

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N° 146

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Diplôme d'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique)

par

Aurore Frayssinet

née le 28 février 1983 à Enghien les Bains

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2012

**Facteurs pronostics de survie lors du traitement chirurgical
de la première récurrence du cancer de l'ovaire.**

Président : Monsieur le professeur Fabrice Lecuru

Directeur de Thèse : Monsieur le professeur Jean-Marc Classe

Monsieur le Professeur Fabrice LECURU

Chef de service de gynécologie

Hôpital Européen Georges Pompidou

TABLE DES MATIERES

Résumé.....	10
1. Introduction	11
1) Stratégie de la prise en charge initiale	11
<i>a. Bilan d'extension</i>	12
1. Imagerie et biologie.....	13
2. coelioscopie	14
<i>b. Choix de la stratégie initiale en fonction de la résecabilité</i>	14
1. Chirurgie première	15
2. Chirurgie d'intervalle et de clôture	16
<i>c. Surveillance</i>	17
2) Stratégie de prise en charge de la récurrence	20
<i>a. Fréquence de la récurrence</i>	20
<i>b. Facteurs prédictifs de récurrence</i>	20
<i>c. Prise en charge de la récurrence</i>	21
2. Matériel et méthode	22
1) Patientes	22
2) Méthode	23
3) Statistiques	24
3. Résultats	26
1) Description de la population	26
2) Facteurs pronostics de survie globale après la première récurrence	29
<i>a. Analyse uni variée</i>	29
<i>b. Analyse multi variée ; score pronostic de survie</i>	32
3) Survie globale après la première récurrence	36
4. Discussion	37
1) Intérêt de la chirurgie dans le traitement de la récurrence	38
<i>a. Amélioration de la survie</i>	38
<i>b. Facteurs influençant la survie lors de la chirurgie de la récurrence</i>	40
i. Qualité de la résection	40
ii. Autres facteurs pronostics.....	42

2) Position de la chirurgie par rapport à la chimiothérapie.....	45
3) Evaluation de l'extirpabilité.....	47
a. Taux de résection optimal.....	47
b. Critères de sélection pré opératoire.....	48
4) Morbidité, mortalité.....	50
5) Traitement intra péritonéal.....	51
a. Chimiothérapie intra péritonéale.....	51
b. Chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale.....	52
6) Place du traitement non chirurgical et choix de la patiente.....	54
5. Conclusion.....	57

RESUME

Introduction : La chirurgie de la récurrence du cancer de l'ovaire n'est pas encore consensuelle. Elle semble améliorer la survie globale et la survie sans récurrence. L'objectif de cette étude est de réaliser un score permettant de prédire la survie des patientes après la chirurgie de la première récurrence du cancer de l'ovaire.

Méthode : Etude rétrospective de 128 patientes opérées de la première récurrence de leur cancer épithélial de l'ovaire entre novembre 1987 et août 2011. Les facteurs pronostics ont été analysés en uni et multivarié.

Résultats : Après la chirurgie de la récurrence la médiane de suivi était de 7 ans (2mois-22 ans) et la survie médiane de 38,04 mois (95%CI 32,04-44,76). En analyse univariée, le risque de décès était augmenté pour un taux de CA 125 lors du traitement initial > 500 UI HR 1,80 (95% CI 0,97-3,37), pour un nombre de cycles de chimiothérapie réalisés initialement inférieure à six (HR 2,28 95% CI 1,23-4,25), pour un délai à la première rechute moins de 12 mois (HR 1,67 95% CI 1,11-2,25), en cas de réalisation d'une colostomie lors de la chirurgie de la récurrence et en cas de résidu post chirurgical tumoral après la chirurgie de la récurrence (R1 et R2 HR 2,30 (95%CI 1,52-3,48)). En analyse multivariée, le délai de récurrence de moins de 12 mois, la réalisation d'une colostomie, la réalisation de moins de 6 cycles de chimiothérapie lors du traitement initial et la présence d'un résidu tumoral post chirurgical R1 ou R2 après la chirurgie de la récurrence étaient des facteurs de risque significatifs et indépendant. En additionnant un point pas facteur de risque on obtient un score allant de 0 à 4 permettant de prédire la survie des patientes. En cas de

présence de présence de 0 ou 1 facteur de risque la survie était de 5,15 ans (95% CI 4,01-7,68) elle passait à 1,79 an (95% CI 1,16-2,52) en cas de présence de plus de 3 facteurs de risque.

Conclusion : Le score réalisé permet de prédire la survie des patientes après la chirurgie de la récurrence. Le pronostic étant meilleur pour les patientes sans résidu tumoral post chirurgical et avec un délai de récurrence long, ayant reçu plus de 6 cycles de chimiothérapie lors du traitement initial et sans réalisation de colostomie lors de la chirurgie de la récurrence.

1. INTRODUCTION

En France, en 2005, 320000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dont 140 000 chez la femme. Le cancer de l’ovaire vient en 7ème place des cancers les plus fréquents avec 4375 nouveaux cas diagnostiqués mais il se place au 5ème rang des décès par cancer chez la femme. Sa fréquence tend à diminuer au cours des dernières années avec une diminution de son taux d’incidence de 1% par an et de la mortalité de 2.8% par an entre 2000 et 2005.(1)

Il s’agit d’un cancer dont la mortalité reste très importante, cependant aucune stratégie de dépistage n’a prouvé son efficacité dans la population générale, les moyens de dépistage (échographie et dosage du CA 125) ne permettant pas le diagnostic de la maladie à un stade précoce.(2)

Le diagnostic est porté devant des signes cliniques, à un stade avancé de la maladie (stade FIGO III et IV) alors que la maladie est métastatique ou a envahie la cavité péritonéale sous la forme d’une carcinose péritonéale. Une étude rétrospective descriptive réalisée en 2011 par Mondal portant sur 957 tumeur de l’ovaire a retrouvé que 60% des tumeurs malignes de l’ovaire sont découvertes initialement au stade III, alors que la maladie a envahi le pelvis.(3)

1) Stratégie de prise en charge initiale

a. Bilan d’extension

1. Imagerie et biologie

La prise en charge initiale de la maladie passe par un bilan d’extension exhaustif afin d’évaluer la résecabilité et l’extension de la maladie.

Cette évaluation est d’abord clinique avec évaluation des points d’appels cliniques et évaluation de l’état général (classification OMS ; ECOG performance status) (cf. Annexe°1 et 2).

L'imagerie tient également un rôle important dans l'évaluation de l'extension de la maladie. Les examens réalisés en première intention sont l'échographie pelvienne et la radiographie thoracique. L'échographie pelvienne et abdominale évalue l'extension locorégionale de la maladie, la présence d'ascite, et la présence de métastases hépatiques.

Le scanner abdomino-pelvien est souvent également réalisé en complément, a la recherche de d'ascite de masse abdominales qui serviront de repères afin de surveiller l'évolution de la maladie notamment en cas de chimiothérapie (critères RESIST). (4)

En 2007, Axtell a réalisé une étude rétrospective portant sur 65 patients afin d'évaluer la capacité scanner pré opératoire a évaluer la résécabilité du cancer de l'ovaire avec évaluation de 14 critères radiologiques. Seul la présence d'implants mésentériques et d'implants coliques prédisaient une résection sub-optimale. Divers modèles ont été étudié, le meilleur modèle ne pouvant prédire que 77% des résections sub optimales.(5)

L'IRM peut être réalisée en préopératoire afin d'avoir une meilleure définition anatomique des lésions et éventuellement de caractériser une masse ovarienne isolée afin d'en évaluer le caractère malin.(6)Les autres examens d'imagerie sont réalisés en fonction des points d'appel clinique.

La classification de l'extension de la maladie se fait grâce à la classification F.I.G.O. qui classifie la maladie en fonction de son extension locorégionales et à distance. Cette classification ne peut se faire que par chirurgie. (Cf. annexe3).

Au niveau biologique, le CA 125 est dosé systématiquement lors de l'évaluation initiale de la maladie. Ce dosage permettra d'évaluer la réponse de la maladie à la chimiothérapie notamment en cas de chimiothérapie néo adjuvante.

Le taux de CA 125 initial permet également de participer à l'évaluation de la résecabilité de la maladie initiale. Une étude rétrospective de 92 patientes réalisée en 2002 par Saygili, retrouve un taux de résection optimale de 77% chez les patientes présentant un taux de CA 125 inférieur à 500 UI en préopératoire et de 27% en cas de taux de CA 125 initial de plus de 500 UI. Le taux de vrai positif était de 73 % et le taux de faux positifs de 23%. (7)

2. Coelioscopie

Les examens d'imagerie sont insuffisants pour détecter la maladie péritonéale microscopique et la carcinose péritonéale(5). Ils sont également insuffisants pour évaluer certaines localisations tumorales peu accessibles à la chirurgie comme la présence d'une carcinose extensive au niveau du grêle, la présence de la maladie au niveau de la base du mésentère.

La coelioscopie de stadification, réalisée avant la chirurgie de résection tumorale permet de réaliser des biopsies afin d'établir le diagnostic de cancer et d'évaluer l'extension et la résecabilité de la maladie. Sa réalisation est généralement facile avec peu de risques de conversion.(8) La morbidité de cette intervention étant moins importante que celle de la laparotomie, elle permet d'éviter aux patientes une laparotomie exploratrice si leur maladie est jugée inextirpable lors de la coelioscopie de stadification.

Une étude prospective réalisée en 2005 par Angioli portant sur 86 patientes a évalué l'intérêt de la coelioscopie dans le traitement initial du cancer de l'ovaire. Les patientes bénéficiaient d'une open coelioscopie avant la chirurgie initiale pour évaluer la résecabilité. 61% des patientes ont été jugées résecable et ont bénéficié de la chirurgie. 96% des patientes jugées initialement résecables ont eu une chirurgie considérée comme optimale avec aucun résidu tumoral après la chirurgie. Les patientes jugées initialement non résecables ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante à base de sels de platine et une chirurgie d'intervalle après 3 cycles de chimiothérapie. 80% des patientes de ce groupe

ont eu une chirurgie optimale. Aucune complication liée à la cœlioscopie n'a été notée. La chimiothérapie dans le groupe non résécable a été débutée le lendemain de la cœlioscopie. Sa réalisation permet de prédire dans 96% une résection optimale et permet d'éviter 39% de laparotomie inutiles. (8)

En 2006, Fagotti a réalisé une étude prospective portant sur 61 patientes afin de réaliser un score permettant de prédire la résécabilité du cancer de l'ovaire avancé grâce à la cœlioscopie de stadification. Ce score prend en compte 7 paramètres évalués en cœlioscopie : présence d'un gâteau épiploïque, d'une carcinose péritonéale, d'une carcinose diaphragmatique, d'une rétraction mésentérique et d'une infiltration de l'estomac ou du colon et la présence de carcinose superficielle hépatiques. Chaque item obtient 2 points. Un score supérieur ou égal à 8 prédisait une chirurgie optimale avec une spécificité de 100%, une sensibilité de 30%. Aucune patiente finalement résécable n'avait pas eu de laparotomie mais 30% de laparotomies inutiles avaient été réalisées car les patientes étaient finalement non résécables. (9)

En 2008, Brun a réalisé une étude rétrospective portant sur 55 patientes prises en charge à l'hôpital Tenon afin d'évaluer un score de Fagotti simplifié ne prenant en compte que 4 des 7 items. Les items pris en compte étaient : présence de carcinose diaphragmatique, d'une rétraction mésentérique, d'une infiltration de l'estomac et d'une carcinose hépatique. La limite de résécabilité était fixée pour un score supérieur ou égal à 4. 88% de résections optimales avaient pu être réalisées dans le groupe avec moins de 4 points contre 40% dans le groupe de plus de 4 points ($p=0.002$), avec une sensibilité et une spécificité équivalente à celle du score de Fagotti tout en étant plus simple et donc plus facilement applicable. (10)

b. Choix de la stratégie initiale en fonction de la résécabilité

1. Chirurgie première

Le traitement optimal du cancer de l'ovaire comporte une chirurgie première ne laissant aucun résidu tumoral en place, suivie de 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine. (11)

Les bénéfices de la chirurgie dans le traitement du cancer ont été démontrés dans les années 1970. Griffiths a démontré en 1975 la relation inverse entre la taille de la tumeur résiduelle après la chirurgie initiale et la survie. En 1977, Norton et Simon ont démontré que l'on améliorait la sensibilité de la chimiothérapie post opératoire en enlevant les tumeurs de fort volume en diminuant le nombre de cellules faiblement vascularisées et anoxique. De plus, en diminuant le nombre de cellules cancéreuses on diminue les risques d'avoir un clone mutant résistant à la chimiothérapie (Goldi et Coldman 1979)

La qualité de la chirurgie est un facteur prépondérant dans la survie des patientes. Dans une méta analyse réalisée par Bristow en 2002 portant sur 6885 patientes présentant des cancers de l'ovaire stade III et IV et opérés, il a démontré une relation significative inverse entre le reliquat tumoral chirurgical initial et la survie. Toute amélioration de 10% de cytoréduction maximale dans les cohortes étudiées permettait une augmentation de 5.5% de la survie médiane. (12)

Une méta analyse réalisée en 2009 par les groupe de travail GINECO (Groupe d'Investigateur Nationaux pour l'Etude des Cancers de l'Ovaire) et DESKTOP (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom) regroupant 3388 patientes présentant des cancers de l'ovaire avec des stades initiaux allant de IIIB à IV, a recherché les facteurs pronostics de survie globale et sans récurrence du cancer de l'ovaire. Le facteur principal retrouvé était la taille du résidu tumoral après la chirurgie initiale. 76% des patientes avaient récidivé ou étaient décédées. La survie globale était de 44.1 mois (95% CI 42.3-46.4) et la survie sans récurrence de 18.2 mois (95% CI 17.3-19.1). La survie sans résidu tumoral visible était de 99.1 mois (95% CI 83.5 - -), avec un résidu tumoral de 1 à 10mm de 36.2 mois (95% CI 34.6 -39.4) et la survie avec un résidu tumoral de plus de 10mm de 29.6 mois (95% CI 27.4- 32.2) avec des survies statistiquement significativement différentes ($p < 0.0001$). (13)

2. Chirurgie d'intervalle et chirurgie de clôture

Lorsque la chirurgie n'est pas réalisable initialement du fait d'une tumeur inextirpable, il est proposé une chimiothérapie néo adjuvante après réalisation de biopsies. La chirurgie sera réalisée en intervalle après 3 cures ou en clôture, après 6 cures. La chimiothérapie néo adjuvante permet de réduire le reliquat tumoral et permet donc une exérèse plus facile. Les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante ont moins de résection digestive, moins de complications infectieuses post-opératoires que les patientes traitées initialement, et ce malgré la fibrose secondaire à la chimiothérapie. (14)

En 1995, Van der Burg a réalisé un essai randomisé comparant la chirurgie d'intervalle chez les patientes ayant eu une chirurgie initiale incomplète à la chimiothérapie seule. 278 patientes avaient été incluses, 140 avaient reçues 3 cycles de chimiothérapie par cisplatine et cyclophosphamide puis une chirurgie d'intervalle avant de compléter 3 autres cycles comparé à 138 patientes qui n'ont pas bénéficié de la chirurgie. Dans cette étude les patientes ayant bénéficié de la chirurgie d'intervalle avaient une survie significativement supérieure aux patientes n'ayant pas bénéficié de la chirurgie (26 mois contre 20 mois). (15) Mais les résultats sont variables selon les études, certaines ne démontrant aucun bénéfice, elle reste contestée. Rose en 2004 a réalisé un essai prospectif randomisé portant sur 550 patientes, afin d'évaluer l'intérêt d'une chirurgie d'intervalle (après 3 cycles de chimiothérapie) chez les patientes ayant eu une chirurgie initialement sub optimale. Les patientes étaient randomisées en deux avec chirurgie ou avec chimiothérapie seule. Aucune différence de survie ou de survie sans progression n'a été retrouvée entre les deux groupes. Dans le groupe chirurgie la survie était plus liée à la taille de la tumeur résiduelle avant chirurgie qu'à la qualité de la résection chirurgicale.(16)

Lors du traitement initial, le bénéfice de la chirurgie est maximal lors de la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante. Dans une étude rétrospective réalisée en 2011 portant sur 4827 patientes présentant un cancer de l'ovaire stade I et IV, la survie et les complications chirurgicales ont été étudiées. Deux groupes ont été comparés, un groupe avec chimiothérapie néo adjuvante et un groupe

avec traitement chirurgical initial. Les deux groupes n'étaient pas comparables, le groupe avec chimiothérapie néo adjuvante présentaient plus fréquemment un stade 4. La chirurgie d'intervalle ou en fin de cycle de chimiothérapie est réalisée en cas de tumeur initialement inextirpables mais avec une survie moindre (27.8mois en cas de chirurgie initiale contre 23.3 mois en cas de chirurgie d'intervalle). Cependant on retrouve moins de complication per opératoire en cas de chirurgie d'intervalle qu'en cas de chirurgie initiale : moins de risque de résection du grêle, moitié moins de résection colique, 19.2% de stomie contre 7.8% en cas de chirurgie d'intervalle. Parmi les stades III les risque de décès à 1 an est identique dans les deux groupe ; à 2 ans on retrouve 16% de décès en plus dans le groupe chimiothérapie néo adjuvante que dans le groupe chirurgie initiale. Par contre, chez les patientes présentant un stade IV la chimiothérapie néo adjuvante est associée à une diminution significative de risque de décès à 1 an de 31% et de 15% à 2 ans. (14)

En 2010, Vergote a étudié l'intérêt de la chimiothérapie néo adjuvante avec chirurgie d'intervalle, dans les cancers avancés de l'ovaire, de la trompe et les cancers péritonéaux primitifs. (Stade IIIc et IV). 632 patientes avaient été incluses cet essai prospectif multi centrique randomisé. Ces patientes avaient été randomisées en deux groupes : un groupe avec chirurgie première et un groupe avec chimiothérapie néo adjuvante (3 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine avant la chirurgie). Le taux de résection optimale (laissant en place moins de 1cm de maladie) était de 41,6% en cas de chirurgie première et de 80.6% en cas de chimiothérapie néo adjuvante. Le taux de mortalité post opératoire (moins de 28 jours après la chirurgie) était de 2.5% dans le groupe avec chirurgie première et de 0.7% dans le groupe avec chimiothérapie néo adjuvante. La survie globale et sans progression était équivalente dans les deux groupes (respectivement 30% et 13%). Le facteur principal prédisant la survie globale était la qualité de la résection chirurgicale, la chirurgie d'intervalle est donc une alternative pour les patientes ayant un cancer avancé de l'ovaire non résécable d'emblée.(17)

La chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (C.H.I.P.) combine les effets cytotoxiques de la chimiothérapie et de l'hyperthermie. Elle permet une cytoréduction microscopique maximale une fois que la cytoréduction chirurgicale macroscopique a été réalisée. Le cancer de l'ovaire se développe pendant longtemps au niveau du péritoine, la chimiothérapie administrée par voie péritonéale présente donc une perspective intéressante dans le cancer de l'ovaire. Sa place dans l'arsenal thérapeutique n'est pas encore clairement définie car peu d'études randomisées contrôlées de grande envergure ont été réalisées, elle est utilisée soit en traitement primaire, soit lors d'une chirurgie d'intervalle, soit en traitement de consolidation ou encore lors de la chirurgie de la récurrence. Elle semble cependant prometteuse. Dans la littérature, la survie médiane après chirurgie de cytoréduction suivie d'une C.H.I.P. varie de 22 à 64 mois et la survie sans récurrence de 10 à 57 mois. Le taux de morbidité péri opératoire varie également de manière considérable de 0 à 40% et le taux de mortalité de 0 à 10%. (18)

c. Surveillance

La surveillance des patientes après le traitement initial, tel que recommandé par la société européenne d'oncologie médicale, comporte un interrogatoire puis un examen clinique avec examen pelvien tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 mois pendant la 4^{ème} année puis tous les 6 mois.

L'augmentation du CA 125 signe la plupart du temps une reprise évolutive de la maladie et ce avant les signes cliniques. L'augmentation du CA 125 pour prédire la récurrence a une sensibilité de 79 à 95% et une valeur prédictive positive proche de 100%. L'augmentation du CA 125 précède les signes cliniques ou radiologiques de 3 à 6 mois. (19)

L'intérêt du dosage du CA 125 dans la surveillance du cancer de l'ovaire reste cependant controversé. En 2009 Rustin a réalisé une étude randomisée visant à évaluer l'intérêt du dosage du CA 125 dans la surveillance du cancer de l'ovaire. Deux groupes (1442 patientes) étaient comparés : un

groupe où le traitement de la récurrence débutait dès le doublement du taux de CA 125 et un groupe n'ayant pas connaissance du taux de CA 125 et commençant le traitement dès apparition des symptômes cliniques. (Essai MRCOV05/EORTC55955) (20)

Le traitement sur une élévation du CA 125 sans signes cliniques entraînait un début de la chimiothérapie en moyenne 4.8 mois plus tôt que lors du traitement sur les symptômes cliniques. Les femmes traitées plus tôt débutaient leur troisième ligne de chimiothérapie statistiquement significativement plus tôt que les patientes traitées lors de signes cliniques (4.6 mois en moyenne ($p=0.0001$)). On constatait une dégradation plus rapide de la qualité de vie dans le groupe avec traitement précoce, sans différence de survie entre les deux groupes. Cependant, seul un faible pourcentage des patientes incluses dans l'étude avaient bénéficié d'une chirurgie de la récurrence ce qui peut participer à expliquer en partie les résultats (21/265 avec traitement précoce et 14/264 pour le traitement retardé).

L'augmentation du CA 125 précède dans 70% des cas l'apparition des signes cliniques de la récurrence de 3 à 5 mois. Une étude rétrospective réalisée en 2011 portant sur 75 patientes a étudié l'impact du diagnostic de la récurrence grâce au CA 125 sur la qualité de la chirurgie. La chirurgie était réalisée avant la chimiothérapie. Le délai entre le doublement du CA 125 et le moment de la chirurgie était de 5,3 semaines chez les patientes avec une résection considérée comme optimale ($<0,5\text{cm}$) et 16,4 semaine en cas de résection sub optimale. Toute semaine de délai de prise en charge diminue de 3% les chances de résection optimale. La résection chirurgicale était associée à une survie significativement plus élevée 47 mois contre 23 mois ($p=0,0002$). (19)

Lors d'une élévation du CA 125 un scanner est réalisé afin de détecter la récurrence. Cet examen est parfois normal rendant difficile la prise en charge des patientes, la récurrence ne pouvant être objectivée. En 2003 Bristow a étudié l'intérêt du Pet Scan dans la récurrence de l'ovaire afin de diagnostiquer des tumeurs de moins de 1cm avec TDM normal. En cas d'élévation isolée du CA 125 avec un scanner normal le pet scan permet de visualiser des tumeurs invisibles au scanner, avec une sensibilité de 81,8% et une spécificité de 83,3%. Le Pet Scan seul manque de résolution, son couplage au TDM

permet d'améliorer la spécificité anatomique tout en augmentant le taux de détection des récidives. (21)

2) Stratégie de prise en charge de la récidive.

a. Fréquence de la récidive.

La récidive est fréquente, elle touche environ 80% des patientes présentant initialement un stade III. (22) La maladie se chronicise avec l'apparition de rechutes de plus en plus rapprochées. La vie de la patiente est alors ponctuée par la reprise de la chimiothérapie à chaque nouvelle récidive jusqu'à la résistance complète à la chimiothérapie. Les traitements doivent donc permettre à la patiente une survie maximale tout en maintenant la meilleure qualité de vie possible.

Le délai à la première récidive est d'environ 8 mois, et celui à la deuxième récidive d'environ 11 mois, le délai à la troisième récidive est rarement plus long que celui de la première récidive(23). La survie moyenne après la première récidive est de 24 à 29 mois en cas de tumeur sensible aux sels de platine. (24)

b. Facteurs prédictifs de récidive.

Le stade initial de la maladie ainsi que la qualité de la réponse à la chimiothérapie et la qualité de la résection chirurgicale sont des éléments primordiaux pour l'évaluation du risque de récidive.

Winter a étudié en 2012 les facteurs prédictifs de récidives des cancers épithéliaux de l'ovaire de stade III traités par chirurgie première suivie de 6 cycles de chimiothérapie par sels de platine. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 1895 patientes. Les facteurs prédictifs de récidive étaient : L'âge (HR 1.12 ; 95 CI 1.06 à 1.18), le type histologique mucineux et à cellule claire comparé aux adénocarcinomes séreux, les performans status (PS) 1 et 2 comparé aux PS 0 (HR 1.12 ; 95%ci 1.01 à 1.24) et le résidu tumoral post chirurgical. Les patientes avec un résidu chirurgical de plus de 1cm et

celles ayant un résidu chirurgical compris entre 0.1 et 1cm avaient respectivement un risque de récurrence de 2.1 (95% 1.78-2.49) et de 2.47 (95% CI 2.09-2.92) comparé aux patientes sans résidu tumoral macroscopique après la chirurgie. (22)

c. Prise en charge de la récurrence

Alors que le traitement initial du cancer de l'ovaire est consensuel ; le traitement de la récurrence est moins bien codifié, tant au niveau du délai optimal du traitement qu'à la séquence du traitement. Actuellement, 144 études portant sur le traitement de la récurrence du cancer de l'ovaire sont en cours (<http://clinicaltrials.gov>). (12)

La chimiothérapie reste généralement le traitement de première intention de la récurrence. La chirurgie garde une place primordiale dans le traitement palliatif, notamment en cas d'occlusion intestinale. La réalisation d'une chirurgie de cytoréduction tumorale en cas de rechute permet une augmentation de la survie par rapport à la chimiothérapie seule, si la réduction tumorale est complète. D'autres facteurs pronostics entrent en compte dans l'évaluation du pronostic après la première récurrence.

Notre objectif était de définir les facteurs pronostics de survie lors du traitement chirurgical de la première récurrence du cancer de l'ovaire, afin d'établir un score pronostic de survie globale.

2. MATERIEL ET METHODE

1) Patientes

Nous avons réalisé une étude portant sur une série consécutive rétrospective uni centrique non randomisée, à l'institut de cancérologie de l'ouest, incluant toutes les patientes traitées chirurgicalement de leur cancer de l'ovaire dans notre centre entre novembre 1987 et août 2011. Les données cliniques ont été collectées à partir de la banque de données BERENIS (Banque de données pour l'Etude et la Recherche sur les Neoplasm InfiltrantS) mise en place dans notre institution.

Nous avons inclus toutes les patientes présentant un cancer de l'ovaire, tous stades confondus et ayant bénéficié d'une chirurgie de la première récurrence de leur cancer de l'ovaire pris en charge dans le centre entre novembre 1987 et août 2011.

On été exclues les patientes n'ayant pas bénéficié de chirurgie lors de la prise en charge initiale de la maladie, les patientes présentant une poursuite évolutive de la maladie, les chirurgies à visée palliative, les tumeurs borderline, tumeurs de la granulosa, les séminomes, les tumeurs des cordons sexuels.

Lors du traitement initial toutes les patientes ont bénéficié d'une chirurgie par laparotomie incluant une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, une omentectomie, des biopsies péritonéales, une cytologie péritonéale et une appendicectomie en cas d'adénocarcinome mucineux de l'ovaire. Les curages lombo-aortiques et pelviens n'ont pas été réalisés systématiquement notamment dans le cadre d'un protocole randomisé. S'ils n'avaient pas été réalisés initialement et qu'ils étaient indiqués, les curages ont été réalisés lors de la récurrence en cas de signe d'envahissement à l'imagerie ou lors des constatations per opératoires.

Toutes les patientes ont présenté une récurrence objectivée par : l'examen clinique, l'augmentation du CA 125, la présence d'ascite et l'apparition d'une masse suspecte aux examens d'imagerie.

2) Méthode

La chirurgie n'a été proposée qu'aux patientes en bon état général ayant une maladie supposée résectable en totalité lors du bilan pré opératoire ou en cas de symptômes cliniques tels que l'occlusion intestinale rendant la chirurgie indispensable.

Les indications opératoires ont été discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie gynécologique. La chirurgie a été réalisée soit avant la chimiothérapie de la récurrence soit après.

La chirurgie d'exérèse a toujours été réalisée par laparotomie médiane xypho-pubienne sous anesthésie générale.

La qualité de la résection initiale et secondaire et la taille du résidu tumoral après la chirurgie ont été classées en trois catégories : pas de résidu tumoral(R0), résidu tumoral infra-centimétrique(R1), résidu tumoral supra-centimétrique (R2).

La fin du traitement initial était déterminée par la fin de la dernière cure de chimiothérapie ou la date de la chirurgie de clôture si elle était réalisée après la chimiothérapie.

La présentation de la récurrence a été classée en trois groupes : récurrence pelvienne unique ou multiple, récurrence ganglionnaire (avec ou sans récurrence pelvienne), carcinose péritonéale ou métastases à distance (hématogène).

Les paramètres étudiés étaient : L'âge des patientes, le stade FIGO initial de la maladie, l'histologie initiale, le grade de la tumeur, le nombre de chirurgies réalisées lors du traitement initial, le nombre de cycles de chimiothérapies réalisées lors du traitement initial, le taux de CA 125 initial, la qualité de la résection initiale (R0, R1, ou R2), le délai entre la fin du traitement initial et la première récurrence, la place de la chirurgie de la récurrence par rapport à la chimiothérapie (avant la chimiothérapie ou après), la présentation de la récurrence (hématogène, ganglionnaire, carcinose, récurrence pelvienne unique ou multiple), la présence d'une résection digestive (grêle, colon, rectum, estomac, rate, foie), la réalisation d'une colostomie, le reliquat tumoral après la chirurgie de la récurrence.

La survie globale a été définie comme le délai entre la chirurgie de la première récurrence et le décès (ou la date de dernière nouvelle en vie).

3) Statistiques.

Les courbes de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'étape mono variée par le test du logrank.

L'analyse de survie multi variée a été faite par le modèle de régression semi-paramétrique de Cox. La validité du modèle de Cox est attestée par le non rejet de l'hypothèse de proportionnalité des risques par la méthode de Schoenfeld.

Nous avons réalisé un score pronostic à l'aide des paramètres retrouvés comme significatifs et indépendants lors de l'analyse multi variée, permettant d'évaluer l'espérance de vie des patientes après le traitement chirurgical de leur première récurrence du cancer de l'ovaire.

L'ensemble des tests a été mené de façon bilatérale avec un p de significativité limite de 5%.

Les calculs ont été effectués grâce aux logiciels STATASE version 10.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA) et SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. RESULTATS

1) Description de la population

128 patientes ont été incluses, toutes ont bénéficiées d'une chirurgie de la récidive. La description de la population est réalisée dans le tableau N°1.

L'âge moyen des patientes était de 54.7 ans au moment du diagnostic de la maladie.

Le stade F.I.G.O initial de la maladie était principalement un stade IIIc (64 patientes soit 50%), mais on retrouve également 19 (14.8%) patientes ayant présentées une maladie initialement exclusivement limitée aux ovaires (stades Ia et Ib).

L'histologie initiale était principalement des adénocarcinomes séreux de l'ovaire (75 patientes soit 58.6%), 14 adénocarcinomes endométrioïdes, 8 adénocarcinomes à cellules claires, 14 adénocarcinomes indifférenciés et 5 adénocarcinomes mucineux et 12 patientes avaient une histologie « mixte » associant deux des types histologiques. Nous avons choisi de regrouper la présentation histologique en deux sous groupe : adénocarcinome séreux et adénocarcinome non séreux.

Dans notre étude seules 3 patientes (sur 57 données) avaient un CA 125 initial normal (inférieur à 35) dont 2 stades Ic et 2 stades IIIc, toutes ont bénéficié d'une chirurgie initiale R0.

70.3% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie initiale considérée comme optimale avec aucun résidu tumoral visible après chirurgie (R0). On retrouve un nombre moins important de chirurgie complète à la rechute avec seulement 46% des chirurgies R0.

Le nombre de chirurgies réalisées initialement est variable en fonction des patientes, il va de 1 à 3. Cette disparité est liée soit à la réalisation d'une chirurgie initiale incomplète (soit du fait de l'inextirpabilité de la tumeur soit à visée biopsique) et donc à la reprise secondaire des patientes afin

de compléter la chirurgie, soit à la réalisation d'une chirurgie d'intervalle avec cœlioscopie première afin d'évaluer la résecabilité, soit à la réalisation d'une C.H.I.P. de clôture (6 patientes).

Le délai de première rechute est en moyenne de 24 mois (2-46).

Le mode de rechute le plus fréquent était la carcinose péritonéale, 47% des patientes rechutaient selon ce mode. Seules 27% des patientes présentaient une récurrence unique localisée au pelvis.

La présence d'ascite était notée chez 80% des patientes à la récurrence. 30% des patientes ont eu une résection digestive lors de la rechute et seules 5% ont dû avoir une colostomie.

La chirurgie a été réalisée dans 83.63% des cas avant la chimiothérapie lors de la récurrence.

19 patientes ont eu moins de 6 cycles de chimiothérapie, 109 ont eu entre 6 et 13 cycles de chimiothérapie lors du traitement initial. 3 patientes ont eu une CHIP de clôture, après les 6 cycles de chimiothérapie.

Pendant la période de suivi 75.8% (97/128) des patientes sont décédées. Le suivi médian a été de 7 ans (2 mois à 264 mois) après la première récurrence.

Tableau N° 1 : Tableau descriptif de la population

<i>Variables</i>		
Age (années)		Moyenne = 54.7 ± 10.4 (%)
FIGO	1	25 (19.5)
	2	5 (3.9)
	3	89 (69.5)
	4	9 (7)
Histologie		
	Séieux	75 (58.6)
	Non séieux	53
Grade (n=109)		
	Bas	38
	Intermédiaire	22
	Haut	49
Ca 125 initial (n=57)		Moyenne = 878 ± 1140
Nbr de cycles de chimiothérapie initial		Médiane = 6 – range = 0-13
Reliquat tumoral chirurgie initiale		
	R0	90 (70.3)
	R1	24 (18.8)
	R2	11 (8.6)
	RX	3 (2.3)
Nbre de chirurgies initiales		
	1	65 (50.8)
	2	57 (44.5)
	3	6 (4.7)
Délai première rechute (mois)		Moyenne = 719 ± 670
Type de rechute		
	Carcinose	60 (46.9)
	Ganglionnaire	10 (7.8)
	Hématogène	12 (9.4)
	Pelviennne	46 (36)
	dont	
	Unique	34
	Multiple	5
	Inconnu	7
Ascite rechute (n=88)		
	Non	70
	Oui	18 (14)
Chirurgie digestive (récidive)		
	Non	91
	Oui	37 (28.9)
Colostomie (récidive)		
	Non	121
	Oui	7 (5.5)
Chirurgie de la récidive		
	Avant la chimiothérapie	107 (83.6)
	Après la chimiothérapie	21
Reliquat (récidive)		
	R0	59 (46)
	R1	30 (23.4)
	R2	39 (30.5)

2) Facteurs pronostics de survie globale après la première récurrence.

a. Analyse uni variée

En analyse uni variée, les facteurs de survie globale après chirurgie de la première récurrence retrouvés sont : le CA 125 initial, le nombre de cycles de chimiothérapie réalisé lors du traitement initial, le délai lors de la première rechute, le type de rechute, la présence d'ascite lors de la rechute, la présence d'une colostomie et le reliquat tumoral lors de la chirurgie de la récurrence. Les résultats sont décrits dans le tableau N°2

Le stade initial de la maladie n'est pas un facteur prédictif de survie après la chirurgie de la récurrence, la présentation de la rechute varie de la présentation initiale. Une dissémination tumorale initialement localisée n'influe pas sur la présentation de la rechute.

L'histologie initiale et le grade n'influent pas sur la survie.

Le taux de CA 125 initial est un facteur prédictif de la survie après la première récurrence, un taux de CA 125 initial de plus de 500 UI multiplie par 1.8 (95% CI 0.97-3.37) le risque de décès.

Le nombre de cycles de chimiothérapie réalisé lors du traitement initial influe également sur la survie. Les patientes ayant eu moins des 6 cycles de chimiothérapie réalisés initialement présentent un risque de décès 2.28 (95% CI 1.23-4.25) fois que les patientes ayant eu leurs 6 cycles de chimiothérapie ou plus.

Le délai à la première récurrence est un facteur pronostic majeur, plus les patientes rechutent tardivement plus leur survie est grande. Les patientes récidivant dans les 12 mois suivant la fin de leur traitement initial ont 2.28 (95% CI 1.39-3.74) fois plus de risque de décès que les patientes récidivant 24 mois après la fin du traitement initial. L'autre facteur pronostic le plus significatif est le reliquat tumoral après la chirurgie de la récurrence, les patientes sans résidu tumoral macroscopique après la chirurgie de la récurrence ont une plus grande chance de survie qu'en cas de résidu tumoral R1 ou R2 (HR 2.3 (CI95% 1.52-3.48)).

Le type de rechute est également important, la carcinose péritonéale donnant un pronostic plus péjoratif que la récurrence pelvienne unique, que la récurrence ganglionnaire ou métastase à distance. La présence d'ascite est un facteur péjoratif de survie. Ce facteur est corrélé à la présentation de la maladie, la présence d'ascite étant souvent associée à la présence d'une carcinose péritonéale pouvant expliquer son pronostic péjoratif (HR 2.06 (CI 95% 1.12-3.76)).

La nécessité de réalisation d'une chirurgie du tube digestif ne grève pas le pronostic des malades, la survie n'est pas significativement différente en cas de geste digestif qu'en son absence. Pas contre la réalisation d'une colostomie est un facteur péjoratif important, sa réalisation entraîne 3.18 (CI95% 1.44-7.04) fois plus de risque de décès.

La séquence thérapeutique entre la chirurgie et la chimiothérapie lors de récurrence n'est pas encore clairement établie, dans notre étude aucune différence significative de survie n'a été retrouvée lors de la réalisation de la chimiothérapie avant ou après la chirurgie.

Tableau N°2 : Facteur pronostics influençant la survie après la récurrence en analyse univariée.

Facteurs initiaux	Analyse uni variée	
	HR (95% CI)	p
Age (années)	1.003 (0.984-1.022)	0.791
FIGO (stade)		
II vs. I	2.18 (0.80-5.69)	0.126
III vs. I	1.33 (0.79-2.24)	0.278
IV vs. I	1.32 (0.55-3.18)	0.530
Histologie		
Séreux vs non séreux	1.07 (0.71-1.61)	0.736
Grade (n=109)		
Intermédiaire vs bas	0.96 (0.51-1.79)	0.894
Haut vs bas	1.31 (0.80-2.15)	0.285
Ca 125 initial (log) (n=57)	1.251 (0.997-1.569)	0.053
Ca 125 initial ≥500 vs <500	1.80 (0.97-3.37)	0.064
Nbr de cycles de chimiothérapie initiale		
≥6 vs <6	2.28 (1.23-4.25)	0.009
Reliquat tumoral post chirurgical initial		
R1 vs R0	1.34 (0.80-2.25)	0.263
R2 vs R0	1.36 (0.70-2.65)	0.370
Nbre de chirurgies lors du traitement initial		
2+3 vs 1	1.06 (0.71-1.58)	0.782
Délai première rechute AF (log)	0.71 (0.58-0.87)	0.001
Délai première rechute AF		
de 13 à 24 mois vs >24 mois	2.01 (1.20-3.39)	0.003
≤12 mois vs >24 mois	2.28 (1.39-3.74)	0.001
Délai première rechute AF		
≤12 mois vs >12 mois	1.67 (1.11-2.52)	0.015
Type de rechute		
Gangl+Hémato vs Carcinose	0.56 (0.31-1.00)	0.050
Pelvienne unique vs Carcinose	0.57 (0.35-0.94)	0.026
Pelvienne non unique vs Carcinose	1.49 (0.75-2.95)	0.256
Type de rechute		
Gangl+Hémato + Pelvienne unique vs Carcinose + Pelvienne non unique	0.53 (0.35-0.80)	0.003
Ascite rechute (n=88)		
Oui vs Non	2.06 (1.12-3.76)	0.019
Chirurgie digestive lors de la récurrence		
Oui vs Non	1.07 (0.69-1.65)	0.764
Colostomie lors de la chirurgie de la récurrence		
Oui vs Non	3.18 (1.44-7.04)	0.004
Chirurgie lors de la récurrence		
Après la chimiothérapie vs avant	1.45 (0.78-2.65)	0.222
Reliquat chirurgie de la récurrence		
R1-R2 vs R0	2.30 (1.52-3.48)	<0.0001

b. Analyse multi variée, score pronostic de survie

En analyse multi variée, 4 facteurs pronostics ont été retrouvés comme étant indépendant : le délai à la première récurrence, le reliquat tumoral après la première chirurgie, le nombre de cycles de chimiothérapie initial et la réalisation d'une colostomie. (Tableau N°3)

Tableau N°3 : Facteurs pronostics de survie indépendants en analyse multi variée

Variable	HR (95% CI)	P
Délai de récurrence 12 vs >12	1.95 (1.28-2.99)	0.002
Colostomie Oui vs Non	2.29 (1.03-5.10)	0.043
Nbre cycles ≥ 6 vs <6	1.96 (1.04-3.71)	0.039
Reliquat récurrence R1+R2 vs R0	2.12 (1.37-3.28)	0.001

Délai à la récurrence en mois

Colostomie : réalisation ou non d'une colostomie lors de la chirurgie de la récurrence

Nombre de cycles de chimio : nombre de cycles de chimiothérapie réalisés lors du traitement initial

Reliquat récurrence : reliquat tumoral laissé en place après la chirurgie de la récurrence.

Après vérification du respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques, nous avons créé un score prenant en compte le nombre de facteurs péjoratifs pour chaque patiente. Quatre items ont été pris en compte : le nombre de cycles de chimiothérapie initiale, le délai de récurrence, le reliquat tumoral après la chirurgie de la récurrence et la présence ou non d'une colostomie. (Tableau N°4)

Tableau N° 4 : Score pronostic de survie après la première récurrence traitée chirurgicalement

Score (4 items) :

- Nombre de cycles totaux de chimiothérapie réalisés lors du traitement initial
 - o **1** point si < 6 cycles
 - o **0** point si ≥ 6 cycles
- Délai à la première récurrence
 - o **1** point si récurrence moins de 12 mois ou 12 mois après la fin du traitement initial
 - o **0** point si récurrence au-delà de 12 mois
- Réalisation d'une colostomie lors de la chirurgie de la récurrence.
 - o **1** point si oui
 - o **0** point si non
- Réliquat tumoral laissé en place après la chirurgie de la récurrence.
 - o **1** point si R1 ou R2
 - o **0** point si R0

On obtient cinq groupes avec des scores pronostic allant de 0 à 4 :

Tableau N°5 : Répartition de la population en fonction du score pronostic obtenu.

Score	fréquence	pourcentage	cumul
0	9	7.03	7.03
1	35	27.34	34.38
2	53	41.41	75.78
3	30	23.44	99.22
4	1	0.78	100.00
Total	<i>128</i>	<i>100.00</i>	<i>100.00</i>

Si l'on regroupe les patientes en trois groupes pronostics:

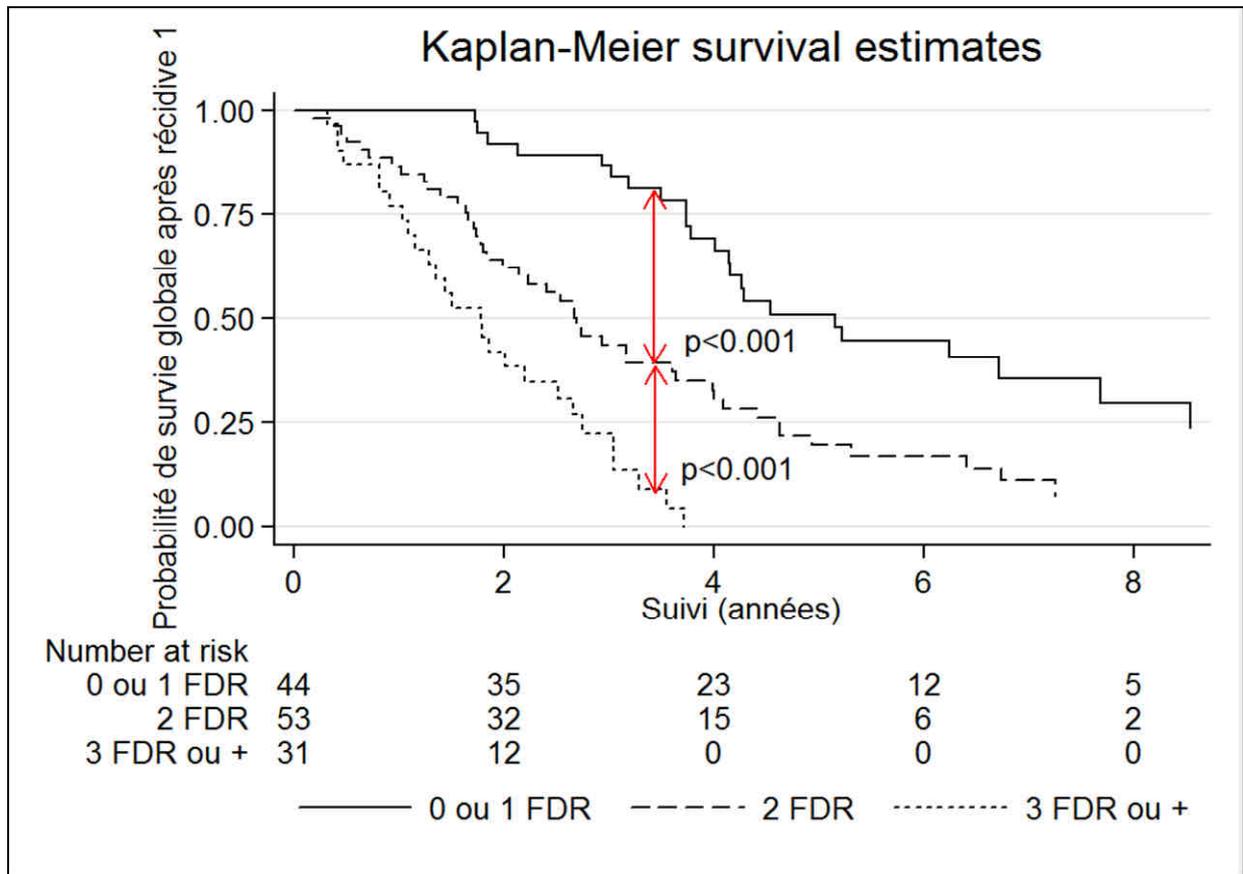
- 0 ou 1 facteur de risque
- 2 facteurs de risque
- 3 ou 4 facteurs de risque

On obtient trois groupes avec des survies significativement différentes (tableau N°6):

Tableau N°6 : Survie en fonction du score pronostic

Nombre points	Survie médiane (mois)	IC à 95%
0 ou 1	61.8	48-92
2	32	22.1-43.7
3 ou plus	21.4	13.9-30.2

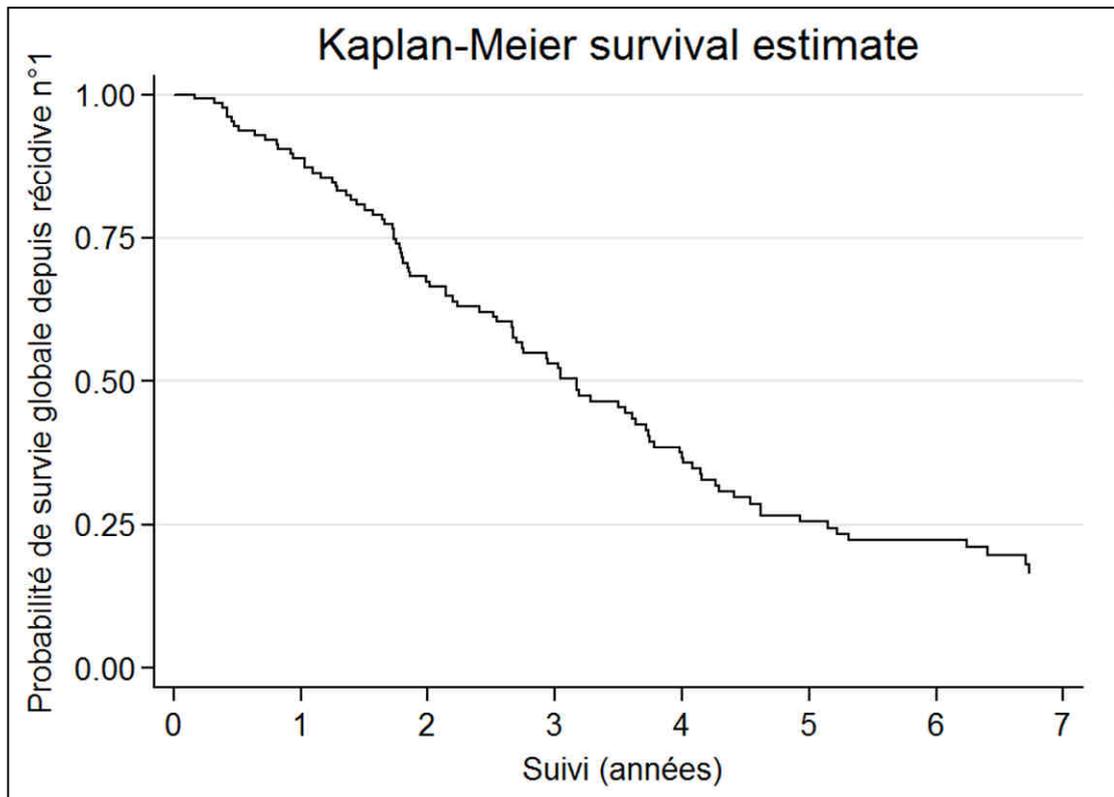
Figure N°1 : Courbe de survie globale en fonction du score pronostic.



3) SURVIE GLOBALE APRES LA PREMIERE RECIDIVE.

La survie globale après le diagnostic de la première rechute était de 38,04 mois (IC à 95% 32.04-44.76).

Figure N°2 : Courbe de survie après la première rechute :



4. DISCUSSION

Notre étude nous a permis de réaliser un score pronostic de survie après la chirurgie de la première récurrence. Ce score peut permettre d'évaluer le pronostic des patientes et adapter le traitement après la chirurgie. La survie de notre série est équivalente à celle retrouvée dans la littérature avec une survie médiane de 38,04 mois (IC à 95% 32.04-44.76).

La place de la chirurgie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement de la récurrence du cancer de l'ovaire n'est pas encore établie. La majorité des patientes de notre étude (83.6%) ont eu une chirurgie première, avant réalisation de la chimiothérapie.

L'évaluation de la résectabilité en pré opératoire est importante afin de décider de la réalisation ou non de la chirurgie et de sa place par rapport à la chimiothérapie. Le taux de résection complète lors de la récurrence est faible (46%) car nous avons choisi de considérer comme complète que les chirurgies ne laissant aucun résidu macroscopique (R0). Si l'on prend en compte les patientes avec un résidu post chirurgical de moins de 1cm on obtient 69.5% de résection optimale.

Les traitements intra péritonéaux (la chimiothérapie intra péritonéale et la chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale) semblent prometteurs dans l'amélioration de la survie globale et la survie sans récurrence. Des essais sont en cours afin d'en évaluer l'intérêt.

Le choix de la patiente reste primordial dans la mise en place des traitements, l'évaluation pronostique permet donc une information optimale de la patiente afin d'adapter l'agressivité des traitements complémentaires.

1) Intérêt de la chirurgie dans le traitement de la récurrence

a. Amélioration de la survie

La chirurgie de la récurrence n'a généralement pas de but curatif. Elle permet une amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence si elle est complète. La survie globale en cas de chirurgie complète varie de 44 à 60 mois en fonction des publications, alors que la survie globale en cas de chimiothérapie seule est de 35 mois (25). Dans l'étude rétrospective réalisée par Classe en 2011 portant sur les facteurs pronostics de survie après récurrence des cancers de l'ovaire stade IIIc, la survie peut atteindre 35 mois en cas de chirurgie optimale (35 patientes sur 108 ont eu une chirurgie de la récurrence) (R0 et R1) (26)

Dans notre étude, la survie après la première récurrence est de 38 mois, avec 46% de chirurgie R0, 23.5% de chirurgie R1 et 34.5% de chirurgie R2, ce qui est concordant avec les données de la littérature. (cf. tableau N°7)

Tableau N° 7 : Comparaison avec la littérature de la survie globale après chirurgie de la première récurrence du cancer de l'ovaire. (Seules les études incluant plus de 100 patientes ont été retenues)

Auteur	Référence	Année de publication	N (total)	Age (médian)	survie globale (mois)	Chirurgie complète %
Segna et al.	(27)	1993	100	55	16.6	NA
Eisenkop et al.	(28)	2000	106	60.5	35.9	82.1
Zang et al.	(29)	2004	117	53	22	9.4
Chi et al.	(30)	2006	153	55.6	41.7	40.5
Harter et al.	(31)	2006	267	60	29.2	49.8
Notre étude		2012	128	54.5	38	46

Une étude rétrospective de 75 patientes a été réalisée en 2005 par Güngör, comparant la survie des patientes lors de la récurrence du cancer de l'ovaire traitées par chirurgie puis chimiothérapie ou chimiothérapie seule. Seules les patientes avec un délai initial de récurrence de plus de 6 mois et ayant eu une chirurgie initiale complète étaient incluses. Le groupe chimiothérapie seule avait un nombre de sites de récurrence plus important mais une taille de récurrence tumorale significativement plus faible. 44 patientes ont bénéficiées d'une chirurgie dont 77% était considérée comme optimale. La survie était supérieure en cas de chirurgie (16 mois) que sans chirurgie (12 mois) ($p=0.03$). La survie était significativement plus importante en cas de chirurgie complète qu'en cas de chimiothérapie seule ou

qu'en cas de chirurgie incomplète (19 mois ; 12 mois 9 mois $p=0.007$ et $p=0.005$). La survie est donc meilleure en cas de chimiothérapie seule qu'en cas de chirurgie incomplète, rendant crucial l'évaluation de la résectabilité en pré opératoire. (32)

La réalisation de cette chirurgie reste discutée. Dès 1989, l'intérêt de cette chirurgie a été remis en cause. Une étude rétrospective non randomisée publiée par Morris, démontrait une survie identique dans deux groupes : un groupe traité par chirurgie et chimiothérapie et un groupe chimiothérapie seule. Cependant la chirurgie était considérée comme optimale en cas de résidu tumoral post chirurgical de moins de 2cm, pouvant expliquer l'absence de différence en termes de survie dans les deux groupes. Encore aujourd'hui la polémique perdure rendant nécessaire la réalisation d'études randomisées de grande envergure. (30)(33)

b. Facteurs influençant la survie lors de la chirurgie de la récurrence

i. Qualité de la résection

La qualité de la résection chirurgicale est l'un des principaux facteurs pronostics de survie retrouvé dans notre étude. Une résection optimale augmente de 2.3 (CI 95% 1.52-3.48) les chances de survie de la patiente. (29)

La définition de la chirurgie dite « optimale » varie en fonction des publications. Elle va de moins de 1mm à 2 cm de reliquat, pouvant expliquer les différences importantes de survie observées dans la littérature.(34). Une résection laissant un reliquat tumoral de plus de 2cm est associée à une survie inférieure aux patientes traitées par chimiothérapie seule (30). Dans une étude prospective publiée par Zang en 2004, portant sur la survie après chirurgie de la récurrence, la survie après récurrence en cas de chirurgie complète était de 19 mois, elle passait à 9 mois en cas de chirurgie incomplète alors qu'elle est de 12 mois en cas de chimiothérapie seule ($p= 0.007$) probablement du fait des complications post opératoire (9%) (26)

Dans l'étude de Dubois en 2009, la survie passe de 99,1 mois en cas de résection macroscopiquement complète à 36,2 mois en cas de résidu entre 1 et 10 mm à 29,6 mois en cas de résidu de plus de 10 mm ($p < 0,001$). (35)

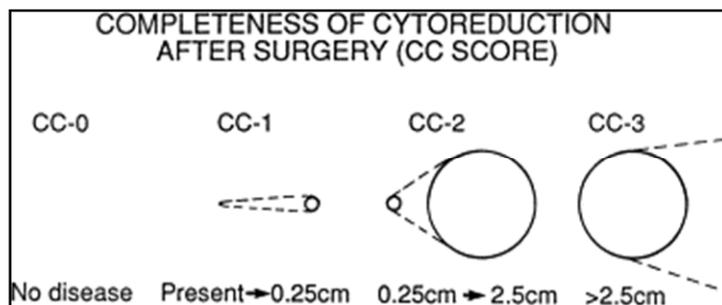
Il est donc important de ne proposer la chirurgie de la récurrence que si elle peut être. En 2005, Chi a réalisé une étude rétrospective 153 patientes traitées par chirurgie pour leur récurrence du cancer de l'ovaire. Il a étudié la taille du résidu tumoral laissé en place après la chirurgie et son influence sur la survie sans récurrence. Aucune différence n'a été retrouvée chez les patientes sans résidu macroscopique et celles avec un résidu compris entre 0.1 et 0.5cm, pas de différence non plus en cas de résidu tumoral allant de 0.6 à plus de 2cm. Le cut off a donc été placé à 0.5cm pour discerner les patientes avec chirurgie qualifiée d'optimale et sub optimale. La survie médiane des patientes ayant une chirurgie optimale était de 56.2 mois contre 26.7 mois en cas de chirurgie sub optimale ($p < 0.001$) (30)

L'évaluation du résidu post chirurgical évolue donc vers une nouvelle classification.

La classification R selon la GOG (R0 pas de tumeur visible ; R1 volume tumoral résiduel de 0.1 à 1cm ; R2 volume de plus de 1cm) a été utilisée dans notre étude, mais elle ne prend pas en compte le cut off de 0.5 cm souvent retrouvé comme étant un seuil au-delà duquel la survie chute. Cette classification est peu à peu abandonnée. L'évaluation du résidu post chirurgical évolue vers une nouvelle classification plus précise du résidu tumoral, celle de Sugarbaker (CC : Completeness of Cytoreduction) (cf. figure N°3)(36):

- CC (0 : résidu tumoral de moins de 0,5mm
- CC 1 : résidu tumoral de 0,5 à 2,5mm
- CC 2 : résidu tumoral de 2.5 à 25mm
- CC 3 : résidu tumoral de plus de 25mm

Figure N°3 : Description du résidu tumoral selon sugarbaker



ii. *Autres facteurs pronostics*

D'autres facteurs influencent le pronostic après la première récurrence.

- la période sans récurrence après le traitement initial.

C'est l'un des principaux facteurs pronostics retrouvé dans notre étude : plus l'intervalle avant la première récurrence est long plus la survie après la première récurrence est importante.

Ce facteur pronostic est retrouvé dans la majorité des publications avec un seuil généralement de 12 mois.(37) La survie en fonction du délai de la récurrence est de 30 mois pour une récurrence après 6 à 12 mois ; 39 mois pour une récurrence après 13 à 30 mois et de 51 mois pour un délai de plus de 30 mois ($p=0.005$).(38)

- la taille de la récurrence

Une plus petite taille tumorale à la récurrence est de meilleur pronostic. La définition du seuil varie en fonction des publications de moins de 7cm (29) à moins de 10cm (28). La survie en cas de récurrence nodulaire isolée de moins de 10 cm est de 37.3 mois elle passe à 35.6 mois si elle mesure plus de

10cm. Une localisation pelvienne est également de meilleur pronostic avec une survie médiane de 53 mois pour une récurrence pelvienne contre 24 mois si la récurrence est hors du pelvis ($p=0.007$) (39)

- le nombre de sites de récurrence

Plus le nombre de sites de récurrence est important moins la survie est importante. (31)

Dans notre étude on retrouve une survie meilleure en cas de récurrence pelvienne unique qu'en cas de récurrence pelvienne multiple. Le pronostic de cette dernière catégorie étant identique à celui des patientes présentant une carcinose

La présence d'une carcinose péritonéale est un facteur péjoratif de survie dans notre étude, la survie des patientes présentant une carcinose péritonéale est inférieure à celle présentant des métastases à distance. Ce facteur est retrouvé dans la littérature où la survie passe de 60 mois en cas de récurrence unique, à 42 mois si la récurrence est multiple, à 28 mois en cas de carcinose ($p<0.001$) (38)

- l'absence de reliquat tumoral post chirurgical après le traitement initial

Dans notre étude nous ne retrouvons pas de différence significative de survie en fonction du reliquat tumoral initial. Dans la littérature, la taille du reliquat influençant la survie va de plus de 1 cm (37) à plus de 2 cm (40). D'autres études ne retrouvent pas d'influence.(41)

- l'état général de la patiente (EGOG performans status)

L'amélioration de la survie en fonction de l'état général de la patiente est retrouvée dans de nombreuses études (42) (PS à 0) (Tableau N° 2)

D'autres facteurs pronostics sont plus rarement rapportés dans la littérature :

- le stade initial (43)

- le grade histologique (43)

Ce facteur n'est pas retrouvé dans notre étude et peu fréquemment rapporté dans la littérature, les tumeurs étant très hétérogène dans un même groupe histologique.

- la présence d'ascite

Dans notre étude la présence d'ascite est un facteur de mauvais pronostic (HR 2.06 p=0.019) Cette donnée est retrouvée dans la littérature. Ce facteur pronostics disparaît souvent en analyse multi variée du fait de sa corrélation à la présence d'une carcinose. (40)

- le nombre de cycles de chimiothérapie lors du traitement initial

Le nombre de cycles de chimiothérapie après la chirurgie initiale est un facteur péjoratif de survie dans la littérature. Dans notre étude, la survie est supérieure en cas de nombre de cycles de chimiothérapie supérieur ou égal à 6 cycles. Les patientes pouvant tolérer les 6 cycles de chimiothérapie étant en meilleur état que les patientes obligée d'arrêter leur chimiothérapie avant qu'elle soit complète.

- la présence d'une résection intestinale,(42)

- l'âge

L'âge n'est pas un facteur de risque dans notre étude, il est discuté en fonction des études. (44)

- la réalisation d'une colostomie

C'est un facteur de risque de décès important dans notre étude. Dans une étude rétrospective publiée en 2009 portant sur 789 patientes traitées par chirurgie ou chimiothérapie, la présence d'une résection colique est retrouvée comme facteur de risque en cas d'inclusion des patientes opérées pour obstruction colique, ce facteur de risque disparaît lorsque ces patientes sont retirées de l'analyse. (43)

La présence d'une colostomie comme facteur péjoratif est donc probablement liée au fait qu'elle est souvent réalisée chez des patientes en occlusion rendant la chirurgie R0 plus compliquée.

- le CA 125

Le taux de CA 125 à la récurrence n'affecte pas la survie, il est corrélé à la présence d'ascite en analyse multi variée. (40) Aucune étude n'a évalué l'impact du CA 125 initial au moment du diagnostic de cancer de l'ovaire. Dans notre étude ce taux influence la survie. Pour un taux de plus de 500UI au diagnostic le risque de décès augmente de 1.80 (CI 95% 0.97-3.37)

2) Position de la chirurgie par rapport à la chimiothérapie

La chimiothérapie est le traitement de première ligne en cas de récurrence. Le choix des molécules utilisées lors de la récurrence prend en compte la sensibilité de la tumeur aux sels de platine. Ainsi la tumeur est classifiée en 3 groupes en fonction des délais d'apparition de la récurrence(45):

- Tumeurs réfractaires aux sels de platine : récurrence dès l'arrêt de la chimiothérapie ou pendant la chimiothérapie
- Tumeurs résistantes aux sels de platine : récurrence dans les 6mois suivant l'arrêt du traitement
- Tumeurs partiellement sensibles aux sels de platine : récurrence dans les 6 à 12 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.
- Tumeurs sensibles aux sels de platine : récurrence après 12 mois d'arrêt de la chimiothérapie

Plus le délai de la récurrence est important plus les bénéfices d'une deuxième ligne de chimiothérapie à base de sels de platine sont importants surtout si le délai de récurrence est de plus de 12 mois. Lors du traitement d'une récurrence de plus de 2 ans la sensibilité aux sels de platine est identique à celle observée lors du traitement initial. (46) Les facteurs de réponse à la chimiothérapie en cas de récurrence sont : une période sans traitement longue, une taille de la tumeur inférieure à 5cm et le nombre de site de récurrence. (47)

Le choix de la chimiothérapie à administrer en cas de résistance aux sels de platine n'est pas consensuel, de plus la multiplication de nouvelles molécules de chimiothérapie et de thérapies ciblées rend l'inclusion des patientes dans les protocoles de recherche clinique primordiale. De nombreux protocoles de recherche sont en cours.

La place de la chirurgie par rapport à la chimiothérapie n'est pas établie, dans notre étude, 83,6 % des patientes traitées chirurgicalement de leur récurrence ont eu leur chirurgie avant la réalisation de la chimiothérapie. Aucune différence significative de survie entre le groupe traité par chimiothérapie avant la chirurgie et celui avec chimiothérapie après la chirurgie n'a été retrouvée.

Dans une étude rétrospective portant sur 106 patientes réalisée en 2006 par Eisenkop, 60.4% des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie première et 39.6% avaient reçues une chimiothérapie avant la chirurgie. La réalisation d'une chimiothérapie première est un facteur de mauvais pronostic, la survie passe de 24.9 mois en cas de chimiothérapie première à 48.4 mois en cas de chirurgie première. (28)

L'essai DESKTOP 3 est en cours qui vise à étudier le bénéfice de la chirurgie de la récurrence comparé à la chimiothérapie seule ; seule les patientes n'ayant pas eu de chimiothérapie peuvent être incluses dans l'étude.

Le traitement de référence est la chimiothérapie et la chirurgie peut décaler la mise en place de la chimiothérapie. Dans le cancer du sein, il a été prouvé une diminution de la survie en cas de réduction ou de retardement des doses ; les patientes ne recevant pas 85% de la dose initiale ne tirent aucun bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. L'effet des retardements et des réductions de dose sur la survie globale et la survie sans récurrence a été étudié dans le cancer de l'ovaire et péritonéal primitif traité par sels de platine. Dans cette étude rétrospective réalisée en 2012 par Nagel, 157 patientes ont été incluses, 4 groupes ont été réalisés : groupe sans retard ni diminution de dose (48%), avec les deux

(18%), avec diminution de dose (8%), avec retardement de dose (18%). Aucune différence n'a été retrouvée sur la survie globale et survie sans récurrence. La population entre les quatre groupes était comparable au niveau de la sensibilité aux sels de platine et quant à la qualité de la résection initiale. 56% des patientes avaient eu une modification de date de chimiothérapie de 3 à 14j, et 42 % de plus de 14 jours pour neutropénie. La survie dans les deux groupes était identique. Les principales causes de retardement de date étaient : la thrombopénie, la neuropathie, les symptômes gastro- intestinaux, la demande des patientes, l'asthénie, les infections, Les thromboses veineuses profondes et la chirurgie. (47)

3) Evaluation de l'extirpabilité

a. Taux de résection optimale

Les études sont très hétérogènes quant au taux de réussite de chirurgie optimale obtenu dans les séries, il varie de 38 à 83%. (48) (49) De grandes variations sont retrouvées dans la définition de la chirurgie optimale celle-ci allant d'aucun résidu tumoral macroscopique à un résidu de plus de 2 cm.

Le taux de résection R0 semble moins important en cas de chirurgie de la récurrence qu'en cas de chirurgie initiale, probablement lié aux adhérences post opératoires et à la fibrose post chimiothérapie compliquant le geste chirurgical. Dans une étude rétrospective réalisée en 1995 par Vacarello portant sur 57 patientes opérées d'une récurrence du cancer de l'ovaire, le taux de résection R0 réalisé dans le même centre par la même équipe passait de 77% à 50% en cas de chirurgie de la récurrence, avec un temps opératoire et un taux de complications équivalent dans les deux groupes. (50)

Dans notre étude 46% des patientes ont eu une résection R0 et 70% une résection avec un résidu tumoral de moins de 1cm (R0+R1), le taux de résection optimale est également plus faible lors de la

chirurgie de la récurrence qu'en cas de chirurgie initiale, ce qui est concordant avec les données de la littérature.

b. Critères de sélection pré opératoire

La bonne sélection des patientes est primordiale afin de n'opérer que les patientes où l'on peut espérer une résection optimale, les résections laissant un résidu tumoral de plus de 2cm entraînant une espérance de vie inférieure à la chimiothérapie seule. (30)

Différents critères ont été étudiés afin de prédire la résectabilité pré opératoire.

Un système de score a été réalisé dans l'étude rétrospective DESKTOP 1 portant sur 267 patientes afin de prédire les chances de cytoréduction complète. Les critères associés à une meilleure chance de résection complète dans les cancers épithéliaux sont :

- Un bon état général (bon « performans status ») (performans status 0 vs >0 OR : 2,65 p<0,001)
- Une résection complète lors de la chirurgie initiale (absence de résidu tumoral vs présence de résidu tumoral (OR : 4,2, p< 0,001)
- L'absence d'ascite. (<500ml vs >500 ml OR : 5,08 p< 0,001)

En respectant ces critères de sélection, on obtient 79% de patientes R0, mais 42% des patientes jugées comme non éligible à une chirurgie après calcul du score (score négatif) ont eu une chirurgie optimale (R0). La présence d'une atteinte du colon n'est pas une limite à la résection complète. Par contre, La présence d'une carcinose péritonéale est un facteur limitant à la résection chirurgicale : 23% des patientes avec un score négatif et présence de carcinose ont été résecuées de manière optimale contre 63% en cas d'absence de carcinose.

Ce score a été validé en 2011 dans une étude multi centrique ; 76% des patientes avec un score positif ont pu bénéficier d'une résection complète, ce score permet donc de prédire de manière reproductible la résécabilité. (Ago DESKTOP 2) (31)

Une autre étude est en cours; l'étude Ago ovar DESKTOP 3, il s'agit d'une étude randomisée. Les patientes présentant une récurrence du cancer de l'ovaire avec un score positif sont tirées au sort : un bras chirurgie puis chimiothérapie et un bras chimiothérapie seule. Cette étude permettra de prouver l'intérêt de la chirurgie de la récurrence en terme de survie.

En 2005 CHI a étudié grâce à une étude rétrospective portant sur 153 patientes, les facteurs permettant de prédire la résécabilité en cas de cancer épithélial de l'ovaire sensible aux sels de platine. La survie globale en l'absence de résidu tumoral(R0) était comparable à celle obtenue en cas de résidu tumoral de 0.1 à 0.5cm de diamètre. La survie était également identique en cas de résidu tumoral de 0.6 à 1cm, de 1.1 à 2 cm et plus de 2cm. Dans cette étude, la chirurgie était considérée comme optimale en cas de résidu tumoral de moins de 0,5cm et sub optimale en cas de résidu de plus de 0,5cm. La médiane de survie était de 56.2 mois si la chirurgie était optimale contre 26.7 mois si la chirurgie était sub optimale.

L'intervalle libre est le facteur le plus important pour la survie après chirurgie de la récurrence. La survie augmente progressivement à partir 13 mois d'intervalle libre avant la récurrence jusqu'à 30 mois. Au-delà de 30 mois on constate un plateau dans l'amélioration de la durée de la survie. La survie était de 30 mois pour un intervalle libre de 6 à 12 mois ; de 39 mois pour un intervalle libre de 13 à 30 mois et de 51 mois pour un délai de plus de 30 mois. (p 0.05).

Les autres facteurs significatifs étaient : le nombre de sites de récurrence (p0.01) (survie de 60 mois pour un seul site de récurrence ; de 42 mois pour plusieurs sites et 28 mois en cas de carcinose péritonéale (p<0.001)) et la taille résiduelle de tumeur après la deuxième chirurgie (p<0.01).

Les auteurs concluent que les critères à prendre en compte chez les patientes en bon état général pour obtenir un bénéfice à la chirurgie sont:

- Pour un site de récurrence unique : un intervalle libre supérieur ou égal à 6 mois.
- Pour les sites de récurrence multiple : un intervalle libre de plus de 12 mois
- Pour la carcinose péritonéale : un intervalle libre de plus de 30 mois.

Ces critères sont à adapter à l'état général de la patiente et à sa volonté. (30)

4) Morbidité, mortalité de la chirurgie de la récurrence

Les complications post opératoires lors de la chirurgie de la récurrence du cancer de l'ovaire sont comparables à celle observées lors de la chirurgie initiale.

En 2010, une étude rétrospective a comparé les complications post opératoires après chirurgie initiale et de la récurrence du cancer de l'ovaire. Les complications retrouvées étaient identiques dans les deux groupes mais on retrouvait moins de chirurgie avec résection optimale lors de la chirurgie de la récurrence (Chirurgie de la récurrence : 48% R1 et 33% de R0 et initiale 82% R1 et 58% R0).

La chirurgie de la récurrence nécessitait moins de transfusions per-opératoires avec une durée opératoire moins importante

Il s'agissait d'une étude rétrospective avec un intervalle moyen de la récurrence de 18 mois. En tout 48 patientes incluses étaient traitées pour leur récurrence et 174 pour leur traitement initial (uniquement des stades 3 et 4). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le résultat de la chirurgie initiale et le résultat de la chirurgie secondaire en terme de résectabilité. Le taux de complications était de 44% en cas de chirurgie de la récurrence et 36% lors de la chirurgie initiale. Le nombre de lésions intestinales per opératoire étaient supérieures en cas de chirurgie secondaire ainsi que l'incidence de l'iléus post

opératoire. Le stade FIGO initial de la maladie n'était pas relié à un taux plus important de complications post opératoire lors de la chirurgie de la récurrence. Les complications les plus fréquemment retrouvées étaient (6% chacune) : l'hémorragie post opératoire, les lésions iléales post opératoires et les difficultés de cicatrisation. L'augmentation de lésions intestinales lors de la chirurgie secondaire a déjà été décrite dans la littérature, probablement dues aux adhérences post opératoires. (54)

Une autre étude rétrospective portant sur 44 patientes traitées chirurgicalement de leur récurrence du cancer de l'ovaire retrouve un taux de complications post opératoires plus faible : 9% de complications sévères avec ré-intervention ; 12% de complications mineures. Mais seul 7% avaient eu une chirurgie de leur récurrence considérée comme optimale. (32)

5) Traitement intra péritonéal

a. Chimiothérapie intra péritonéale

Le cancer de l'ovaire se développe principalement par voie péritonéale, qui fait le pronostic de la maladie. Une autre voie d'administration de la chimiothérapie par voie péritonéale permet une diffusion de la chimiothérapie au contact de la maladie.

L'administration de la chimiothérapie par voie intra péritonéale, en cure, via un cathéter laissé en place dans le péritoine donne de bons résultats en termes de survie et de survie sans récurrence. Elle est cependant très mal tolérée par les patientes notamment à cause de la tolérance gastro intestinale, des problèmes de cathéter. La toxicité du paclitaxel administré par voie intra péritonéale est supérieure à celle observée lors du traitement par voie intra veineuse, probablement à cause d'une clairance inférieure entraînant des taux circulants plus faibles mais plus prolongés. (48)

La chimiothérapie intra péritonéale a également été utilisée dans le traitement de la récurrence après chirurgie. Une étude rétrospective de 56 patientes réalisée en 2011 incluant des stades 3 et 4 initiaux retrouvait une survie globale de 51 mois et une survie sans récurrence de 10,5 mois. La pose du cathéter intra péritonéal se faisait au cours de la chirurgie qui a été considérée comme optimale (R0 et R1) dans 67,9% des cas. Seul 75% des patientes ont eu leurs 6 cycles de chimiothérapie. Les complications liées à cette voie d'administration de la chimiothérapie ne sont pas négligeables notamment à cause de la présence du cathéter. En traitement initial 13% des patientes ont dû arrêter leur chimiothérapie du fait de difficultés d'accès au cathéter, de douleurs abdominales grade 4, de fuites au niveau du système et de fistules péritonéo vaginales. De plus 1/3 des patientes traitées présentent une toxicité gastro intestinale grade 3 ou 4. (56)

b. Chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (C.H.I.P.)

La C.H.I.P., combine la chimiothérapie par voie intra péritonéale à l'hyperthermie qui majore l'effet cytotoxique de la chimiothérapie. Cette voie d'administration permet de traiter la maladie péritonéale tout en permettant une diffusion limitée des produits cytotoxiques aux autres organes. Sa place dans le traitement du cancer de l'ovaire n'est pas encore définie. (Traitement initial du cancer avancé, traitement de consolidation après chirurgie néo adjuvante ou traitement du cancer de l'ovaire récidivant (essais AGO-OVAR OP4, CHIPOR)). Celle-ci permet une cytoréduction microscopique maximale, qui ne peut être obtenue qu'après une résection macroscopique totale obtenue par la chirurgie, les agents cytotoxiques ne pouvant pénétrer que de 0,5 à 2 mm de profondeur.

La CHIP serait surtout indiquée chez les patientes avec un cancer récidivant sensible aux sels de platine, même si des essais expérimentaux ont démontré que la chaleur associée aux sels de platine avait un effet synergique pouvant permettre la destruction des cellules résistantes aux sels de platine.

Cependant sa morbidité et sa mortalité n'est pas négligeable. Dans le traitement initial la morbidité varie de 0 à 40% selon les publications et sa mortalité de 0 à 10% avec une survie à 5 ans allant de 12 à 66%. (18)

Son efficacité dans le traitement initial a fait l'objet de nombreuses études mais de faible effectif généralement rétrospective et non randomisée, son efficacité semble cependant prometteuse. Une étude de grand envergure randomisée est en cours afin de valider son intérêt dans cette indication. (CHIPOR)

En 2009, Pavlov a réalisé une étude rétrospective sur 13 ans portant sur 56 patientes traitées en traitement initial de leur cancer de l'ovaire ou lors de la récurrence. 92,8 % ont eu une chirurgie optimale (CC0 et CC1). L'index péritonéal moyen était de 13,4. Aucune différence significative de survie n'a été retrouvée entre les deux groupes. La survie médiane était de 34,1 mois en cas de chirurgie initiale et de 40,1 mois lors du traitement de la récurrence. La morbidité et la mortalité préopératoire étaient respectivement de 17,8% et 1,8%. (57)

En 2011, Konigrainer a réalisé une étude rétrospective portant sur 40 patientes présentant une récurrence de leur cancer de l'ovaire. Le bilan pré opératoire de résectabilité incluait un scanner thoraco abdomino pelvien, un PET scan et une cœlioscopie. Une chirurgie par laparotomie était réalisée suivie d'une CHIP si la résection chirurgicale était optimale (CC0 ou CC1). Neuf patientes n'ont pu bénéficier de la CHIP après exploration par laparotomie de la cavité péritonéale, du fait d'une invasion tumorale importante avec un index de carcinose péritonéale de plus de 35 (index de Sugarbaker cf. annexe 4) ou d'une infiltration importante du rétropéritoire ou de l'axe mésentérique.

Dans cette série : 74% de résection colique ou rectale ont été nécessaires afin de réaliser une chirurgie optimale avec réalisation de 10% de colostomies et 6,5% d'iléostomies, 60% des patientes ont pu avoir une chirurgie considérée comme optimale, 19% des patientes ont nécessité une ré-intervention. Aucune patiente n'est décédée en post opératoire. La résection colique était à l'origine d'une augmentation de la durée d'hospitalisation et des complications post opératoires avec nécessité

de ré intervention chirurgicale. Les récurrences après la chirurgie se localisaient dans 10,4% des cas au niveau de la paroi abdominale sur les sites de péritonectomie. Les auteurs concluent que ce mode de récurrence est probablement lié à l'ablation du péritoine qui permettrait l'adhésion des cellules tumorales. (58)

Un essai randomisé est en cours, CHIPOR, qui vise à démontrer l'intérêt de la chip en traitement de clôture de la récurrence du cancer de l'ovaire. Les patientes peuvent être incluses si elles présentent un intervalle libre de plus de 6 mois. Après 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, la chirurgie est réalisée. Si la chirurgie est CC0 ou CC1, la patiente est alors randomisée soit dans le bras CHIP (Cisplatine 75mg/kg pendant 1h) soit chirurgie seuls.

6) Place du traitement non chirurgical et choix de la patiente

Le cancer de l'ovaire est une maladie chronique ponctuée par les récurrences et par la reprise des traitements par chimiothérapie. Le choix de la patiente est alors prépondérant car il faut préserver la qualité de vie de la malade le plus longtemps possible tout en diminuant les symptômes et la progression de la maladie. La décision doit être prise de manière partagée entre l'équipe médicale et la patiente. Les choix de la patiente reflètent sa perception de la maladie, ses croyances, sa perception des traitements et de leurs effets secondaires.

Une évaluation de l'information donnée par les oncologues aux patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire a été réalisée par questionnaire en 2011 au Canada. Les oncologues varient dans leur approche d'information de la patiente mais la majorité pense qu'impliquer la patiente dans la prise de décision permet de l'impliquer dans la prise en charge de sa maladie et qu'il est important de toujours donner de l'espoir aux patientes. (59)

Si l'on étudie la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire lors de leur implication dans les décisions thérapeutiques 3 mois et 10 ans après le diagnostic, 55% se sont senties impliquées dans les décisions thérapeutiques, 27 % un peu et 5% non impliquées. La majorité des patientes (85%) pense avoir été impliquées dans une bonne mesure, 15% pas assez et seulement moins de 1% trop impliquées. L'implication des patientes dans la prise de décision joue un rôle primordial dans la perception de leur qualité de vie au long terme. Le recours des patientes aux médecines alternatives telles que l'acupuncture, la chiropraxie, la naturopathie et les massages est important 80% des patientes y ont recours, avec un taux variable selon l'âge. (60)

Une étude prospective descriptive réalisée en 2002 a étudié la perception de la quantité et la qualité de vie chez un groupe de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant en le comparant à un groupe indemne de tout cancer. Cette étude recherche les facteurs identifiables qui orientent les patientes avec un cancer récidivant de l'ovaire, vers une thérapeutique privilégiant la qualité ou la quantité de vie. Le groupe avec cancer choisit plus la chimiothérapie que le traitement palliatif (OR 4,88 $p < 0,0001$). Les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire choisissent plus tard de passer à une thérapeutique palliative que les patientes sans cancer (à 5 mois d'espérance de vie contre 8 mois chez les non malades). Par contre on ne retrouve pas de différence de perception de qualité de vie chez les patientes avec cancer entre celles choisissant la chimiothérapie et celles choisissant le traitement palliatif, mais celles qui choisissaient le traitement palliatif avaient un moins bon vécu de la chimiothérapie et un stade initial de la maladie plus avancé. Les patients préfèrent en majorité poursuivre le traitement par chimiothérapie au détriment de la qualité de vie, même si elles savent que le traitement n'est que palliatif. La quantité de vie reste prépondérante chez la majorité des patientes. Le choix des patientes est influencé par de nombreux facteurs dont le stade de la maladie, la réponse aux traitements précédents, leur âge, leur statut familial et marital et leur organisation de vie. (61)

Le passage vers une prise en charge palliative est une décision difficile à prendre et doit être prise conjointement avec la patiente. Dans la pratique, les patientes en fin de vie ont plus fréquemment une chimiothérapie agressive durant les trois mois précédant leur décès avec un taux d'hospitalisation et

d'événements cliniques plus fréquents (ascite, obstruction colique, épanchement pleural). L'apparition de durées de récurrences plus courtes, l'augmentation du nombre d'hospitalisations et d'événements cliniques péjoratifs doivent orienter la prise en charge vers un traitement palliatif, les chimiothérapies agressives n'améliorant pas la survie. (62)

L'évaluation pronostique des patientes devient alors primordiale afin de pouvoir orienter la patiente vers un traitement le plus adapté, et lui permettre ainsi de conserver une qualité de vie la meilleure possible sans diminuer ses chances de survie.

5. CONCLUSION

L'évaluation pronostique des patientes ayant un cancer de l'ovaire récidivant est primordiale afin de pouvoir réaliser un traitement optimal et augmenter la survie des patientes tout en conservant la meilleure qualité de vie possible. Le dépistage de la récurrence a été remis en question depuis la publication d'une étude démontrant que le diagnostic précoce de la maladie n'améliorait pas la survie. Cependant la réalisation d'une chirurgie redonne toute sa place à la surveillance car plus la récurrence est diagnostiquée précocement plus la qualité de la résection est bonne et ce facteur est primordial dans la survie après la première récurrence.

La chirurgie de la récurrence offre une amélioration de survie si elle est complète, en dépit des complications post opératoires. Son indication n'est pas encore consensuelle du fait de l'absence d'études contrôlées randomisées. L'étude DESKTOP 3 comparant la réalisation d'une chirurgie chez les patientes jugées résectables à la chimiothérapie seule est en cours et devrait permettre d'asseoir la place de la chirurgie de la récurrence.

L'évaluation de la résectabilité pré opératoire est l'élément le plus important en cas de décision de prise en charge chirurgicale de la récurrence. Seules les patientes présentant une récurrence jugées résectables en per opératoires doivent pouvoir bénéficier d'une chirurgie. Cette évaluation est difficile notamment du fait que la présence d'une carcinose péritonéale est mal évaluée par l'imagerie pré opératoire. La cœlioscopie de stadification prend alors toute sa place et permet pour une morbidité faible d'éviter une chirurgie délabrante. La nécessité de réalisation d'un geste digestif n'est pas péjoratif mais la réalisation d'une colostomie diminue la survie tout en diminuant la qualité de vie des patientes, elle ne doit donc être réalisée qu'en dernier recours.

Notre modèle pronostic permet d'évaluer avec des critères simples et une bonne efficacité la survie en post opératoire des patientes traitées par chirurgie pour leur première récurrence du cancer de l'ovaire. Ce modèle peut permettre d'adapter l'agressivité des traitements en fonction des facteurs pronostics de survie et devrait permettre de cibler les indications de traitement de clôture.

Annexe N°1 : Classification O.M.S de l'état général

Classification OMS de l'état général des patientes	
Stade OMS	Description clinique
0	Activité normale sans restriction
1	Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger
2	Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps
3	- Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

Annexe N° 2 : Performance status selon l'E.C.O.G.

Performance Status selon L'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	
Grade	Description
0	Actif, capable de poursuivre toutes les activités réalisées avant la maladie sans restriction.
1	Restriction dans les activités physiques intenses, mais ambulatoire et capable de réaliser un travail peu fatiguant ou sédentaire par exemple un travail de bureau ou un travail domestique facile.
2	Ambulatoire plus de 50% du temps, capable de prendre soin de lui mais incapable de travailler.
3	Peut prendre soin de lui de manière limitée, confiné au lit ou à une chaise plus de 50% du temps
4	Complètement dépendant. Ne peut pas prendre soin de lui. Confiné au lit ou à une chaise.
5	Décédé

Annexe N°3 : Classification F.I.G.O. du cancer de l'ovaire

	Classification F.I.G.O.	Description
Stade I <i>Limité aux ovaires</i>	Ia	Un ovaire, capsule intacte pas d'ascite.
	Ib	Deux ovaires, capsules intactes, pas d'ascite
	Ic	Limité aux ovaires, rupture ou cytologie positive
Stade II <i>Extension au pelvis</i>	IIa	Extension à l'utérus ou aux trompes
	IIb	Extension à d'autres organes du pelvis
	IIc	Idem, associé à une cytologie positive
Stade III <i>Extension péritonéale, adénopathies</i>	IIIa	Extension péritoneale microscopique
	IIIb	Masses péritonéales < 2 cm
	IIIc	Masses péritonéales > 2cm +/- ganglions rétropéritonéaux
Stade IV	IV	Métastases

Annexe N°4 : Index de carcinose péritonéale

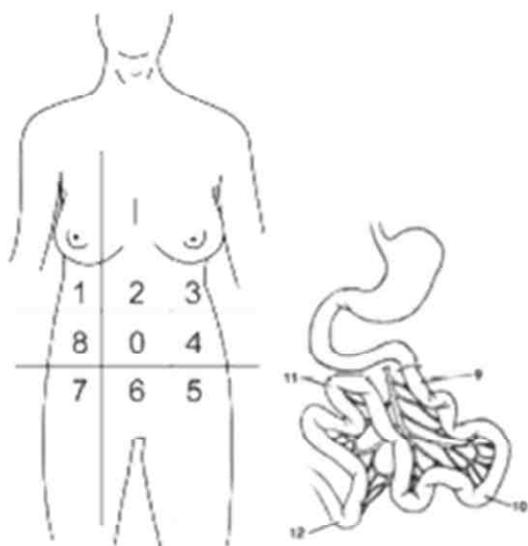


Figure 1

Peritoneal Cancer Index de Sugarbaker (PCI) ou index péritonéal. La cavité abdominale est divisée en 13 régions (de 0 à 12). Un score de 0 à 3 est attribué à chacune de ces régions en fonction de la taille des nodules qui y sont retrouvés (0 : pas de lésion ; 1 : lésions $\leq 0,5$ cm ; 2 : $0,5 <$ lésions ≤ 5 cm ; 3 : lésions > 5 cm). La somme de ces scores donne le PCI qui varie de 1 à 39. Il permet d'apprécier la résecabilité potentielle de la carcinomatose. Pour les carcinomatoses péritonéales, un PCI > 20 est de mauvais pronostic (pas de survivant à 5 ans) [7], et représente une contre-indication à une CHIP.

Taille des lésions

- 0 pas de lésion visible
- A lésions millimétriques (≤ 1 mm)
- B lésions < 1 cm
- C lésions > 1 cm

Région	Ouverture	Fermeture
0 Centrale		
1 hypocondre droit		
2 épigastre		
3 hypocondre gauche		
4 fœc gauche		
5 fosse iliaque gauche		
6 pelvis		
7 fosse iliaque droite		
8 fœc droit		
9 jéjunum distal		
10 jéjunum distal		
11 iléon proximal		
12 iléon distal		

Bibliographie :

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Jun;56(3):159–75.
2. Havrilesky LJ, Sanders GD, Kulasingam S, Chino JP, Berchuck A, Marks JR, et al. Development of an ovarian cancer screening decision model that incorporates disease heterogeneity: implications for potential mortality reduction. *Cancer*. 2011 Feb 1;117(3):545–53.
3. Mondal S, Nag D, Mondal P, Banyopadhyay R, Roychowdhury S, Sinha S. Histologic pattern, bilaterality and clinical evaluation of 957 ovarian neoplasms: A 10-year study in a tertiary hospital of eastern India. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2011;7(4):433.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
5. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol*. 2007 Feb 1;25(4):384–9.
6. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2012 Aug;19(4):e244–e257.
7. Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Demir N, Onvural A. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol. Oncol*. 2002 Jul;86(1):57–61.
8. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2006 Mar;100(3):455–61.
9. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann. Surg. Oncol*. 2006 Aug;13(8):1156–61.
10. Brun J-L, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol. Oncol*. 2008 Sep;110(3):354–9.
11. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol. Oncol*. 2006 Nov;103(2):559–64.
12. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1248–59.
13. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft

- Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1234–44.
14. Thrall MM, Gray HJ, Symons RG, Weiss NS, Flum DR, Goff BA. Neoadjuvant chemotherapy in the Medicare cohort with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011 Dec;123(3):461–6.
 15. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N. Engl. J. Med.* 1995 Mar 9;332(10):629–34.
 16. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2004 Dec 9;351(24):2489–97.
 17. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010 Sep 2;363(10):943–53.
 18. Deraco M, Baratti D, Laterza B, Balestra MR, Mingrone E, Macrì A, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Jan;37(1):4–9.
 19. Fleming ND, Cass I, Walsh CS, Karlan BY, Li AJ. CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011 May 1;121(2):249–52.
 20. Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1155–63.
 21. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol. Oncol.* 2003 Sep;90(3):519–28.
 22. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3621–7.
 23. Harrison ML, Gore ME, Spriggs D, Kaye S, Iasonos A, Hensley M, et al. Duration of second or greater complete clinical remission in ovarian cancer: exploring potential endpoints for clinical trials. *Gynecol. Oncol.* 2007 Sep;106(3):469–75.
 24. Parmar MKB, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye J-F, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003 Jun 21;361(9375):2099–106.
 25. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004 Nov;95(2):273–80.

26. Classe JM, Jaffre I, Frenel JS, Bordes V, Dejode M, Dravet F, et al. Prognostic factors for patients treated for a recurrent FIGO stage III ovarian cancer: a retrospective study of 108 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Nov;37(11):971–7.
27. Segna RA, Dottino PR, Mandeli JP, Konsker K, Cohen CJ. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J. Clin. Oncol.* 1993 Mar;11(3):434–9.
28. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2000 Jan 1;88(1):144–53.
29. Zang R-Y, Li Z-T, Tang J, Cheng X, Cai S-M, Zhang Z-Y, et al. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer.* 2004 Mar 15;100(6):1152–61.
30. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006 May 1;106(9):1933–9.
31. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2006 Dec;13(12):1702–10.
32. Güngör M, Ortaç F, Arvas M, Kösebay D, Sönmezer M, Köse K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2005 Apr;97(1):74–9.
33. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2000 Sep;78(3 Pt 1):269–74.
34. Williams L, Brunetto VL, Yordan E, DiSaia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 1997 Aug;66(2):171–8.
35. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer.* 2009;115(6):1234–44.
36. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009 Feb;21(1):15–24.
37. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Cai SM, Tang MQ, Chen J, et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2000 Dec;26(8):798–804.
38. Blanchard P, Plantade A, Pagès C, Afchain P, Louvet C, Tournigand C, et al. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. *Gynecol. Oncol.* 2007 Jan;104(1):41–5.

39. Fotiou S, Aliko T, Petros Z, Ioanna S, Konstantinos V, Vasiliki M, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients presenting with isolated nodal recurrence of epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2009 Aug;114(2):178–82.
40. Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, Tebes CC, Martino MA, Hoffman MS. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2007 Sep;106(3):482–7.
41. Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo Genazzani A. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2000 Dec;79(3):344–9.
42. Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2001 Dec;83(3):504–12.
43. Oksefjell H, Sandstad B, Tropé C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2009 Feb;20(2):286–93.
44. Pignata S, Ferrandina G, Scarfone G, Scollo P, Odicino F, Cormio G, et al. Poor outcome of elderly patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: results from the SOCRATES retrospective study. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009 Sep;71(3):233–41.
45. Markman M. “Recurrence within 6 months of platinum therapy”: an adequate definition of “platinum-refractory” ovarian cancer? *Gynecol. Oncol.* 1998 May;69(2):91–2.
46. Ledermann JA, Raja FA. Clinical trials and decision-making strategies for optimal treatment of relapsed ovarian cancer. *Eur. J. Cancer.* 2011 Sep;47 Suppl 3:S104–115.
47. Nagel CI, Backes FJ, Hade EM, Cohn DE, Eisenhauer EL, O’Malley DM, et al. Effect of chemotherapy delays and dose reductions on progression free and overall survival in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012 Feb;124(2):221–4.
48. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br. J. Cancer.* 2005 Mar 28;92(6):1026–32.
49. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1983 Feb;61(2):189–93.
50. Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, Wong G, Jones WB, Lewis JL, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecol. Oncol.* 1995 Apr;57(1):61–5.
51. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Neugut AI, et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2011 Dec;123(3):467–73.
52. Gerestein CG, Damhuis RAM, Burger CW, Kooi GS. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2009 Sep;114(3):523–7.
53. Gerestein CG, Nieuwenhuizen-de Boer GM, Eijkemans MJ, Kooi GS, Burger CW. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur. J. Cancer.* 2010 Jan;46(1):102–9.

54. Woelber L, Jung S, Eulenburg C, Mueller V, Schwarz J, Jaenicke F, et al. Perioperative morbidity and outcome of secondary cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Jun;36(6):583–8.
55. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006 Jan 5;354(1):34–43.
56. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005340.
57. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer -- 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Nov;35(11):1186–91.
58. Königsrainer I, Beckert S, Becker S, Zieker D, Fehm T, Grischke E-M, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in peritoneal recurrent ovarian cancer: experience and lessons learned. *Langenbecks Arch Surg*. 2011 Oct;396(7):1077–81.
59. Elit L, Charles C, Gafni A, Ranford J, Gold ST, Gold I. Walking a tightrope: oncologists' perspective on providing information to women with recurrent ovarian cancer (ROC) during the medical encounter. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2011 Dec 14 [cited 2012 Aug 14]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167296>
60. Andersen MR, Sweet E, Lowe KA, Standish LJ, Drescher CW, Goff BA. Involvement in decision-making about treatment and ovarian cancer survivor quality of life. *Gynecol. Oncol*. 2012 Mar;124(3):465–70.
61. Donovan KA, Greene PG, Shuster JL, Partridge EE, Tucker DC. Treatment preferences in recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2002 Aug;86(2):200–11.
62. von Gruenigen V, Daly B, Gibbons H, Hutchins J, Green A. Indicators of survival duration in ovarian cancer and implications for aggressiveness of care. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2221–7.

Titre de thèse :

Facteurs pronostics de survie lors du traitement chirurgical de la première récurrence du cancer de l'ovaire.

Résumé :

Introduction : La chirurgie de la récurrence du cancer de l'ovaire n'est pas encore consensuelle. Elle semble améliorer la survie globale et la survie sans récurrence. L'objectif de cette étude est de réaliser un score permettant de prédire la survie des patientes après la chirurgie de la première récurrence du cancer de l'ovaire.

Méthode : Etude rétrospective de 128 patientes opérées de la première récurrence de leur cancer épithélial de l'ovaire entre novembre 1987 et août 2011. Les facteurs pronostics ont été analysés en uni et multivarié.

Résultats : Après la chirurgie de la récurrence la médiane de suivi était de 7 ans (2mois-22 ans) et la survie médiane de 38,04 mois (95%CI 32,04-44,76). En analyse univariée, le risque de décès était augmenté pour un taux de CA 125 lors du traitement initial > 500 UI HR 1,80 (95% CI 0,97-3,37), pour un nombre de cycles de chimiothérapie réalisés initialement inférieure à six (HR 2,28 95% CI 1,23-4,25), pour un délai à la première rechute moins de 12 mois (HR 1,67 95% CI 1,11-2,25), en cas de réalisation d'une colostomie lors de la chirurgie de la récurrence et en cas de résidu post chirurgical tumoral après la chirurgie de la récurrence (R1 et R2 HR 2,30 (95%CI 1,52-3,48)). En analyse multivariée, le délai de récurrence de moins de 12 mois, la réalisation d'une colostomie, la réalisation de moins de 6 cycles de chimiothérapie lors du traitement initial et la présence d'un résidu tumoral post chirurgical R1 ou R2 après la chirurgie de la récurrence étaient des facteurs de risque significatifs et indépendant. En additionnant un point par facteur de risque on obtient un score allant de 0 à 4 permettant de prédire la survie des patientes. En cas de présence de 0 ou 1 facteur de risque la survie était de 5,15 ans (95% CI 4,01-7,68) elle passait à 1,79 an (95% CI 1,16-2,52) en cas de présence de plus de 3 facteurs de risque.

Conclusion : Le score réalisé permet de prédire la survie des patientes après la chirurgie de la récurrence. Le pronostic étant meilleur pour les patientes sans résidu tumoral post chirurgical et avec un délai de récurrence long, ayant reçu plus de 6 cycles de chimiothérapie lors du traitement initial et sans réalisation de colostomie lors de la chirurgie de la récurrence.

Mots clefs :

- Score pronostic
- Récurrence du cancer de l'ovaire

Traitement chirurgical