

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2017

N° 044

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de Gynécologie Obstétrique

par

Céline Lechartier  
Née le 31/08/1987 à CAEN

---

Présentée et soutenue publiquement le *28 avril 2017*

---

**Cancer avancé de l'ovaire FIGO III :**  
**impact pronostic de l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal**

---

Président : Monsieur le Professeur Philippe Descamps

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Marc Classe

# Table des matières

I. Liste des tableaux .....	3
II. Liste des figures .....	3
III. Liste des abréviations .....	4
1. Introduction .....	5
1) Généralités.....	5
2) Problématique .....	6
2. Matériels et méthodes.....	7
1) Objectif de l'étude.....	7
2) Caractéristiques de l'étude .....	7
3) Critères d'inclusions et d'exclusions .....	7
4) Schémas thérapeutiques .....	8
5) Données analysées et critères de jugements.....	9
6) Analyse statistique .....	9
3. Résultats .....	11
1) Description de la population .....	11
2) Analyses de survie.....	14
3) Facteurs pronostiques - Survie sans récidence .....	16
3.3.1. Analyse univariée .....	16
3.3.2. Analyse multivariée.....	18
4) Facteurs pronostiques - Survie globale .....	19
3.4.1. Analyse univariée .....	19
3.4.2. Analyse multivariée.....	21
4. Discussion.....	22
1) L'atteinte ganglionnaire dans le stade FIGO III .....	22
2) L'atteinte ganglionnaire impacte la survie .....	23
4.2.1. Etudes rétrospectives avec une faible population.....	23
4.2.2. Etude rétrospective avec une large population.....	24
4.2.3. Revue de la littérature.....	24
4.2.4. Etude prospective randomisée .....	25
5. Conclusion.....	26

IV. Bibliographie.....	27
V. Annexes.....	30
1) Annexe 1 : Classification FIGO 2014.....	30
2) Annexe 2 : HAS – Guide ALD 30 « cancer de l’ovaire » (janvier 2010).....	32
3) Annexe 3 : Description de la carcinose péritonéale par le score de PCI (Peritoneal Cancer Index) .....	33
4) Annexe 4 : Description de la carcinose péritonéale par le score de Sugarbaker.....	34

## **I. Liste des tableaux**

Tableau 1 : Description des populations pN+ / pN- .....	13
Tableau 2 : Comparaison des populations pN+ / pN- : ganglions prélevés et atteints .....	13
Tableau 3 : Survie globale et sans récurrence des populations pN+ / pN- .....	14
Tableau 4 : Analyse univariée : Survie sans récurrence .....	17
Tableau 5 : Analyse multivariée : Survie sans récurrence .....	18
Tableau 6 : analyse univariée : Survie globale .....	20
Tableau 7 : analyse multivariée : Survie globale .....	21

## **II. Liste des figures**

Figure 1 : Schémas thérapeutiques .....	8
Figure 2 : Flowchart : inclusion .....	12
Figure 3 : Courbe de survie globale pN+ vs pN- .....	15
Figure 4 : Courbe de survie sans récurrence pN+ vs pN- .....	15

### **III. Liste des abréviations**

CO : Cancer de l'ovaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

FIGO : fédération internationale de gynécologie obstétrique

PCI : Peritoneal Cancer Index classification fédération internationale de gynécologie obstétrique

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

CC0 ; 1 ; 2 : Completeness of cytoreduction 0 (absence de résidu tumoral macroscopique) ; 1 (résidu  $\leq 0,25\text{cm}$ ) ; 2 ( $0,25\text{cm} < \text{résidu} < 2,5\text{cm}$ ) ; 3 (résidu  $\geq 2,5\text{cm}$ ).

CA125 : Cancer Antigen 125

ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest

BERENIS : Banque de données pour l'Etude et la Recherche sur les Néoplasmes Infiltrants

BRCA : BReast CAncer

PS : Performance Status

# 1. Introduction

## 1) Généralités

Le cancer de l'ovaire (CO) est une pathologie néoplasique rare mais possède un pronostic très défavorable. Son incidence ajustée à l'âge est de 6.3/100 000 par an. Le risque sur une vie de développer un CO dans la population générale, en excluant les patientes ayant bénéficiées d'une hystérectomie et d'une annexectomie bilatérale, est de 2.5% (1). Dans le monde le CO est le 7<sup>ème</sup> cancer en fréquence et la 8<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez la femme. En 2012, 239000 cas de CO ont été diagnostiqués, soit 3.6% des cas de cancers et 152000 femmes en sont décédées, soit 4.3% des décès par cancer (1). L'incidence du CO est plus élevée dans les pays développés (9.3/100 000), par rapport aux pays en voie de développement, comme l'Afrique sub-saharienne, où l'incidence est de 5/100 000 (1). De 1980 à 2012, l'incidence standardisée de cas de CO a diminué de 0.6%. Cependant la survie reste basse, avec une survie à 5 ans et à 10 ans des stades FIGO III estimée à l'aide à la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), respectivement à 36% et à 23% (2). Le CO survient principalement chez les femmes de moins de 65 ans dans 68.3% des cas avec un pic de l'incidence à 75 ans, de même pour le décès lié à ce cancer (53.9%) (3).

Il existe plusieurs types histologiques de CO. La classification des tumeurs de l'ovaire selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est basée sur l'embryogénèse, elle comprend les tumeurs dérivées des cellules germinales, des cellules mésenchymateuses et des cellules épithéliales (4). Nous nous intéresserons ici, uniquement aux tumeurs les plus fréquentes, à savoir les tumeurs dérivées des cellules épithéliales qui représentent 90% des tumeurs malignes de l'ovaire (4).

Le pronostic défavorable du CO est en partie dû au diagnostic tardif de cette pathologie, ainsi expliqué par une symptomatologie spécifique pauvre. En effet près de 80% des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé (3), soit le stade III de la classification fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO). Ce stade avancé correspond à une extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétro-péritonéale (Annexe 1) (5). Le cancer de l'ovaire diffuse rapidement et surtout au niveau péritonéal, par contiguïté. Puis étant très lymphophile, la dissémination peut se faire par le réseau gonadique pour atteindre les ganglions lombo-aortiques, et par le réseau des ligaments larges pour atteindre les ganglions iliaques (6). L'envahissement ganglionnaire à un stade avancé est fréquent. Dans une étude récente réalisée par Iwase et al. en 2015, la fréquence de l'atteinte

ganglionnaire retrouvé sur une population de 90 patientes FIGO IIIB/IV ayant bénéficié d'un curage était de 54% (7).

Le traitement optimal du CO avancé consiste en une association chimiothérapie à base de platine +/- chirurgie d'exérèse complète (8). La coelioscopie diagnostique réalisée au début de la prise en charge est indispensable pour permettre l'évaluation de la faisabilité d'une chirurgie complète. La stadification per-opératoire sera réalisée grâce à plusieurs scores : le score de Fagotti, score coelioscopique (9) et le score de Sugarbaker, score par laparotomie (10,11) (Annexe 3 et 4). La chirurgie est réalisée si et seulement si, il est possible qu'elle soit complète (12,13). La chirurgie dite complète est une chirurgie sans résidu tumoral macroscopique en fin d'intervention, caractérisée CC-0, score de cytoréduction d'après Sugarbaker. Le score de résecabilité coelioscopique inférieur à 8 selon Fagotti permet de garantir la faisabilité d'une résection complète (14). La chimiothérapie est basée sur l'association de 6 cures de sels de platine et de taxol. Elle sera réalisée en fonction de la résecabilité en néo-adjuvant avec une chirurgie d'intervalle ou en adjuvant avec une chirurgie première (15).

Le curage est indiqué lorsque la chirurgie est complète. Le curage doit être pelvien et lombo-aortique (16). Le curage lombo-aortique et pelvien peut être réalisé par laparotomie médiane ou par coelioscopie avec un abord transpéritonéal ou rétropéritonéal pour le curage lombo-aortique et uniquement transpéritonéal pour le curage pelvien. Les limites de la dissection du curage lombo-aortique sont : en haut la veine rénale gauche, en bas la bifurcation aortique, latéralement les uretères. Selon la position par rapport aux vaisseaux, on divise le curage en différents groupes : latéro-aortique, sous-mésentérique et sus-mésentérique, préaortique, inter-aortico-cave, précave et latéro-cave (17). Les limites du curage pelvien sont : latéralement, les vaisseaux iliaques en dehors et l'artère ombilicale en dedans ; en arrière, la branche ilio-pubienne et le ligament de Cooper ; en avant, la bifurcation iliaque commune, le pédicule hypogastrique et l'uretère ; et en profondeur le nerf obturateur (18).

## **2) Problématique**

La question de l'indication systématique du curage pelvien et lombo-aortique dans la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire reste controversée. Aujourd'hui, un seul essai randomisé portant sur 427 patientes (Panici et al (19)), est publié sur ce sujet. Cet essai est négatif quant à l'impact des curages sur la survie globale.

Devant cette controverse, notre objectif était d'évaluer l'impact de l'envahissement ganglionnaire sur la survie globale et sans récurrence des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire FIGO III.

## **2. Matériels et méthodes**

### **1) Objectif de l'étude**

Notre objectif principal était d'évaluer l'impact de l'envahissement ganglionnaire sur la survie globale et sans récurrence des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire FIGO III. Les objectifs secondaires étaient l'étude des facteurs pronostics, comme le CA125, la présence de cellules cancéreuses dans l'ascite, la chirurgie complète, le nombre de ganglions retirés et atteints, et leur influence sur la survie globale et sans récurrence.

### **2) Caractéristiques de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 168 patientes atteintes du CO stade III, ayant bénéficié d'une chirurgie complète associant les curages pelvien et lombo-aortique et pris en charge à l'institut de cancérologie de l'Ouest René Gauducheau (ICO de Nantes) entre février 1990 et août 2015.

Les dossiers ont été sélectionnés depuis la base de données informatisée « BERENIS » (Banque de données pour l'Etude et la Recherche sur les Néoplasmes Infiltrants) de l'ICO de Nantes.

### **3) Critères d'inclusions et d'exclusions**

Toutes les patientes répondant aux critères ci-dessus pendant la période considérée ont été incluses.

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Âge > 18 ans
- Diagnostic de cancer épithélial de l'ovaire histologiquement prouvé (séreux haut grade, de bas grade, mucineux, endométrioïdes, à cellules claires, indifférenciés)
- FIGO III
- Relevance d'une chirurgie complète associée aux curages pelviens et lombo-aortique
- Chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante

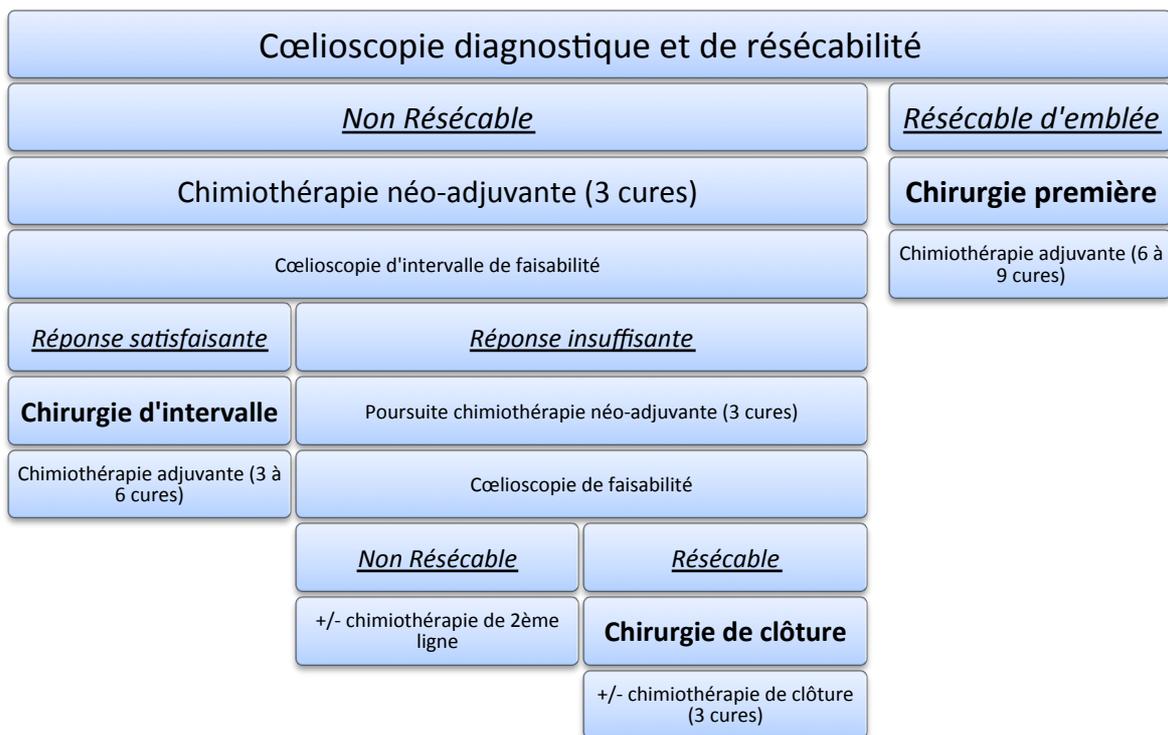
Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Autre type histologique
- Chirurgie complète sans curage pelvien et lombo-aortique associés
- Un seul des deux curages réalisé
- Simple adénectomie

#### 4) Schémas thérapeutiques

Les patientes ont été diagnostiquées à l'aide d'une cytologie péritonéale ou d'une biopsie sous coelioscopie et ont bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour catégoriser le stade FIGO III de l'atteinte.

Puis les patientes ont été prises en charge selon le degré de résecabilité.



**Figure 1 : Schémas thérapeutiques**

Une surveillance tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans a été effectuée sur critères cliniques et par le suivi du taux de CA 125. Devant une anomalie d'un des 2 paramètres de surveillance, un scanner thoraco-abdomino-pelvien était réalisé.

## **5) Données analysées et critères de jugements**

Les données suivantes ont été analysées : caractéristiques démographiques (âge, mutation BRCA, type histologique du cancer), caractéristiques cliniques et paracliniques (présence d'ascite, présence de cellules carcinomateuses dans l'ascite, CA 125), modalités de prise en charge chirurgicale (chirurgie première, d'intervalle ou de clôture, type de résection CC0-2), modalités de la chimiothérapie (type, nombre de cures, réponse à la chimiothérapie par le CA125), suivi (rémission, récurrence, site de récurrence).

Le critère principal d'évaluation était la survie globale, définie comme le délai entre le diagnostic histologique et le décès ou la survie sans récurrence, définie ici comme le temps écoulé entre la fin du schéma thérapeutique (chimiothérapie adjuvante ou chirurgie de clôture) et la date d'apparition de la première récurrence, locale, régionale et ou à distance (clinique ou paraclinique).

## **6) Analyse statistique**

Les informations cliniques, anatomopathologiques et de suivi ont été recueillies à partir de la base de données BERENIS (Banque de données pour l'Etude et la Recherche sur les Néoplasmes Infiltrants) de l'institut. L'ensemble des données était colligé sur la même base d'un cahier d'observation constitué sous Microsoft© Excel®.

Les variables continues ont été décrites par leur moyenne  $\pm$  leur écart-type. Pour certaines variables continues, manifestation de distribution log-normale, une nouvelle variable a été créée par transformation log afin de ramener la distribution vers la loi de Gauss.

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence de leurs modalités respectives.

Les deux variables décrivant l'évolution temporelle étaient la survie sans récurrence et la survie globale.

La survie sans récurrence était définie par le temps passé entre la fin de la séquence de traitement et la récurrence de la maladie ou le décès par maladie. Les patientes en rémission à la fin de la période de suivi ou décédées d'une cause de décès non liée à la maladie étaient censurées à la date de fin d'étude (ou de dernière visite) ou à la date du décès respectivement.

La survie globale était définie par le temps passé entre la fin de la séquence de traitement et le décès quelle qu'en soit la cause. Les patientes en vie à la fin de la période de suivi étaient censurées à la date de fin d'étude (ou de dernière visite).

Les variables évolutives (dites censurées) ont été décrites par leurs courbes respectives tracées par la méthode de Kaplan-Meier.

Les deux groupes d'intérêt (N+ vs N-) ont été comparés :

- pour les variables continues : par le test de Student de comparaison de 2 moyennes observées (ou le test de Mann-Whitney si nécessaire),
- pour les variables qualitatives : par le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson (ou le test exact de Fisher si nécessaire),
- pour les variables censurées : par le test du logrank ou le test de Cox univarié.

Pour la recherche des variables pronostiques (de survie sans récurrence ou de survie globale), l'étape univariée a utilisée pour l'ensemble des variables testées le test du logrank ou le test de Cox univarié.

Les variables pronostiques connues et celles intéressantes à l'étape univariée ont été introduites dans un modèle de Cox multivarié afin de déterminer l'effet propre des variables indépendantes. Les conditions d'application du test ont été vérifiées (risques proportionnels).

L'ensemble des analyses ont été faites en formulation bilatérale avec un p de significativité fixé à 5%. Le logiciel utilisé a été STATA Special Edition 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

### **3. Résultats**

#### **1) Description de la population**

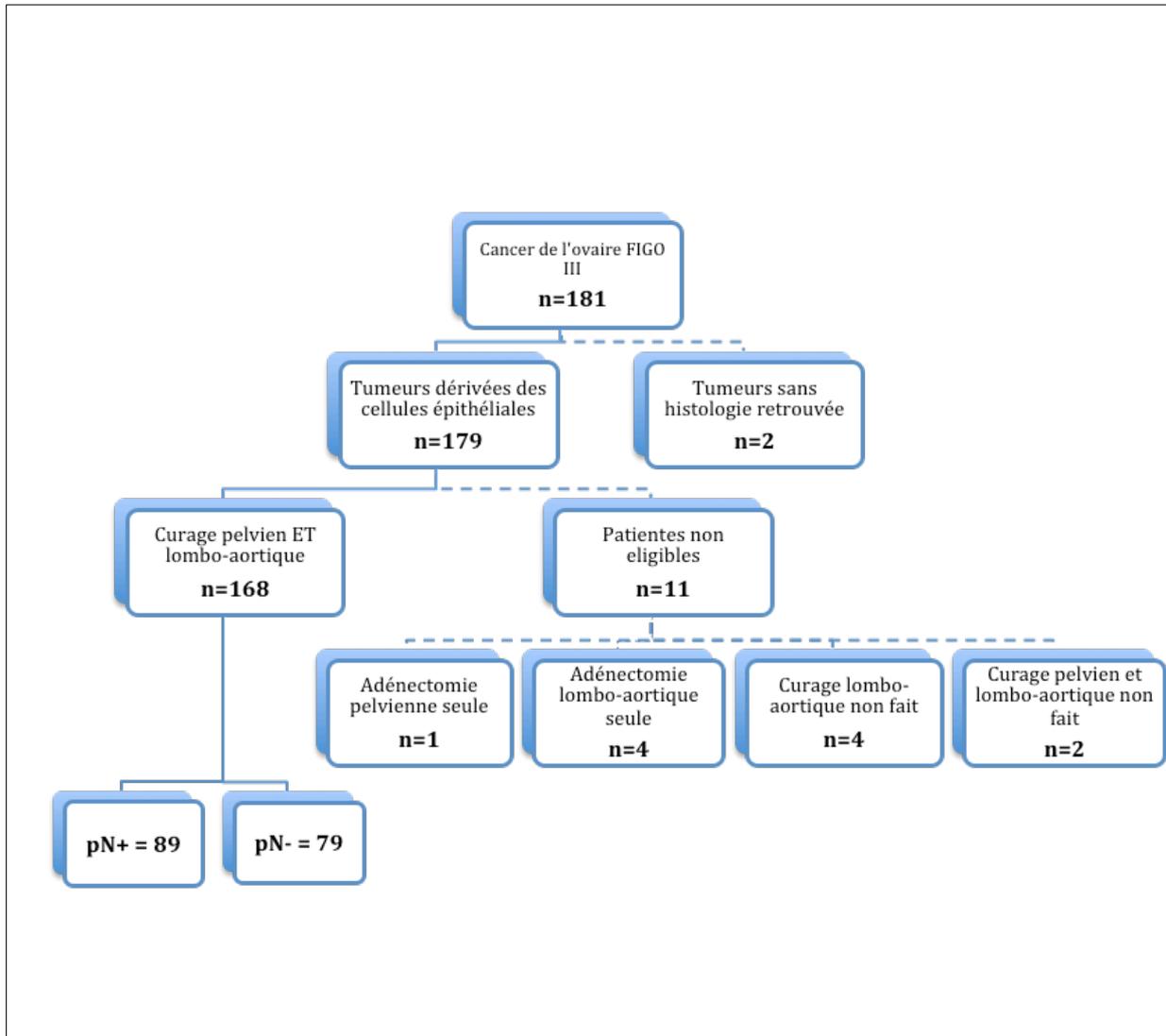
A l'ICO de Nantes, sur une période de 15 ans, 168 patientes ont été incluses dans l'étude (Figure 2).

La population a été divisée en deux groupes non randomisés : 89 patientes présentant un envahissement ganglionnaire, (53% pN+) et 79 patientes indemnes de métastases ganglionnaires (47% pN-).

Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les deux groupes (Tableau 1) en dehors de l'âge. Les données sur le PS n'étaient pas suffisamment décrites pour pouvoir conclure (trop de données manquantes avec seulement 33,9% de données sur le PS dans la population totale). La cotation du résidu post-opératoire a pu être obtenue chez toutes les patientes. En ce qui concerne les schémas thérapeutiques, une différence significative a été mise en évidence entre les 2 groupes, avec plus de chimiothérapies néo-adjuvantes dans le groupe pN- (53% vs 31% ;  $p=0,004$ ). Le Bévacicumab, thérapie ciblée dirigée contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire n'a été utilisé que dans 5,6% chez les pN+ et 6,3% chez les pN-, sans différence significative.

Le nombre de ganglions retirés aussi bien en pelvien qu'en lombo-aortique était comparable, avec 20.3 ganglions dans le groupe pN- et 22.3 dans le groupe pN+ (Tableau 2).

Parmi les pN+, 52% des patientes avaient un envahissement pelvien et lombo-aortique, 20% un envahissement uniquement pelvien et 28% un envahissement uniquement lombo-aortique.



*Figure 2 : Flowchart : inclusion*

	N négatif n=79	N positif n=89	Population tot n=168	p-value
Age moyen (ans)	58.7 (10.5)	55.9 (10.3)	57.2 (10.4)	<b>0.029</b>
Ca 125 pré thérapeutique (n=119)	988 (1321)	1292 (2168)	1147 (1811)	0.363
ASCITE imagerie pré-thérapeutique				
Non	43	52	95	
Oui	36 (45,6%)	37 (41,6%)	73	0.602
ASCITE positive anapath (n=150)				
Non	22	18	40	
Oui	51 (69,9%)	59 (76,6%)	110	0.363
Traitement :				
Chir 1 <sup>ère</sup> + chimio	37	61	98	
Chimio Néο + chir ± chimio	42	28	70	<b>0.004</b>
Résidu				
CCs = 0	67 (84,8%)	70 (78,7%)	137	
CCs = 1	9	13	22	
CCs = 2	2	6	8	0.353
Chimio cures totales	7.3 (4.9)	7.0 (2.1)	7.1 (3.7)	0.529
Chimio cures totales				
<6	4	1	5	
6	43	58	101	
>6	32	30	62	0.178
Ca 125 fin chimio (n=142)	45 (133)	32 (55)	37 (98)	0.425
Ca 125 fin chimio (n=142)				
<35	56 (87,5%)	65 (83,3%)	121	
>35	8	13	21	0.486
Histologie :				
Non séreux	17	14	31	
Séreux	62 (78,5%)	75 (84%)	137	0.334
Grade :				
Haut	47 (59,5%)	55 (61,8%)	102	
Bas	8	11	19	
Interm	17	19	36	
inconnu	7	4	11	0.940

**Tableau 1 : description des populations pN+ / pN-**

	N négatif n=79	N positif n=89	Population tot n=168	p-value
Nombre de gg pelviens retirés	10.5 (7.0)	11.1 (6.9)	10.8 (6.9)	0.603
Nombre de gg aortico-caves retirés	9.8 (5.7)	11.2 (7.6)	10.5 (6.8)	0.193
Nombre total de gg Pelv ou AOC retirés	20.3 (11.2)	22.3 (13.1)	21.4 (12.2)	0.291
Nombre de gg totaux atteints	NA	5.1 (6.4)	-	NA
Nombre de gg pelviens atteints	NA	2.4 (4.0)	-	NA
Nombre de gg aortico-caves atteints	NA	2.7 (3.5)	-	NA

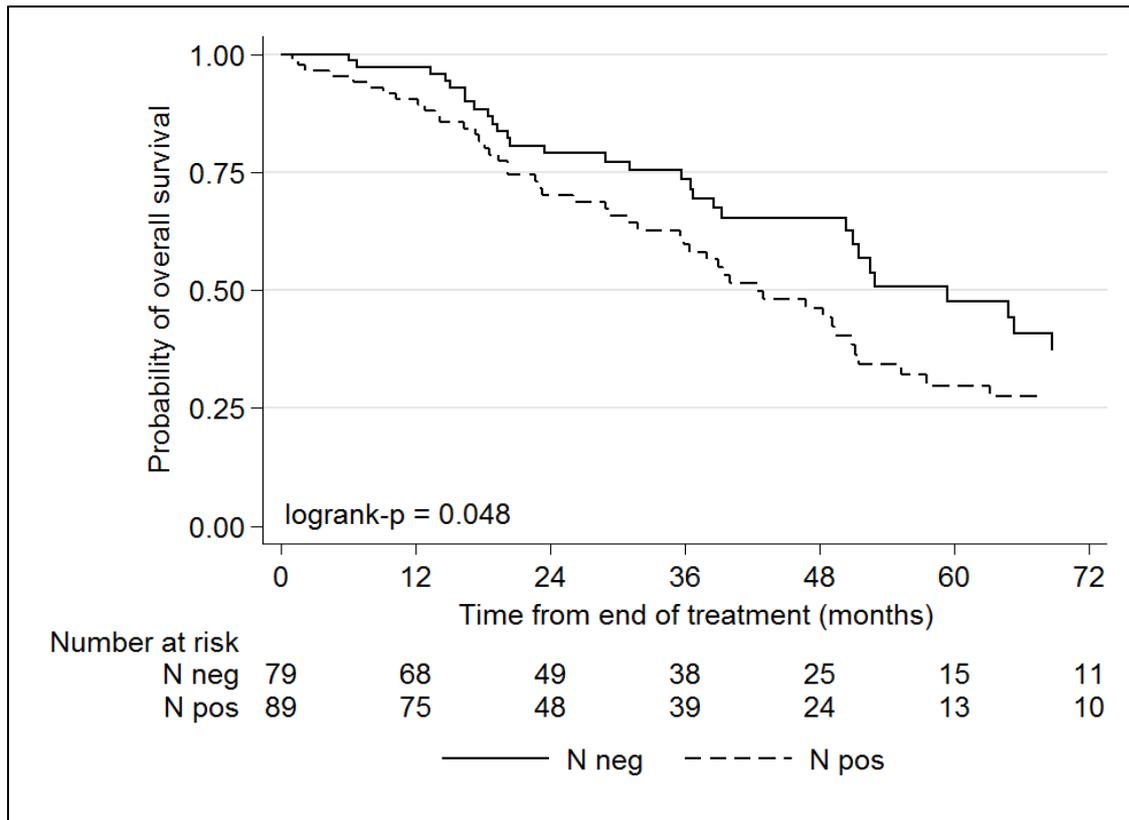
**Tableau 2 : comparaison des populations pN+ / pN- : ganglions prélevés et atteints**

## 2) Analyses de survie

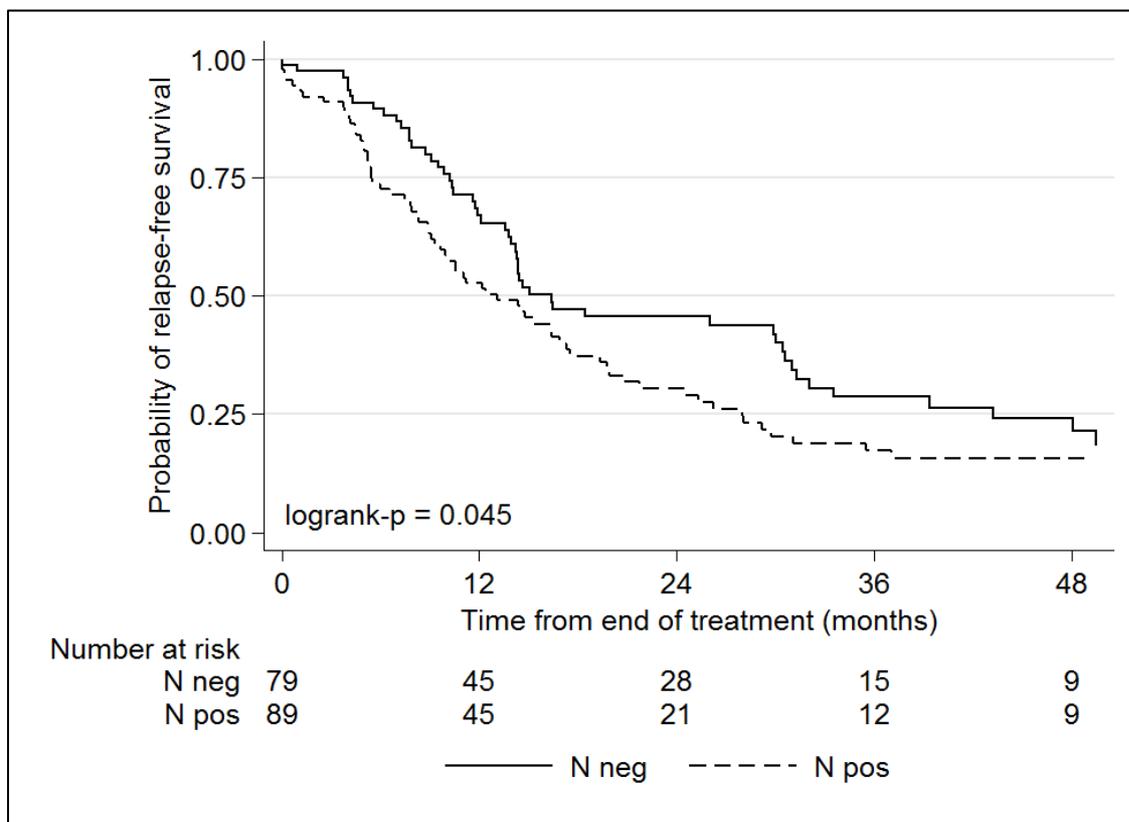
On retrouve une différence significative en ce qui concerne la survie sans récurrence et la survie globale. La moyenne de la survie sans récurrence dans le groupe pN- était de 16,4 mois et 13,1 mois pour le groupe pN+ ( $p=0,045$ ). Et la moyenne de la survie globale était de 59,4 mois dans le groupe pN- et 42,4 mois pour le groupe pN+ ( $p=0,048$ ). (Tableau 3)

	N négatif n=79	N positif n=89	Population tot n=168	p-value
Suivi médian depuis fin de trt (mois)	46.7	53.2	50.5	0.546
Médiane de survie sans récurrence (fin de trt) - mois	16.4	13.1	14.6	<b>0.045</b>
Médiane de survie globale (fin de trt) - mois	59.4	42.4	50.9	<b>0.048</b>

**Tableau 3 : Survie globale et sans récurrence des populations pN+ / pN-**



**Figure 3 : Courbe de survie globale pN+ vs pN-**



**Figure 4 : Courbe de survie sans récurrence pN+ vs pN**

### 3) Facteurs pronostiques - Survie sans récurrence

#### 3.3.1. Analyse univariée

La survie sans récurrence des patientes pN- est significativement meilleure par rapport au pN+ (1,44 (1,01-2,06) ; p=0,046). (Tableau 4)

Plusieurs facteurs pronostiques ont un impact significatif sur la survie sans récurrence dans la population totale. Les patientes ne présentant pas de cellules carcinomateuses dans le liquide d'ascite ont une meilleure survie sans récurrence (1.71 (1.09-2.68) ; p=0,019). Le taux de CA125 initial est corrélé à une moins bonne survie (log CA125 : 1.22 (1.05-1.41) ; p=0,008). L'absence de résidu macroscopique à la fin de la chirurgie (CC0) par rapport à la présence d'un résidu tumoral (CC1+ CC2) a montré que les patientes avaient une meilleure survie sans récurrence (2.41 (1.52-3.82) ; p<0.001).

Le nombre de ganglions aortico-caves retirés avait un impact sur la survie sans récurrence (log : 1,26 (1,00-1,60) p=0,050) et seule l'atteinte pelvienne avait un impact (1,68 (1,17-2,41) p=0,001). Le nombre de ganglions atteints avait un impact sur la survie sans récurrence. Lorsque strictement plus de 4 ganglions pelviens ou aortico-caves étaient atteints VS aucun, une différence significative était mise en évidence (respectivement 3,41 (2,04-5,71) p<0,00001 ; 2,06 (1,22-3,48) p=0,007).

		HR (95% CI)	p-value
Age moyen		1.0002 (0.9838-1.0170)	0.976
Log Ca 125 pré thérapeutique (n=119)		1.22 (1.05-1.41)	<b>0.008</b>
ASCITE imagerie pré thérapeutique :	Oui vs Non	1.36 (0.94-1.95)	0.098
ASCITE positive anapath (n=150) :	Oui vs Non	1.71 (1.09-2.68)	<b>0.019</b>
Traitement :	Chir 1ère + Chimio vs autre	0.72 (0.50-1.03)	0.070
Histologie :	Séreux vs Non séreux	1.44 (0.91-2.30)	0.122
Résidu :	CC1 vs CC0	2.51 (1.50-4.20)	<b>&lt;0.001</b>
	CC2 vs CC0	2.16 (0.94-4.98)	0.070
	CC1-2 vs CC0	2.41 (1.52-3.82)	<b>&lt;0.001</b>
Chimio cures totales		1.05 (0.99-1.10)	0.052
Chimio cures totales :	6 vs <6	0.64 (0.26-1.58)	0.331
	>6 vs <6	0.91 (0.36-2.29)	0.842
Log Ca 125 fin chimio (n=142)		1.37 (1.13-1.65)	<b>0.001</b>
Ca 125 fin chimio (n=142) :	<35 vs >35	0.54 (0.32-0.90)	<b>0.018</b>
pN+ vs pN -		1.44 (1.01-2.06)	<b>0.046</b>
Log Nombre de gg pelviens retirés		1.13 (0.88-1.44)	0.333
Log Nombre de gg aortico-caves retirés		1.26 (1.00-1.60)	<b>0.050</b>
Log Nb gg tot retirés :	6 vs <6	0.64 (0.26-1.58)	0.331
	7-9 vs <6	0.89 (0.35-2.28)	0.814
	10 et + vs <6	0.99 (0.33-2.96)	0.983
Log Nombre de gg totaux atteints		1.07 (1.01-1.14)	<b>0.022</b>
Log Nombre de gg pelviens atteints		1.12 (1.04-1.19)	<b>0.001</b>
Log Nombre de gg aortico-caves atteints		1.04 (0.976-1.11)	0.222
GG pelviens atteints :	Oui vs Non	1.68 (1.17-2.41)	<b>0.005</b>
GG aortico-caves atteints :	Oui vs Non	1.19 (0.83-1.71)	0.334
Nb GG pelviens atteints :	1 vs 0	1.42 (0.84-2.38)	0.191
	2 vs 0	1.26 (0.68-2.32)	0.468
	3 vs 0	1.12 (0.41-3.08)	0.829
	4 et plus vs 0	3.41 (2.04-5.71)	<b>&lt;0.00001</b>
Nb GG aortico-caves atteints :	1 vs 0	1.07 (0.62-1.84)	0.820
	2 vs 0	0.99 (0.54-1.84)	0.984
	3 vs 0	0.85 (0.41-1.78)	0.670
	4 et plus vs 0	2.06 (1.22-3.48)	<b>0.007</b>

**Tableau 4 : analyse univariée : Survie sans récidence**

### 3.3.2. Analyse multivariée

Plusieurs paramètres conservent un impact péjoratif sur la survie sans récurrence dans l'analyse multivariée. (Tableau 5)

- CC>0 (p=0.005),
- Curage pelvien positif avec plus d'un ganglion atteint (p=0.002),
- Grade intermédiaire (0.021),
- Image d'ascite lors de l'examen pré-thérapeutique (p=0.043),
- Ne pas avoir un nombre important de ganglions pelviens retirés (p=0.040).

		Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Age		1.01	0.01	0.61	0.542	0.98-1.03
Ascite :	image + vs -	1.64	0.40	2.02	<b>0.043</b>	1.01-2.66
Séreux :	Oui vs Non	0.98	0.29	-0.08	0.937	0.54-1.76
Grade :	Intermédiaire vs Bas	2.57	1.06	2.30	<b>0.021</b>	1.15-5.75
	Haut vs Bas	1.54	0.57	1.15	0.250	0.74-3.19
CC 1 ou 2 vs 0		2.28	0.66	2.84	<b>0.005</b>	1.29-4.02
CA 125 fin :	Normal vs anormal	0.61	0.20	-1.55	0.121	0.32-1.14
Curage Pelvien :	N=1 vs 0	1.53	0.55	1.17	0.243	0.75-3.11
	N>1 vs 0	2.72	0.87	3.14	<b>0.002</b>	1.46-5.09
Curage Ao-C :	N=1 vs 0	0.67	0.24	-1.11	0.267	0.341-1.35
	N>1 vs 0	0.88	0.25	-0.45	0.653	0.51-1.53
log nb gg pelv retirés		0.60	0.15	-2.05	<b>0.040</b>	0.37-0.98
log nb gg Ao-C retirés		1.32	0.32	1.16	0.248	0.82-2.11
Nb cures total :	6 vs <6	0.54	0.32	-1.04	0.297	0.17-1.72
	6 vs >6	1.11	0.66	0.18	0.858	0.35-3.55

**Tableau 5 : analyse multivariée : Survie sans récurrence**

#### 4) Facteurs pronostiques - Survie globale

##### 3.4.1. Analyse univariée

La survie globale des patientes pN- est significativement meilleure par rapport au pN+ (1,54 (1,00-2,38) ; p=0,050). (Tableau 6)

Plusieurs facteurs pronostiques ont également un impact sur la survie globale : la présence d'une ascite en pré-thérapeutique (1,74 (1,11-2,71) p=0,015), le taux du CA 125 initial (1,24 (1,04-1,49) ; p=0,019), la présence de résidu tumoral macroscopique (2,57 (1,49-4,43) p=0,001), le nombre de cures de chimiothérapie (1,06 (1,01-1,11) p=0,019) et le taux du CA 125 à la fin de la chimiothérapie (1,37 (1,06-1,77) ; p=0,017).

Comme pour la survie sans récurrence, le nombre totaux de ganglions atteints (1,08 (1,01-1,16) p=0,035) ont un impact significativement négatif sur la survie globale. Seul l'atteinte et le nombre de ganglions pelviens ont un impact sur la survie globale (1,72 (1,12-2,64) p=0,003). (Tableau 6)

		HR (95% CI)	p-value
Age moyen		0.996 (0.975-1.017)	0.684
Log Ca 125 pré thérapeutique (n=119)		1.24 (1.04-1.49)	<b>0.019</b>
ASCITE imagerie pré thérapeutique :	Oui vs Non	1.74 (1.11-2.71)	<b>0.015</b>
ASCITE positive anapath (n=150) :	Oui vs Non	1.21 (0.73-2.02)	0.464
Traitement :	Chir 1ère + Chimio vs autre	0.85 (0.54-1.33)	0.472
Histologie :	Séveux vs Non séveux	1.42 (0.83-2.42)	0.204
Résidu :	CC1 vs CC0	3.87 (2.01-7.43)	<b>&lt;0.0001</b>
	CC2 vs CC0	1.48 (0.59-3.68)	0.400
	CC1-2 vs CC0	2.57 (1.49-4.43)	<b>0.001</b>
Chimio cures totales		1.06 (1.01-1.11)	<b>0.019</b>
Chimio cures totales :	6 vs <6	1.18 (0.29-4.85)	0.823
	>6 vs <6	1.72 (0.41-7.19)	0.458
Log Ca 125 fin chimio (n=142)		1.37 (1.06-1.77)	<b>0.017</b>
Ca 125 fin chimio (n=142) :	<35 vs 35	0.63 (0.31-1.27)	0.196
pN+ vs pN -		1.54 (1.00-2.38)	<b>0.050</b>
Log Nombre de gg pelviens retirés		1.09 (0.83-1.44)	0.520
Log Nombre de gg aortico-caves retirés		1.26 (0.96-1.64)	0.093
Log Nb gg tot retirés :	6 vs <6	1.17 (0.28-4.84)	0.824
	7-9 vs <6	1.67 (0.39-7.04)	0.488
	10 et + vs <6	1.94 (0.40-9.40)	0.406
Log Nombre de gg totaux atteints		1.08 (1.01-1.16)	<b>0.035</b>
Log Nombre de gg pelviens atteints		1.13 (1.04-1.22)	<b>0.003</b>
Log Nombre de gg aortico-caves atteints		1.04 (0.97-1.12)	0.295
GG pelviens atteints :	Oui vs Non	1.72 (1.12-2.64)	<b>0.013</b>
GG aortico-caves atteints :	Oui vs Non	1.24 (0.81-1.89)	0.322
Nb GG pelviens atteints :	1 vs 0	1.21 (0.65-2.23)	0.550
	2 vs 0	1.49 (0.70-3.19)	0.298
	3 vs 0	1.30 (0.31-5.42)	0.715
	4 et plus vs 0	3.68 (2.01-6.74)	<b>&lt;0.0001</b>
Nb GG aortico-caves atteints :	1 vs 0	1.23 (0.66-2.29)	0.508
	2 vs 0	1.15 (0.56-2.36)	0.695
	3 vs 0	1.16 (0.54-2.46)	0.706
	4 et plus vs 0	1.41 (0.73-2.73)	0.312

**Tableau 6 : analyse univariée : Survie globale**

### 3.4.2. Analyse multivariée

De même, plusieurs paramètres conservent un impact péjoratif sur la survie globale dans l'analyse multivariée. (Tableau 7)

- CC>0 (p=0.003),
- Curage pelvien positif avec plus d'un ganglion atteint (p=0.002),
- Image d'ascite lors de l'examen pré-thérapeutique (p=0.012),
- Ne pas avoir un nombre important de ganglions pelviens retirés (p=0.020).

		Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Age		1.02	0.02	1.45	0.148	0.99-1.05
Ascite :	image + vs -	2.08	0.60	2.52	<b>0.012</b>	1.181-3.66
Séreux :	Oui vs Non	0.79	0.27	-0.68	0.496	0.41-1.54
Grade :	Intermédiaire vs Bas	1.49	0.68	0.88	0.380	0.61-3.60
	Haut vs Bas	0.55	0.22	-1.48	0.138	0.25-1.21
CC 1 ou 2 vs 0		2.83	0.97	3.02	<b>0.003</b>	0.25-1.55
CA 125 fin :	Normal vs anormal	0.63	0.29	-1.01	0.311	0.31-1.45
Curage Pelvien :	N=1 vs 0	1.63	0.76	1.04	0.298	0.65-4.08
	N>1 vs 0	3.51	1.44	3.05	<b>0.002</b>	1.57-7.86
Curage Ao-C :	N=1 vs 0	0.67	0.26	-1.03	0.305	0.31-1.45
	N>1 vs 0	0.60	0.22	-1.38	0.166	0.29-1.24
log nb gg pelv retirés		0.52	0.15	-2.33	<b>0.020</b>	0.30-0.90
log nb gg Ao-C retirés		1.59	0.45	1.65	0.099	0.92-2.77
Nb cures total :	6 vs <6	0.42	0.34	-1.08	0.281	0.08-2.05
	6 vs >6	0.57	0.47	-0.68	0.494	0.11-2.87

**Tableau 7 : analyse multivariée : Survie globale**

## 4. Discussion

Notre étude a permis de montrer que l'envahissement ganglionnaire lombo-aortique et pelvien diminuait la survie globale et sans récurrence (59.4 mois vs 42.4 mois ;  $p=0,048$  et 16,4 vs 14,6 mois ;  $p=0,045$ ).

### 1) L'atteinte ganglionnaire dans le stade FIGO III

Dans notre étude, la fréquence de l'atteinte ganglionnaire était de 53%. Ce qui est compatible avec les valeurs retrouvées dans la littérature, avec une fréquence d'envahissement ganglionnaire dans les CO avancés de l'ordre de 55 à 75% (7,16,20–22). En 1995, sur 43 patientes FIGO III ayant bénéficié d'une lymphadénectomie, Onda et al. mettent en évidence une fréquence de 67%. Morice en 2003, sur une population de 176 patientes FIGO III/IV ayant bénéficié d'une lymphadénectomie mettent en évidence une fréquence de 55% et Iwase et al. en 2015, sur sa population de 124 patientes FIGO IIIB/IV, 90 ont bénéficié d'un curage, et une fréquence de 54% pN+ est mise en évidence (7,16,20,21). Dans ces 3 études, toutes les patientes ont bénéficié d'un curage et pas seulement d'une adénectomie des ganglions macroscopiquement atteints. Quant à Bachmann et al en 2016 (22), sur une population de 108 patientes FIGO IIIC/IV ayant bénéficié d'une lymphadénectomie, retrouvent une atteinte ganglionnaire plus importante de l'ordre de 75%. Cette forte incidence est expliquée du fait du stade très avancé des patientes (FIGO IIIC et IV) et par la forte incidence de type séreux (94%). Dans notre population, le type et le grade des tumeurs étaient comparables chez les patientes pN+ et pN-.

L'atteinte ganglionnaire se répartit entre les espaces pelvien et lombo-aortique. Chen et al. (20), retrouvaient une nette différence dans l'incidence de l'atteinte ganglionnaire dans les cancers de l'ovaire stade III, avec, dans l'espace lombo-aortique, 41,9% d'envahissement ganglionnaire, contre 12,9% en pelvien. Cependant, la population FIGO III de Chen et al. était seulement de petite taille ( $n=31$ ), comparée à la notre ( $n=168$ ) et le statut ganglionnaire était basé sur de simples biopsies et non par la réalisation d'un curage. Dans notre étude, on retrouve une incidence similaire des envahissements ganglionnaires lombo-aortique et pelvien, avec respectivement 79% et 72% (différence non significative).

Carnino et al. (23), dans une étude rétrospective sur 127 patientes dont 58 étaient FIGO III, ont mis en évidence une corrélation positive entre le nombre de ganglions enlevés et le nombre de ganglions atteints. La probabilité d'être pN+ quadruplait lorsque plus de 10

ganglions étaient retirés comparés à l'exérèse de 1 à 5 ganglions (OR= 3.9, 95% CI=1.0-15.4). Un picking ganglionnaire n'est pas suffisant pour connaître le statut ganglionnaire et en déduire le pronostic. Cette fréquence élevée de ganglions atteints a amené à porter l'indication d'un curage systématique dans le traitement du CO pour atteindre l'objectif d'une résection complète de la maladie.

## **2) L'atteinte ganglionnaire impacte la survie**

Notre étude a permis de montrer que l'absence d'envahissement ganglionnaire avait un impact pronostique positif, puisqu'il augmentait la survie globale et sans récurrence de manière significative chez les patientes pN- avec respectivement 59.4 mois vs 42.4 mois ( $p=0,048$ ) et 16,4 mois vs 13,1 mois ( $p=0,045$ ). Dans notre étude, l'analyse multivariée a permis de définir plusieurs facteurs indépendants de mauvais pronostic : la survie sans récurrence diminuait si la résection n'était pas complète, si une image d'ascite à l'examen pré-thérapeutique était présente, si plus d'un ganglion pelvien était atteint, si peu de ganglions pelviens étaient retirés et si le grade était intermédiaire. Tous ces facteurs excepté le grade intermédiaire diminuaient également la survie globale. Chan et al. ont également mis en évidence que, plus le nombre de ganglions retirés était important, meilleure était la survie, quelle que soit leur atteinte (24). Cette différence est maintenue après stratification sur les principaux facteurs pronostiques.

### **4.2.1. Etudes rétrospectives avec une faible population**

Le bénéfice thérapeutique du curage systématique reste incertain. Depuis environ 20 ans, différents auteurs ont soulevé cette question ; Scarabelli et al. en 1997 (25), sur une population de 105 patientes FIGO III/IV ont montré une meilleure survie des patientes lorsqu'elles avaient bénéficié d'une chirurgie optimale associée aux curages par rapport à l'échantillon sans curage lors d'une prise en charge initiale. Isonishi et al. en 2004 (26), sur une étude de 98 patientes FIGO III/IV, quant à eux ont montré une meilleure survie des patientes lorsqu'elles avaient bénéficié d'une chirurgie optimale associée aux curages, dans un échantillon de patientes chimio-résistantes. Joulie et al. (27), sur une population de 205 patientes FIGO I à III, ne mettent pas en évidence de différence significative du taux d'envahissement ganglionnaire avant et après chimiothérapie, ce qui peut nous orienter vers une faible chimio-sensibilité des métastases ganglionnaires et donc une nécessité de réaliser un curage systématique. Di Re et al. en 1996(28) a également retrouvé une meilleure survie des patientes ayant eu une chirurgie complète associée aux curages (médiane de 24 mois vs 14 mois sur une survie à 5 ans ( $p<0.005$ )), cependant sa population comprenait les stades FIGO

de II à IV. En 2012, Fagotti et al.(29), dans leur étude rétrospective sur 151 patientes FIGO III-IV n'ont, quant à eux, pas trouvé de différence significative entre les 2 groupes. Leur étude souffrait d'un biais majeur. Le groupe contrôle, c'est-à-dire le groupe sans lymphadénectomie, bénéficiait quand même d'une exérèse des ganglions macroscopiquement atteints.

#### **4.2.2. Etude rétrospective avec une large population**

La majorité des études sus-citées étaient limitées dans leur niveau de preuve par la taille des effectifs de leur population. L'étude rétrospective de Chan et al. en 2007 (24), basée sur les données SEER, comprenant une large population de près de 14000 patientes FIGO III-IV, a mis en évidence un impact négatif de l'atteinte ganglionnaire et du nombre ganglions prélevés sur la survie. L'exérèse de 1, 2-5, 6-10 et 11-20 et >20 ganglions améliorait de manière significative la survie sans récurrence à 5 ans des patientes de 32.8, 36.8, 38.7, 42.0, et 41.7% ( $p=0,002$ ), respectivement. L'augmentation du nombre de ganglions atteints (1, 2-5, >5) était associée à une moins bonne survie (40,1, 37, 35,6% respectivement). Cependant, les curages pelvien et lombo-aortique n'y étaient pas différenciés, ce qui représente un facteur de confusion. Dans notre étude, nous avons également mis en évidence cette relation inverse entre la survie sans récurrence et globale, et le nombre de ganglions atteints, avec une différence significative lorsque plus d'un ganglion pelvien était atteint ( $p=0,002$ ).

#### **4.2.3. Revue de la littérature**

Zhou et al., en 2016 ont publié une méta analyse posant la question de l'impact des curages sur la survie globale et sans récurrence (30). Ils ont analysé 14 études, 11 rétrospectives et 3 études randomisées prospectives (19,31,32) sur 556 étudiées. La population des études allait de 20 à 6,686 patientes. Les auteurs ont également conclu à une amélioration de la survie globale à 5 ans et sans récurrence pour les patientes atteintes d'un stade avancés du cancer de l'ovaire.

Du fait du caractère rétrospectif de ces études, nous notons un important biais de sélection. Les patientes ayant bénéficié d'un curage, et donc d'une chirurgie plus étendue, sont en meilleur état général, souffrent de moins de co-morbidités et ont un pronostic tumoral plus favorable. Dans notre étude, nous avons inclus uniquement les patientes ayant bénéficié du curage pelvien et lombo-aortique. Ce biais reflète la pratique quotidienne des chirurgiens.

#### 4.2.4. Etude prospective randomisée

Panici et al, en 2005(19) ont publié une étude prospective randomisée incluant une population de 427 patientes atteintes d'un CO de stade IIIB-IV divisée en deux bras ; curage pelvien et lombo-aortique versus simple adénectomie des volumineux adénopathies. Avec un suivi de 68,4 mois, les auteurs concluent à l'absence de différence significative de survie globale entre les deux bras. Seule la survie sans récurrence est améliorée de 7 mois dans le bras curage. De nombreuses critiques peuvent être faites à cette étude. L'objectif principal d'amélioration de 40% de la survie globale paraît peu réaliste. Le résultat chirurgical y était considéré comme optimal lorsque que le résidu tumoral à la fin de l'intervention était  $\leq 1$  cm. Sachant que plusieurs travaux, dont le nôtre, ont montré une meilleure survie après les chirurgies sans résidu tumoral macroscopique (12,13,15). L'impact du curage spécifiquement dans ces chirurgies pourrait être différent et amener un bénéfice significatif. Les auteurs (19) confirmaient la présence d'un taux important de métastases ganglionnaires dans les cancers avancés de l'ovaire, avec un taux de prévalence de 70% dans le groupe des patientes ayant bénéficié du curage systématique et 42% dans le groupe sans curage. L'exérèse des seuls ganglions macroscopiquement atteints augmenterait le risque de laisser en place une métastase ganglionnaire, et entrainerait une perte de chance pour les patientes, qui ne bénéficieraient donc pas d'une chirurgie complète. De plus, le fait de retirer les ganglions macroscopiquement atteints dans le bras sans curage pondère l'impact du geste et atténue toute différence entre les deux bras.

Les études rétrospectives ont montré l'impact pronostique des curages pelvien et lombo-aortique. Mais leur rôle thérapeutique par rapport à l'absence de curage reste controversé. Deux essais randomisés en cours ont été construits pour apporter cette réponse, avec des méthodologies similaires. L'inclusion, en cours pour ces deux études, porte pour la 1<sup>ère</sup> étude, LION (33), sur des patientes FIGO IIB à IV et la randomisation (curage pelvien et aortico-cave versus pas de curage) se fait en per-opératoire si la résection peut être totale et s'il n'existe pas d'adénopathie macroscopique. L'essai allemand, LION teste la survie globale. Le 2<sup>ème</sup> essai, CARACO (34), un essai français, teste la survie sans récurrence. L'inclusion porte sur des patientes FIGO III-IV et la randomisation (curage pelvien et aortico-cave versus pas de curage) se fait également en per-opératoire.

## 5. Conclusion

Dans le cancer de l'ovaire FIGO III, l'envahissement ganglionnaire est fréquent et est de mauvais pronostic. A ce jour, le traitement de référence des cancers de l'ovaire avancés FIGO III reste la chirurgie complète en première intention ou d'intervalle associée à la chimiothérapie à base de sels de platine. Le curage pelvien et lombo-aortique fait partie de l'arsenal thérapeutique, mais son impact sur la survie reste controversé.

L'évaluation du pronostic des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé est rendue possible par le curage pelvien et lombo-aortique systématique. Dans notre étude, la survie globale et sans récurrence était meilleure dans le groupe indemne d'envahissement ganglionnaire. Les études retrouvées dans la littérature, comparant le curage à l'absence de curage suggèrent un impact positif sur la survie de la réalisation systématique du curage. Une étude prospective randomisée est nécessaire pour affirmer ou infirmer l'intérêt bénéfique du curage systématique sur la survie globale et sans récurrence. Deux essais européens randomisés (33,34) sont en cours pour répondre à cette question.

Plusieurs facteurs, dans notre étude, outre l'envahissement ganglionnaire, avaient un impact péjoratif sur la survie globale et sans récurrence. L'absence de résidu tumoral lors de la chirurgie, un curage pelvien positif avec plus d'un ganglion atteint, une image d'ascite lors de l'examen pré-thérapeutique et une faible quantité de ganglions pelviens retirés lors du curage étaient corrélés à une diminution de la survie.

Le gold standard du traitement du cancer de l'ovaire avancé ne comprend pas à l'heure actuelle le curage pelvien et lombo-aortique, malgré son intérêt diagnostique. En l'absence des résultats de deux études précitées, il devrait être proposé aux patientes lorsque la totalité de la tumeur peut être réséquée, en tenant, bien sûr, compte de l'impact des co-morbidités sur le bénéfice/risque de l'intervention.

## IV. Bibliographie

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):612-8.
3. Trétarre B, Molinié F, Woronoff A-S, Bossard N, Bessaoud F, Marrer E, et al. Ovarian cancer in France: Trends in incidence, mortality and survival, 1980-2012. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):324-9.
4. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc Off J Clin Electron Microsc Soc Jpn*. 2003;36(1):9-17.
5. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(5):839-42.
6. Di Re F, Fontanelli R, Raspagliesi F, Di Re E. 13 Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Baillières Clin Obstet Gynaecol*. 1989;3(1):131-42.
7. Iwase H, Takada T, Iitsuka C, Nomura H, Abe A, Taniguchi T, et al. Clinical significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy during interval debulking surgery in advanced ovarian cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(4):303-10.
8. Siesto G, Cavina R, Romano F, Vitobello D. Primary Debulking Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Propensity-matched Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2016.
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;13(8):1156-61.
10. Ramirez PT. Upping the ante in assessing the feasibility of surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A modified laparoscopic Predictive Index score. *Gynecol Oncol*. 2015;139(1):1-2.
11. Chéreau E, Ballester M, Selle F, Cortez A, Daraï E, Rouzier R. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(2):178.e1-178.e10.
12. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):215-20.

13. Chang S-J, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):493-8.
14. Lampe B, Kroll N, Piso P, Forner DM, Mallmann P. Prognostic significance of Sugarbaker's peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2015;25(1):135-44.
15. 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;363(10):943-53.
16. Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y. Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. *Cancer*. 1996;78(4):803-8.
17. Bentivegna E, Morice P, Uzan C, Scherier S, Gouy S. Le curage lombo-aortique par coelioscopie (Villejuif, Paris). *CNGOF* 2013.
18. O. Graesslin O, Terrosi P, Avisse C, Journu J, Quéreux C, Labrousse M. Curages pelviens par laparotomie. *Techniques chirurgicales - gynécologie, EM-Consulte*. 2007.
19. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):560-6.
20. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 1983;16(1):95-100.
21. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg*. 2003;197(2):198-205.
22. Bachmann C, Bachmann R, Fend F, Wallwiener D. Incidence and Impact of Lymph Node Metastases in Advanced Ovarian Cancer: Implications for Surgical Treatment. *J Cancer*. 2016;7(15):2241-6.
23. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, et al. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 1997;65(3):467-72.
24. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(12):1817-22.
25. Scarabelli C, Gallo A, Visentin MC, Canzonieri V, Carbone A, Zarrelli A. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual intraperitoneal disease. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 1997;7(1):18-26.

26. Isonishi S, Niimi S, Sasaki H, Ochiai K, Yasuda M, Tanaka T. Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIc and IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;93(3):647–52.
27. Joulie F, Morice P, Rey A, Thoury A, Camatte S, Pautier P, et al. [Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Comparative study of initial lymphadenectomy or after chemotherapy]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004;32(6):502–7.
28. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, et al. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol.* 1996;62(3):360–5.
29. Fagotti A, De Iaco P, Fanfani F, Vizzielli G, Perelli F, Pozzati F, et al. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients at the time of interval debulking surgery: a double-institution case-control study. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(11):3522–7.
30. Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;
31. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(10):1733–9.
32. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell’Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer.* 2006;95(6):699–704.
33. Wagner U. Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms (LION)- [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). 2008
34. Classe J-M, Cerato E, Boursier C, Dauplat J, Pomel C, Villet R, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy and survival of patients treated for an advanced ovarian cancer: the CARACO trial. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2011;40(3):201–4.

## V. Annexes

### 1) Annexe 1 : Classification FIGO 2014

**FIGO Ovarian Cancer Staging  
Effective Jan. 1, 2014**

*(Changes are in italics.)*

<b>STAGE I: Tumor confined to ovaries</b>				
OLD			NEW	
IA	Tumor limited to 1 ovary, capsule intact, no tumor on surface, negative washings/ascites.		IA	Tumor limited to 1 ovary, capsule intact, no tumor on surface, negative washings.
IB	Tumor involves both ovaries otherwise like IA.		IB	Tumor involves both ovaries otherwise like IA.
IC	Tumor involves 1 or both ovaries with any of the following: capsule rupture, tumor on surface, positive washings/ascites.		<i>IC Tumor limited to 1 or both ovaries</i>	
			IC1	<i>Surgical spill</i>
			IC2	<i>Capsule rupture before surgery or tumor on ovarian surface.</i>
			IC3	<i>Malignant cells in the ascites or peritoneal washings.</i>

<b>STAGE II: Tumor involves 1 or both ovaries with pelvic extension (below the pelvic brim) or primary peritoneal cancer</b>				
OLD			NEW	
IIA	Extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tubes		IIA	Extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tubes
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues		IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
IIC	IIA or IIB with positive washings/ascites.			

*\*\*Old stage IIC has been eliminated\*\**

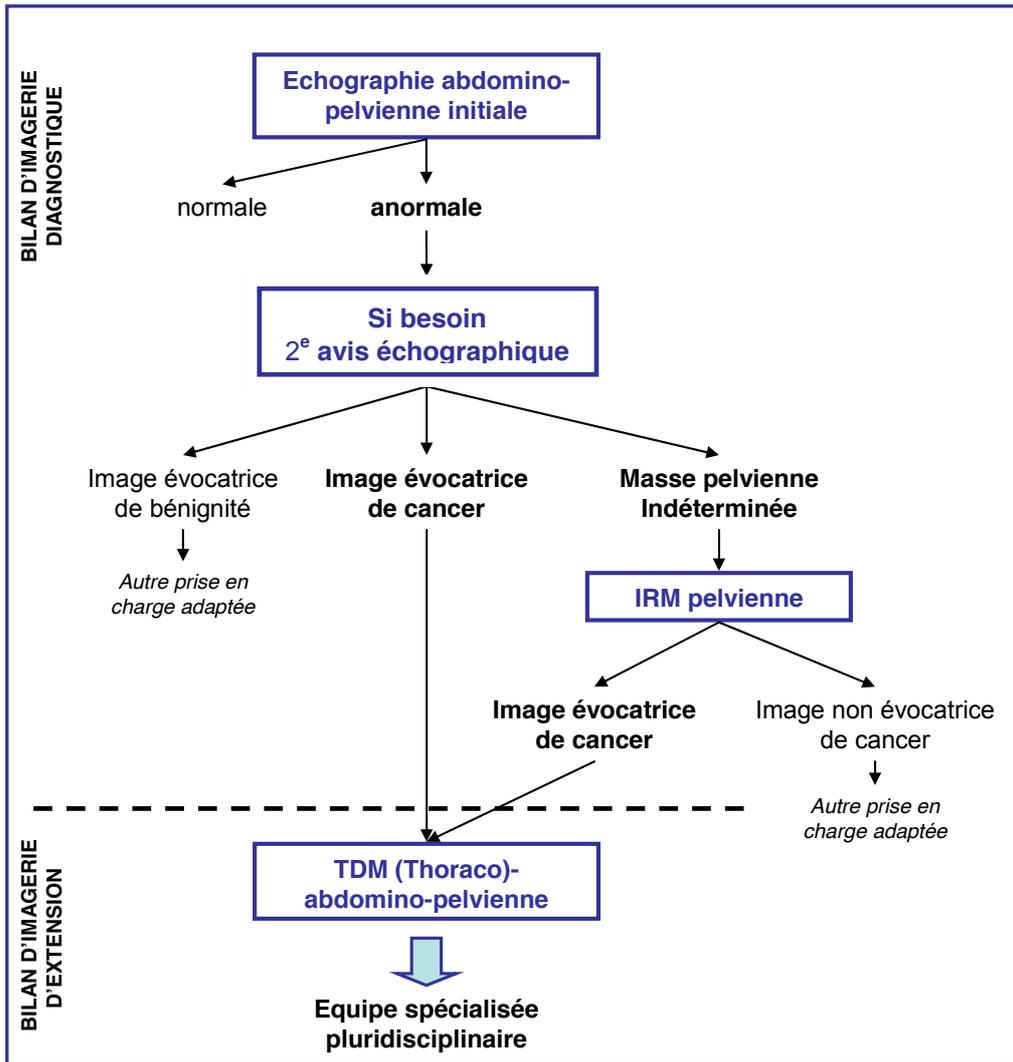
<b>STAGE III: Tumor involves 1 or both ovaries with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes</b>			
OLD		NEW	
IIIA	Microscopic metastasis beyond the pelvis.	<i>IIIA ( Positive retroperitoneal lymph nodes and /or microscopic metastasis beyond the pelvis)</i>	
		IIIA1	<i>Positive retroperitoneal lymph nodes only</i>
		IIIA1(i)	<i>Metastasis ≤ 10 mm</i>
		IIIA1(ii)	<i>Metastasis &gt; 10 mm</i>
IIIA2	<i>Microscopic, extrapelvic (above the brim) peritoneal involvement ± positive retroperitoneal lymph nodes</i>		
IIIB	Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm in greatest dimension.	IIIB	<i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis ≤ 2 cm ± positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen.</i>
IIIC	Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis > 2 cm in greatest dimension and/or regional lymph node metastasis.	IIIC	<i>Macroscopic, extrapelvic, peritoneal metastasis &gt; 2 cm ± positive retroperitoneal lymph nodes. Includes extension to capsule of liver/spleen.</i>

<b>STAGE IV: Distant metastasis excluding peritoneal metastasis</b>			
OLD		NEW	
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastasis. Includes hepatic parenchymal metastasis.	IVA	<i>Pleural effusion with positive cytology</i>
		IVB	<i>Hepatic and/or splenic parenchymal metastasis, metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)</i>

Other major recommendations are as follows:

- Histologic type including grading should be designated at staging
- Primary site (ovary, Fallopian tube or peritoneum) should be designated where possible
- Tumors that may otherwise qualify for stage I but involved with dense adhesions justify upgrading to stage II if tumor cells are histologically proven to be present in the adhesions

2) Annexe 2 : HAS – Guide ALD 30 « cancer de l’ovaire » (janvier 2010)

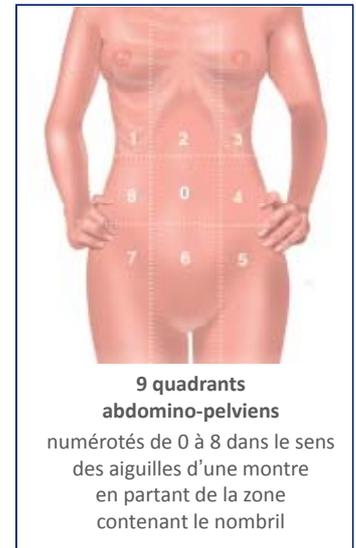


### 3) Annexe 3 : Description de la carcinose péritonéale par le score de PCI (Peritoneal Cancer Index)

## Régions abdomino-pelviennes prises en compte pour le calcul du score PCI <sup>(1,2)</sup>

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

1. Sugarbaker. 1995 ; 2. Chéreau. 2010.



#### 4) Annexe 4: Description de la carcinose péritonéale par le score de Sugarbaker

## L'Index de Carcinose Péritonéale (PCI) de Sugarbaker

- **Origine** <sup>(2-4)</sup> :
  - Initialement conçu pour décrire l'extension de la carcinose des cancers digestifs lors de la laparotomie, ce score a ensuite été **validé dans l'ovaire**
- **En pratique** <sup>(2-4)</sup> :
  - **Le score PCI est la somme des scores attribués à 13 régions abdomino-pelviennes**
  - Mesurer l'implant tumoral possédant le plus grand diamètre dans chaque région
  - Attribuer un score de 0 à 3 à chaque région selon la taille de l'implant tumoral
  - Additionner les scores des 13 régions pour obtenir le score total, pouvant varier de 0 à 39

Taille de la tumeur <sup>(3)</sup>	Score
Tumeur absente ou non visible	0
Tumeur < 0,5 cm	1
0,5 cm ≤ tumeur ≤ 5,0 cm	2
Tumeur > 5,0 cm ou confluence	3

1. Sugarbaker. 1995 ; 2. Chéreau. 2010 ; 3. Tentes. 2003 ; 4. Chéreau. 2009.

**Titre de thèse : Cancer avancé de l'ovaire FIGO III : impact pronostic de l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal**

---

**RESUME**

**INTRODUCTION :** Le traitement du cancer avancé de l'ovaire repose sur une chirurgie complète associée à une chimiothérapie à base de platine. La place du curage lombo-aortique et pelvien dans la thérapeutique est encore controversée. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de l'envahissement ganglionnaire sur la survie globale et sans récurrence des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire FIGO III.

**MATERIELS ET METHODES :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire FIGO III, ayant bénéficié d'une chirurgie complète associée à un curage pelvien et lombo-aortique, prises en charge à l'institut de cancérologie de l'Ouest René Gauducheau (ICO de Nantes) entre février 1990 et août 2015.

**RESULTATS :** Les données de 169 patientes ont pu être analysées. 89 patientes présentaient un envahissement ganglionnaire (pN+) et 79 patientes étaient indemnes d'envahissement (pN-). La moyenne de la survie sans récurrence dans le groupe pN- était de 16,4 mois et 13,1 mois pour le groupe pN+ (p=0,045). La moyenne de la survie globale était de 59,4 mois dans le groupe pN- et 42,4 mois pour le groupe pN+ (p=0,048), avec un suivi médian de 50 mois. Le caractère non total de la chirurgie, un curage pelvien positif avec plus d'un ganglion atteint, une image d'ascite lors de l'examen pré-thérapeutique et une faible quantité de ganglions pelviens retirés conservaient un impact péjoratif sur la survie globale et sans récurrence après analyse multivariée.

**CONCLUSION :** Dans notre étude, l'évaluation du pronostic des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé était rendue possible par le curage pelvien et lombo-aortique systématique. La survie globale et sans récurrence étaient meilleures dans le groupe indemne d'envahissement ganglionnaire. Les études retrouvées dans la littérature, comparant le curage à l'absence de curage sont en faveur d'un impact positif sur la survie de la réalisation systématique du curage. Une étude prospective randomisée est nécessaire pour affirmer ou infirmer l'intérêt bénéfique du curage systématique sur la survie.

---

**MOTS-CLES**

Cancer de l'ovaire – FIGO III – Chirurgie complète - Curage lombo-aortique et pelvien – Survie globale – Survie sans récurrence