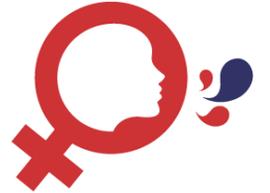


# Les nouveautés dans la prise en charge des tumeurs frontières de l'ovaire



PARI(S) SANTÉ FEMMES

## RPC CNGOF 2020

**Groupe d'experts** : N. Bourdel (CHU, Clermont–Ferrand) ; C. Huchon (CHI, Poissy) ; C. Abdel Wahab (CHU Tenon, Paris) ; H. Azais (CHU Pitié Salpêtrière, Paris) ; S. Bendifallah (CHI Tenon, Paris) ; P.A Bolze (CHU, Lyon) ; J.L Brun (CHU Bordeaux) ; G. Canlorbe (CHU Pitié Salpêtrière, Paris) ; P. Chauvet (CHU Clermont-Ferrand) ; E. Chereau (PSPH Marseille) ; B. Courbière (CHU Marseille) ; T. De La Motte Rouge (CLCC Rennes) ; M. Devouassoux-shisheboran (CHU Lyon) ; C. Eymerit-Morin (CHU Tenon, Paris) ; R. Fauvet (CHU Caen) ; E. Gauroy (CHU Bichat, Paris) ; T. Gauthier (CHU Limoges) ; M. Grynberg (CHU Antoine-Béclère, Clamart) ; M. Koskas (CHU Bichat Paris) ; L. Lecointre (CHU Strasbourg) ; J. Lévêque (CHU Rennes) ; F. Marguerite (CHU Limoges) ; E. Mathieu (CHU Tenon, Paris) ; K. Nyangohtimoh (CHU Rennes) ; L. Ouldamer (CHU Tours) ; J. Raad (CHU Antoine-Béclère, Clamart) ; E. Raimond (CHU Reims) ; R. Ramanah (CHU Besançon) ; L. Rolland (CHU Marseille) ; P. Rousset-Jablonski (CLCC Lyon) ; I. Thomassin-Naggara (CHU Clermont-Ferrand) ; C. Uzan (CHU Pitié Salpêtrière, Paris).

**Restitution des RPC : Pr BOUKERROU, CHU de La Réunion**



# Tumeurs frontières de l'ovaire

## Epidémiologie

- **La véritable incidence reste inconnue**

⇒ **2,5 pour 100000 femmes/années aux USA** [Mink P. *Cancer*.2002]

⇒ **Près de 40% sont diagnostiquées avant l'âge de 40 ans** [Hart WR. *Modern Pathology*.2005]

- **Découvertes à un stade précoce** [Trimble CL. *Gynecol Oncol*. 2002]

⇒ **Stade I FIGO : 78 à 84 %**

⇒ **Stade II FIGO : 5 à 11 %**

⇒ **Stade III FIGO: 10 à 13 %**

- **Excellent pronostic** [Trimble CL. *Gynecol Oncol*. 2002]

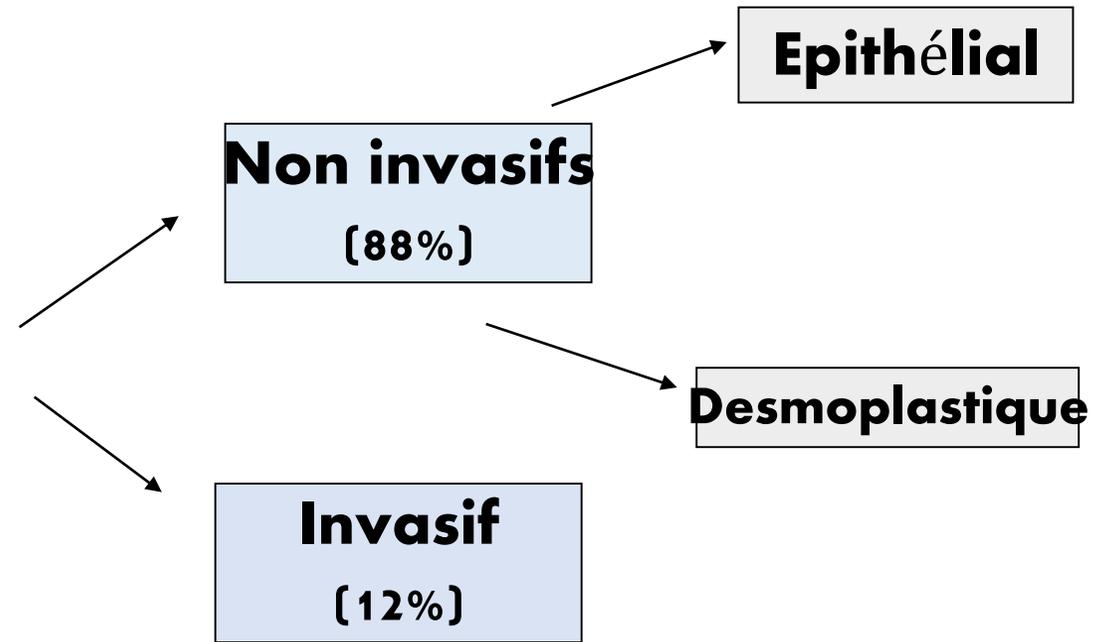
⇒ **99 à 100 % de survie globale à 5 ans pour stade I**

≠ cancer de l'ovaire

# Types histologiques

- **Séreux → implants**

55 % (bilatéralité /  
composante  
micropapillaire / micro-  
invasion)



- **Mucineux (intestinal** (85%; unilat; extra-ovarien 2%) /

**endocervical** (bilat 40% / atteinte extra-ovarienne plus fréquente)

→ **pseudomyxome péritonéal**

# Problématiques cliniques des TFO

Histoire naturelle et évolutive mieux appréhendée

**Bon pronostic** en termes de récurrence et de survie

Près de 40 % des TFO sont diagnostiquées chez des patientes de moins de 40 ans

Evolution sociétale où le désir de grossesse des femmes est plus tardif



**Modification des dogmes thérapeutiques**

**TFO**

**Réduction de la morbidité chirurgicale  
et médicale**

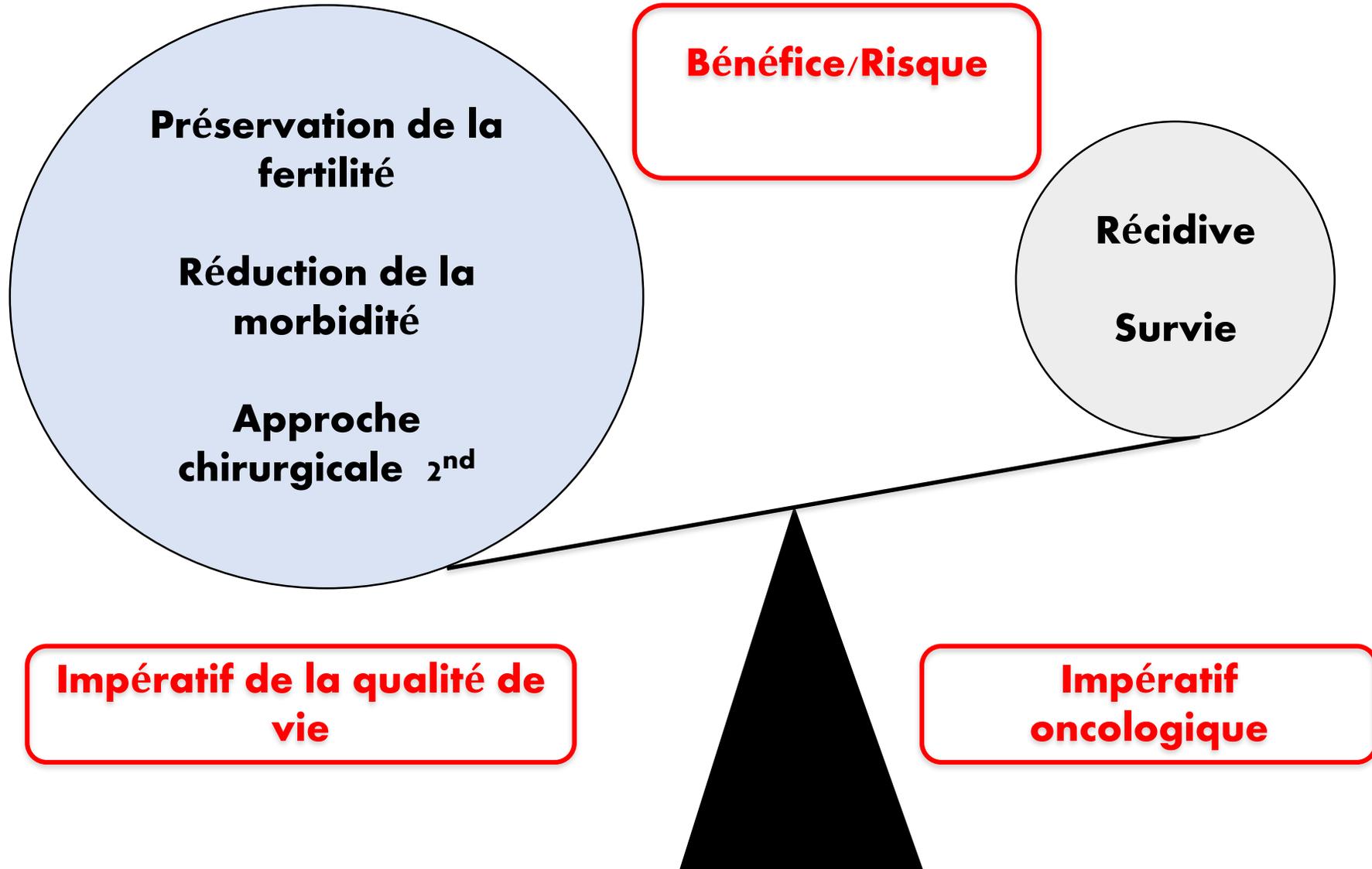
- ⇒ **Approche coelioscopique**
- ⇒ **Réduction des indications de lymphadénectomie et de chimiothérapie adjuvante**

**Avènement de la chirurgie de  
préservation de la fertilité +  
évolution des techniques d'AMP**

**Questionnement sur l'approche  
chirurgicale secondaire**

- ⇒ **Indications de la chirurgie de re-stadification**
- ⇒ **Indications de la chirurgie de clôtüre**

# Problématiques cliniques des TFO



# **Problématique du traitement d'une lésion borderline**

- **Diagnostic pré-opératoire**
- **Voie d'abord chirurgicale**
- **Traitement radical ou conservateur ?**
- **Risque de récurrence.**
- **Quelles options pour préserver la fertilité?**

# Niveau de preuve de l'HAS

---

## Niveau 1

- Essais comparatifs randomisés de forte puissance
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
- Analyse de décision fondée sur des études bien menées

Preuve scientifique  
établie

**Grade A**

---

## Niveau 2

- Essais comparatifs randomisés de faible puissance
- Études comparatives non randomisées bien menées
- Études de cohorte

Présomption  
Scientifique

**Grade B**

---

## Niveau 3

- Études cas-témoin

## Niveau 4

- Études comparatives comportant des biais importants
- Études rétrospectives
- Études épidémiologiques descriptives
- Séries de cas

Faible niveau de  
preuve

**Grade C**

# Recommandations = faire et ne pas faire

## Il faut ***faire*** :

Pratique efficace

Bénéfice risque favorable

Acceptable pour le patient et pour le médecin

## Il ***ne*** faut ***pas faire*** :

Pratique insuffisamment efficace

OU trop risquée

OU inacceptable pour le patient ou pour le médecin

« Evidence » = preuve

Ce qui est prouvé n'est donc pas une affaire d'école

EBM est une réponse aux « querelles ou avis d'experts »

Les recommandations fondées sur un niveau de preuve élevé sont acceptables pour l'ensemble des praticiens

# Savoir et ignorance

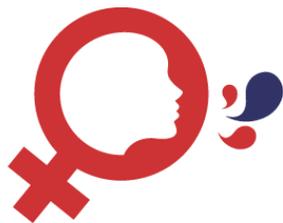
Les connaissances avérées et admises doivent influencer nos pratiques...

*A contrario*

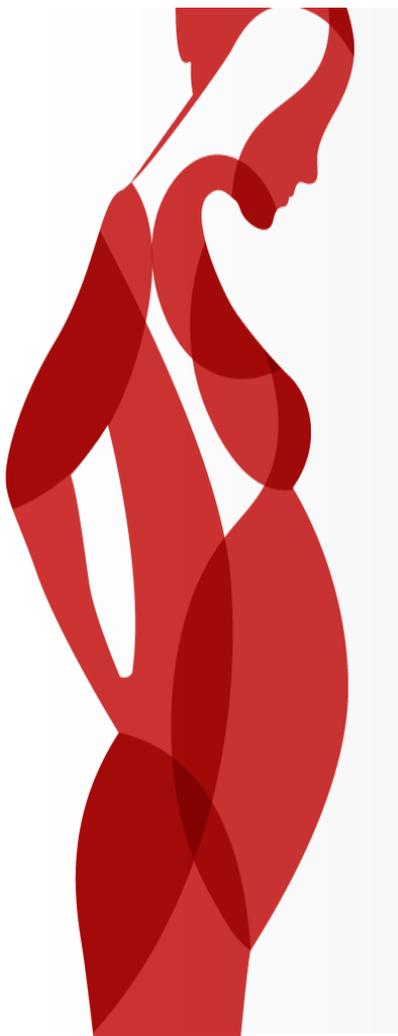
Identifications de domaines d'incertitude

Laisse le clinicien libre de prescrire ou pas

Justifie la mise en œuvre d'études futures



PARI(S) SANTÉ FEMMES

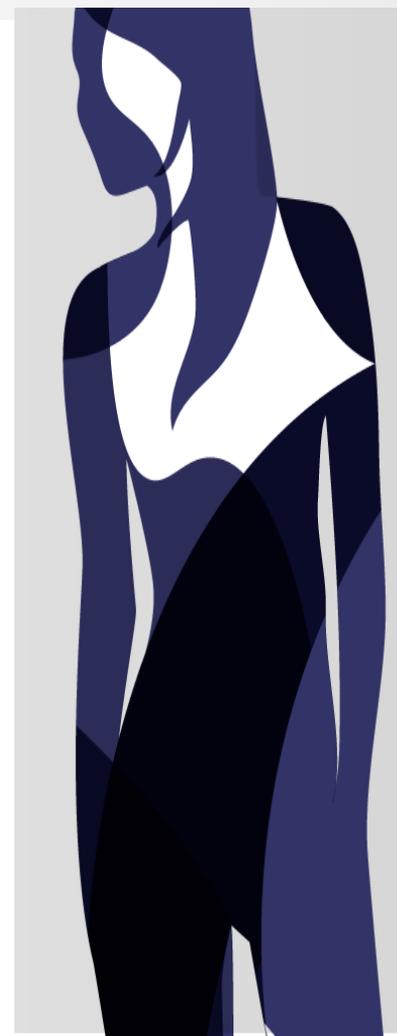


# Synthèse des RPC prise en charge des TFO

Recommandations CNGOF



LES JOURNÉES  
NATIONALES  
COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES  
ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS



# Aspects épidémiologiques et facteurs de risque des tumeurs frontières de l'ovaire

Association épidémiologique entre risque TFO et :

ATCD familiaux de TFO/certains cancers (pancréas, poumon, os, leucémie),

ATCD personnel de KO,

ATCD personnel d'infection génitale haute,

DIU Levonorgestrel,

C Orale,

Multiparité,

THS,

Coumestrol,

TTT médicaux de l'infertilité par progestérone,

AINS

Association épidémiologique tabagisme / risque de TFO mucineuse

Association épidémiologique surpoids/obésité / risque de TFO séreuses.

La forte consommation de vitamine D était inversement associée / TFO séreuse.

TFO mucineuses diminué / paracétamol



**GRADE C**

Le lien de causalité entre ces facteurs et TFO n'est pas démontré et aucune modalité de dépistage ne peut être proposée en population générale

# Biopathologie des tumeurs frontières de l'ovaire

Critères histologiques requis permettant le diagnostic des différents types de TFO ?

Les TFO (3,7% tumeurs épithéliales ovariennes) regroupent 6 types histologiques :

- les TFO séreuses (50%)  
type classique ou micropapillaire/cribriforme
- les TFO mucineuses (45%)
- les TFO endométrioïdes
- les TFO séro-mucineuses
- les TFO de Brenner, très rares
- les TFO à cellules claires, exceptionnelles.

**GRADE  
C**

Il est recommandé de classer les TFO selon la classification OMS (nouvelle classification prévue pour 2020).

# Biopathologie des tumeurs frontières de l'ovaire

Critères histologiques requis permettant le diagnostic des différents sous-types de TFO ?

## GRADE C

En cas de TFO séreuse, il est recommandé de préciser le sous-type histologique classique ou micropapillaire/cribriforme.

## GRADE B

**Devant une TFO séreuse variante micropapillaire, il est recommandé de rechercher le caractère invasif des implants, sur les prélèvements péritonéaux.**

## GRADE C

En cas de doute diagnostique sur le sous-type histologique de la TFO, il est recommandé de réaliser une étude immunohistochimique avec un panel d'anticorps.

## GRADE B

**rechercher le caractère invasif ou non invasif des implants associé à une TFO séreuse.**

## GRADE C

Devant une suspicion de TFO mucineuse bilatérale et/ou avec implants péritonéaux ou pseudomyxome péritonéal, il est recommandé de rechercher un primitif du tractus digestif ou pancréato-biliaire par des examens appropriés.

## GRADE C

Devant une TFO à cellules claires, il est recommandé d'échantillonner largement la tumeur afin d'écartier la présence d'un adénocarcinome à cellules claires.

# Biopathologie des tumeurs frontières de l'ovaire

Quelle est la reproductibilité diagnostique inter et intra-observateur des TFO

Il est recommandé la relecture auprès d'un **pathologiste référent** dans les situations suivantes

(recommandations INCa – Réseau Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques TMRG)

1- **En cas de doute** sur caractère frontière, doute sur sous-type histo, doute sur caractère invasif d'implant

2- **Systematiquement** devant toutes TFO séreuses micropapillaire/cribriforme + implants péritonéaux

3- **Systematiquement** devant toutes tumeurs mucineuses / cellules claires frontières

GRADE C

Il est recommandé de recourir à un **pathologiste référent** en cas de demande d'examen extemporané d'une masse ovarienne suspecte d'être frontière.

GRADE C

il est recommandé de ne pas ponctionner le kyste ovarien à visée cytopathologique.  
prélèvement chirurgical des implants suffisamment large et profond pour contenir du tissu adjacent macroscopiquement normal.

GRADE C

# Imagerie des tumeurs borderline

## Peut-on différencier les TFO des tumeurs malignes invasives?

**GRADE B**

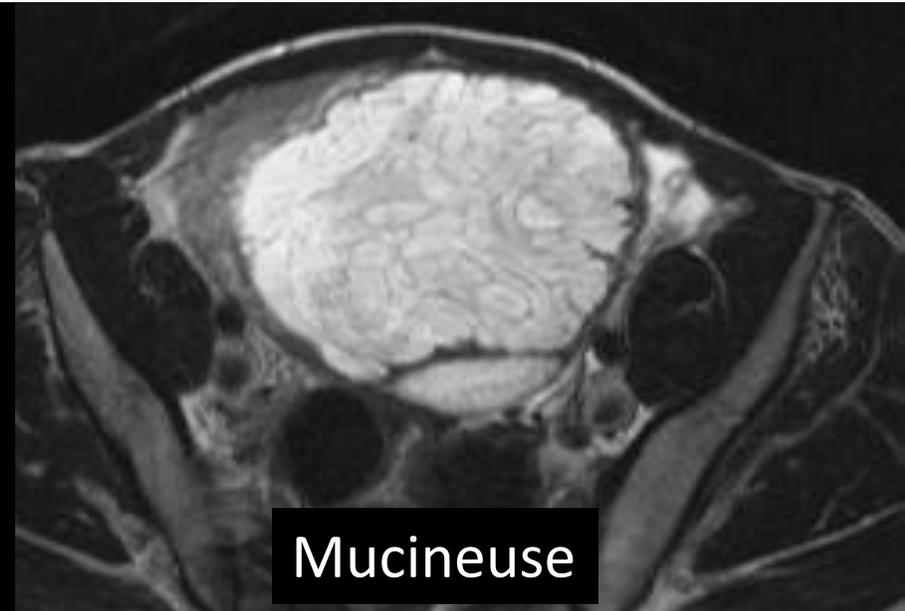
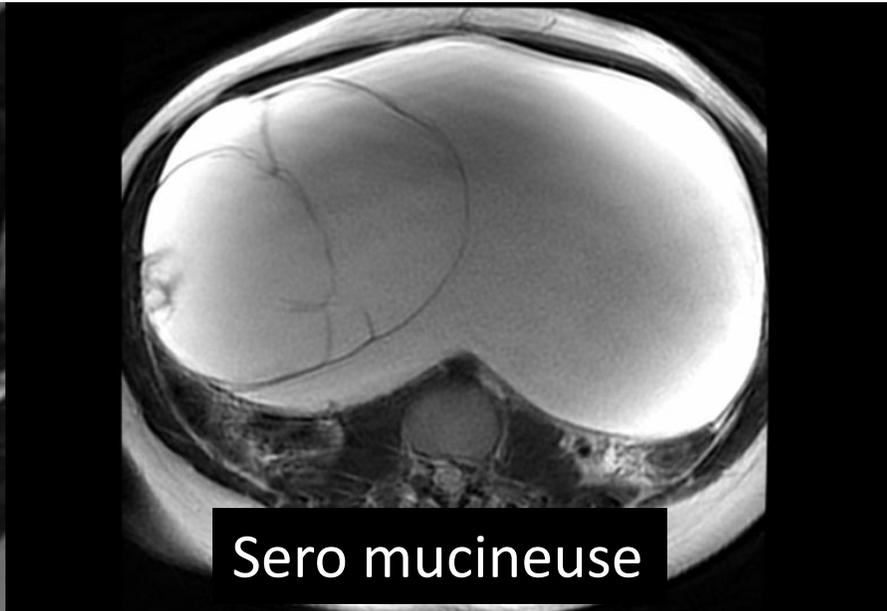
L'IRM est recommandée en cas de lésion suspecte de TFO en échographie

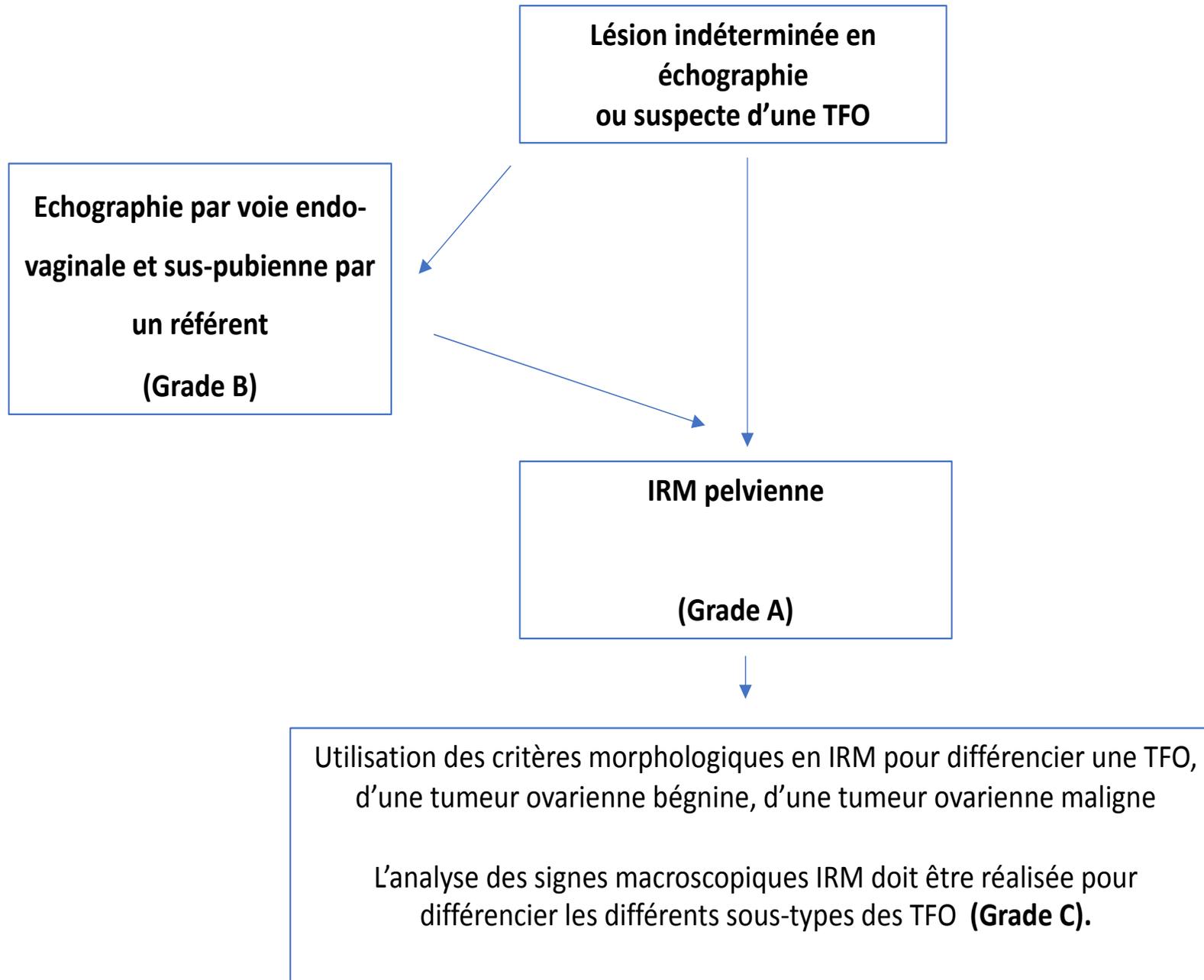
**GRADE C**

L'analyse des signes macroscopiques IRM doit être réalisée pour différencier les différents sous-types de TFO (Grade C).

**GRADE B**

protocole d'IRM avec des séquences T2, T1, T1 avec saturation de la graisse, dynamiques injectées, diffusion et après injection de gadolinium est recommandé





# Marqueurs

## CA 125

Aucune recommandation / CA125 ou CA19-9 pour le diagnostic différentiel préop entre tumeurs ovariennes présumées bénignes/ TFO/ tumeurs ovariennes malignes.

## CA 19 9

Aucune recommandation ne peut être proposée concernant l'utilisation du dosage du CA19 9 pour le diagnostic différentiel préopératoire entre tumeurs ovariennes présumées bénignes/ TFO/ tumeurs ovariennes malignes.

En cas de suspicion de TFO mucineuse sur l'imagerie, il peut être proposé de doser le CA 19-9 **GRADE C**

### GRADE C

Si marqueurs tumoraux normaux en préop : dosage dans le suivi des TFO n'est pas recommandé.

### GRADE C

Si CA125 élevé préopératoire : contrôle régulier du CA125 dans le suivi sans qu'il soit possible d'en préciser le rythme et la durée.

# Prise en charge thérapeutique des stades précoces de tumeurs frontières de l'ovaire

GRADE B

si une chirurgie sans risque de rupture tumorale possible: **œlioscopie** recommandée  
prendre toutes les précautions pour éviter rupture tumorale, dont laparoconversion

GRADE B

Patiente ménopausée et/ou sans de désir préservation fertilité et/ou fonction endocrine : **annexectomie bilatérale**

GRADE B

Séreuse bilat + désir préservation fertilité et/ou fonction endocrine : **kystectomie bilatérale** dans la mesure du possible

GRADE C

Stade précoce mucineuse + désir de préservation fertilité et/ou fonction endocrine : **annexectomie unilatérale**

Séreuses ou mucineuses: PAS d'hystérectomie à titre systématique

GRADE C

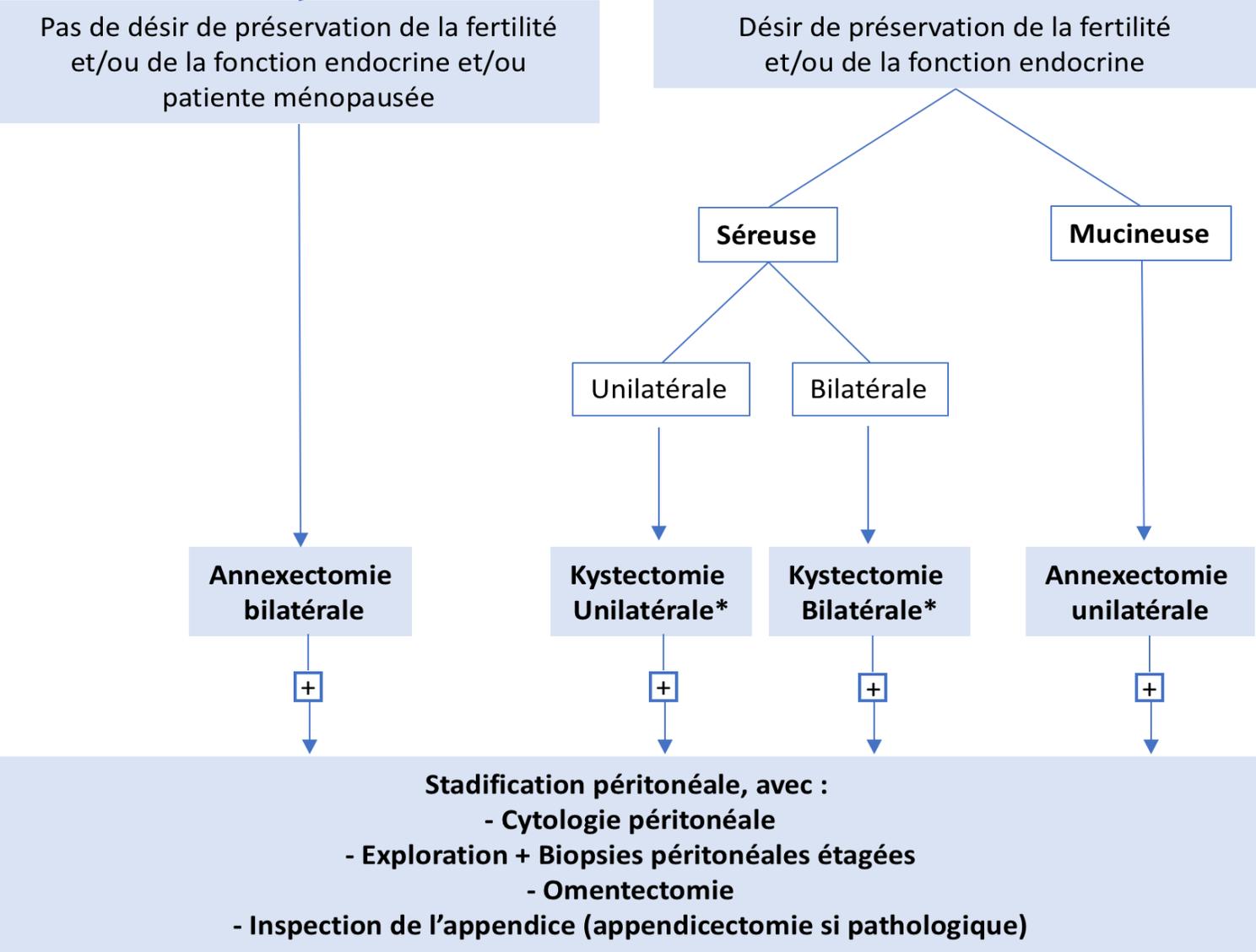
Endométrioïde + absence de désir conserver fertilité : hystérectomie (initiale ou restadification)

Endométrioïde + désir préservation fertilité: évaluation endomètre: imagerie + prélèvement endométrial

pas d'argument pour centraliser prise en charge chirurgicale TFO à un stade précoce

centres experts : confirmation Anapath, indication chirurgie préservation fertilité, expertise imagerie

**TFO (séreuse ou mucineuse) de stade précoce suspectée à l'imagerie**



\* Si techniquement réalisable

**TFO (séreuse ou mucineuse) de stade précoce diagnostiquée sur examen anatomopathologique**

**Séreuse**

**Mucineuse**

Si :  
Séreuse micropapillaire  
+  
Mauvaise  
exploration péritonéale

Si :  
Kystectomie  
Ou  
Appendice  
Non Visualisé

Indication de restadification

**Annexectomie  
Unilatérale homolatérale**

**+**

**Stadification péritonéale, avec :**

- Cytologie péritonéale
- Exploration + Biopsies péritonéales étagées
- Omentectomie
- Inspection de l'appendice (appendicectomie si pathologique)

## TFO endométrioïde de stade précoce

Pas de désir de préservation de la fertilité  
et/ou de la fonction endocrine et/ou  
patiente ménopausée

**Hystérectomie totale**

+

**Annexectomie bilatérale**

+

Désir de préservation de la fertilité  
et/ou de la fonction endocrine

**Exploration de l'endomètre**  
(biopsie et imagerie)  
+/- traitement selon résultat

**Pas d'argument pour recommander  
un type de chirurgie ovaire**  
(kystectomie ou ovariectomie ;  
uni ou bilatéral)

+

**Stadification péritonéale, avec :**

- Cytologie péritonéale
- Exploration + Biopsies péritonéales étagées
- Omentectomie
- Inspection de l'appendice (appendicectomie si pathologique)



## Qui prend en charge les TFO

### Stades avancés avérés

Pas de donnée / centralisation de la prise en charge chirurgicale

Prise en charge chirurgicale comparable à celle des cancers de l'ovaire

NP4

**GRADE B**

Suspicion pré-opératoire ou diagnostic opératoire de TFO de stade avancé : orientation vers un **centre de référence dans la prise en charge des cancers de l'ovaire de stade avancé**

# Qui prend en charge les TFO

## Stades avancés avérés

**Aucune recommandation sur voie d'abord coelioscopique ou laparotomique**

**GRADE C**

Dans les TFO de stades avancés : **pas de lymphadénectomie systématique / Exérèse des ADP suspectes d'envahissement en pré ou peropératoire peut être discuté : obtenir un résidu tumoral nul en fin d'intervention.**

**GRADE C**

Par analogie avec le cancer épithélial de l'ovaire : **décrire la carcinose péritonéale avant toute exérèse ainsi que des résidus tumoraux en fin de chirurgie**

Utilisation d'un **score de carcinose péritonéale** : recommandée

**GRADE C**

**Chez une patiente désireuse de grossesse, un traitement conservateur** comportant la conservation de l'utérus et de la totalité ou d'un fragment d'ovaire, **peut être proposé après avis en RCP**

# Type de chirurgie: chirurgie de restadification

## Stades avancés avérés

- **Une chirurgie conservatrice peut être proposé dans les stades avancés**
  - Risque augmenté de récurrence
  - Pas d'impact la survie globale des patientes
- **Traitement conservateur similaire à celui réalisé dans les stades précoces**
  - Objectif: pas de résidu tumoral en fin d'intervention

**GRADE C**

**Chirurgie de restadification** associée à l'exérèse de toutes les lésions tumorales, **si elle n'a pas été réalisée initialement est recommandée** en cas de stades avancés de TFO

**Aucune recommandation** ne peut être formulée **concernant une indication de chimiothérapie** dans les stades avancés **même en cas d'implants invasifs**

# Epidémiologie de la récurrence

## Généralités

- **Risque de récurrence en cas de TFO opérée estimé entre 2 et 24 %**
- **La survie globale des TFO est supérieure à 94% en 10 ans**
- **Risque de récurrence invasive en cas de traitement chirurgical initial d'une TFO varie de 0,5 à 3,8 %**
- **Le délai jusqu'à la récurrence peut être long parfois au-delà de 10 ans après le traitement initial**



## Épidémiologie et facteurs de risques de la récurrence

Facteurs de risque de récurrence :

- âge < 40 ans
- stade FIGO initial avancé
- TTT conservateur ovarien
- résidu tumoral après chirurgie initiale pour les TFO séreuses
- présence d'implants invasifs

TTT conservateur, le risque de récurrence sup. si TFO séreuse vs TFO mucineuses.

Envahissement ganglionnaire : pas associé à plus de récurrence

Recours à la coelioscopie n'est pas associé à plus de récurrence.

# Score d'évaluation de la récurrence et de la survie

GRADE C

Après traitement d'une TFO, utilisation de scores et nomogrammes peut être utile pour évaluer le risque de récurrence et en informer les patientes

GRADE B

**Il n'est pas recommandé de réaliser une chirurgie de clôture après accomplissement du projet parental après traitement conservateur (conservation ovaires et utérus) d'une TFO sévère**

GRADE B

**Après traitement d'une TFO, il est recommandé d'effectuer une surveillance au-delà de 5 ans compte tenu du délai médian de récurrence**

GRADE B

**Il est recommandé de réaliser un examen clinique systématique lors du suivi d'une TFO**

**Si élévation initiale : surveillance avec dosage du CA 125**

**Si traitement conservateur (conservation ovaires et utérus), il est recommandé d'utiliser l'échographie endovaginale et transabdominale au cours de la surveillance des TFO traitées**

# Score d'évaluation de la récurrence et de la survie

- **Nomogramme d'Obermair : SSR à 5 ans avec C-index=0,668**

***Validation externe C-index=0,54***

- **Nomogramme de Bendifallah : probabilité de récurrence à 5 ans avec C-index=0,78**

- ***Validation externe AUC=0,88***

- **Score d'Ouldamer: haut vs bas risque de récurrence (si score<8) avec C-index=0,85**

- ***Validation externe AUC=0,87***

# Diagnostic et prise en charge des récurrences des TFO

## Formes histologiques de récurrence de TFO

### GRADE B

Les patientes prises en charge pour une TFO doivent être informées que dans la majorité des cas, la récurrence se fait sous la forme d'une nouvelle TFO.

### GRADE B

Dans le cas de TFO bilatérale, les patientes doivent être informées qu'une kystectomie bilatérale est associée à un délai de récurrence plus court / à ovariectomie unilatérale et kystectomie controlatérale.

### GRADE B

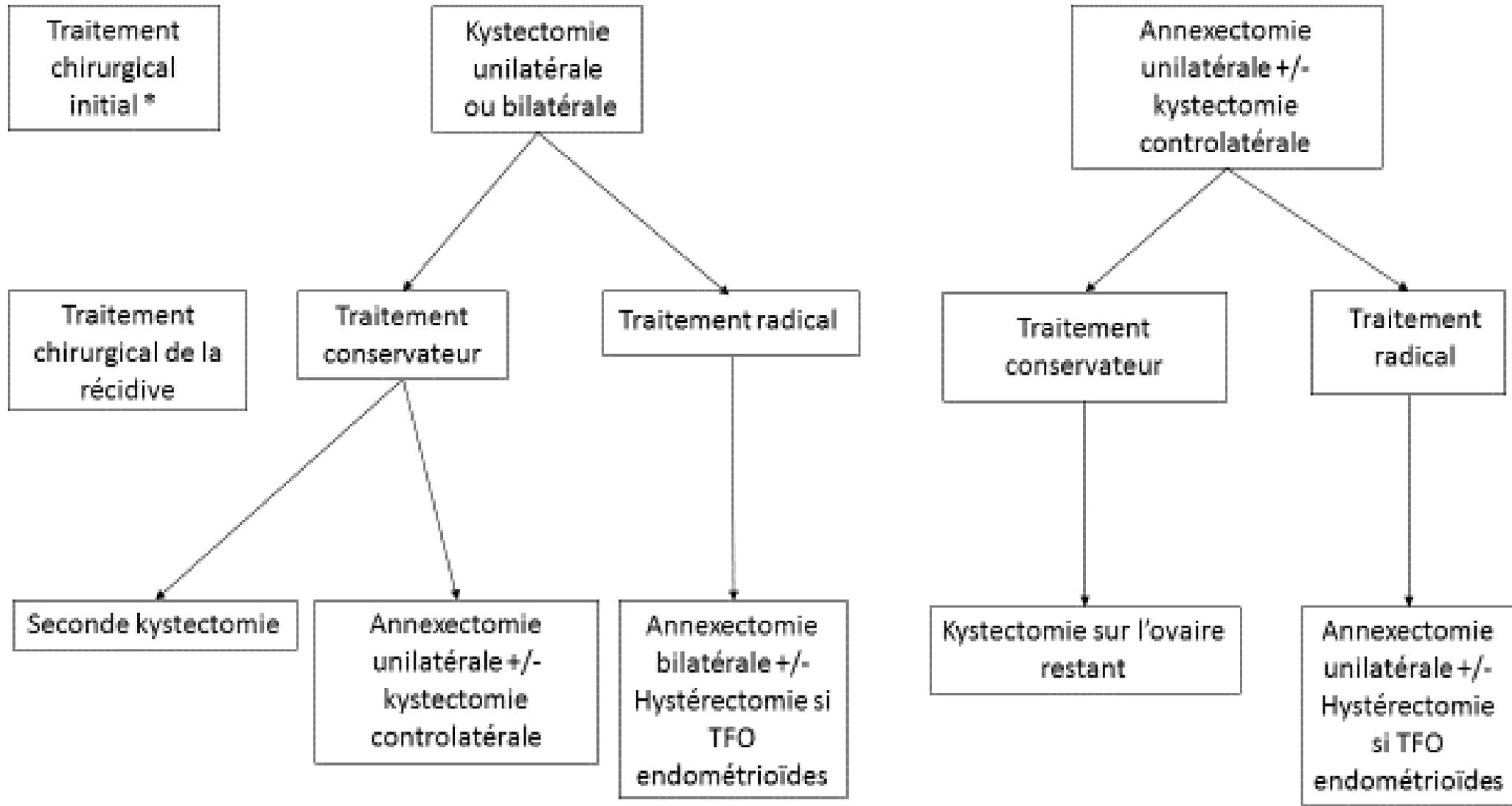
Dans les récurrences de TFO séreuses, les kystes sont habituellement liquidiens à paroi mince avec végétation: kyste uniloculaire solide (classification IOTA). La taille < 20 mm ne permet pas d'éliminer le diagnostic de récurrence de TFO.

### GRADE C

En cas de récurrence de TFO chez une femme en âge de procréer, un traitement conservateur peut être proposé en informant la patiente du risque de nouvelle récurrence. Il n'est pas possible de recommander une modalité opératoire (kystectomie et/ou annexectomie).

### GRADE C

En présence d'implants non invasifs d'une TFO, il peut être proposé un traitement conservateur après une première récurrence non invasive chez les femmes qui souhaitent préserver leur fertilité



\* Proposer une consultation spécialisée de Médecine de la reproduction

# Grossesse et Tumeur Frontière de l'Ovaire

Echographie et IRM pelvienne est recommandée dans le diagnostic d'une TFO présumée en cours de grossesse

En l'absence de données dans la littérature, il n'est pas possible d'émettre de recommandations quant à l'utilisation de marqueur tumoral pour le diagnostic de TFO

**GRADE C**

Il n'existe pas d'arguments suffisants pour recommander une **kystectomie ou annexectomie**

La **voie coelioscopique** doit être privilégiée en cours de grossesse si elle est réalisable

La **voie d'abord** et le type de traitement chirurgical doivent être **adaptés** à la taille de la lésion, au terme obstétrical, et au désir ultérieur de grossesse, après avis de la RCP

Il n'existe pas suffisamment d'arguments dans la littérature pour recommander une voie d'accouchement en cas de TFO survenant au cours de la grossesse

**GRADE C**

En cas de **stadification incomplète**, une chirurgie de restadification complète pourra être discutée selon les mêmes modalités que chez les patientes dont la tumeur est découverte en dehors de la grossesse

# Fertilité et Tumeurs Frontières de l'Ovaire

**GRADE C** Compte tenu de la possibilité d'altération de la fertilité, une consultation spécialisée avec un médecin de la reproduction doit être proposée en cas de TFO chez une femme en âge de procréer.

**GRADE B** Il est recommandé de délivrer aux patientes une information complète sur le risque de baisse de réserve ovarienne liée au traitement chirurgical de la TFO.

**GRADE C** En cas de traitement conservateur, pas de contre-indication à une stimulation ovarienne en vue d'une vitrification ovocytaire, après chirurgie complète.

**GRADE C** En cas de critères pronostics péjoratifs (implants) , la possibilité d'une stimulation ovarienne sera à discuter au cas par cas en RCP

Le recours à un traitement chirurgical conservateur est la première étape d'une démarche de préservation de fertilité en cas de TFO.

En cas d'infertilité après traitement conservateur d'une TFO, il n'existe pas de données justifiant un délai entre le traitement chirurgical d'une TFO et la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation.

# Contraception hormonale et THS/THM

## Contraception après TFO

GRADE C

L'utilisation de contraception hormonale après une TFO séreuse ou mucineuse n'est pas contre-indiquée.

GRADE C

TFO **mucineuse**, moins de 45 ans : bénéfique du THM sur les risques cardiovasculaires et osseux + absence d'hormonosensibilité : proposer un THS

GRADE C

TFO **mucineuse**, plus de 45 ans, pas de CI pour THM/THS : Un THM/THS peut être prescrit en cas de syndrome climatérique, dans le cadre d'une évaluation individuelle de la balance bénéfique/risque.

d'un

GRADE C

TFO **séreuse**, sans critères histologiques péjoratifs : Il n'y a pas d'argument pour contre-indiquer l'utilisation THM/THS.

Un THS peut être prescrit

- chez les femmes de moins de 45 ans sans syndrome climatérique
- chez les femmes de plus de 45 ans ayant un syndrome climatérique avec réévaluation régulière de la balance risque/bénéfice