Le type histologique OMS et le grade (haut grade et bas grade)
- ✓ Tous les éléments nécessaires au clinicien pour établir la classification FIGO (extension aux organes de voisinage, caractère invasif ou non des implants, nature du liquide péritonéal...)
- ✓ Le statut BRCA tumoral,
- ✓ En cas de maladie inopérable, un maximum d'informations doivent être obtenues sur la biopsie (immunohistologie si possible)
- ✓ En cas de doute sur la résecabilité, il faut privilégier **une cœlioscopie** (Cf. Score de Fagotti).
- ✓ Score d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie (CRS : Chemo Responsive Score).

➤ Standard : Carboplatine (AUC 5) + Paclitaxel (175 mg/m²) J1 = J21

➤ minimum de 6 cycles

➤ Option pour femmes **âgées et vulnérables**

Le schéma hebdomadaire pour le paclitaxel (60 mg/m²) et le carboplatine (AUC 2) est moins toxique

Option **non retenue** : schéma paclitaxel dose dense

Le schéma Dose Dense (Carboplatine AUC 5 J1 21, paclitaxel 80 mg/m²J1, J8,J15) n'améliore pas la SSP ni la SG des patientes caucasiennes

Options hors AMM

Docetaxel + Carboplatine (allergie au paclitaxel)

Doxorubicine liposomale pégylée + Carboplatine (J1 J21) (neuropathie)

Place du BEVACIZUMAB

Indication de l'AMM:

En association au carboplatine et au paclitaxel en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire primitif chez des patientes adultes

Quand initier le traitement par bevacizumab ?

Le bevacizumab peut être introduit au 1er cycle de chimiothérapie post-opératoire avec un délai d'au moins 28 jours après la chirurgie.

Dans le cas contraire, ou si anastomose digestive ou complications post-opératoires non résolues, l'initiation de bevacizumab ne doit pas être faite au 1er cycle mais au 2nd cycle.

A quelle dose?

Posologie de l'AMM : 15 mg/kg toutes les 3 semaines

Pour quelle durée?

15 mois, 22 cycles au total

Carcinome épithélial de haut grade de l'ovaire Stades FIGO III –IV

CI du BEVACIZUMAB

- AVC et IDM récents,
- Thromboses artérielles
- Troubles de cicatrisation post-chirurgicaux
- HTA malignes

- ✓ Contrôler l'HTA avant l'initiation du bevacizumab
- ✓ Surveillance attentive (protéinurie, créatininémie, pression artérielle)



Place des PARPi

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 27, 2018 VOL. 379 NO. 26

Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed
Advanced Ovarian Cancer

K. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B.-G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisyanskaya, A. Floquet, A. Leary,
G.S. Sonke, C. Gourley, S. Banerjee, A. Oza, A. González-Martín, C. Aghajanian, W. Bradley, C. Mathews, J. Liu,
E.S. Lowe, R. Bloomfield, and P. DiSilvestro

ORIGINAL ARTICLE

Olaparib plus Bevacizumab as First-Line
Maintenance in Ovarian Cancer

PAOLA

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 29, 2018 VOL. 381 NO. 25

Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced
Ovarian Cancer

PRIMA

- Trois essais de phase III (**SOLO-1**, **PAOLA-1** et **PRIMA**) dans les Kc épithéliaux de haut grade nouvellement diagnostiqués ont étudié le TRT d'entretien avec l'**OLAPARIB** ou le **NIRAPARIB**, après la chirurgie et la chimiothérapie
- Dans un autre essai (**VELIA**), le **VELIPARIB** a été administré avec une ChT suivie d'un traitement d'entretien.

ORIGINAL ARTICLE

Veliparib with First-Line Chemotherapy
and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer

VELIA

Les quatre essais ont démontré une amélioration
significative de la de la survie sans progression (SSP)



Place des PARPi: Olaparib

Olaparib en monothérapie d'entretien de 1^{ere} ligne pendant 2 ans chez des femmes présentant un stade III-IV FIGO et **une mutation BRCA** avec **une réponse** partielle ou complète à un TRT à base de platine

- Les résultats primaires de l'étude SOLO1 ont montré que l'entretien avec l'olaparib **réduisait significativement le risque de progression de la maladie** de 70 % (HR) 0,30, (IC 95 %) 0,23-0,41, **P < 0,001** par rapport au placebo.
- Le suivi prolongé a démontré un bénéfice soutenu à long terme, avec un suivi de 5 ans montrant une SSP médiane de **56 mois avec l'olaparib** contre 14 mois avec le placebo (HR 0,33, 95% CI 0,25-0,43).
- A 5 ans, **48 %** des patientes traitées par l'**olaparib** étaient toujours sans progression, contre 21 % dans le groupe placebo.

Traitement médical

SOLO1

Séreux ou endométrioïde haut grade,
stade FIGO III–IV

- BRCAmuté
- Chirurgie
- Réponse complète ou partielle après chimiothérapie à base de platine

R
2:1

Olaparib cp 300 mg x 2 / jr

Poursuite jusqu'à progression
ou maximum 2 ans

Placebo

PFS by investigator assessment



Olaparib (N=260)	Placebo (N=131)
102 (39.2)	96 (73.3)
NR	13.8
HR 0.30	
95% CI 0.23, 0.41; $P < 0.0001$	

Place des PARPi: Olaparib

Pour les patientes **avec mutation BRCA**, constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique), un TRT de **maintenance par OLAPARIB** sera proposé :

- ✓ Si carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade, de stade FIGO III ou IV
- ✓ Après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par Carboplatine Paclitaxel
- ✓ En réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie
- ✓ Pour une durée maximale de **2 ans** en cas de réponse complète

Olaparib + bévacizumab

PAOLA-1

- ✓ Cancer de l'ovaire de stade III-IV **avec ou sans** tm résiduelle après chirurgie, ChT + bevacizumab
- ✓ Après ChT randomisation à un TRT d'entretien : l'olaparib ou placebo pendant 2 ans (tout en poursuivant le bevacizumab pdt 15 mois)
- ✓ L'étude incluait toutes les patientes qui n'avaient pas de maladie résiduelle après ou qui ont obtenu une réponse complète ou partielle après le ChT et le bevacizumab.
- ✓ Stratification en fonction du statut BRCA et de la réponse à un TRT de première ligne.
- ✓ L'analyse primaire dans la population en intention de traiter (ITT) a montré un bénéfice significatif en SSP(SSP médiane de 22,1 mois contre 16,5 mois)

PAOLA-1

1^{er} ligne

Chirurgie (d'emblée ou d'intervalle)
 Chimiothérapie à base de platine et taxane
 ≥3 cycles de bévacizumab

En réponse

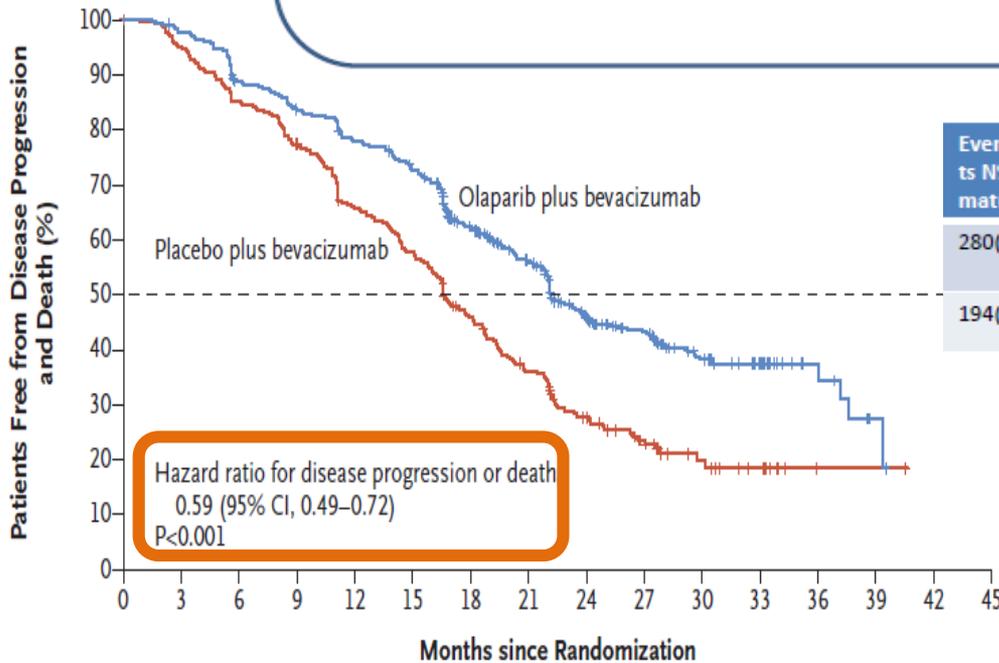
R

Olaparib (300mg BID) x 2 ans
 + bevacizumab

Placebo x 2 ans
 + bevacizumab x 1 an

InvesAgator-assessed PFS
 (RECISTv1.1)

Maintenance



Bénéfice (SSP) de l'ajout de l'Olaparib au Bevacizumab ds la pop globale



Et en fonction du statut BRCA et/ou HRD ?

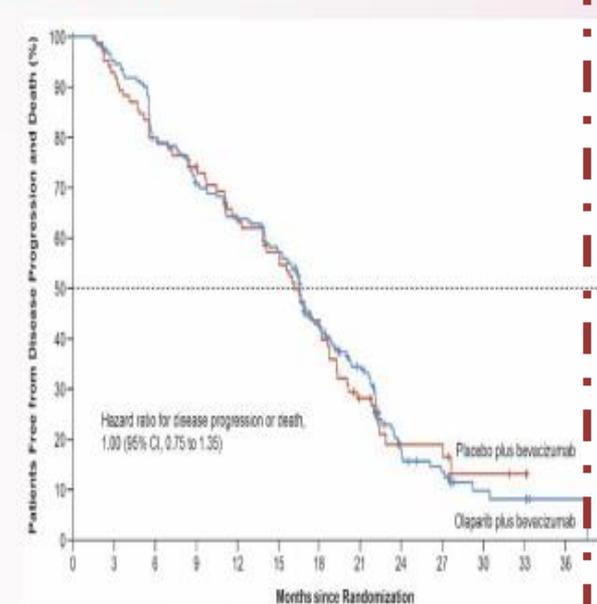
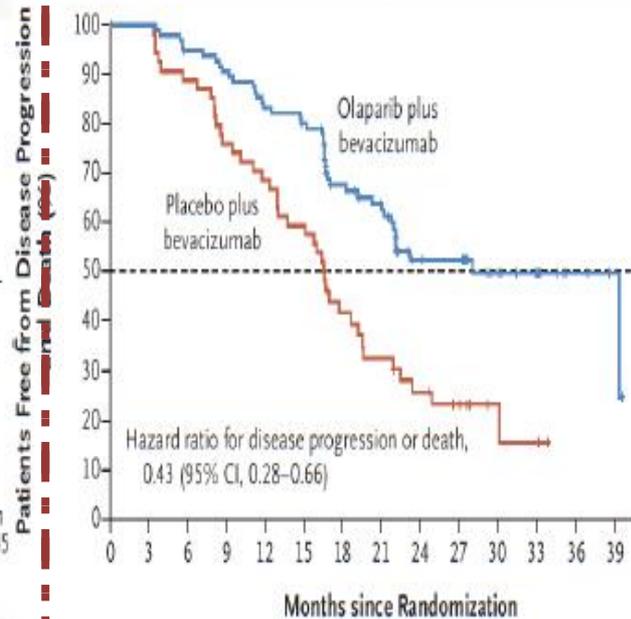
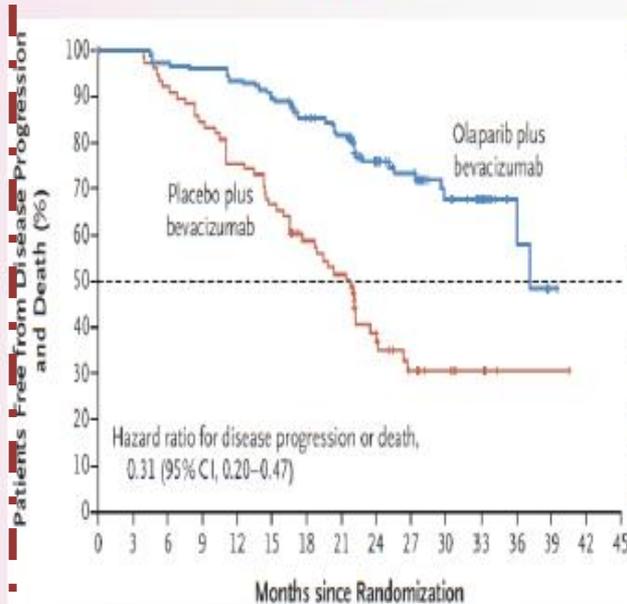
PAOLA-1

Sans mutation BRCA

BRCA1/2m

HRD+

non-HRD



Bénéfice de l'olaparib+ "beva" en entretien de 1ere ligne:

- ✓ +++ chez les BRCAm,
- ✓ ++ sans mut BRCA mais HRD+(déficience en recombinaison homologue)
- ✓ Intérêt du statut HRD
- ✓ PAS de bénéfice non-HRD

Olaparib + bévacizumab

Pour les patientes **avec mutation BRCA**, constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique) **ou HRD positif** (score d'instabilité génomique), un TRT de maintenance par OLAPARIB + bevacizumab sera proposé :

- ✓ Si carcinome de haut grade, de stade FIGO III ou IV
- ✓ Après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par Carboplatine Paclitaxel plus bevacizumab
- ✓ En réponse complète ou partielle au terme de la chimiothérapie + bevacizumab
- ✓ Pour une durée maximale de 15 mois pour le bevacizumab (22 cycles) et de 2 ans pour Olaparib

Place des PARPi : Niraparib

Niraparib en TRT d'entretien jusqu'à 3 ans pour les stades III-IV à haut risque d'échec TRT, avec ou sans mutation **BRCA**

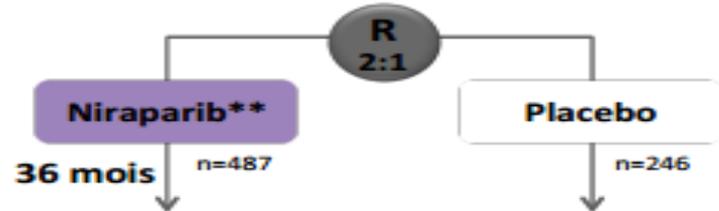
- Stratification en fonction du statut de la tumeur en termes de déficit de réparation par recombinaison homologue (**DRH**)
- Amélioration significative de la PFS dans **la population HRD** (HR 0,43, IC 95 % 0,31-0,59, **P < 0,001**) et dans **la population globale** (HR 0,62, IC 95 % 0,31-0,59, **P < 0,001**).
- Analyse exploratoire des sous-groupes : le plus **grand bénéfice** était observé chez les femmes porteuses d'une **mutation BRCA**.
- Un bénéfice significatif, mais **moindre**, a été constaté chez les femmes qui étaient type **sauvage BRCA avec HRD**.

Traitement médical

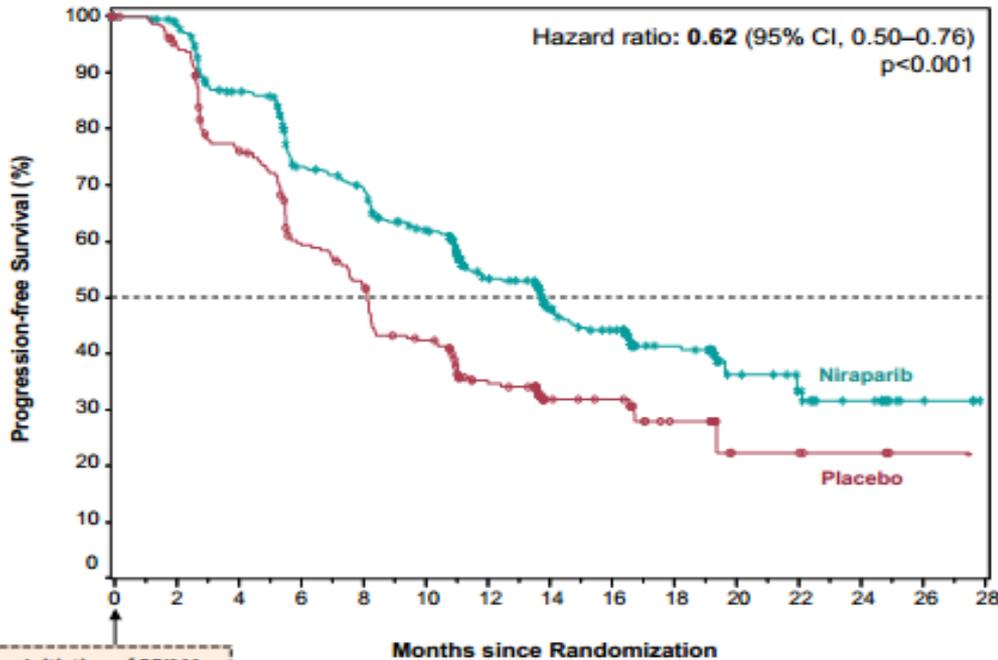
PRIMA

Maladies graves
 Traitement néoadj,
 ou Chirurgie incomplète (résidu tumoral)
 stade IV,
 Stratification: Statut HRD*

**Cancer de l'ovaire, haut risque de rechute
 Après Première ligne de CT
 (Carbo-paclitaxel)**



Objectifs principaux
 SSP groupe HRD positif et population globale



38% reduction in hazard of relapse or death with niraparib

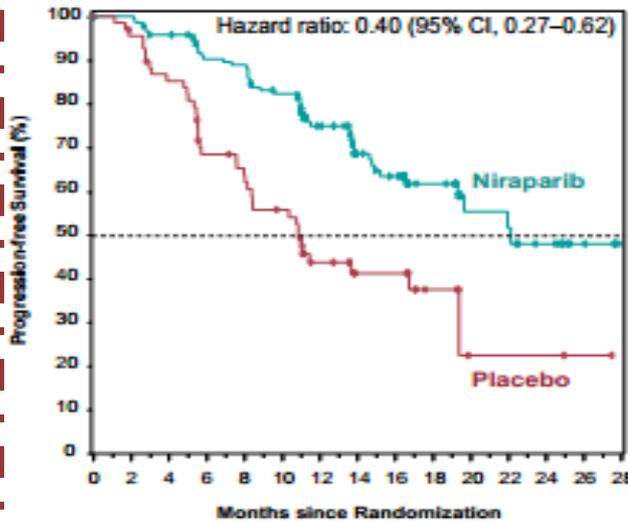
	Nira (n=487)	Placebo (n=246)
Median PFS		
months	13.8	8.2
(95% CI)	(11.5–14.9)	(7.3–8.5)

Bénéfice du NIRAPARIB selon le sous-groupe moléculaire

Homologous Recombination Deficient (HRd)

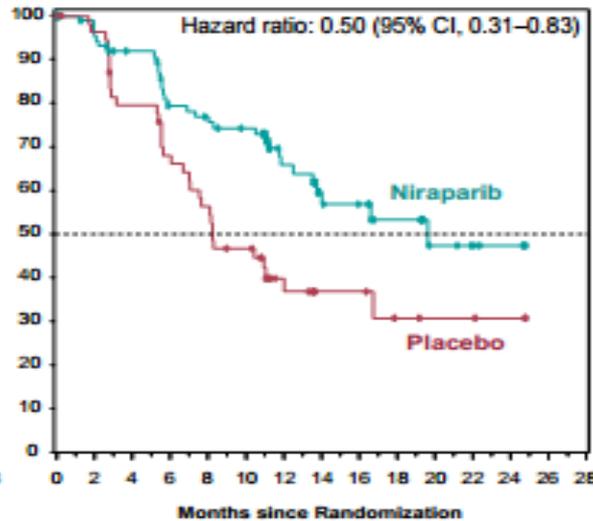
BRCAMut

Hazard ratio: 0.40 (95% CI, 0.27–0.62)



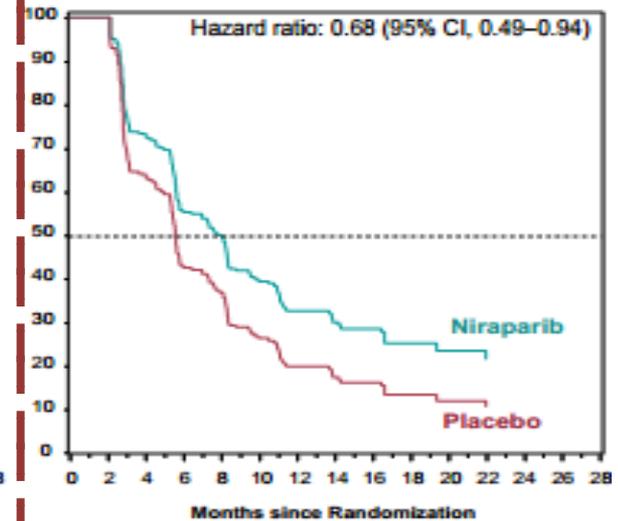
BRCAw/HRd

Hazard ratio: 0.50 (95% CI, 0.31–0.83)



HR-proficient

Hazard ratio: 0.68 (95% CI, 0.49–0.94)



Bénéfice du niraparib dans tous les sous-groupes moléculaires



Place des PARPi : Niraparib

À RETENIR!

Pour les patientes **avec ou sans** mutation BRCA, constitutionnelle (germinale) ou tumorale (somatique), un TRT de maintenance par Niraparib peut être proposé :

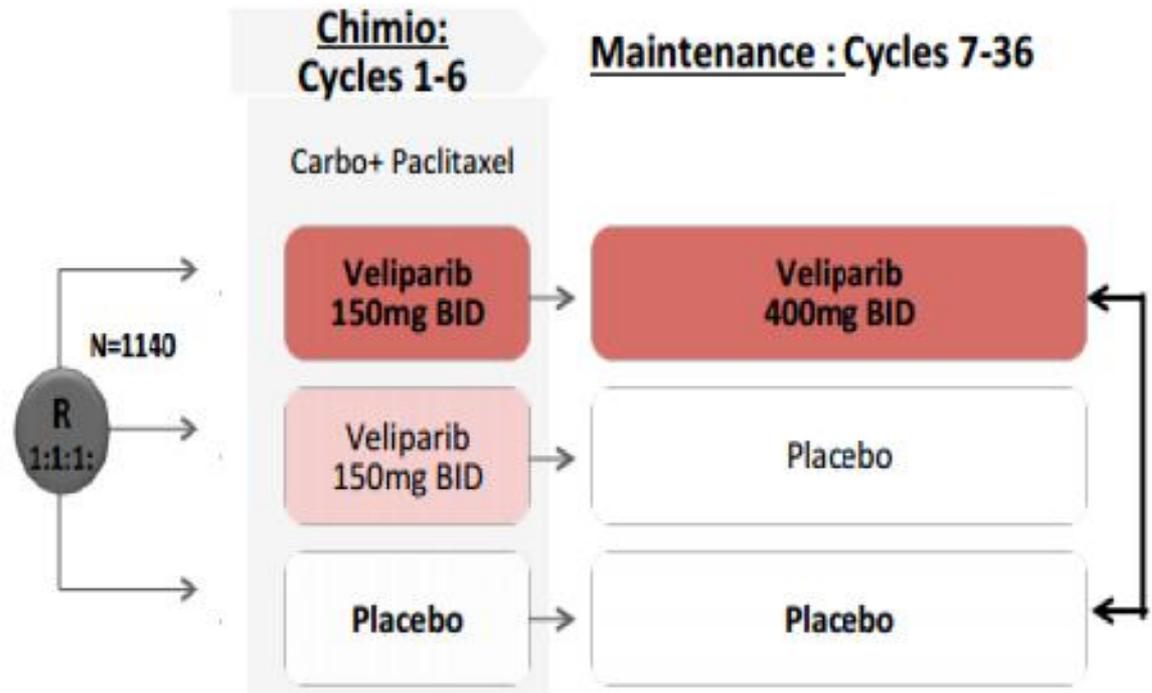
- Si carcinome séreux de haut grade, de stade FIGO III ou IV
- Après chirurgie première ou d'intervalle et chimiothérapie par Carboplatine Paclitaxel **non éligible à du bevacizumab**
- En **réponse** complète ou partielle au terme de la chimiothérapie
- Pour une durée maximale de **3 ans** en cas de réponse complète

Traitement médical

VELIA

VELIA: veliparib + chimio puis en maintenance en L1

- Cancer sévère de Haut grade
- FIGO Stadi III ou IV



SSP	Nb patientes	Véliparib Combi + maintenance	Contrôle	HR	p
ITT	757	23,5	17,3	0,68 (0,56-0,83)	<0,001
BRCA mut	200	34,7	22	0,44 (0,28-0,68)	<0,001
BRCA wt	499	18,2	15,1	0,8 (0,64-0,997)	
HRD pos (dont BRCAmut)	421	31,9	20,5	0,57 (0,43-0,76)	<0,001
HRD pos (sans BRCAmut)	221	22,9	19,8	0,74 (0,52-1,06)	NA
HRD neg	249	15	11,5	0,81 (0,6-1,09)	NA

- Positif pop globale, principalement BRCAm+
- Moindre bénéfice dans les HRD/BRCA sauvage?
- Pas de bénéfice dans les HRDneg?

Et l'immunothérapie?

- Des études initiales ont indiqué que le cancer de l'ovaire pouvait être immunogène en raison de plusieurs facteurs, notamment un défaut de réparation homologue secondaire à des taux élevés de mutation BRCA.
- Cependant, les immunothérapies ont eu moins de succès dans le cancer de l'ovaire que dans la plupart des autres types de tumeurs.

	Nivolumab ¹	Pembroliz ²	Aveluma ^{b3}	Pembrolizumab ⁴ (phase II)
No Prior therapies	20	26	124	376
ORR	15%	11.5%	9.7%	8%
	≥4 in 55% of cases	≥5 in 38.5%	≥3 In 65.3%	50% ≤2 50% Plat sensitive

Peu d'efficacité des anti-PDL1/PD1 en monothérapie dans les cancers de l'ovaire

Trial Name	Short Description	Experiment Arms/Cohorts
KEYNOTE-158	Phase II, two arm, open-label trial investigating pembrolizumab and evaluating predictive biomarkers in subjects with advanced solid tumors	Arm 1: Pembrolizumab 200 mg Arm 2: Participants failed at least one line of therapy and have TMB high.
NCT03428802 [133]	Phase II, single-arm, open-label trial studying the use of pembrolizumab in patients with metastatic, recurrent, or locally advanced solid tumors and genomic instability	Arm 1: Pembrolizumab and lab biomarker analysis
DUO-O [134]	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial studying the use of durvalumab with chemotherapy and bevacizumab followed by maintenance durvalumab, bevacizumab, and olaparib in advanced ovarian cancer	<p>Arm 1: Platinum-based chemotherapy with bevacizumab and durvalumab placebo followed by maintenance bevacizumab, durvalumab placebo, and olaparib placebo</p> <p>Arm 2: Platinum-based chemotherapy with bevacizumab and durvalumab followed by maintenance bevacizumab, durvalumab, and olaparib placebo</p> <p>Arm 3: Platinum-based chemotherapy with bevacizumab and durvalumab followed by maintenance bevacizumab, durvalumab, and olaparib</p> <p>tBRCAm Cohort: Platinum-based chemotherapy with bevacizumab and durvalumab followed by maintenance bevacizumab, durvalumab, and olaparib (bevacizumab is optional)</p>
V3-OVA [135]	Phase II, single-arm, open-label trial studying the use of vaccine V3-OVA in ovarian cancer	Arm 1: V3-OVA vaccine (containing ovarian cancer antigens)
AdORN [136]	Phase I/II, single-arm, open-label trial studying the use of atezolizumab with neoadjuvant chemotherapy in interval cytoreductive surgery in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer	Arm 1: Atezolizumab, carboplatin, and paclitaxel (and optional bevacizumab)
OLAPem [137]	Phase II, single-arm, open-label trial studying the use of olaparib monotherapy and olaparib and pembrolizumab combination therapy in ovarian cancer	<p>Arm 1, Cohort 1: Olaparib before surgery</p> <p>Arm 1, Cohort 2: Olaparib and pembrolizumab before surgery</p>

Trial Name	Short Description	Experiment Arms/Cohorts
NCT02983799 [138]	Phase II, non-randomized, open-label trial studying the use of olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed, high-grade serous or high-grade endometrioid epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer that have different HRD tumor status and have received at least 1 prior line of chemotherapy	<p>Arm 1: Germline <i>BRCAM</i> given olaparib</p> <p>Arm 2: Somatic <i>BRCAM</i> and germline <i>BRCAt</i> given olaparib</p> <p>Arm 3: myChoice® HRD positive and <i>BRCAt</i> given olaparib</p> <p>Arm 4: myChoice® HRD negative and <i>BRCAt</i> given olaparib</p>
BOLD [139]	Phase II, single-arm, open label trial studying the use of bevacizumab, olaparib, and durvalumab in patients with relapsed advanced epithelial ovarian cancer	<p>Arm 1: Bevacizumab, olaparib, and durvalumab combination</p>
AMBITION [140,141]	Phase II, randomized, multicenter, open label trial for HRD+ patients and a biomarker-driven multiple-arm phase II trial for HRD- patients studying the use of various combination therapies in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer	<p>Arm 1: Olaparib plus cediranib</p> <p>Arm 2: Durvalumab plus olaparib</p> <p>Arm 3: Durvalumab plus chemotherapy (paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin)</p> <p>Arm 4: Durvalumab plus tremelimumab and chemotherapy (paclitaxel, topotecan, or pegylated liposomal doxorubicin)</p> <p>Arm 5: Durvalumab plus tremelimumab and paclitaxel</p>

Et l'immunothérapie?

- Ces essais de phase I/II/III **en cours** ont montré des preuves d'une réponse accrue chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et traitées par immunothérapie , souvent en association avec d'autres thérapies.
- Des études supplémentaires portant sur les biomarqueurs corrélés à l'augmentation et à la diminution de la réponse sont essentielles.
- L'utilisation de l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire présente un grand potentiel thérapeutique, et il semble que certaines patientes y répondent ;
- Cependant, d'autres recherches doivent être menées avant que nous puissions comprendre tout son potentiel.

Chimiothérapie intrapéritonéale

- Pas de CHIP hors **essais cliniques** si chirurgie première.
- CHIP en option en chirurgie d'intervalle : à discuter en RCP.

POUR:

- tumeurs de haut grade stade III, non résécables initialement
- après 3 cures
- lors de la chirurgie d'intervalle avec résidus inférieurs à 10 mm
- par des équipes entraînées
- cisplatine 100 mg/m sur 90 minutes avec thiosulfate
- Pas de données sur le bévacizumab après CHIP
- Pas de PIPAC hors **essais cliniques**

Carcinome épithélial de haut grade de l'ovaire Stades FIGO I – II

Recommandation (Chirurgie)

En cas de carcinome épithélial ovarien de haut grade débutant il est recommandé de réaliser **une stadification chirurgicale complète**

- Par laparotomie médiane
- Sans rupture de la masse tumorale
- Abord coelioscopie faisable sans rupture de la masse

Stadification chirurgicale

Gestes chirurgicaux :

- ✓ Cytologie péritonéale
- ✓ Biopsies péritonéales multiples dans différents quadrants
- ✓ Annexectomie bilatérale
- ✓ Appendicectomie (option)
- ✓ Omentectomie infra colique
- ✓ Hystérectomie

Curages ganglionnaires

Les curages gg (pelvien et aortico cave) sont indiqués :

- En cas d'adénopathie suspecte à l'imagerie pré op **ou** de découverte per op

Carcinome épithélial de haut grade de l'ovaire Stades FIGO I – II

Recommandation (TRT adjuvant)

- Une chimiothérapie adjuvante est recommandée pour tous les stades FIGO I –II (sauf pour les carcinomes endométrioïdes stade IA grade 2
- l'indication de chimiothérapie doit être cependant discutée au cas par cas pour les adénocarcinomes endométrioïdes stade IB/C grade 2
- La chimiothérapie recommandée repose sur la combinaison **carboplatine(AUC 5-6)J1 et paclitaxel(175 mg/m²)J1 toutes les 3 semaines (6cycles).**
- Thérapies innovantes : aucune indication des anti-angiogéniques, des inhibiteurs de PARP ou de l'immunothérapie en l'absence de données d'efficacité

Carcinome épithélial de haut grade de l'ovaire Stades FIGO III – IV

Quelle stratégie chirurgicale?

Les deux questions centrales de la stratégie chirurgicale :

- La faisabilité de la chirurgie complète, sans résidu -l'absence de résidu en fin d'intervention est le principal facteur pronostique en chirurgie première* ou en chirurgie d'intervalle**
- Le moment de cette chirurgie complète
 - chirurgie première: standard
 - chirurgie d'intervalle: option

*Elattar A et al, Cochrane 2011

**Timmermans et al, et al, Gynecol oncol 2019

Carcinome épithélial de haut grade de l'ovaire Stades FIGO III – IV

La chirurgie d'exérèse complète première

Recommandation

- En cas de carcinome épithélial de haut grade FIGO III B-C/IVA le standard est **la chirurgie complète première**
- **Sauf** constatation d'une **impossibilité** d'envisager une chirurgie complète ou en cas de **mauvais état général**

****Privilégier la réalisation de cette chirurgie en Centre Expert**

Carcinome épithélial de haut grade de l'ovaire Stades FIGO III – IV

La chirurgie d'exérèse complète première

- Laparotomie médiane xiphopubienne
- Premier temps: ré évaluation des lésions (score PCI)
- Deuxième temps: exérèses, commencer par les coupoles, terminer par le pelvis
- Fin d'intervention: Utilisation de score décrivant le résidu: CCS score

Et les curages gg?

Recommandation

En Chirurgie première OU en chirurgie d'intervalle:

- s'il n'y a pas d'adénopathie suspecte à l'**imagerie pré opératoire** ou à la **palpation per opératoire** des aires ganglionnaires, il **n'est pas recommandé** de réaliser les curages ganglionnaires en routine
- S'il y a des adénopathie suspecte à l'imagerie pré thérapeutique persistantes après chimiothérapie ou à la palpation per opératoire, il est indiqué de **discuter en RCP** l'indication de réaliser les curages ganglionnaires

Indications TRT

Étude	Traitements	Objectif principal	Nombre de cures	Stades	Nombres de patientes	Complications postopératoires	Temps opératoires (range)	Taux de chirurgie complète CCO sans résidu	Survie sans progression	Survie globale
SCORPION	Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante	Supériorité en taux de complications postopératoires et en survie sans progression	Carboplatine AUC 5 - paclitaxel 175 mg/m ² toutes les 3 semaines pour 6 cycles au total Néoadjuvant : 3 à 4 cycles préopératoires	III-IV opérable Index prédictif de charge tumoral de 8 à 12 en cœlioscopie	110	Taux de complications postopératoires de grade III-IV=52,7 % vs 5,7 %	451 min (230-720) vs 275 min (70-400)	ND	ND	ND
JCOG-0602	Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante d'intervalle	Non-infériorité en survie globale	Carboplatine AUC 6 - paclitaxel 175 mg/m ² toutes les 3 semaines pour 8 cycles au total Néoadjuvant : 4 cycles préopératoires	III-IV opérable	301	Taux de complications postopératoires de grade III-IV=15,0 % vs 4,6 %	341 min (ND) vs 273 min (ND)	ND	ND	ND
EORTC-55971	Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante	Non-infériorité en survie globale	Chimiothérapie à base de platine (AUC 5 ou cisplatine 75 mg/m ²) pour 6 cycles minimum Néoadjuvant : 3 cycles préopératoires, puis minimum 3 cycles postopératoires	III-IV opérable III-IV opérable	670	Hémorragie grade 3-4=7,4 % vs 4,1 %, infection de grade 3-4=8,1 % vs 1,7 %	165 min (10-720) vs 180 (30-560)	Chirurgie première : 20 % Chirurgie d'intervalle : 52 %	12 mois dans les 2 bras HR=1,01, [0,89-1,15]	29,0 vs 30,0 mois, HR=0,98, [0,84-1,13]
CHORUS	Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante	Non-infériorité en survie globale	Carboplatine AUC 5 ou 6 - paclitaxel 175 mg/m ² ou carboplatine seul AUC 5 ou 6 toutes les 3 semaines pour 6 cycles au total Néoadjuvant : 3 cycles préopératoires	III-IV opérable	550	Taux de complications postopératoires de grade 3-4=24,0 % vs 14,0 %	120min dans les 2 bras	Chirurgie première : 18 % Chirurgie d'intervalle : 29 %	10,7 vs 12,0 mois, HR=0,91, [0,76-1,09]	22,6 mois vs 24,1 mois, HR=0,87, [0,72-1,05], non-infériorité validée

Carcinome épithélial de haut grade de l'ovaire Stades FIGO III –IV

Chimiothérapie Néoadjuvante (CNA) et chirurgie d'intervalle

Important

L'indication de CNA doit être validée en RCP experte

Recommandation:

- Si l'extension de la carcinose ne permet pas une résection complète d'emblée, cette évaluation chirurgicale ayant été faite par des équipes entraînées
- Si contre-indications médicales et/ou anesthésiques à une chirurgie immédiate
- 3 cycles réalisés avant la chirurgie d'intervalle (option: 4 cycles).

Anticiper:

- L'évaluation de la réponse permettant une chirurgie d'intervalle complète
- L'organisation de la chirurgie d'intervalle

Délai : • Entre le dernier cycle de CNA et la chirurgie d'intervalle est < 4 semaines
• Entre la chirurgie et la reprise de la chimiothérapie est < 4 semaines.

Carcinome épithélial de haut grade de l'ovaire Stades FIGO III –IV

Nombre de cures de chimiothérapie :

- ✓ Après Chirurgie complète initiale : 6 cycles au total
- ✓ Après Chirurgie d'intervalles à 3 ou 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante : 2-4 cycles (pour un total de 6-8)
- ✓ Situation où la chirurgie d'intervalles n'a pu être réalisée qu'après 6 cycles : compléter par 2 cycles (total de 8)

Indications TRT

Tumeurs opérées

Tumeur épithéliale maligne de l'ovaire

Chirurgie

RCP

Stadification ?



Indications TRT

Tumeurs opérées

- Séreux de bas grades
- Endométrioïde grades 1 et 2

1

Stades IA

Pas de
chimiothérapie

Surveillance

Stades IB

Chimiothérapie
à discuter

Indications TRT

- Stades IC, IIA, IIB
quel que soit le type histologique
- A cellules claires quel que soit le stade
- De haut grade quel que soit le stade :
 - séreux de haut grade
 - endométrioïdes

2

Chimiothérapie
6 cycles

Indications TRT

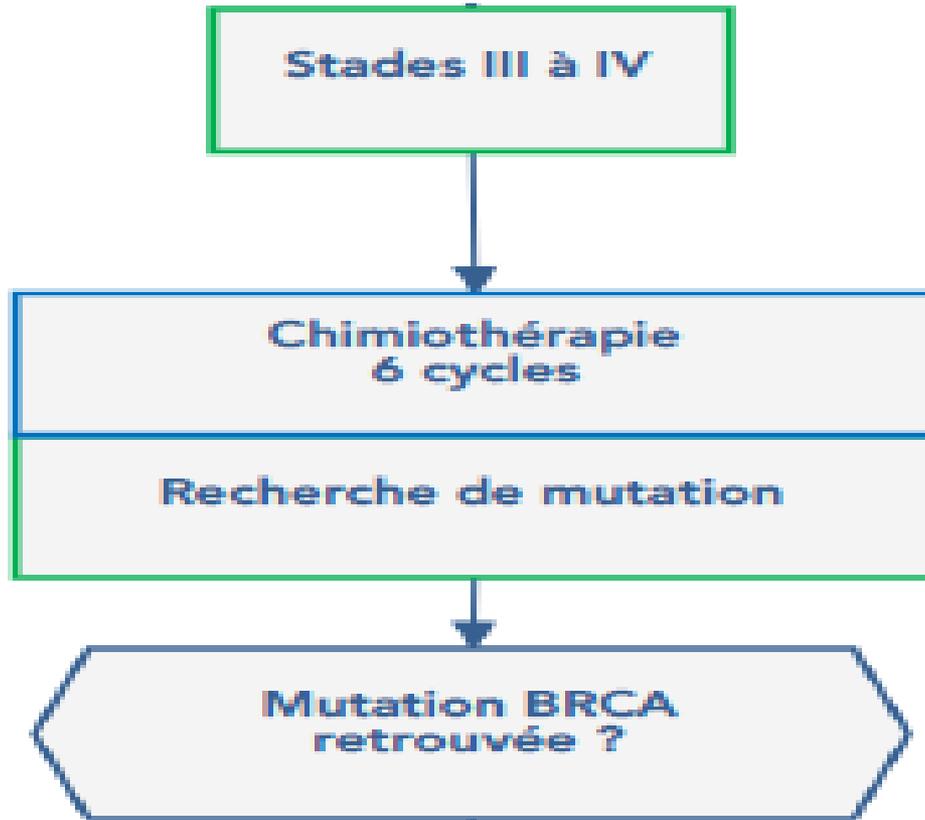
Stades III à IV

Chimiothérapie
6 cycles

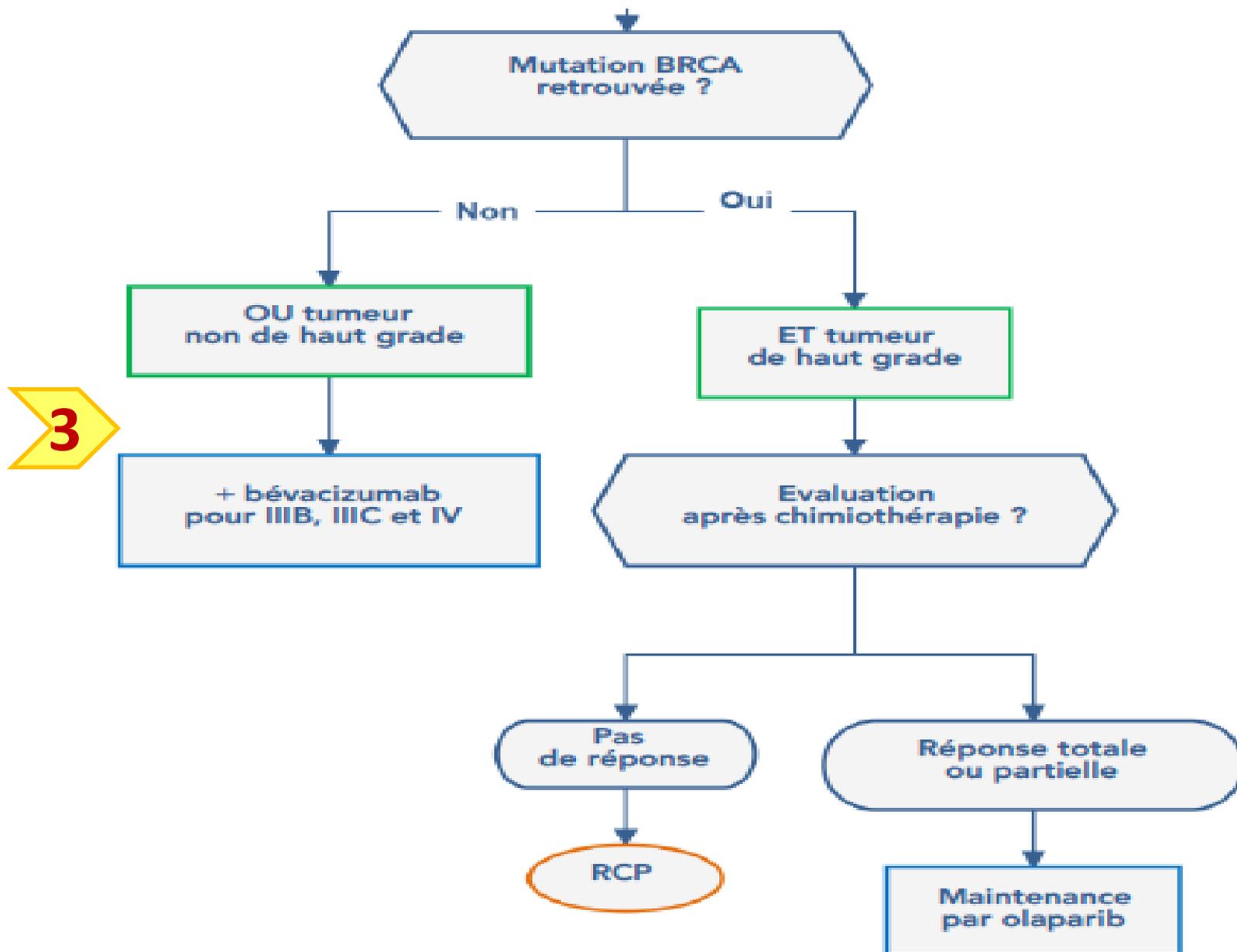
Recherche de mutation

Mutation BRCA
retrouvée ?

3



Indications TRT



Indications TRT

**Patientes inopérables d'emblée
ou chirurgie incomplète**

Tumeur épithéliale de l'ovaire inopérable
ou chirurgie incomplète

Recherche de mutation BRCA

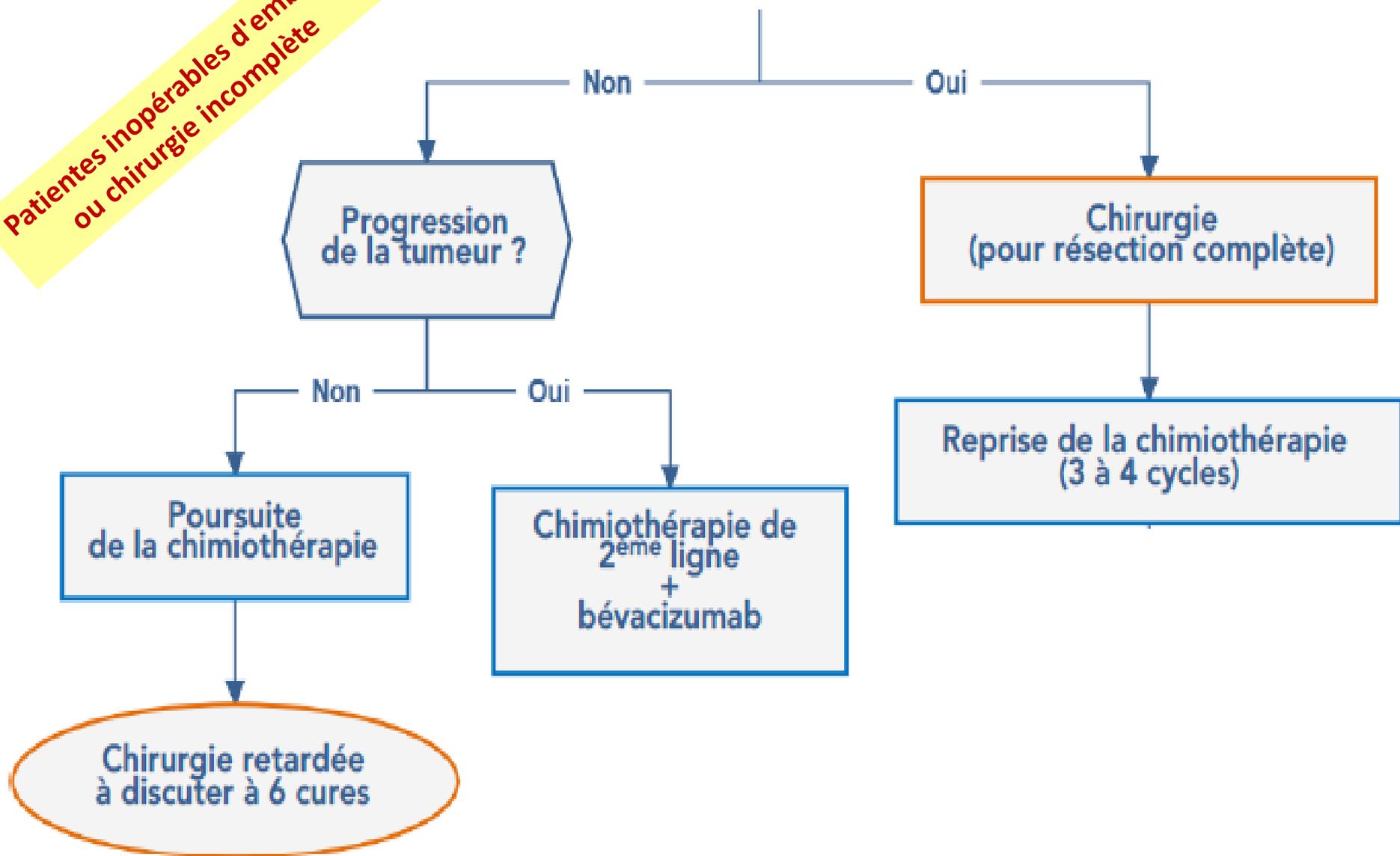
Chimiothérapie
(3 cycles \pm 1 cycle)

- Bilan d'évaluation :**
- examen clinique
 - scanner TAP
 - dosage des marqueurs
 - \pm TEP

Patiente opérable ?

Indications TRT

**Patientes inopérables d'emblée
ou chirurgie incomplète**



Recap



- ✓ Toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade doivent être testées pour la mutation BRCA (germinale/ somatique) au moment du DGC
- ✓ Les patientes présentant une mutation BRCA et une réponse partielle ou complète à un TRT de première ligne à base de platine doivent recevoir un TRT d'entretien avec un inhibiteur de PARP : 2 ans pour l'olaparib et 3 ans pour le niraparib
- ✓ L'association de l'olaparib et du bevacizumab devrait être utilisée lorsque le bevacizumab est ajouté au TRT de première ligne, bien qu'il ne soit pas clair que cette association donne des résultats supérieurs à l'utilisation de l'olaparib seul.

Recap

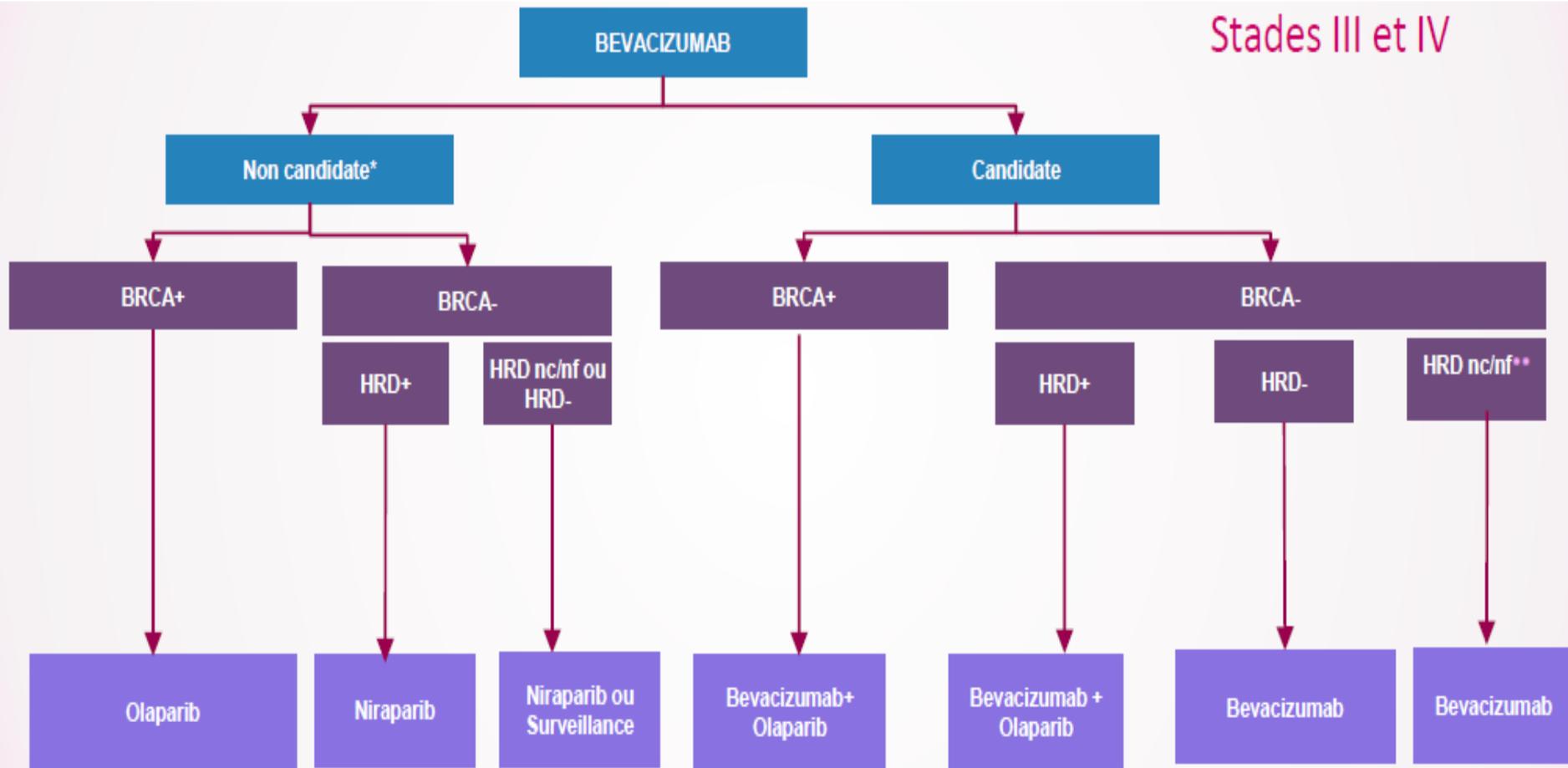


- ✓ Le dépistage de l'instabilité génomique (HRD) est recommandé. Il s'agit d'identifier un sous-groupe de femmes qui sont de type sauvage BRCA mais qui tirent un plus grand bénéfice d'un inhibiteur de PARP.
- ✓ Les patientes ayant un test de HRD + et RP ou RC à un TRT de 1ère ligne à base de platine, +/-bevacizumab, doivent recevoir un TRT d'entretien par PARPi, soit l'olaparib bevacizumab (s'il a été commencé avec la CT), soit le niraparib en monothérapie.
- ✓ Les patientes recevant du bevacizumab avec un TRT de 1ère ligne par CT et qui sont HRD - ne bénéficient pas d'un avantage en termes de SSP de l'ajout de l'olaparib au bevacizumab d'entretien
- ✓ Le niraparib en monothérapie est autorisé pour toutes les patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade III-IV qui ont répondu à un TRT par CT.

Indications TRT

Carcinome épithélial de haut grade de l'ovaire Stades FIGO III –IV

Algorithme de choix thérapeutiques



HRD +: Test HRD positif (le test a identifié une défaillance de la recombinaison homologue)

HRD -: Test HRD négatif (le test n'a pas identifié de défaillance de la recombinaison homologue)

HRDnf : test non fait (à faire)

HRDnc : test non contributif (à refaire)

Surveillance post-thérapeutique

1. **Surveillance clinique** - Evaluation des symptômes / 3 mois pendant 2 ans, puis 1 fois par an

2. **Surveillance paraclinique/**

Surveillance du CA-125 (si élevé initialement)

Si anormal → réalisation d'un examen d'imagerie (scanner TAP et/ou PET-scanner (en cas de projet chirurgical))

❖ Pas d'Imagerie systématique (scanner TAP, IRM) sauf si CA-125 initial non élevé au DGC

Chirurgie initiale complète, Etat général conservé?



Examens paracliniques à 6 mois post CT,
puis tous les 6 mois pendant 5 ans
puis annuel

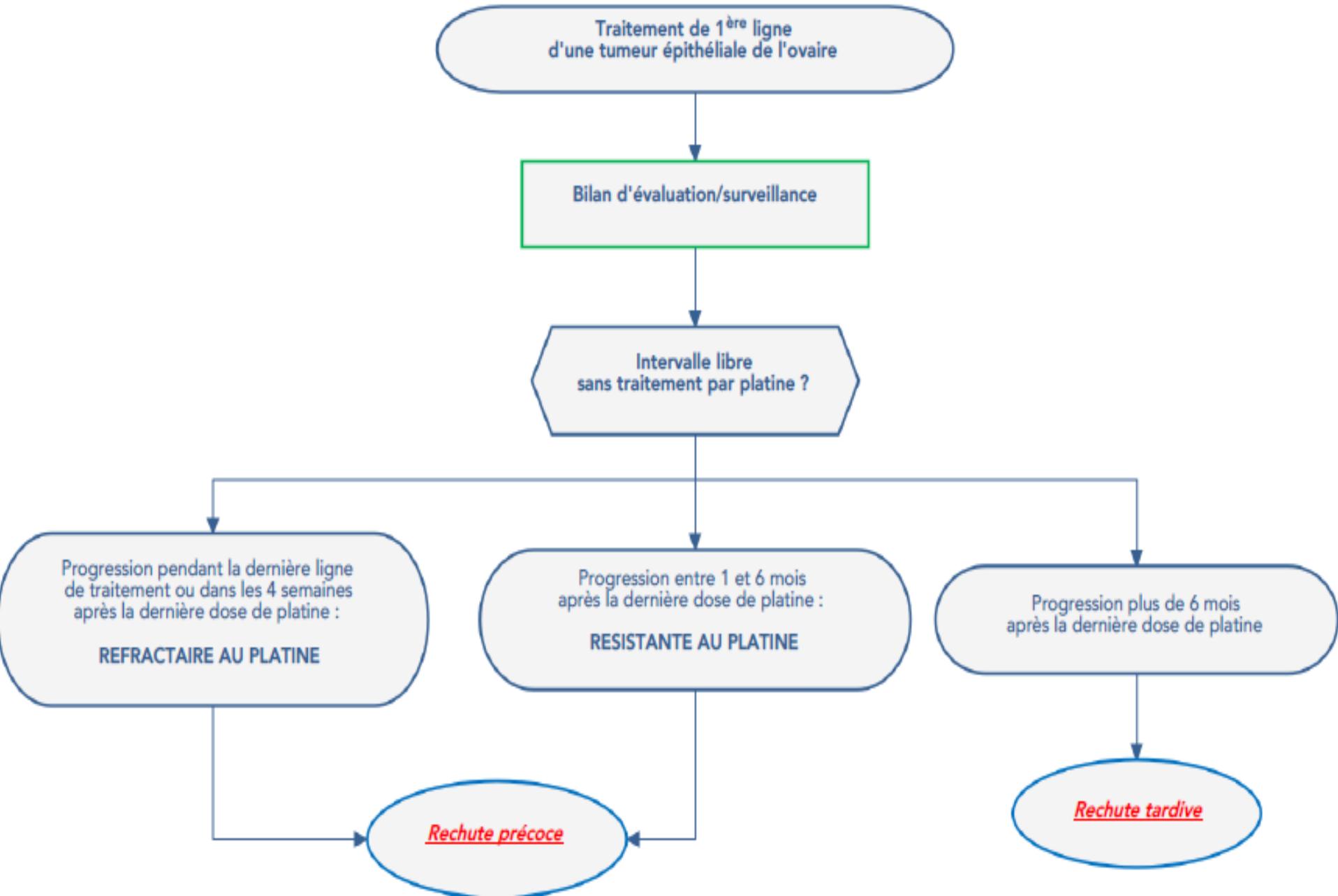
Pas d'ex paraclinique systématique ;
examens en fonction du projet thérapeutique

CA 125* (si Tx initial élevé)
Imagerie** (scanner TAP +/- Tep-scanner)

CA 125 optionnel* (Si tx initial élevé)

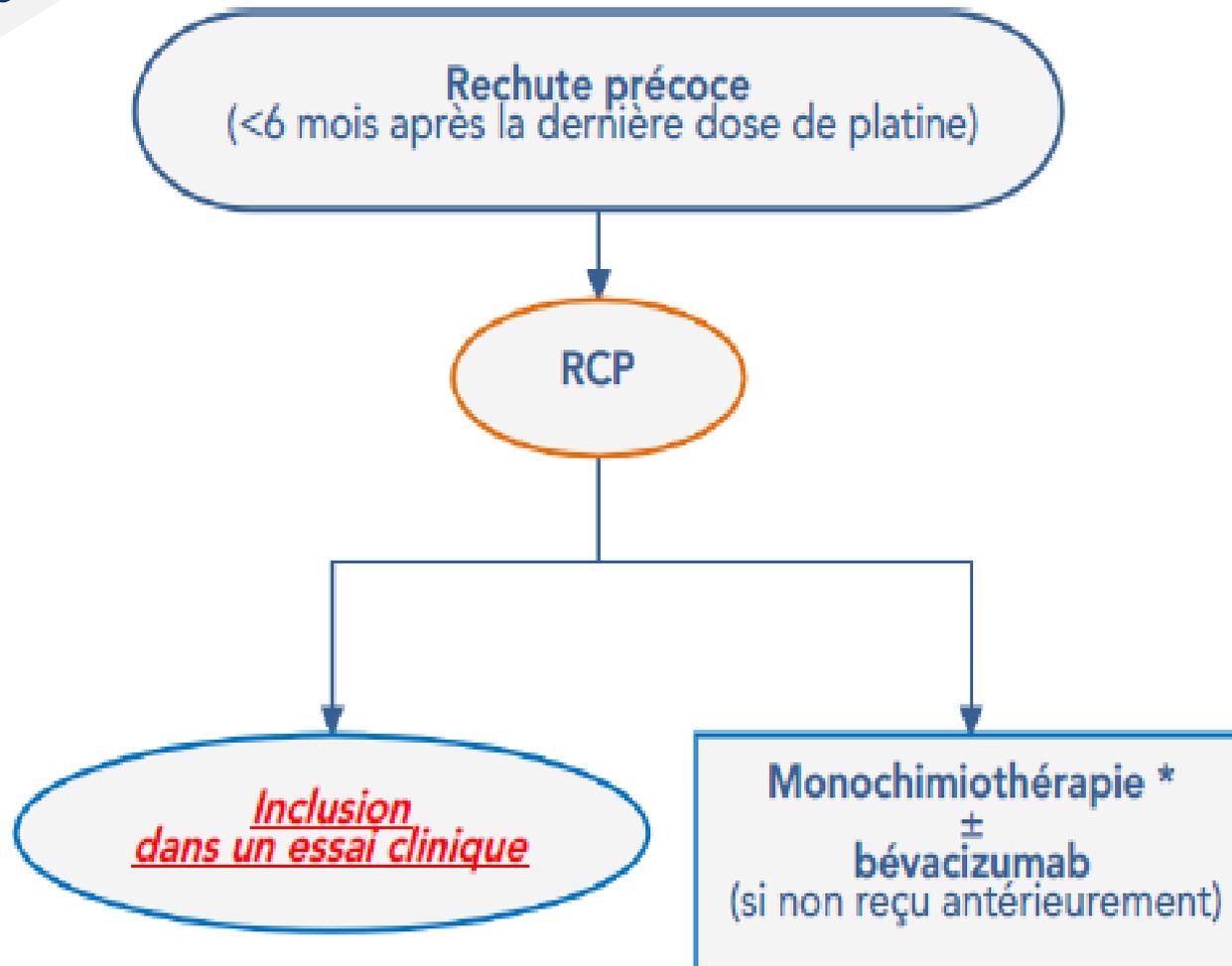
** Scanner TAP en première intention; TEP si Scanner TAP négatif et élévation CA125

La Récidive.....



Indications TRT

Récidive précoce



- * Monochimiothérapie = doxorubicine liposomée pégylée ou paclitaxel ou topotécan
- Pas d'indication à l'immunothérapie en dehors des essais cliniques

Indications TRT

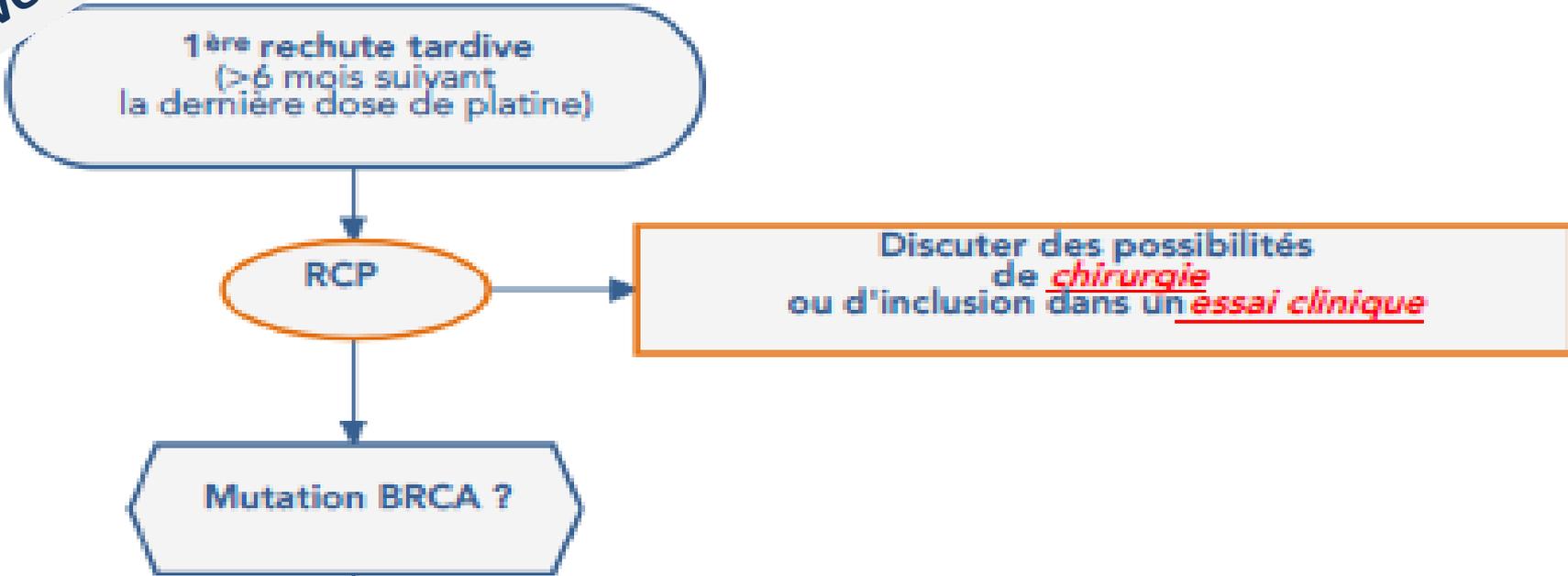
Récidive tardive

1^{ère} rechute tardive
(>6 mois suivant
la dernière dose de platine)

RCP

Discuter des possibilités
de chirurgie
ou d'inclusion dans un essai clinique

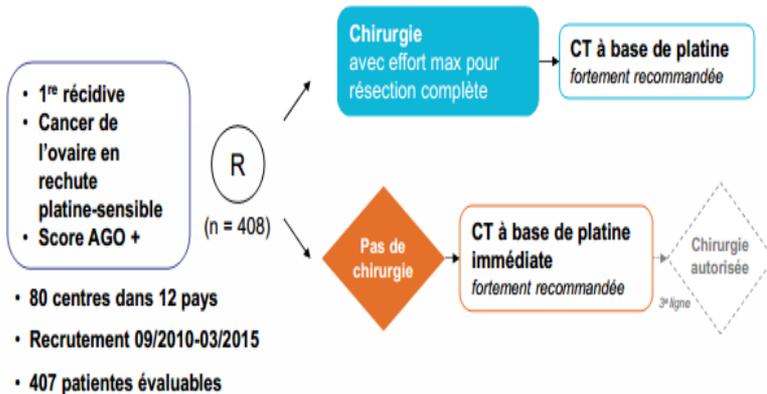
Mutation BRCA ?



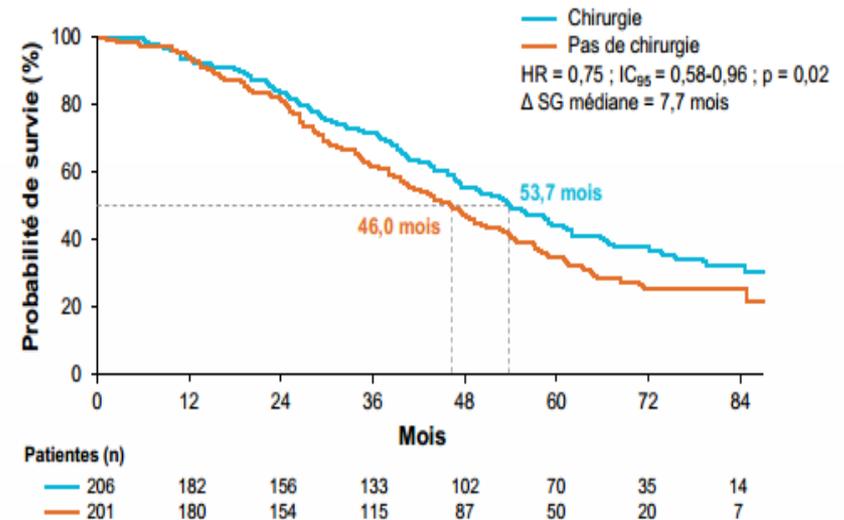
Prise en charge de la récidive.....La chirurgie!

Essai AGO DESKTOP III

Schéma de l'étude



Survie globale (population en ITT)



La chirurgie est à discuter en cas de rechute tardive (en prévision d'une chirurgie macroscopiquement complète) selon **les critères AGO** :

- ascite < 500 mL
- chirurgie complète au primo-traitement
- OMS 0 ou 1

La Récidive.....

Prise en charge de la récidive.....La chirurgie!

Bilan d'extension: Scanner TAP +/- Pet Scanner



Recommandations :

- Indication à discuter au cas par cas en RCP spécialisée en onco-gynécologie
- Objectif: résection complète
- Suivie d'une chimiothérapie complémentaire

La chirurgie de la récidive doit être réalisée

- Par une équipe multidisciplinaire entraînée à la chirurgie du cancer de l'ovaire
- Dans une structure adaptée



Indications TRT

Récidive tardive

1^{ère} rechute tardive
(>6 mois suivant
la dernière dose de platine)

RCP

Discuter des possibilités
de chirurgie
ou d'inclusion dans un essai clinique

Mutation BRCA ?

Non

Oui

Bévacizumab
déjà reçu ?

Inhibiteurs de PARP
en 1^{ère} ligne ?

Indications TRT

Récidive tardive

~~Mutation BRCA ?~~

Bévacizumab déjà reçu ?

Non

Oui

2 options :

Chimiothérapie
carboplatine
+
paclitaxel ou gemcitabine
ou doxorubicine
liposomale (hors AMM)

+
bévacizumab

Chimiothérapie
carboplatine
+
paclitaxel
ou gemcitabine
ou doxorubicine liposomale

Bilan : si réponse :

Inhibiteur de PARP :
niraparib

Chimiothérapie
: carboplatine
+
paclitaxel
ou gemcitabine
ou doxorubicine
liposomale

Bilan : si réponse :

Inhibiteur de PARP :
niraparib

Indications TRT

Récidive tardive

Mutation BRCA ?

Inhibiteurs de PARP
en 1^{ère} ligne ?

Non

Oui

Chimiothérapie :
carboplatine
+
paclitaxel
ou gemcitabine
ou doxorubicine
liposomale

Bilan : si réponse :

Inhibiteur de PARP :
olaparib ou niraparib

Chimiothérapie :
carboplatine
+
paclitaxel ou gemcitabine
ou doxorubicine
liposomale (hors AMM)

+
bévacicumab

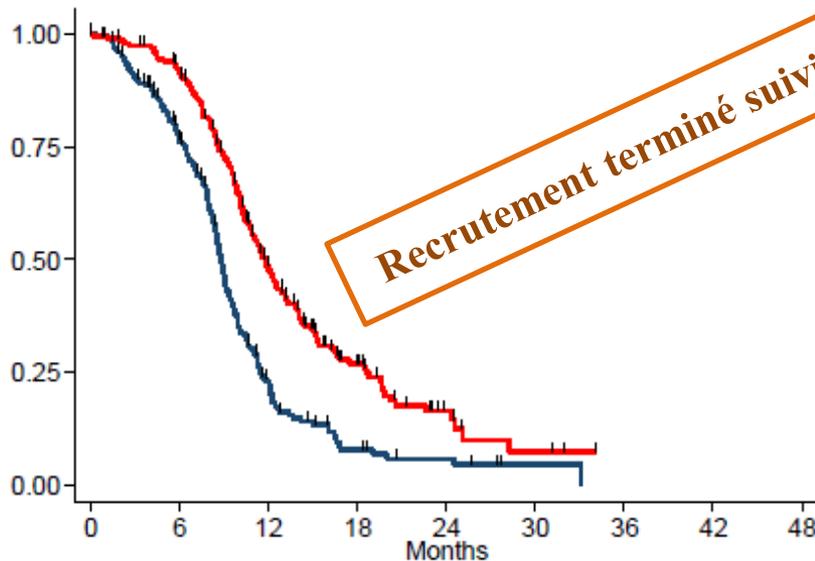
Rechallenge par Bevacizumab: MITO 16 PFS selon les investigateurs

Chimiothérapie à base de platine:

- Carboplatin + Paclitaxel +/- Beva 15mg/kg q 21
- Carboplatin + Gemcitabine +/- Beva 15mg/kg q 21
- Carboplatin + PLD q 28 +/- Beva 10mg/kg q 14

Stratification :

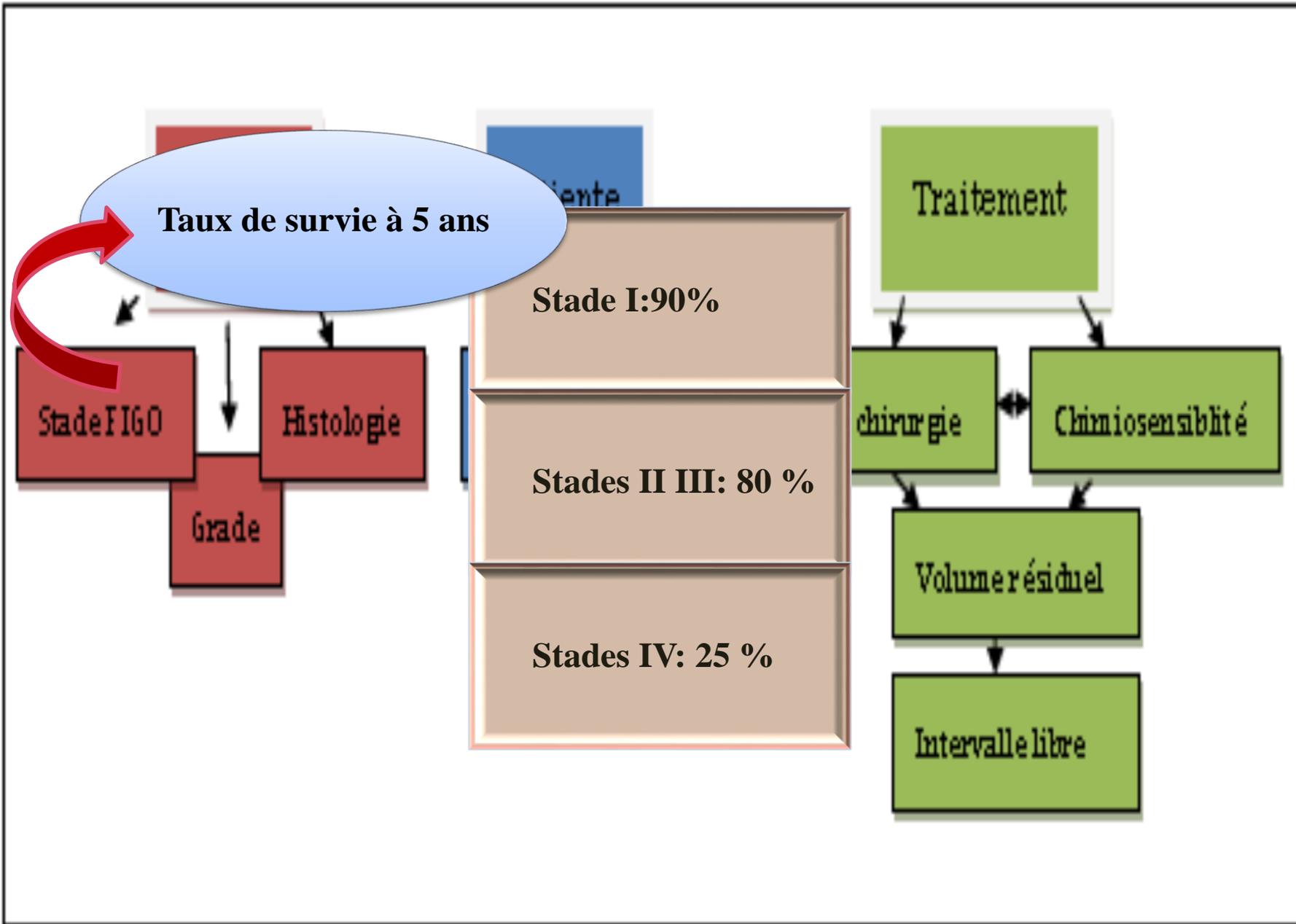
- centre
- rechute pendant ou après 1° ligne Beva
- PS
- chemo backbone



Recrutement terminé suivi en cours...

Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Chemo	203	137	35	10	5	1	0	0	0
Chemo+BEV	203	179	83	30	9	3	0	0	0

	Standard	Experimental	Log Rank P
# events	161	143	
Median PFS	8.8 mos	11.8 mos	<0.001
HR* (95%CI)	0.51 (0.41-0.65)		
*adjusted by: age, PS, centre size, bevacizumab at relapse, chemo backbone, residual disease at initial surgery			

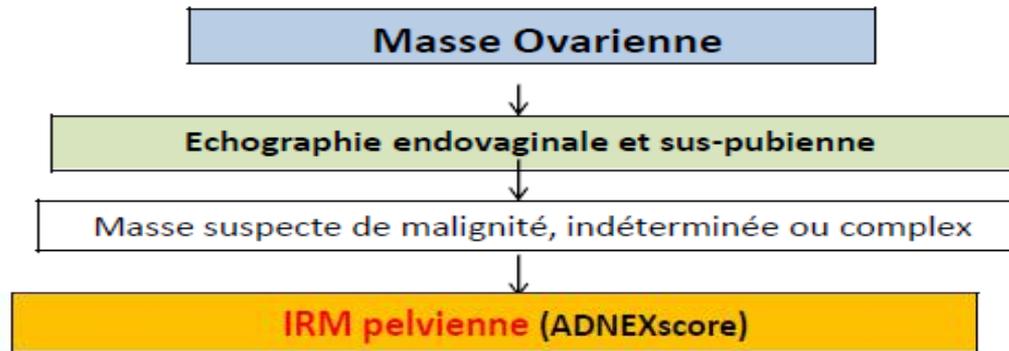




CAS CLINIQUE

- Patiente âgée de 64 ans mariée et mère de 3 EVBP,3G/3P
- Menarches à 13 ans, CO pendant 5ans, ménopausée à l'âge de 45ans, THS -
- Hypertendue sous trt (HTA bien équilibrée)
- Consulte pour des douleurs abdominales diffuses associées à une sensation se pesanteur abdominale
- Une échographie A/P : masse annexielle gauche suspecte

Q1 : Quels sont les examens nécessaires pour étayer votre diagnostic ?



	Risque de malignité*	Classification
Disparition de la lésion en IRM	0 %	Très faible risque
Kyste uniloculaire ou trompe avec hyperT2 (type 5) sans portion tissulaire Kyste uniloculaire endométriosique, sans rehaussement interne Lésion graisseuse, sans portion tissulaire Absence de rehaussement pariétal Portion tissulaire en hypoT2W et hypo DW signal	0-1,7 %	Faible risque
Kyste uniloculaire avec hyperT1 (type 3-4) (non graisseux ou endométriosique) Kyste multiloculaire, sans portion tissulaire Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 1	5,1-7,7 %	Risque intermédiaire
Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 2	26,6-57,1 %	Risque élevé
Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 3 Implants péritonéaux	68,3-100 %	Très haut risque



douleurs abdominales
+
Sensation de pesanteur

échographie A/P : masse
annexielle gauche suspecte

- IRM pelvienne :
 - Masse solido-kystique pelvienne multi loculée de l'ovaire gauche d'allure suspecte mesurant 8 cm
 - Lésions péritonéales multiples, la plus volumineuse :17mm

- CA125= 560 UI/ml

Diagnostic Chirurgical

Voie d'abord

Coelioscopie exploratrice

- Placer les trocarts sur la ligne médiane et réséquer les trajets de trocart lors de la laparotomie
- Score de fagotti, PCI
- 4 à 6 biopsies de 5 à 10 mm de côté, non électrocoagulées, en territoire non nécrotique, fixation adéquate (Formol neutre tamponné 10%)
- En cas de carcinose favoriser les biopsies sans risque de perforation et sans gestes de résection à risque

Eviter la laparotomie exploratrice

Biopsies transcutanées

- Patientes en mauvais état général ne permettant pas la coelioscopie
- Carcinose péritonéale avec cibles visibles en imagerie





douleurs abdominales
+
Sensation de pesanteur

échographie A/P ,IRM +

- Cœlioscopie exploratrice +biopsie d'un nodule de carcinose:
Meta péritonéale d'un cystadenocarcinome séreux de haut grade
de l'ovaire

Quel stade?

- IA
- IIB
- IIIB
- IVA
- IVB

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)

Concernant le testing BRCA?

- Pas de testing BRCA
- Testing BRCA

Prescription d'une analyse BRCA1/2

Recherche de variant pathogène (mutation délétère) des *gènes* BRCA1/2

- pour tout cancer infiltrant de haut grade de l'ovaire, à l'exception des carcinomes mucineux
- Analyse TUMORALE première, examen complet des *gènes* BRCA1/2, rendu de résultats en 6 semaines

Quel prélèvement ?

- Tout prélèvement tumoral : ovaire, trompe, péritoine....
 - Pas d'hétérogénéité pour BRCA1/2
- Type histologique : carcinome infiltrant de haut grade de l'ovaire, à l'exception des carcinomes mucineux

- Type de prélèvement :

- Le plus souvent
- Biopsique (lors de la coelioscopie diagnostique)



Prévoir suffisamment de matériel (6 à 8) fragments de ≈ 10 mm en plusieurs blocs

- Pour le typage histologique
- Pour l'étude moléculaire

- **De préférence avant la chimiothérapie ++++**

Quand réaliser un test constitutionnel en parallèle de la recherche tumorale ?

○ Test constitutionnel (test germinal)

- Analyse ciblée : Si variant pathogène (mutation délétère) des *gènes* BRCA1/2 tumoral identifié.
- Criblage complet (analyse en panel) : Si suspicion de prédisposition devant :
 - Diagnostic de l'atteinte ovarienne avant 70 ans ou antécédent personnel de carcinome mammaire
 - Antécédents familiaux de cancers de l'ovaire et/ou du sein.
 - Toute autre situation pouvant être évocatrice d'une prédisposition (association à des cancers de la prostate ou du pancréas,...)



douleurs abdominales
+
Sensation de pesanteur

Cystadenocarcinome
sereux ,haut grade, IIIb
BRCA non muté

Quel traitement initial proposez vous?

- Chirurgie radicale initiale
- Chimiothérapie TXL/Carbo(J1=j21)
- Salpingo ovariectomie gauche +curage gg
- Chimiothérapie (TXL/Carbo) +Bévacizumab
- CHIP
- Chimiothérapie +Olaparib

Quel traitement initial proposez vous?

- Chirurgie radicale initiale
- Chimiothérapie TXL/Carbo(J1=j21)
- Salpingo ovariectomie gauche +curage gg
- Chimiothérapie (TXL/Carbo) +Bévacizumab
- CHIP
- Chimiothérapie +Olaparib



La chirurgie d'exérèse complète première

Recommandation

En cas de carcinome épithélial de haut grade FIGO III B-C/IVA le standard est la chirurgie complète première

Sauf constatation d'une impossibilité d'envisager une chirurgie complète ou en cas de mauvais état général

Privilégier la réalisation de cette chirurgie en Centre Expert



Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : chimiothérapie néo-adjuvante

Niveau 1, grade A

- Toute indication de chimiothérapie néo-adjuvante relève d'une discussion préalable en RCP experte
- Une chimiothérapie néo-adjuvante peut être proposée
 - si l'extension de la carcinose ne permet pas une résection complète d'emblée, cette évaluation chirurgicale ayant été faite par des équipes entraînées
 - si contre-indications médicales et/ou anesthésiques à une chirurgie immédiate
- Trois à quatre cycles seront réalisés avant l'intervention chirurgicale. Le délai entre le dernier cycle de chimiothérapie néo-adjuvant et la chirurgie doit être de 4 semaines maximum, et le délai de reprise de la chimiothérapie après chirurgie doit être de 4 semaines.

Place du bévacizumab en association avec la chimiothérapie néo-adjuvante

Niveau 2, grade B

- Un essai de phase III et deux essais de phase II randomisés ont montré que le profil de tolérance de la chimiothérapie néo adjuvante n'était pas modifiée par l'ajout du bevacizumab, les suites opératoires étaient moins lourdes chez les patientes ayant reçu du bevacizumab en situation néo adjuvante.
- En revanche, l'ajout du bevacizumab n'augmente pas le taux de résection complète par rapport à une chimiothérapie seule
- Si la chirurgie de debulking est retardée à 6 cycles (car jugée non réalisable en intervalle après 3 cycles) peut se discuter en RCP l'ajout du bevacizumab et poursuivre la chimiothérapie



douleurs abdominales
+
Sensation de pesanteur

Cystadenocarcinome
sereux ,haut grade,
IIIb

TXL/CARBO
4 cures

Chirurgie R0

TXL/CARBO
2 cures

Chirurgie initiale complète,
Etat général conservé

Examens paracliniques à 6 mois post CT, puis tous les 6
mois pendant 5 ans puis annuel

CA 125* (si Tx initial élevé)
Imagerie** (scanner TAP +/-Tep-scanner)



douleurs abdominales
+
Sensation de pesanteur

Cystadenocarcinome
sereux ,haut grade,
IIIb

TXL/CARBO
4 cures

Chirurgie R0

TXL/CARBO
2 cures

- Après 15 mois de suivi :

- Distension abdominale +constipation

- CA125=300 UI/ml

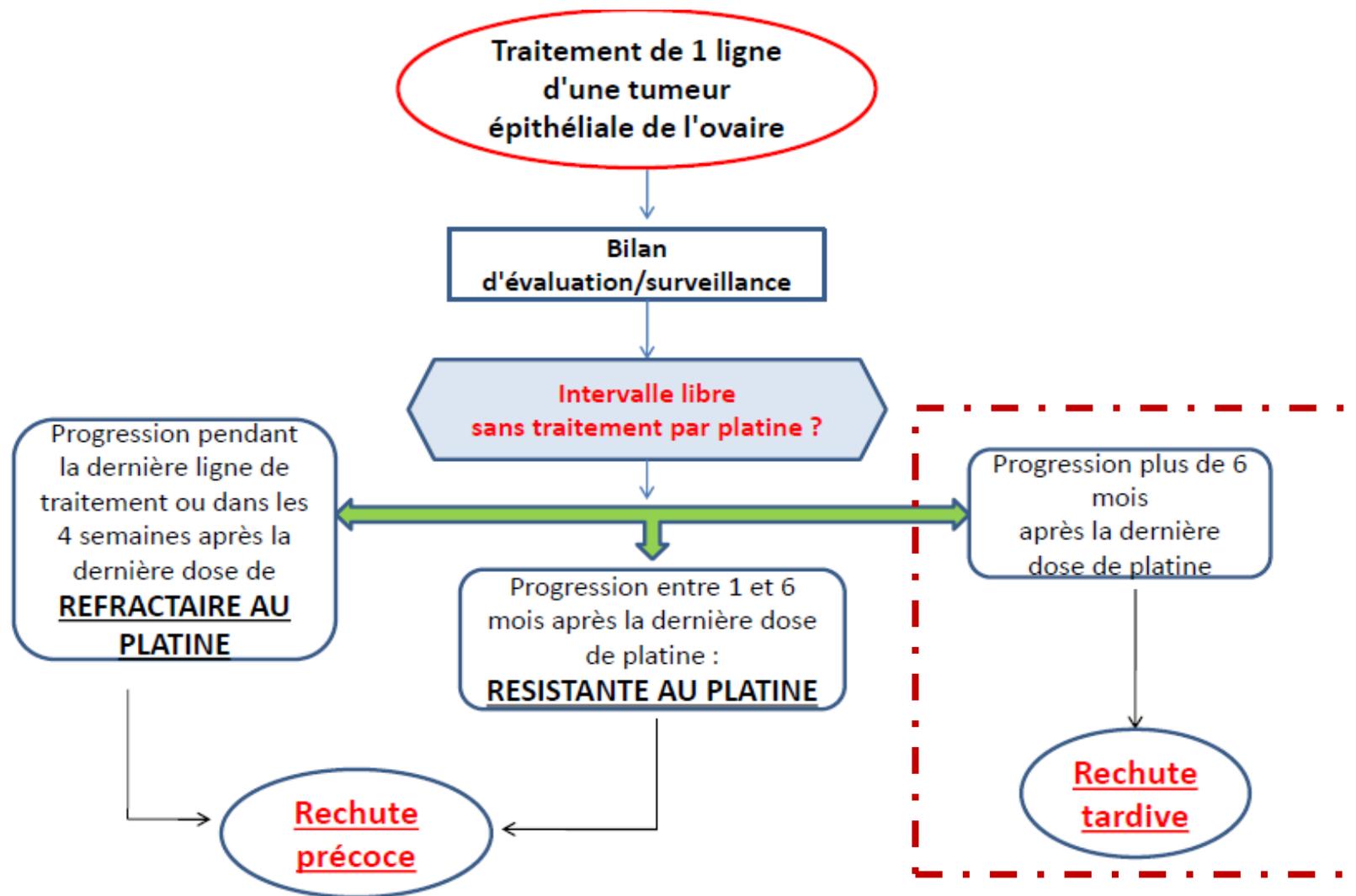
- TDM TAP: ascite de faible abondance+ plusieurs nodules de carcinose (pelv + extra pelv)

Que proposez vous?

- Reprise chirurgicale
- Refaire les CA125
- TEP scann
- cœlioscopie + exérèse des nodules de carcinose
- TRT systémique: comb CT à base de platine
/Beva

Que proposez vous?

- Reprise chirurgicale
- Refaire les CA125
- TEP scann
- cœlioscopie + exérèse des nodule de carcinose
- TRT systémique: comb à base de platine /Beva





Place de la chirurgie à la rechute tardive

Nice 1 St Paul de Vence
RPC 2021

- 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
 - Prévision d'une chirurgie macroscopiquement complète (CCO)
- 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
 - Suivie d'une chimiothérapie complémentaire

Niveau 1 grade A

Traitement médical : Critères de choix

PATIENTE

Age, co-morbidités
Toxicités antérieures
Séquelles
Choix/ Qualité de vie

TRAITEMENTS ENVISAGES

Schémas
Profils de tolérance
Chirurgie ou non
AMM / remboursement

Choix Du traitement

TRAITEMENTS ANTERIEURS

Nombre de lignes antérieures
Anti-angiogénique ou non
Inhibiteur de PARP ou non

MALADIE

Type histologique et grade
Statut BRCA, HRD*;
Profil moléculaire si possible
Délai de rechute
Symptômes (ascite)

*cicatrices génomiques

**1 rechute tardive
(>6 mois suivant
la dernière dose de platine**

RCP

Discuter des possibilités de
chirurgie si score de AGO+ ou
d'inclusion dans un **essai clinique**

Mutation BRCA ?

NON

OUI

Bévacizumab
déjà reçu ?

NON

OUI

Inhibiteurs de
PARP en 1
ligne

NON

OUI

carboplatine
+paclitaxel ou
gemcitabine ou
doxorubicine
liposomale (hors
AMM)

+ bévacizumab

carboplatine
+paclitaxel
ou gemcitabine
ou doxorubicine
liposomale

Bilan : si réponse :
:

Inhibiteur de
PARP : niraparib

carboplatine
+paclitaxel
ou gemcitabine
ou doxorubicine
liposomale

Bilan : si réponse :

Inhibiteur de PARP :
niraparib

carboplatine
+Paclitaxel ou
gemcitabine
ou doxorubicine
liposomale

Bilan : si réponse :

Inhibiteur de PARP :
olaparib ou niraparib

carboplatine
+paclitaxel ou
gemcitabine ou
doxorubicine
liposomale (hors
AMM)

+ bévacizumab

1^{ère} rechute tardive : Bevacizumab ou iPARP ?

Pro Bevacizumab

- Pas de CI au Bev
- Pré Traitement par PARPi
- Pas de Bev antérieur
- 1^{ère} rechute
- Pas de mBRCA (somatique/constit)
- Progression rapide, symptomatique, ascite ; nécessité d'une réponse rapide et importante
- Pas de chirurgie



Pro PARPi

- mBRCA + (somatique ou constit)
- Très sensible au platine (long intervalle libre)
- Bevacizumab antérieur

