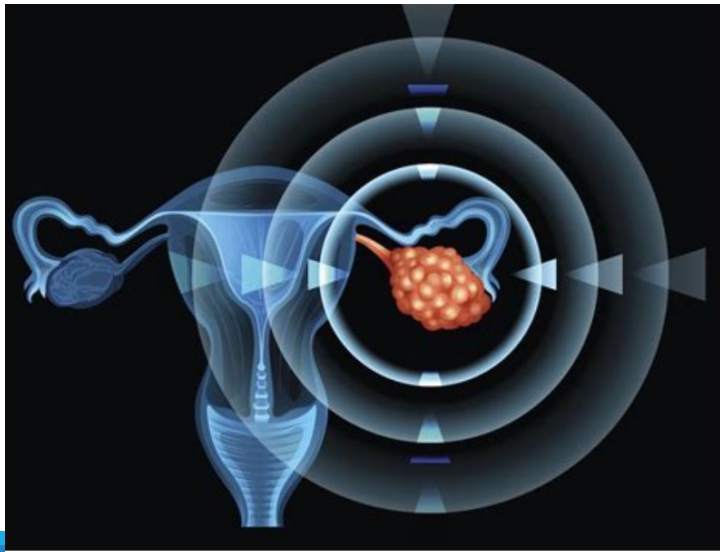


Cancer de l'ovaire: Point de vue du chirurgien



DR SCHMITT ANDY

Liens d'intérêt:

orateurs/honoraires: ASTRA ZENECA , GSK

Impact du volume d'activité

Wright 2019 (25044 patientes, 2728 chirurgiens, 213 hôpitaux)

- Stratification des interventions (quartile) par hôpital et par chirurgien
- Volume par hôpital
 - Médiane du quartile avec l'activité la plus faible : 6 procédures par an
 - Médiane du quartile avec l'activité la plus importante: 209,4 procédures par an

La mortalité intra hospitalière est significativement corrélée avec le volume d'activité par hôpital
 haut volume 0,9% versus bas volume 2,5% (p< 0,001)

	Annualized surgeon or hospital volume								p-Value
	Low		Medium Low		Medium High		High		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Outcomes by hospital volume									
Mortality	159	(2.5)	124	(1.9)	109	(1.7)	49	(0.9)	<0.001
Any morbidity	2088	(33.0)	2435	(37.9)	2270	(34.4)	2050	(35.9)	<0.001
Intraoperative complications	724	(11.5)	806	(12.5)	847	(12.8)	929	(16.3)	<0.001
Surgical site complications	1126	(17.8)	1237	(19.3)	1091	(16.6)	1001	(17.5)	<0.001
Medical complications	1018	(16.1)	1360	(21.2)	1134	(17.2)	986	(17.3)	<0.001
Transfusion	2526	(40.0)	2817	(43.8)	2951	(44.8)	2729	(47.8)	<0.001
Prolonged LOS	1853	(29.3)	1764	(27.5)	1249	(18.9)	1400	(24.5)	<0.001
Excessive total charges	1257	(19.9)	1815	(28.2)	1382	(21.0)	1807	(31.7)	<0.001

Impact du volume d'activité

La survie globale est significativement corrélée avec le volume d'activité par hôpital

Relation linéaire

Adjusted risk ratios of morbidity, mortality, transfusion, prolonged LOS and excessive total charges.

	Mortality ^a	Overall morbidity	Intraoperative complications	Surgical site complications	Medical complications	Transfusion	Prolonged LOS	Excessive total charges
quartiles								
Low	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent	Referent
Medium Low	1.13 (0.88–1.44)	1.11 (1.01–1.22)*	1.01 (0.86–1.20)	1.05 (0.92–1.20)	1.34 (1.17–1.54)*	1.08 (0.95–1.22)	1.05 (0.94–1.17)	1.29 (0.94–1.76)
Medium High	1.27 (0.97–1.68)	1.03 (0.90–1.20)	1.00 (0.79–1.27)	0.98 (0.81–1.18)	1.14 (0.94–1.39)	1.13 (0.98–1.32)	0.86 (0.67–1.09)	1.07 (0.63–1.82)
High	0.67 (0.46–0.97)*	1.00 (0.88–1.15)	1.08 (0.90–1.30)	0.97 (0.85–1.11)	1.00 (0.75–1.33)	1.10 (1.05–1.36)*	0.99 (0.81–1.22)	1.26 (0.74–2.16)
Hospital volume, continuous								
1 case increase	0.996 (0.993–0.998)*	1.000 (0.999–1.001)	1.000 (0.999–1.002)	1.000 (0.999–1.001)	1.001 (0.999–1.003)	1.001 (1.000–1.003)	1.000 (0.999–1.001)	1.003 (0.999–1.006)
5 cases increase	0.98 (0.97–0.99)*	1.001 (0.996–1.007)	1.00 (0.99–1.01)	0.999 (0.994–1.005)	1.005 (0.996–1.014)	1.01 (0.998–1.02)	1.000 (0.995–1.004)	1.01 (0.997–1.03)
10 cases increase	0.96 (0.94–0.98)*	1.00 (0.99–1.01)	1.00 (0.99–1.02)	1.00 (0.99–1.01)	1.01 (0.99–1.03)	1.01 (0.996–1.03)	1.00 (0.99–1.01)	1.03 (0.99–1.06)
15 cases increase	0.94 (0.91–0.97)*	1.00 (0.99–1.02)	1.01 (0.98–1.03)	1.00 (0.98–1.01)	1.02 (0.99–1.04)	1.02 (0.99–1.05)	1.00 (0.98–1.01)	1.04 (0.99–1.09)
20 cases increase	0.92 (0.88–0.97)*	1.01 (0.99–1.03)	1.01 (0.98–1.04)	1.00 (0.98–1.02)	1.02 (0.99–1.06)	1.03 (0.99–1.06)	1.00 (0.98–1.02)	1.05 (0.99–1.12)

For each outcome, mixed-effects log-Poisson model with robust sandwich estimation was fitted including surgeon and hospital volume quartiles, adjusting for cancer, exenteration/debulking, age, year, race/ethnicity, insurance status, admission type, comorbidity, and procedure score, accounting for hospital- and surgeon-level clustering as random intercepts. Similar models were fitted including surgeon and hospital volume as linear terms.

^a For mortality, the mixed-effect model did not converge, therefore log binomial model not adjusting for hospital- and surgeon-level clustering was used.

* P-value < 0.05.

Impact du volume d'activité

- Volume par chirurgien

- Médiane du quartile avec l'activité la plus faible : 1,14 procédures par an
- Médiane du quartile avec l'activité la plus importante: 29,6 procédures par an

La mortalité intra hospitalière diminue avec l'augmentation du volume d'activité par chirurgiens

haut volume 1,3% versus bas volume 2,6% (p< 0,001)

Outcomes of the ovarian cancer patients undergoing oophorectomy with or without hysterectomy by surgeon or hospital volume.

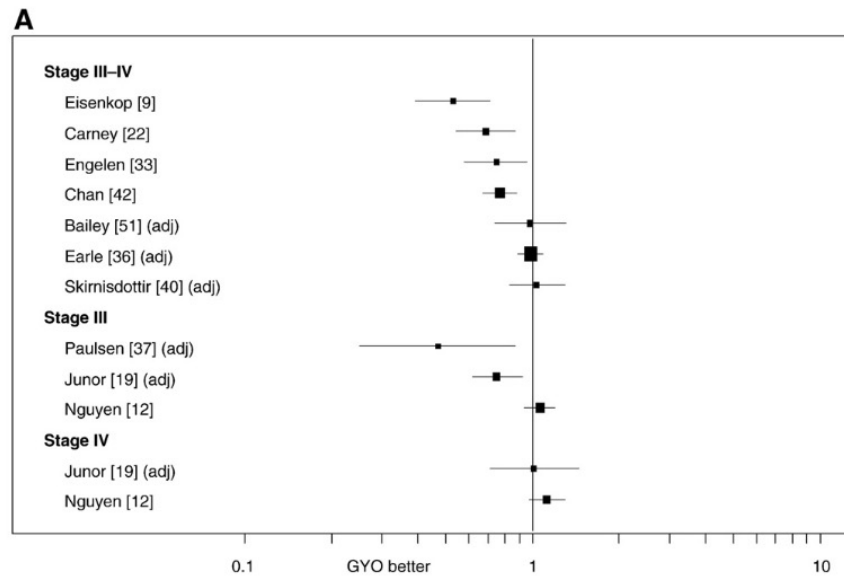
	Annualized surgeon or hospital volume								p-Value
	Low		Medium Low		Medium High		High		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Outcomes by surgeon volume									
Mortality	161	(2.6)	116	(1.9)	78	(1.3)	86	(1.3)	<0.001
Any morbidity	2003	(31.9)	2396	(38.6)	2210	(36.0)	2234	(34.8)	<0.001
Intraoperative complications	736	(11.7)	786	(12.7)	887	(14.5)	897	(14.0)	<0.001
Surgical site complications	1019	(16.2)	1249	(20.1)	1101	(17.9)	1086	(16.9)	<0.001
Medical complications	1053	(16.8)	1277	(20.6)	1055	(17.2)	1113	(17.3)	<0.001
Transfusion	2301	(36.7)	3007	(48.4)	2668	(43.5)	3047	(47.4)	<0.001
Prolonged LOS	1783	(28.4)	1638	(26.4)	1378	(22.5)	1467	(22.8)	<0.001
Excessive total charges	1502	(23.9)	1851	(29.8)	1549	(25.2)	1359	(21.2)	<0.001

Impact de la qualification

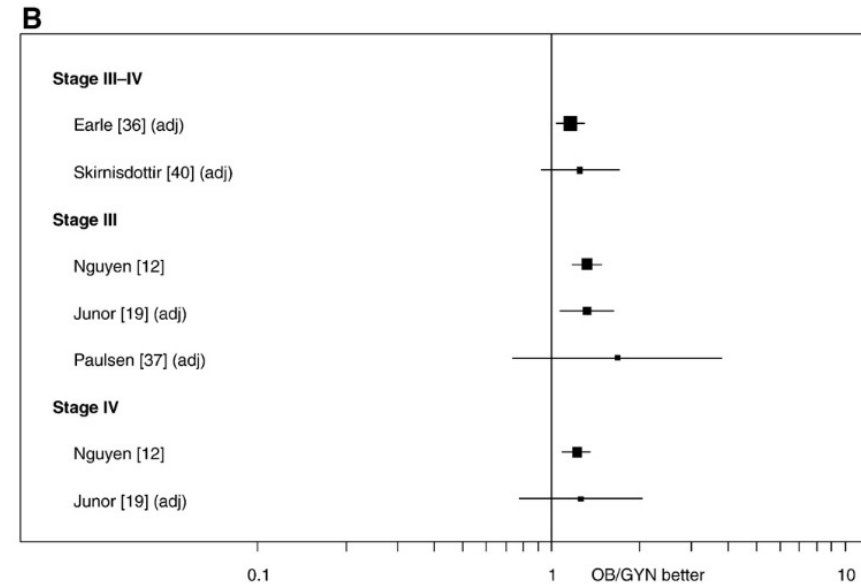
- A DuBois et al 2009 , Méta analyse

- 44 articles étudiant la relation entre le volume (hôpital et/ou chirurgical) d'activité, la spécialisation et la survie des patientes avec un cancer de l'ovaire à un stade avancé.

La survie globale est significativement corrélée à la qualification du chirurgien



Hazard ratio of death in patients with advanced disease, GYO compared with OB/GYN or other specialty. GYO = gynecologic oncologist, OB/GYN = obstetrician/general gynecologist, adj = adjusted hazard ratio.



Hazard ratio of death in patients with advanced disease, GS compared with OB/GYN. OB/GYN = obstetrician/general gynecologist, GS = general surgeon, adj = adjusted hazard ratio.

Stades Précoces

REVIEW ARTICLE

Ovarian Cancer

Diagnosis and Treatment

Alexander Burges, Barbara Schmalfeldt

Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2011; 108(38): 635–41

BOX 1

Ovarian cancer: FIGO Stages I to II (staging/surgery)

- Longitudinal laparotomy
- Examination and palpation of abdominal cavity as a whole
- Peritoneal cytology
- Biopsies from all sites with abnormal findings
- Bilateral adnexal extirpation with high ligation of the ovarian vascular bundles
- Hysterectomy, extraperitoneally if appropriate
- Omentectomy, at least infracolic
- Appendectomy (for mucinous/unclear tumor types)
- Systematic pelvic and infrarenal paraaortic lymph node dissection

Fertility-preserving surgery is possible in cases of confirmed FIGO Stage IA, Grade 1.

Source: Current recommendations of the AGO's Ovarian Tumor Committee, www.ago-online.org

BOX 2

Early ovarian cancer: FIGO Stages I to IIA (adjuvant therapy)

- Patients with Stage IA, Grade 1 ovarian cancer do not require adjuvant chemotherapy. Appropriate surgical staging must be performed.
- Patients with Stages I to IIA other than Stage IA, Grade 1 require platinum-based adjuvant chemotherapy.
- This improves recurrence-free and overall survival.
- Chemotherapy should be platinum-based and consist of six cycles.

Source: Current recommendations of the AGO's Ovarian Tumor Committee, www.ago-online.org

Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III - IV : place des curages

Niveau 1, grade B

Chirurgie première :

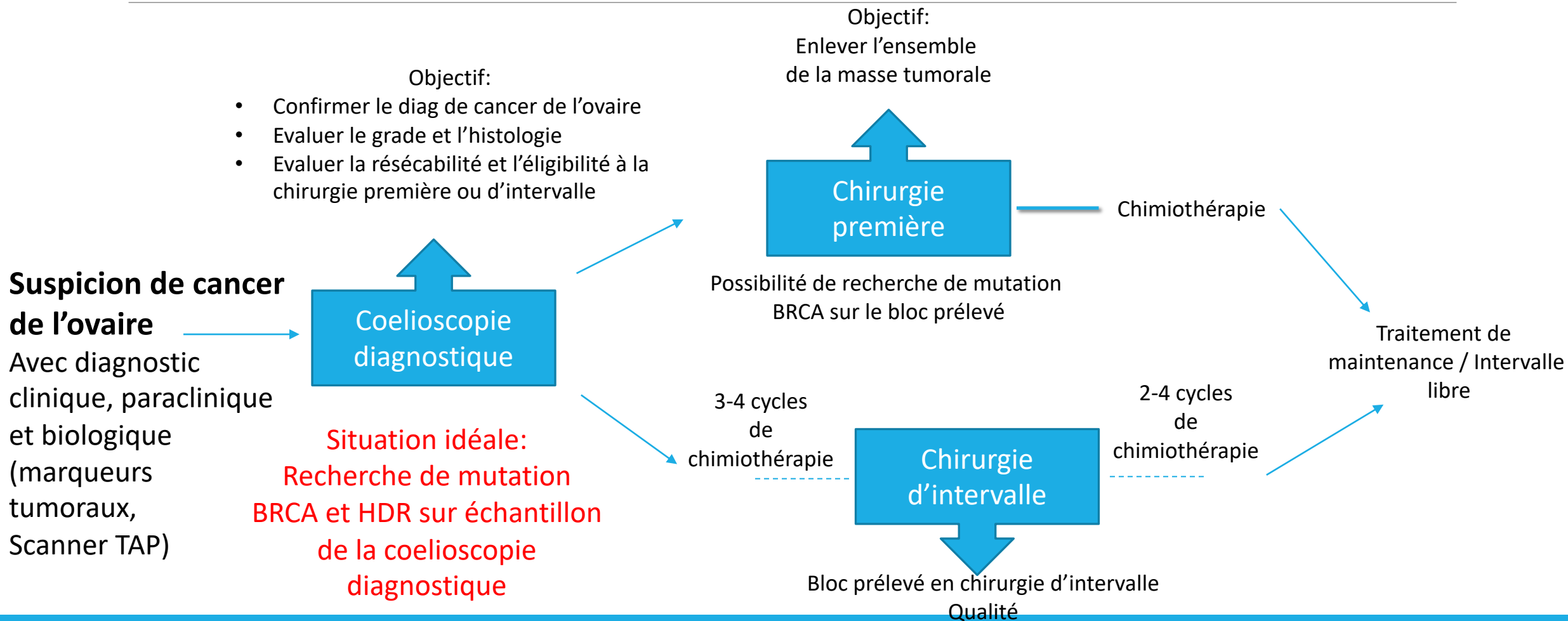
- pas d'adénopathie radiologique suspecte ou en per opératoire :
PAS DE CURAGE
- adénopathie radiologique suspecte ou de découverte per opératoire :
CURAGE

Chirurgie d'intervalles :

- pas d'adénopathie radiologique suspecte sur le bilan initial ou en per opératoire : **PAS DE CURAGE**
- adénopathie radiologique suspecte sur le bilan initial et persistant au bilan d'intervalles ou de découverte per opératoire : **CURAGE**
- adénopathie radiologique suspecte sur le bilan initial et en réponse complète au bilan d'intervalles : **DISCUSSION AU CAS PAS CAS EN RCP SPÉCIALISÉE**

La valeur thérapeutique des curages ganglionnaires systématiques n'est pas démontrée

Le chirurgien au cœur de la prise en charge initiale du cancer de l'ovaire (1,2)



Cancers de l'ovaire de haut grade

Stades FIGO III – IV : place des inhibiteurs de Parp

Etablissement du statut BRCA au diagnostic

Avis d'experts

Pour les patientes présentant un carcinome séreux ou endométrioïde de haut grade, de stade FIGO III ou IV, le statut **BRCA** doit être connu au **primo-diagnostic**, dans un délai de **6 à 8 semaines** en cas de chirurgie première, 4 mois si chirurgie d'intervalles.

- Le statut BRCA peut être obtenu par recherche **tumorale ou constitutionnelle**
- Toute recherche constitutionnelle négative impose une recherche tumorale.
- Pour les patientes ayant une recherche constitutionnelle première, la recherche tumorale doit être demandée en parallèle.
- Toute recherche tumorale positive impose une consultation d'oncogénétique dans les délais les plus brefs.
- La patiente doit être **informée de la recherche d'une mutation tumorale** de BRCA et de ses implications potentielles pour elle-même et sa famille. Cette **information doit être tracée dans le dossier médical.**



Statut positif de la déficience en recombinaison homologue défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique

Pour tout cancer infiltrant de haut grade de l'ovaire, à l'exception des carcinomes mucineux

- **Pour l'année 2021**

- **Estimation de l'instabilité génomique**

- Cicatrice (signature) HRD (My choice – Myriad)
 - Circuit identique à celui mis en place pour BRCA1/2
 - Résultats transmis à la plateforme et/ou laboratoire

- **Au-delà de l'année 2021**

- **Autres estimations de l'instabilité génomique en cours de validation**

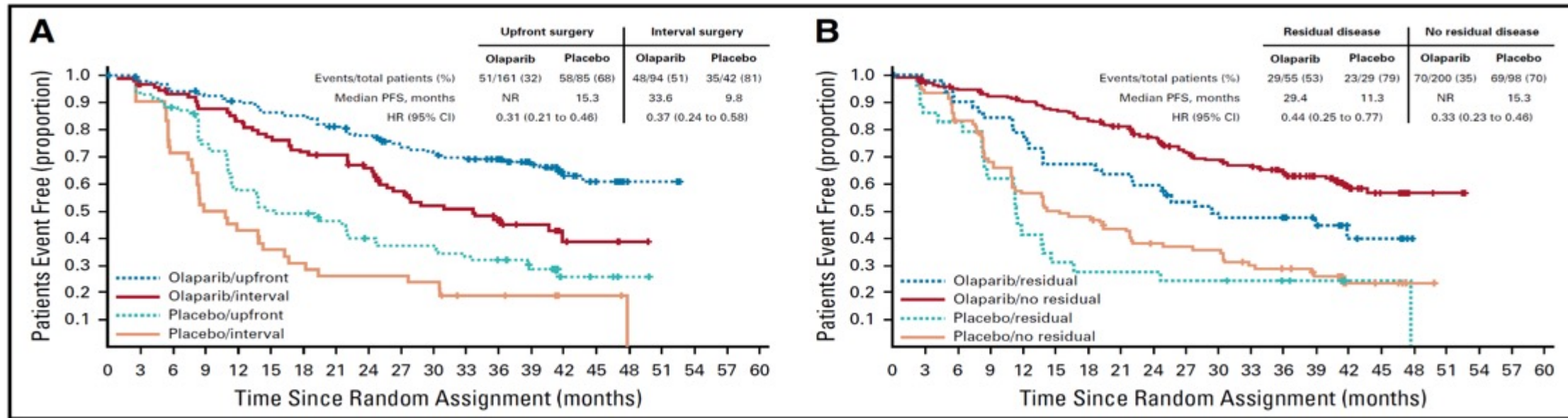
- Signatures académiques ou autres
 - Essai Great :
 - Place des autres gènes impliqués dans la réparation homologue
 - Recherche de signatures académiques
 - Résultat du test (My Choice-Myriad), si réalisé sera saisi CRF

Chirurgie du cancer de l'ovaire

- **Objectif primordial : R0 (macroscopique)**
- Facteur pronostique +++
- Etudes SOLO-1 / PAOLA-1 / PRIMA

Chirurgie objectif « R0 »

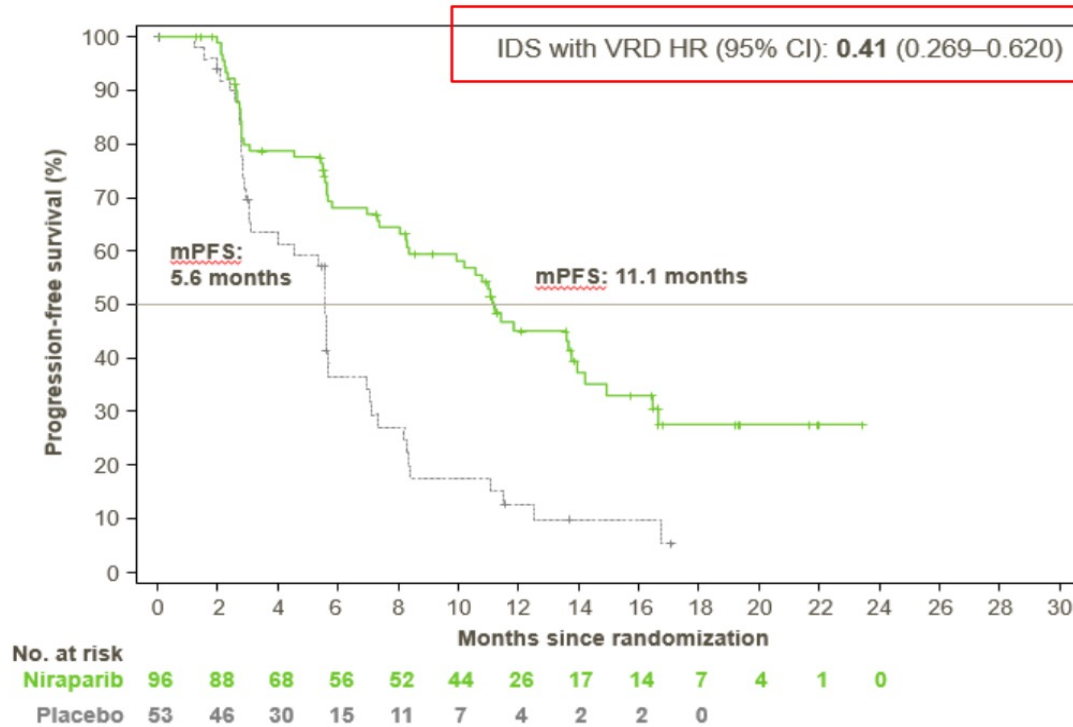
SOLO 1



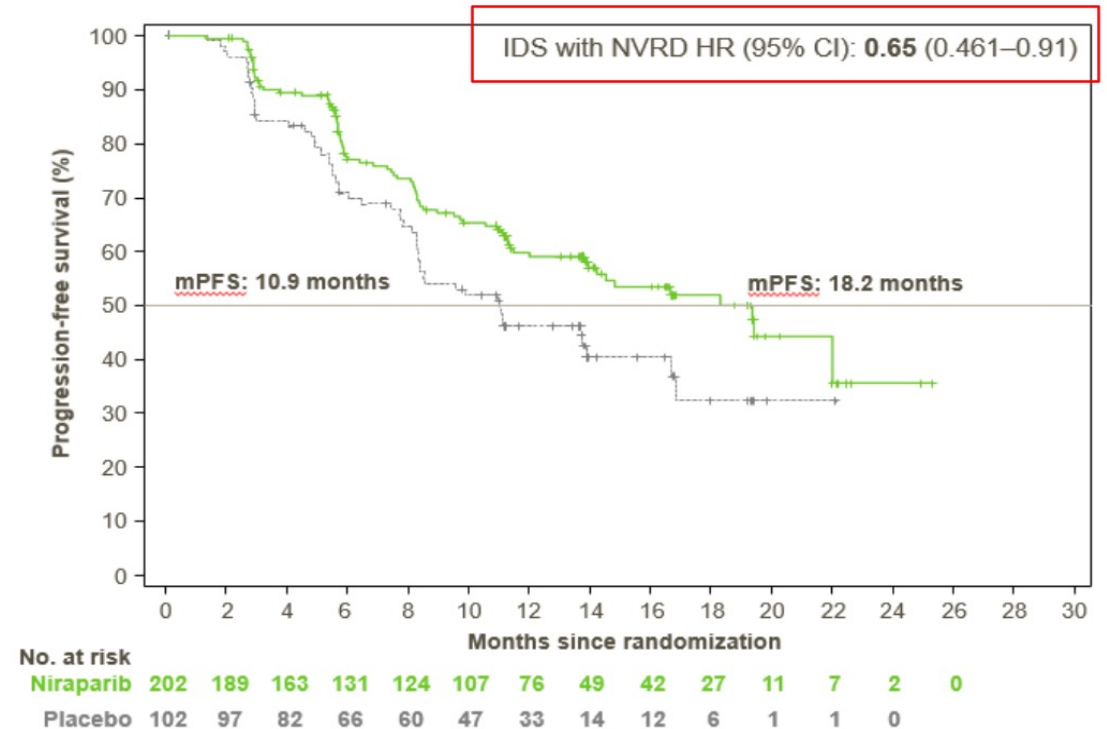
Chirurgie objectif « R0 »

PRIMA

IDS avec résidus



IDS sans résidu

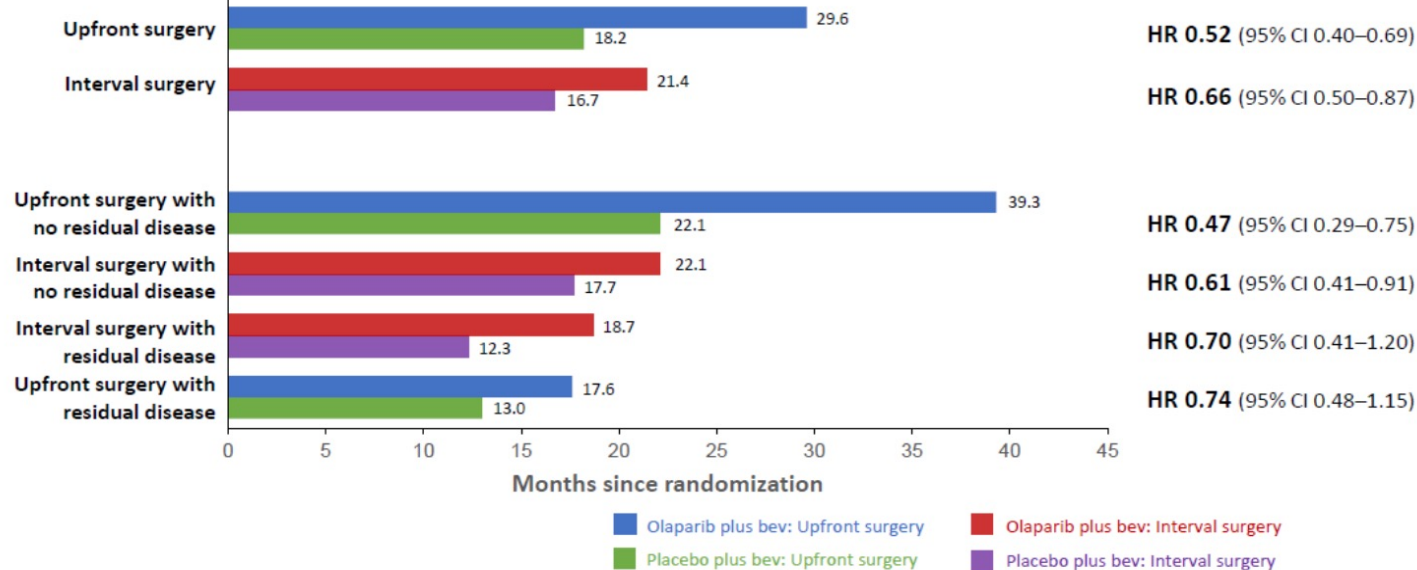
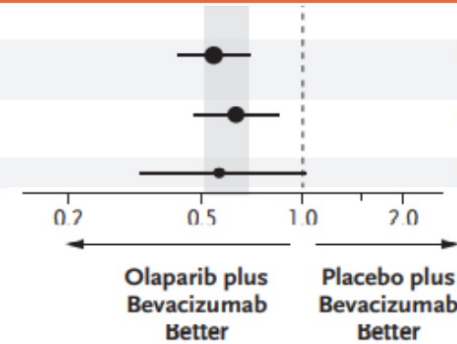


Chirurgie objectif « R0 »

PAOLA-1

Cytoreductive surgery outcome

Cytoreductive surgery with no residual macroscopic disease	135/323 (42)	104/160 (65)	0.54 (0.42–0.71)
Cytoreductive surgery with residual macroscopic disease	113/176 (64)	71/88 (81)	0.63 (0.47–0.85)
No cytoreductive surgery	32/38 (84)	19/21 (90)	0.56 (0.32–1.01)



Chirurgie d'urgence

Recommandation

De traiter la situation d'urgence

- Hémostase
- Dérivation d'une fistule, d'une tumeur
- Lavage drainage

De faire des biopsies péritonéales larges

De ne pas faire d'exérèse d'organe

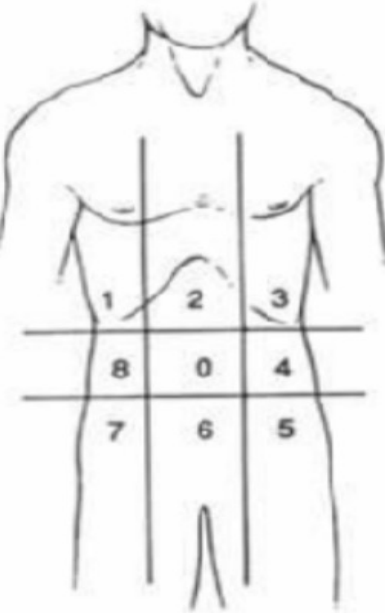
De limiter les ouvertures péritonéales à ce que la situation urgente exige

De décrire l'ensemble des lésions observées dans la cavité péritonéales
(utilisation du PCI)

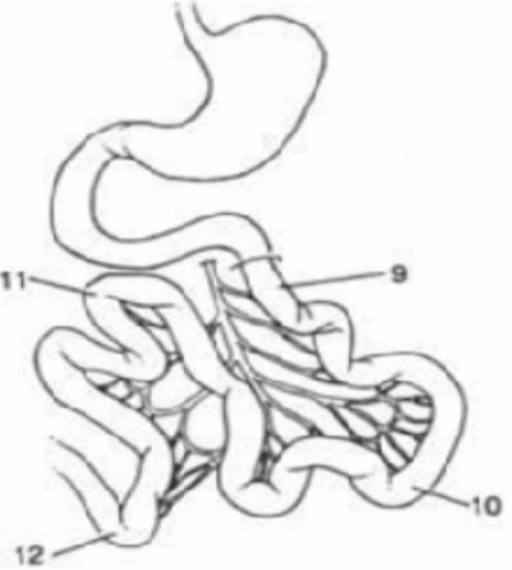


Score PCI (Peritoneal Cancer Index)

Regions	Lesion Size	Lesion Size Score
0 Central	—	LS 0 No tumor seen
1 Right Upper	—	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
2 Epigastrium	—	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
3 Left Upper	—	LS 3 Tumor > 5.0 cm
4 Left Flank	—	or confluence
5 Left Lower	—	
6 Pelvis	—	
7 Right Lower	—	
8 Right Flank	—	
9 Upper Jejunum	—	
10 Lower Jejunum	—	
11 Upper Ileum	—	
12 Lower Ileum	—	



PCI



La qualité des prélèvements tumoraux: un élément clé dans la recherche et l'obtention du statut mutationnel BRCA et HDR ⁽¹⁻⁴⁾

Echantillon tumoral de préférence prélevé **avant la chimiothérapie**, 2 situations possibles:

- Maladie péritonéale résécable d'emblée: recherche réalisée sur les pièces opératoires de la **coelioscopie diagnostique** ou de la chirurgie première
- Maladie péritonéale non résécable d'emblée: recherche effectuée sur les biopsies réalisées lors de la coelioscopie diagnostique ou de **biopsies radioguidées**

Quantité suffisante pour l'analyse des gènes BRCA 1/2:

- Au minimum 6 biopsies de > 5 mm de grand axe
- > 30 % de cellules tumorales

Points de vigilance:

- **Electrocoagulation**: risque d'endommagement de l'échantillon lors de la résection
- Importance **d'acheminer rapidement** le prélèvement (temps d'ischémie chaude et froide)
- Analyse BRCA 1/2 non réalisable sur des échantillons comportant des **zones de nécrose** trop importantes
- **Fixation des échantillons** (biopsies: immédiate, pièces opératoires <2H, dans du formol pendant 24 à 72 H) ⁵



1. Réseau français des registres des cancers, service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon, Santé publique France
2. Formulaire de demande de recherche de mutations tumorales BRCA1/BRCA2. Institut de Cancérologie de Lorraine. http://www.icl-lorraine.fr/images/Formulaire_de_demande_de_recherche_de_mutation_BRCA1_BRCA2.pdf
3. Manuel de prélèvement dans le cadre des analyses de biologie moléculaire en pathologie tumorale. Version 10. www.centreleonberard.fr/Portals/0/Documents/Espace%20patients/Genetique-constitutionnelle-Manuel-Prelevement.pdf
4. Bellocq JP et al. Prélèvements tissulaires tumoraux pour analyse moléculaires: comment les gérer au mieux? 32^{ème} Journées de la SFSPM, nov 2010
5. Arnaud-Coffin et al. Fiche Pratique: Mutation BRCA ½ et inhibiteur de PARP

La qualité des prélèvements tumoraux: un élément clé dans la recherche et l'obtention du statut mutationnel BRCA et HRD (1-4)

Exigences relatives aux échantillons tumoraux pour l'évaluation du statut HRD :

- Les échantillons peuvent provenir de biopsies ou du liquide d'ascite
 - Myriad peut accepter des échantillons cytologiques (au moins 20% de cellularité tumorale)
- Au moins 30% de tissu tumoral (ou de cellularité tumorale pour l'ascite) = toujours plus de matériel (15mm²)
 - Une quantité d'ADN tumoral insuffisante dans l'échantillon tumoral peut entraîner un échec d'évaluation du score d'instabilité génomique (score GIS)
- Possible après traitement néoadjuvant

Points de vigilance:

- La biopsie ne peut pas être d'origine cérébrale, osseuse (selon la méthode de décalcification) ou endométriale
- Si le matériel tumoral n'est pas présent en quantité suffisante pour réaliser le test myChoice CDx PLUS et le test BRCA tumoral de routine, une discussion devrait avoir lieu entre le clinicien et le biologiste référent pour décider du test à privilégier en prenant soin de préserver le parcours de génétique oncologique habituel
- Les échantillons doivent être soumis en utilisant des blocs ou des lames
 - LES BLOC SONT PRÉFÉRÉS AUX LAMES SI POSSIBLE

MyChoice en France

- Plus de 600 tests myChoice réalisés en France
- 1/3 de HRD positif (39%)
- Les ¾ des HRD+ sont GIS+ et BRCA non muté
- Délai inférieur à 2 semaines
- Moins de 10% de résultats non concluants inhérents à la quantité/qualité de l'ADN tumoral (7,7%)

1. Réseau français des registres des cancers, service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon, Santé publique France
2. Formulaire de demande de recherche de mutations tumorales BRCA1/BRCA2. Institut de Cancérologie de Lorraine. http://www.icl-lorraine.fr/images/Formulaire_de_demande_de_recherche_de_mutation_BRCA1_BRCA2.pdf
3. Manuel de prélèvement dans le cadre des analyses de biologie moléculaire en pathologie tumorale. Version 10. www.centreleonberard.fr/Portals/0/Documents/Espace%20patients/Genetique-constitutionnelle-Manuel-Prelevement.pdf
4. Bellocq JP et al. Prélèvements tissulaires tumoraux pour analyse moléculaires: comment les gérer au mieux? 32^{ème} Journées de la SFSPM, nov 2010

Le chirurgien: un acteur majeur dans la recherche tumorale des mutations des gènes BRCA 1-2 et statut HDR pour un rendu de qualité des résultats et un délai tenu de 6 à 8 semaines ⁽¹⁾

Assure au côté de l'anatomopathologiste, un **rôle déterminant pour optimiser la phase pré-analytique (prélèvement, fixation, extraction de l'ADN)** = collaboration +++

Peut réaliser la demande de test tumoral dès le diagnostique en remplissant une fiche de prescription

- Rappelant le contexte clinique, en particulier l'histologie, ainsi que la description du prélèvement notamment si un traitement préalable par chimiothérapie a été réalisé
- Bien **préciser dans la fiche les destinataires du résultat**, dont l'oncologue

Très souvent la chirurgien est le **1^{er} médecin qui voit les patientes** dans leur prise en charge pour leur communiquer:

- L'annonce du diagnostic probable
- Les aspects pré et post chirurgicaux
- Les **informations liées à cette recherche tumorale de mutations BRCA** si suspicion ou diagnostic de cancer sévère de haut grade ou apparenté, et **ses potentielles implications en termes de suivi oncogénétique**



Le top



Pots de biopsies préremplis de formol disponible au bloc opératoire

Épiploon préféré à une biopsie ovarienne ou du péritoine pour des raisons techniques (risque de saignement et désépithélisation du péritoine)

Si possible, épiploon: **Morceaux de 5-8 mm**

Si non, prélever plusieurs sites anatomiquement distincts

Si petits fragments, **minimiser l'utilisation du bistouri électrique** (nécrose)

Placer immédiatement les **fragments dans des pots séparés** au bloc pour que le volume formol/tumeur soit optimal afin d'assurer une fixation uniforme.

Place de la chirurgie à la récurrence

Définitions

- Rechute précoce: avant 6 mois
- Maladie « réfractaire »: progression pendant le traitement ou pendant le mois qui suit la dernière cure de CT à base de platine
- « résistante »: récurrence dans les 1 à 6 mois qui suit la dernière cure de CT à base de platine
- Rechute tardive: maladie « platino-sensible »

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

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
 - Prévion 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

En conclusion: Importance du rôle du chirurgien dans le circuit de recherche des mutations des gènes BRCA et statut HRD

Souvent le premier acteur dans la prise en charge des patients

Importance d'un chirurgien oncologue expérimenté

Rôle majeur dans:

- L'initiation de cette **recherche tumorale** lors de la **coelioscopie diagnostique** ou de la **chirurgie première**
- La **qualité des prélèvements**
- L'information aux patientes

Importance de la collaboration avec tous les acteurs, et notamment le pathologiste



MERCI
