

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014 N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie Obstétrique

par

REYNARD Augustin

né le 06/01/1984 à Paris 15^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le 14 mai 2014

Chirurgie première différée des cancers avancés de l'ovaire

Président : Monsieur le Professeur J.M. CLASSE

Directeur de thèse : Monsieur le Dr Eric LEBLANC

Titre de Thèse : Chirurgie première différée des cancers avancés de l'ovaire.

RESUME

Le traitement des cancers avancés de l'ovaire repose sur une chirurgie de cytoréduction et une chimiothérapie. La chimiothérapie néo-adjuvante prend une place importante, mais le moment optimal où doit être effectuée la chirurgie d'intervalle reste à définir.

Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique portant sur 292 patientes ayant un cancer avancé de l'ovaire jugé non résécable après 3 cures de chimiothérapie néo-adjuvante. Nous comparions 4 groupes : chimiothérapie seule (72 cas), opérées après 4-5 cures (64 cas), opérées après 6 cures (107 cas) et opérées après plus de 9 cures (49 cas) pour déterminer s'il existe un nombre optimal de cures de chimiothérapie néo-adjuvante.

Notre travail n'a pas mis en évidence de différence de survie sans récurrence ou de survie globale entre les 3 groupes de patientes opérées. Il vaut toujours mieux opérer les patientes quand une exérèse complète paraît réalisable. Nous n'avons pas observé de différence significative en terme de morbidité entre les groupes de patientes opérées.

Notre étude semble montrer que différer la chirurgie de cytoréduction au-delà de 3 cures de chimiothérapie n'apparaît pas délétère, que ce soit sur la survie ou la morbidité. Cela mériterait d'être confirmé par un essai prospectif randomisé.

MOTS-CLES

CANCER AVANCE DE L'OVAIRE

CHIMIOETHERAPIE NEOADJUVANTE

CHIRURGIE PREMIERE DIFFEREE

SURVIE

MORBIDITE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Classe, vous me faites l'honneur de présider ma thèse. Vous avez été présent, tôt dans mon internat, pour me conseiller dans l'orientation à donner dans mes choix de stages, devant mon intérêt pour la chirurgie oncologique gynécologique. Merci pour votre soutien.

A Monsieur le Docteur Eric Leblanc, vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre accueil lors du semestre réalisé dans votre service. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance dans l'encadrement de mon travail.

A Monsieur le Professeur Gilles Body, vous avez accepté de faire partie de ce jury, et je vous en remercie sincèrement.

A Monsieur le Professeur Patrice Lopes, merci pour les enseignements que vous m'avez transmis tout au long de mon cursus et pour votre contact chaleureux.

A Monsieur le Professeur Philippe, merci pour votre soutien lorsque j'en ai eu besoin.

A toute l'équipe du centre Oscar Lambret pour votre accueil et votre gentillesse ; en particulier au Dr Narducci pour tout ce que vous m'avez appris en chirurgie gynécologique et au Dr Giard pour vos enseignements.

A toute l'équipe du centre René Gauducheau, au Dr Dravet pour l'exemple que vous représentez pour moi en terme de rigueur, au Dr Jaffré pour ta gentillesse, au Dr Dejode pour ta bonne humeur, au Dr Bordes pour ton dynamisme ; aux infirmières, IBODES et IADES, avec qui il a été si agréable de travailler.

A tous mes chefs pour tout ce qu'ils m'ont apporté au plan technique et humain. Au Dr Aireau pour votre bienveillance, au Dr Comy pour vos enseignements, au Dr Denimal pour ta gentillesse.

A ma famille,

A mes parents qui ont toujours été là pour moi et jusque dans la dernière relecture, merci pour les valeurs que vous m'avez transmis, merci pour votre soutien sans faille. A ma grand-mère Geneviève pour sa bonté et sa générosité.

A mes frères Bruno et Louis, vous excellez sur Excel, votre assistance m'a été utile, merci pour tous les moments passés ensemble.

A ma tante Martine Bellec pour ton soutien tout au long de mon parcours notamment lors de mes premières années de médecine et jusqu'à ton aide précieuse pour la partie statistique de mon travail.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines, et à toute la famille au sens large. Merci pour l'aide que vous avez pu m'apporter et pour les liens forts qui nous unissent.

A mes amis,

A Marco, Pierrot et Benoît, pour les liens qui nous soudent depuis nos études de médecine, merci pour les moments que nous avons pu partager.

A Anne-Sophie et Richard, Axelle, Marc, Maylis et Guillaume, Virginie et tous les autres.

A mes collègues et amis, vous avez été mes co-internes, puis parfois mes chefs, travailler à vos côtés a toujours été agréable, les moments de détente l'ont été encore plus. Merci à Céline, aux Florences, à Laurent, à Mélanie et Xavier, aux Mathildes, à Vincent.

A Sara, l'élue de mon cœur, pour tout le bonheur que tu m'apportes et ton soutien au quotidien, pour notre petite puce à venir qui m'a motivé pour finir mon travail à temps et que j'aime déjà.

SOMMAIRE

1	Introduction	7
1.1	Généralités.....	7
1.1.1	Épidémiologie	7
1.1.2	Données anatomopathologiques.....	8
1.1.3	Physiopathologie de la carcinose péritonéale.....	9
1.1.4	Classification FIGO.....	10
1.1.5	Diagnostic du cancer de l’ovaire.....	10
1.2	Stratégie de prise en charge.....	11
1.2.1	Le traitement chirurgical	11
1.2.2	La chimiothérapie.....	13
1.2.3	Les différentes options thérapeutiques.....	13
1.2.4	Choix de la stratégie thérapeutique : bilan d’opérabilité.....	16
1.3	Problématique de notre étude.....	17
2	Matériel et méthodes	19
2.1	Critères d’inclusion et d’exclusion.....	19
2.2	Stratégie de prise en charge.....	20
2.3	Objectifs et paramètres étudiés	23
2.3.1	Les paramètres étudiés:	23
2.3.2	Définitions.....	24
2.4	Méthodologie	26
2.4.1	Analyses univariées.....	27
2.4.2	Analyses de survie.....	27
3	Résultats	28
3.1	Description de la population	28
3.1.1	Comparaisons des populations du COL et du CRG.....	29
3.1.2	Caractéristiques de la chimiothérapie	36

3.1.3	Caractéristiques du traitement chirurgical.....	38
3.2	Analyses de survie.....	43
3.2.1	Survie en fonction du nombre de cures.....	43
3.2.2	Analyse de survie pour les patientes en résection complète	46
3.2.3	Analyse de survie en fonction de la qualité des curages.....	48
3.2.4	Survie globale moyenne (en mois) en fonction des différents paramètres	50
3.3	Comparaisons entre les séries des deux centres	51
3.4	Morbidité en fonction du nombre de cures	52
3.4.1	Morbidité de la chirurgie.....	52
3.5	Caractéristiques du groupe A	54
3.6	Analyses complémentaires.....	54
3.6.1	Taux de résection complète en fonction du nombre de cures	54
3.6.2	Taux de complication en fonction du type de chirurgie.....	55
4	Discussion	56
4.1	Chirurgie différée et survie	56
4.2	Chirurgie différée et morbidité.....	59
4.3	Quelles patientes vaut-il mieux ne pas opérer ?.....	60
4.4	Influence du curage ganglionnaire	61
4.5	Limites de notre étude	62
4.6	Perspectives.....	64
5	Conclusion.....	65

Références bibliographiques

Liste des tableaux

Liste des figures

Annexes

1 Introduction

1.1 Généralités

1.1.1 Épidémiologie

Dans le monde, le nombre de nouveaux cas de cancers ovariens était estimé à 225 500 en 2008, et il a été recensé 140 200 décès (1). Ce cancer représentait la huitième localisation en terme d'incidence et la septième cause en terme de mortalité chez les femmes (2). Il existe une disparité des taux d'incidence et de mortalité de par le monde : l'incidence du cancer de l'ovaire est plus importante dans les pays développés avec un taux d'incidence de 9,4/100 000. Le cancer de l'ovaire y est la première cause de mortalité par cancers gynécologiques. Dans les pays en développement, le taux d'incidence est de 5/100 000, et le cancer de l'ovaire est la seconde cause de mortalité par cancer gynécologique après le cancer du col utérin (2).

En France, l'incidence en 2012 était estimée à 4 615 nouveaux cas, plaçant le cancer de l'ovaire au huitième rang en terme d'incidence chez les femmes (taux d'incidence standardisé 7,6) ; ce cancer a été responsable de 3 140 décès, au cinquième rang en terme de mortalité derrière les cancers du sein, du poumon, les cancers colo-rectaux et du pancréas (taux de mortalité standardisé 3,8) (3).

On notera que l'incidence du cancer de l'ovaire a légèrement diminué entre 1980 et 2012, passant de 9,1/100 000 à 7,6/100 000. Le risque cumulé à 75 ans diminue dans les cohortes de femmes nées depuis 1930, année correspondant à l'introduction de la contraception hormonale (3).

Le taux de mortalité a également baissé du fait d'une part de la diminution de l'incidence, mais aussi grâce aux progrès thérapeutiques d'autre part.

Le cancer de l'ovaire reste un cancer de mauvais pronostic avec un taux de survie de 40% à 5 ans, et de 32% à 10 ans (3).

1.1.2 Données anatomopathologiques

Chacun des tissus constituant l'ovaire peut être à l'origine d'une tumeur maligne, mais la grande majorité des cancers ovariens (90 %) sont développés à partir de l'épithélium qui recouvre la surface de l'ovaire (4). Les tumeurs non épithéliales de l'ovaire, bien plus rares, ne sont pas étudiées dans ce travail.

Les tumeurs épithéliales invasives ont été classées tout d'abord sur des critères histologiques : 75 à 80 % d'entre elles sont de type séreux, 10 % de type mucineux et 10 % de type endométrioïde. Il existe d'autres types histologiques rares tels que les tumeurs à cellules claires, les tumeurs à cellules de Brenner, les tumeurs à petites cellules et les carcinomes indifférenciés (5).

Des données récentes obtenues notamment grâce à l'analyse génomique des tumeurs montrent qu'il s'agit en réalité d'un groupe hétérogène de tumeurs, mais que l'on peut différencier parmi elles deux groupes caractérisés pas des données morphologiques et biologiques (4,6).

On distingue ainsi le groupe I composé de tumeurs séreuses de bas grade, de tumeurs endométrioïdes de bas grade, de carcinomes à cellules claires, carcinomes mucineux et carcinomes transitionnels (ou carcinome de Brenner). Ces tumeurs de type I sont caractérisées par un développement lent permettant un diagnostic à un stade précoce, elles représentent 25 % des cancers de l'ovaire et sont responsables de 10% des décès. Elles répondent mal à la chimiothérapie, il faudrait donc être plus agressif chirurgicalement pour ces tumeurs.

Les tumeurs de type II regroupent, quant à elles, les tumeurs séreuses de haut grade, les tumeurs endométrioïdes de haut grade, les carcinomes indifférenciés et les carcinosarcomes. Les différences morphologiques entre ces différents types sont plus subtiles, et il existe une grande homogénéité biologique avec des mutations nombreuses reflétant une instabilité génomique, notamment un taux très élevé de mutation de P53 au sein de la tumeur. Ces tumeurs seraient développées à partir de carcinomes intra-épithéliaux de la trompe. Elles sont hautement agressives et sont la plupart du temps

diagnostiquées à un stade avancé (6). Les tumeurs de type II correspondent à 75% des cancers de l'ovaire, et sont responsables de 90% des décès.

Par ailleurs on estime que 5 à 10% des cancers de l'ovaire seraient d'origine héréditaire. Les mutations des gènes BRCA 1 et 2 représentent 90% de ces cas. Il existe d'autres mutations décrites comme le syndrome de Lynch lié à une mutation de gènes de réparation de l'ADN (7). Récemment un polymorphisme de gènes dont celui de la glutathion S transférase a été mis en évidence dans des cancers à cellules claires et des carcinomes endométrioides.

1.1.3 Physiopathologie de la carcinose péritonéale

La séreuse péritonéale comprend deux feuillets, un feuillet pariétal adhérent à la paroi, et un feuillet viscéral appliqué contre la surface des viscères abdominaux. Des zones de réflexion du péritoine relient ces deux feuillets, il peut s'agir de mésos, unissant deux viscères et comprenant leur vascularisation, ou de ligaments ou épiploons. Les ligaments péritonéaux et les mésos constituent des barrières anatomiques qui divisent la cavité péritonéale en étages inter-connectés. Les espaces sus- et sous-mésocoliques sont séparés par le mésocolon transverse qui est prolongé en avant par le grand épiploon.

Entre les deux feuillets, la cavité péritonéale ne contient, à l'état physiologique, que quelques millilitres de liquide nécessaire au glissement des viscères. Le liquide péritonéal provient principalement du liquide interstitiel hépatique passant à travers la capsule du foie et des capillaires de la membrane péritonéale, il est résorbé par les lymphatiques sous-péritonéaux principalement dans les régions diaphragmatiques. Le liquide péritonéal n'est pas statique, mais suit une circulation dynamique en rapport avec les mouvements diaphragmatiques et le péristaltisme intestinal (8).

La particularité des cancers de l'ovaire est leur dissémination par voie péritonéale. La carcinose péritonéale est définie comme une dissémination et une implantation des cellules tumorales dans la cavité péritonéale.

L'apparition d'ascite, dans le cadre de la carcinose péritonéale, est liée à la diminution de la résorption par une obstruction des canaux lymphatiques sous-péritonéaux et à

l'augmentation de la perméabilité vasculaire à l'albumine (surproduction de liquide intra-péritonéal via la sécrétion de récepteurs à VEGF par les cellules tumorales (9)). L'ascite est présente dans 70% des cas de carcinose péritonéale.

La carcinose se développe préférentiellement au niveau des zones de stagnation du liquide péritonéal, ce qui correspond aux points déclives : le cul de sac de Douglas, les gouttières pariéto-coliques, la jonction iléo-caecale. Les espaces sous-phréniques droits sont également plus fréquemment atteints car ils correspondent à la zone préférentielle de résorption du liquide péritonéal.

1.1.4 Classification FIGO

La classification des cancers de l'ovaire repose sur la classification de la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) remise à jour en 2009 (10). Voir Annexe 1.

On parle de cancer avancé de l'ovaire pour les stades IIIC et IV de la classification FIGO. Les stades IIIC correspondent aux implants péritonéaux de plus de 2 cm et / ou à l'atteinte ganglionnaire pelvienne, para-aortique ou inguinale, le stade IV correspond aux localisations secondaires parenchymateuses et pleurales.

1.1.5 Diagnostic du cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est en général asymptomatique à un stade précoce (4). Les symptômes présentés sont tardifs et aspécifiques tels que des douleurs pelviennes ou abdominales, une altération de l'état général, des leucorrhées anormales ou des métrorragies, des signes fonctionnels digestifs ou urinaires par compression, le développement d'une ascite, plus rarement une phlébite spontanée ou un oedème des membres inférieurs.

Il n'existe pas de stratégie de dépistage efficace en population générale pour dépister le cancer de l'ovaire de manière précoce. Ainsi Buys et al. en 2011 ont évalué une stratégie de dépistage par dosage du taux de CA125 annuel pendant 6 ans et

échographie transvaginale annuelle pendant 4 ans pour le groupe intervention comparé à un groupe non dépisté, ils ne retrouvaient pas de différence en terme de réduction de mortalité, le taux de faux positifs de ce dépistage était de 5% et à l'origine d'une morbidité plus importante dans le groupe intervention (11). La méta-analyse de Reade et al. en 2013 conclut à partir de 10 essais randomisés que le dépistage du cancer de l'ovaire ne réduit pas la mortalité, ni les taux de dépistage à un stade avancé. Il expose les faux positifs à une chirurgie inutile non dénuée de complications (12).

Le caractère asymptomatique aux stades précoces et l'absence de stratégie de dépistage amène à diagnostiquer la maladie à un stade avancé dans deux tiers des cas (5).

1.2 Stratégie de prise en charge

On se place dans le cadre du cancer avancé de l'ovaire.

Le traitement du cancer avancé de l'ovaire repose sur deux éléments principaux : la chimiothérapie à base de sels de platine et de taxanes, et la chirurgie. L'ordre dans lequel sont réalisés ces traitements peut varier, il existe ainsi trois options différentes.

1.2.1 Le traitement chirurgical

Le traitement chirurgical des cancers avancés de l'ovaire s'inscrit dans le cadre d'un effort chirurgical maximal dans le but d'obtenir une résection complète. Il comprend une chirurgie péritonéale dont le but est l'exérèse la plus complète possible de tous les implants tumoraux. Compte tenu de la lymphophilie de ces lésions, l'atteinte ganglionnaire est très fréquente et proportionnelle à l'importance des lésions intra-péritonéales. Une chirurgie rétro-péritonéale est donc indiquée pour éradiquer tous les foyers tumoraux possibles. Elle inclut une lymphadénectomie pelvienne bilatérale et lombo-aortique des anneaux cruraux jusqu'à la veine rénale gauche, voire plus haut si nécessaire (11).

Il y a une dizaine d'années, la chirurgie était considérée comme « optimale » si le résidu post-opératoire était inférieur à 1 cm, et suboptimale au delà de cette taille. Depuis, les

résultats d'études rétrospectives importantes et leurs méta-analyses ont défini un nouveau standard : la résection macroscopiquement complète (14), dite aussi CC0 (pour completeness of cytoreduction = 0). Jusqu'à un résidu de 1cm, on parle de chirurgie presque optimale et suboptimale au delà (15). Bristow a montré par une méta-analyse en 2002 qu'un gain de 10% de chirurgie complète permettait un gain de 5,5% de survie médiane (16). Chi et al. ont montré en 2006 que la survie est directement liée à la taille du résidu post-opératoire, sans notion de seuil (17), ils retrouvaient une médiane de survie de 106 mois pour les patientes n'ayant pas de résidu macroscopique. La collaboration Cochrane a réalisé une méta-analyse en 2011, ils concluaient que, lors de la chirurgie première, tout devait être fait pour obtenir une résection complète. Ainsi le consensus de Vancouver qualifie la chirurgie de complète s'il ne persiste aucun résidu visible (18).

A partir des années 2000, des équipes ont associé des gestes d'exérèse digestives et sus-mésocoliques (péritonectomies des coupes diaphragmatiques, mais aussi des exérèses viscérales majeures (splénique, pancréatique, hépatique...)) de manière à augmenter le nombre de résections optimales. On parle de chirurgie radicale et supra-radical (19).

Chi a réalisé une étude rétrospective unicentrique comparant les résultats de son équipe entre deux périodes différentes séparées par une année qui a permis à son équipe de se former aux gestes sus-mésocoliques (20). La chimiothérapie adjuvante était comparable dans les deux groupes :

- Le groupe I, constitué de 168 patientes opérées de 1996 à 1999, sans chirurgie sus-mésocolique,
- Le groupe II, constitué de 210 patientes opérées entre 2001 et 2004, avec 38% de chirurgie sus-mésocolique.

Il montre que l'introduction de gestes sus-mésocoliques a permis de passer de 46% à 80% de résection optimale (≤ 1 cm) et de 11% à 27% de chirurgie complète, la survie à 5 ans passant de 35% à 47%. Le taux de complication majeur était plus important dans le groupe II. Les taux de complications infectieuses, gastro-intestinales, et hémorragiques étaient plus importants dans ce groupe.

Aletti et al. ont construit et testé un score de complexité chirurgicale (SCS)(21). Ce score permet de distinguer trois niveaux de complexité chirurgicale en attribuant un score à chaque procédure d'exérèse. L'étude a inclus 219 patientes ayant un cancer avancé de l'ovaire, 72% des patientes avaient une carcinose péritonéale diffuse, et 22% avaient un cancer au stade FIGO IV. Dans l'étude, le score de complexité chirurgicale était le facteur pronostique principal de morbidité à un mois, il ne sortait pas parmi les facteurs pronostiques de mortalité dans les 3 mois après l'intervention.

Eisenhauer (22) a montré que la survie des patientes ayant reçu un geste radical était meilleure que celle des patientes ayant reçu un geste suboptimal. La survie globale rejoignait celle des patientes ayant eu une chirurgie standard en résection optimale R0 pour des tumeurs de stade moindre.

Ces gestes radicaux entraînent une augmentation de la durée opératoire, des pertes sanguines et un accroissement de la morbidité, mais ils sont associés à une augmentation de la survie sans récurrence (SSR) et de la survie globale (SG)(20,21).

1.2.2 La chimiothérapie

Le traitement de référence est une association de sels de platine et de taxanes (7). L'initiation de la chimiothérapie ne doit pas souffrir de délai afin d'optimiser la survie (23).

1.2.3 Les différentes options thérapeutiques

1.2.3.1 La chirurgie première

La chirurgie première correspond à la réalisation du traitement chirurgical avant toute chimiothérapie. Elle est suivie d'une chimiothérapie de clôture comprenant en général 6 cures.

1.2.3.2 La chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néo-adjuvante.

Une des préoccupations des équipes doit être de ne pas retarder l'initiation de la chimiothérapie afin de ne pas grever le pronostic des patientes. Il convient donc de sélectionner au mieux les patientes : il s'agit d'essayer de déterminer quelles sont les patientes qui ne pourront pas avoir une chirurgie complète, ou pour qui une chirurgie complète nécessiterait des procédures chirurgicales trop lourdes par rapport à leur état général ou serait trop susceptible de créer des complications risquant de retarder la chimiothérapie.

Une stratégie de chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néo-adjuvante a été développée afin de rendre résécables des patientes qui ne l'étaient pas. Le rationnel de cette stratégie est de sélectionner les patientes répondeuses à la chimiothérapie, d'augmenter le taux de chirurgie optimale et de limiter les complications liées aux procédures chirurgicales radicales.

Berek en 1983 a montré sur une série de 32 patientes qu'une chirurgie d'intervalle permettait d'améliorer la survie en permettant une chirurgie complète chez 20 patientes (24).

Vergote a ensuite montré en 1998 une amélioration de survie en comparant deux périodes (25): une période où toutes les patientes avaient subi une chirurgie première, et une seconde période où la moitié des patientes avaient reçu une chimiothérapie néo-adjuvante.

Différentes cohortes ont permis de comparer la chirurgie d'intervalle à la chirurgie première : la chimiothérapie néo-adjuvante permettait une augmentation du taux de chirurgie optimale mais ces études ne retrouvaient pas de différence de survie (26-29).

Dans leur méta-analyse en 2009 portant sur 21 cohortes de patientes, Kang et Nam ont confirmé l'intérêt de la chirurgie d'intervalle : elle permet d'augmenter la taux de chirurgie complète, sans pour autant améliorer la survie ; dans leur étude, les seuls facteurs pronostiques indépendants étaient le pourcentage de taxanes et le taux de chirurgie optimale (27).

Cette stratégie a été validée, en 2011, par l'essai de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) qui comparait chimiothérapie néo-adjuvante et chirurgie de cytoréduction première. Cet essai randomisé a inclus 670 patientes de stade IIIc ou IV. Les résultats de survie étaient équivalents dans les deux groupes avec une survie globale de 29 mois dans le groupe « chirurgie première » et une survie de 30 mois dans le groupe « chirurgie d'intervalle » (28). De nombreuses critiques ont été faites par rapport à ces résultats : le taux de chirurgie complète de 30% dans le groupe « chirurgie première » était considéré comme faible par de nombreux auteurs, et plusieurs séries contemporaines de cette essai faisaient apparaître des survies nettement supérieures après chirurgie première.

La stratégie de la chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néo-adjuvante reste sujette à controverse car, bien qu'elle permette d'augmenter le taux de chirurgie optimale et qu'elle diminue la morbidité post opératoire, l'impact sur la survie globale semble négatif. Les Standards, Options et Recommandations SOR 2007 placent la chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néo-adjuvante comme une option après la chirurgie première de cytoréduction chaque fois que la cytoréduction complète est possible (30).

1.2.3.3 La chirurgie secondaire

La chirurgie secondaire est définie comme une seconde chirurgie de cytoréduction réalisée après un premier traitement chirurgical suivi d'une chimiothérapie.

Cette stratégie a été évaluée par Rose et al. (31) dans un essai prospectif randomisé ayant inclus 550 patientes. Ils concluaient que les patientes qui avaient eu une chirurgie de cytoréduction jugée maximale ne tiraient pas de bénéfice de cette stratégie en terme de survie sans récurrence ni en terme de survie globale. Cette stratégie pourrait bénéficier aux patientes pour lesquelles la chirurgie initiale était inadéquate.

1.2.4 Choix de la stratégie thérapeutique : bilan d'opérabilité

L'évaluation préopératoire clinique, biologique et radiologique a pour but d'évaluer l'état général des patientes et l'extension de la maladie afin de sélectionner au mieux les patientes qui pourraient avoir une chirurgie complète, de celles à qui l'on proposera une chimiothérapie néo-adjuvante.

1.2.4.1 *Evaluation clinique*

Elle vise à déterminer quelles sont les patientes qui sont à même de subir une chirurgie majeure. Pour ce faire l'âge, l'état général, et les différentes co-morbidités sont des éléments importants à prendre en compte. L'état nutritionnel est également important à relever en vue d'une possible exérèse digestive (risque de fistule anastomotique).

1.2.4.2 *Bilan biologique*

Le dosage du taux de CA 125 est important de manière initiale car une valeur élevée préjuge d'une atteinte péritonéale. Cependant Chi et al. en 2009 ont mené une étude rétrospective sur 277 patientes pour évaluer la corrélation entre le taux de CA125 et la résecabilité et il apparaît qu'il n'existe pas de seuil permettant de prédire la possibilité d'une résection (20). La numération plaquettaire est réalisée à la recherche d'une thrombocytose qui est associée à un pronostic moindre (32). Un bilan nutritionnel est intéressant si l'on craint d'être amené à faire une exérèse digestive.

1.2.4.3 *Imagerie*

Le scanner est l'examen de référence pour la carcinose péritonéale, sa sensibilité est estimée entre 60% et 79% pour des radiologues entraînés (33). Dans leur étude, Dromain et al. ont montré que le scanner avait sous-estimé l'atteinte péritonéale dans 70% des cas, et dans 80% des cas pour le PET-scanner (33).

Le scanner et l'IRM s'avèrent insuffisants pour prédire la résecabilité : Gemer et al. ont réalisé une validation de quatre scores scannographiques (34). La valeur prédictive positive de non-résecabilité s'échelonne entre 36% et 50%.

Le scanner permet également d'évaluer la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante par l'utilisation des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(60).

1.2.4.4 Evaluation coelioscopique de résécabilité :

Fagotti et al. ont établi un score prédictif sur 123 patientes (35). Sept critères étaient étudiés et cotés de 0 à 2 : gâteau épiploïque, carcinose péritonéale, carcinose diaphragmatique, rétraction du mésentère, infiltration de l'estomac ou de l'intestin, carcinose développée au dépens de la capsule splénique ou hépatique.

Ce score a été vérifié et revalidé par Brun et al (36) ; seuls quatre critères étaient conservés : carcinose diaphragmatique, rétraction mésentérique, infiltration de l'estomac ou de l'intestin, et carcinose développée aux dépens de la capsule splénique ou hépatique.

L'index de carcinose péritonéale (score PCI) a été développé par Sugarbaker (37) pour les carcinoses péritonéales d'origine digestive, mais il est aussi utilisable pour quantifier la carcinose péritonéale d'origine ovarienne (38,39).

Les limites de l'évaluation coelioscopique reposent sur les atteintes du pédicule hépatique, et de l'arrière-cavité des épiploons, très difficiles à évaluer en coelioscopie mais pouvant rendre impossible une résection complète.

1.3 Problématique de notre étude

En France, une grande partie des patientes prises en charge pour un cancer avancé de l'ovaire subissent une chimiothérapie néo-adjuvante. Le standard actuel consiste en 3 cures de chimiothérapie néo-adjuvante tel que décrit dans l'essai de l'EORTC (28). Or, à l'issue de 3 cures de chimiothérapie, de nombreuses patientes ont toujours une maladie trop étendue pour permettre un geste optimal à l'issue de 3 cures de chimiothérapie, ou l'état de la patiente ne permet toujours pas d'opérer ; par ailleurs certaines équipes avaient l'impression d'obtenir de meilleures réponses et ainsi de meilleurs taux de chirurgie complète lorsqu'ils opéraient après 6 cures de chimiothérapie (40).

Bristow et Chi dans une méta-analyse de 22 séries de patientes ont conclu que chaque cure de chimiothérapie néo-adjuvante au delà de 3 cures était associée à une diminution de la survie globale de 4,1 mois (41), mais dans la méta-analyse de Kang et Nam un nombre plus important de cures de chimiothérapie ne semblait pas affecter la survie (27).

Dans leur étude de 2011, Stoeckle et al. définissent la chirurgie d'intervalle précoce par une chirurgie de cytoréduction après 3 cures de chimiothérapie, ce qui correspond au standard de la chirurgie d'intervalle, et définissent la chirurgie d'intervalle tardive par une chirurgie de cytoréduction après 6 cures. Cette étude est une étude rétrospective mono-centrique. Il n'existe pas d'essai randomisé qui se soit intéressé au timing de la chirurgie d'intervalle et compare la chirurgie d'intervalle précoce et différée (40).

Notre objectif était de comparer les différentes stratégies thérapeutiques pour les patientes ayant des cancers de l'ovaire non opérables d'emblée et à l'issue de 3 cures de chimiothérapie néo-adjuvante afin de tenter de répondre aux questions suivantes:

- Existe-t-il un nombre de cures de chimiothérapie qui permette d'optimiser les résultats en terme de survie et en terme de morbidité ?
- Peut-on déterminer les caractéristiques de patientes qu'il vaut mieux ne pas opérer ?

2 Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude consécutive rétrospective bicentrique portant sur des patientes qui présentaient un cancer avancé de l'ovaire (FIGO st IIIC-IV pleural), prises en charge au Centre Oscar Lambret de Lille et à l'Institut de cancérologie de l'ouest - centre René Gauducheau de Nantes entre janvier 2000 et décembre 2010, et qui étaient considérées inopérables initialement et après 3 cures de chimiothérapie néo-adjuvante.

2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion

Nous avons inclus toutes les patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire prouvé histologiquement, à un stade avancé IIC et IV pleural. Les examens cytologiques sur liquide d'ascite ou épanchement pleural ont été acceptés dans la mesure où ils étaient associés à un examen d'imagerie mettant en évidence une carcinose péritonéale et l'absence de métastase pleurale ou parenchymateuse pulmonaire.

Les patientes ne devaient pas avoir subi de chirurgie première en dehors d'une chirurgie diagnostique comprenant une seule procédure d'excision ; les patientes ayant eu une annexectomie bilatérale lors de la chirurgie diagnostique ont été acceptées.

Elles avaient reçu plus de 3 cures ou plus d'une « ligne » de chimiothérapie

Critères d'exclusion

Toutes les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie première ou d'une chirurgie intervallaire avant ou à 3 cures de chimiothérapie néo-adjuvante.

Toutes les patientes en situation de récurrence de cancer de l'ovaire.

Les patientes présentant une tumeur non épithéliale de l'ovaire.

2.2 Stratégie de prise en charge

Modalités diagnostiques

Le diagnostic de cancer avancé de l’ovaire était posé par coelioscopie ou laparotomie diagnostique. Pour toutes les patientes, la prise en charge était discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire ; les patientes pour lesquelles une résection complète était jugée non réalisable se voyaient proposer une chimiothérapie néo-adjuvante.

Modalités thérapeutiques

Toutes les patientes de notre étude ont reçu une chimiothérapie à base de taxanes et de platine avant leur prise en charge chirurgicale. La réponse à la chimiothérapie était évaluée de manière clinique et paraclinique par dosage de CA125 et réalisation de scanner thoraco-abdomino-pelvien.

En l’absence de signes de progression au niveau biologique et de l’imagerie, il était réalisé une coelioscopie d’évaluation au bout de 3 cures de chimiothérapie, puis dès que la chirurgie de cytoréduction était envisagée.

Le traitement chirurgical était proposé aux patientes dont l’exérèse complète des lésions de carcinose semblait réalisable à l’issue de cette réévaluation.

Nous avons ainsi pu définir 4 groupes de patientes, comme cela est indiqué en figure 1 :

- Le groupe A comprenant les patientes n’ayant pas pu être opérées.
- Le groupe B constitué de patientes opérées après 4 ou 5 cures de chimiothérapie,
- Le groupe C constitué de patientes opérées après 6 cures de chimiothérapie,
- Et enfin le groupe D pour les patientes opérées après plus de 6 cures de chimiothérapie.

Le dossier était représenté en réunion de concertation pluridisciplinaire à l'issue du traitement chirurgical. En fonction du nombre de cures de chimiothérapie néo-adjuvante, du traitement chirurgical réalisé et des résultats de l'examen anatomopathologique, il pouvait être décidé de réaliser ou non un traitement adjuvant.

Modalités de surveillance

A l'issue du traitement initial, les patientes étaient surveillées tout les six mois pendant trois ans, puis tous les ans. La surveillance comprenait une évaluation clinique et un dosage du CA125. En cas d'anomalies cliniques ou d'élévation du CA125 était réalisé un scanner abdominopelvien.

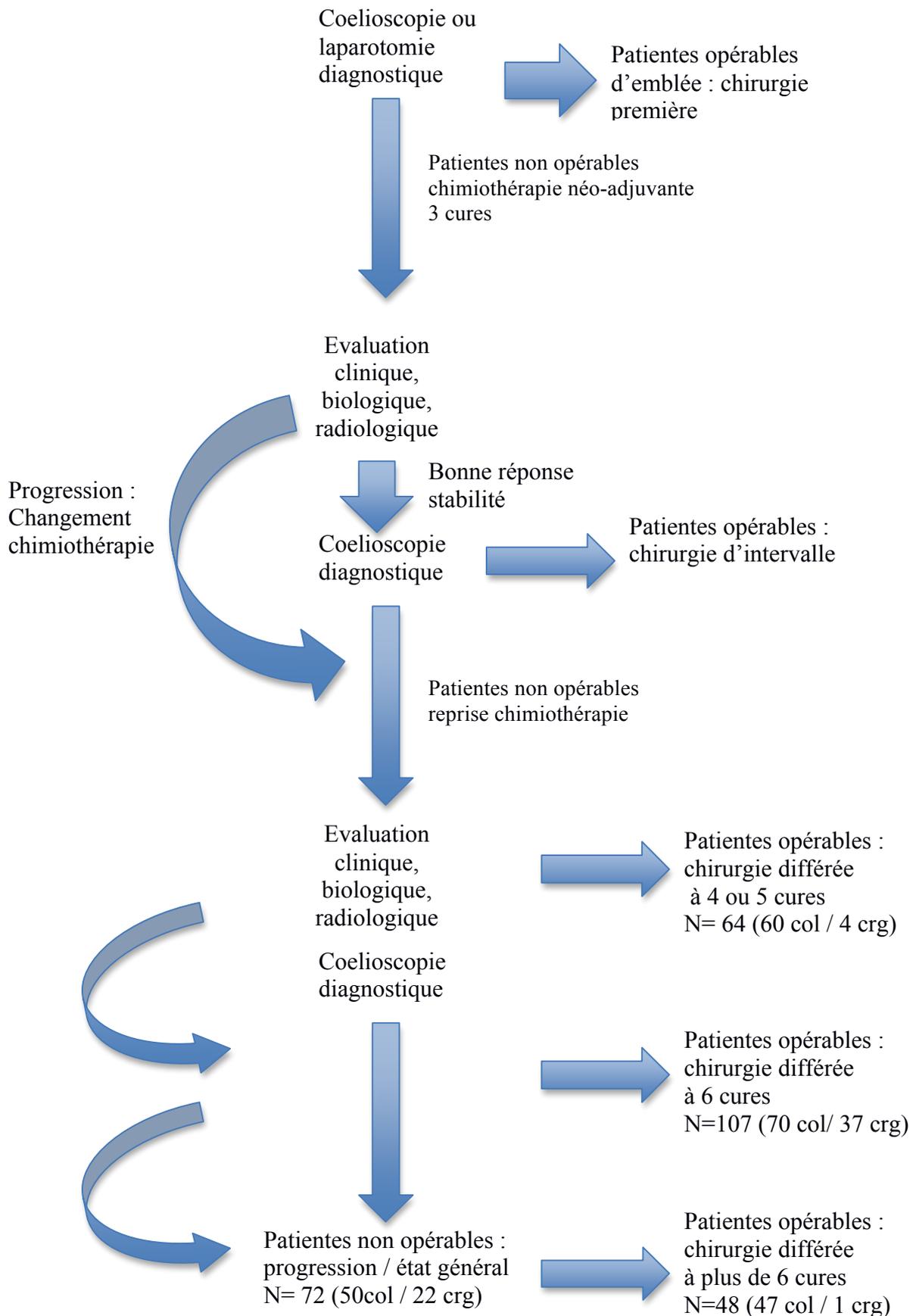


Figure 1 : Schéma de l'étude

2.3 Objectifs et paramètres étudiés

L'objectif principal était d'évaluer l'impact du nombre de cures de chimiothérapie avant chirurgie sur la survie globale et sans récurrence, pour des patientes considérées inopérables de façon optimale à l'issue de 3 cures de chimiothérapie néo-adjuvante.

Les objectifs secondaires consistent à :

- Evaluer l'impact de la chirurgie différée sur la morbidité post-opératoire.
- Etudier le taux de chirurgie radicale en fonction du nombre de cures de chimiothérapie
- Evaluer l'impact de la chirurgie différée sur la qualité de l'exérèse chirurgicale
- Etudier l'intérêt des curages ganglionnaires dans ce contexte sur la survie globale.
- Etudier si possible en multivarié l'impact des différents paramètres sur la survie globale.
- Comparer les données séries du Centre Oscar Lambret de Lille et du Centre René Gauducheau (Institut de Cancérologie de l'Ouest).

2.3.1 Les paramètres étudiés:

Paramètres liés à l'état général des patientes:

- L'âge
- L'état général des patientes, évalué par le Performance Status de l'OMS
- L'indice de masse corporelle (IMC)

Paramètres liés à l'étendue de la maladie :

- la présence d'ascite au diagnostic
- le taux de CA125 initial
- le stade selon la classification FIGO (10)
- l'étendue de la maladie péritonéale (PCI de Sugarbaker)
- l'atteinte ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique
- l'atteinte pleurale prouvée
- persistance évolutive

Paramètres liés au traitement réalisé

- le taux du marqueur CA125 au moment de la dernière cure de chimiothérapie
- le résidu tumoral pré et post opératoire
- l'étendue et les résultats de la chirurgie rétro-péritonéale complémentaire
- la réalisation ou non d'une chimiothérapie intra-péritonéale
- les complications post-opératoires

2.3.2 Définitions

La **survie globale** définie comme le délai entre le diagnostic histologique et le décès.

La **survie sans récurrence** définie comme le délai entre le diagnostic histologique et la date de la première récurrence. La récurrence était définie par l'association d'une élévation du taux de CA125 avec l'apparition de signes radiologiques. Elle pouvait faire l'objet d'une nouvelle chirurgie d'évaluation.

Pour qualifier le **résidu tumoral** à l'issue de la chirurgie de stadification, nous avons choisi de répartir les patientes en 3 groupes comme l'avait fait l'équipe de Du Bois en 2009 (43) : un groupe résection complète macroscopique, un groupe dont le résidu tumoral était inférieur ou égal à 1cm, un groupe pour les résidus supérieurs à 1 cm.

La **qualité de la chirurgie ganglionnaire : curages pelviens et aortique** a été évaluée en utilisant les critères retenus par l'EORTC (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer) pour l'essai ACTION, bien qu'ils aient été établis pour les cancers de l'ovaire localisés, car c'est la classification qui décrit le mieux l'étendue des curages (44). Voir Annexe 2

L'**étendue de la chirurgie** de cytoréduction était classée en 3 catégories selon Pomel et Dauplat (19) : chirurgie standard, radicale, et supra-radical.

- La **chirurgie standard** comprend l'hystérectomie totale et annexectomie bilatérale, l'omentectomie sous gastrique, l'appendicectomie, et les curages pelviens et lombo-aortiques.
- La **chirurgie radicale** correspond à la chirurgie standard associée à une résection rectale (Hudson) ou plusieurs gestes de résection péritonéale et digestive sous-mésocolique.
- La **chirurgie supra-radical** correspond à la chirurgie radicale associée à des gestes de résection sus-mésocoliques : résection diaphragmatique, splénectomie pouvant être associée à une pancréatectomie, cholécystectomie, hépatectomie (régulée ou métastasectomie) (45).

Les **complications post-opératoires** sont définies comme les complications survenant dans les 30 jours suivant la chirurgie. Ces complications ont été classées selon la **classification de Clavien-Dindo** (46). Voir Annexe 3.

La **persistance évolutive** est définie comme une récurrence diagnostiquée dans les 6 mois qui suivent la fin de traitement.

2.4 Méthodologie

Les données du centre Oscar Lambret ont été recueillies sur une base de données Excel® après consultation des dossiers informatisés des patientes avec recours au dossier papier en cas de données manquantes.

Pour l'Institut de Cancérologie de l'Ouest - centre René Gauducheau, les données ont été recueillies par consultation de la base de donnée BERENIS (Banque de données pour l'Etude et la Recherche sur les Néoplasmes Infiltrants) puis transposées sur la même base de donnée Excel®.

Le recueil de données s'est terminé le 15 avril 2013. Les patientes pour lesquelles la date de dernière nouvelle datait de plus de 12 mois ont été considérées comme perdues de vue.

Pour simplifier l'analyse des données, certains paramètres ont été regroupés en catégories :

- pour l'âge, nous avons distingué les patientes âgées moins de 65 ans et celles de 65 ans ou plus.
- Pour le Performance Status, nous avons distingué les patientes en bon état général (PS 1 ou 2), de celles ayant un état général altéré (PS 3 à 5)
- Pour l'IMC, nous avons distingué les patientes obèses des patientes ayant un IMC normal
- Pour la présence d'ascite au diagnostic, 3 catégories : Pas d'ascite, ascite modérée de diagnostic radiologique et limité à un quadrant abdominal, ou ascite volumineuse de diagnostic clinique, dans plus d'un quadrant abdominal.
- Pour les données histologiques, nous avons considéré deux catégories pour le type histologique : les carcinomes séro-papillaire d'un côté, les autres histologies de l'autre côté. Et nous avons considéré les carcinomes de haut grade histologique d'un côté, de grade bas et intermédiaire de l'autre.
- Pour le taux de CA125 à l'issue de la chimiothérapie, nous avons considéré deux catégories : CA125 normalisé (taux inférieur à 35UI/ml) ou élevé.

- Pour les complications post-opératoires, nous avons distingué les complications modérées (Clavien 1 et 2), les complications sévères (Clavien 3 et 4), les décès per- ou post-opératoires (Clavien 5).
- Pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie intra-péritonéale, nous avons distingué les patientes ayant reçu une chimiothérapie intra-péritonéale froide des patientes ayant reçu une chimiothérapie intra-péritonéale hyperthermique.

2.4.1 Analyses univariées

Les variables ont été présentées selon la répartition en groupes A, B, C, D, en donnant les valeurs moyennes ou médianes pour les variables quantitatives, les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

Les tests statistiques de comparaison d'égalité de moyennes (test de Fisher) ont été effectués, ainsi que les tests de Student de comparaison deux à deux en cas de rejet de l'homogénéité des groupes comparés par le test de Fisher.

Les résultats des test de Fisher sont présentés de la manière suivante : valeur calculée /valeur du seuil de rejet de l'hypothèse d'égalité au seuil de 5%.

Des tests de Khi-2 ont été réalisés pour tester l'indépendance de variables qualitatives.

Pour les données purement liées à la chirurgie de cytoréduction, les comparaisons ont été effectuées entre les groupes B, C, et D.

2.4.2 Analyses de survie

Les courbes de survie et de survie sans récurrence ont été construites par la méthode de Kaplan-Meier (47). Les comparaisons entre les différentes courbes ont été faites en utilisant le test du Log Rank. Toutes les analyses étaient bilatérales avec une limite de significativité fixée à 5%. Ces analyses ont été paramétrées et calculées grâce au tableur Excel®.

3 Résultats

3.1 Description de la population

292 patientes remplissaient les critères d'inclusion. 227 patientes ont été prises en charge au centre Oscar Lambret (COL) et 65 patientes ont été prises en charge au centre René Gauducheau (CRG).

Parmi ces 292 patientes, 72 n'ont pas pu être opérées (groupe A), 64 ont été opérées après 4 ou 5 cures de chimiothérapie (groupe B), 107 patientes ont été opérées après 6 cures (groupe C), et 49 patientes ont été opérées après plus de six cures (groupe D). Le groupe D comprenait 49 patientes, le nombre moyen de cures de chimiothérapie était de 7,6 (7-12). 36 patientes ont reçu 7 cures, 5 en ont reçu 8, 8 patientes ont reçu 9 cures ou plus dont 3 en ont reçu 12. Pour 42 patientes il s'agissait du même traitement, 7 patientes ont eu un changement de traitement. Le tableau 1 présente la répartition des patientes dans chaque groupe pour chacun des sites. Nous constatons que les patientes du CRG ont été principalement opérées au bout de six cures de chimiothérapie néoadjuvante : les effectifs des groupes B et D sont très faibles, et n'ont par conséquent pas fait l'objet de comparaison de moyennes. Les données n'ayant pas pu faire l'objet de comparaisons apparaissent sur fond gris dans les tableaux. Les résultats de comparaisons mettant en évidence une différence significative entre les groupes figurent en gras dans les tableaux.

	A	B	C	D	Total
	Pas de chir	Chir à 4-5 cures	Chir à 6 cures	Chir à > 6 cures	
COL	50	60	70	47	227
CRG	22	4	37	2	65
Total	72	64	107	49	292

Tableau 1 : Répartition dans les différents groupes de patientes

3.1.1 Comparaisons des populations du COL et du CRG

Nous avons comparé dans un premier temps les populations de patientes du COL et du CRG pour vérifier l'homogénéité de leurs caractéristiques en vue de légitimer leur regroupement pour les études statistiques ultérieures. Le tableau 2 détaille les caractéristiques des deux populations.

	COL	CRG
Nombre de patientes	227	65
Age moyen	60,1	62,2
IMC moyen	26,8	25,6
Pourcentage de PS 0-1	84%	N.S.
Pourcentage type séreux	82%	62%
Pourcentage grade 3	70%	70%
Pourcentage stade FIGO IV	22%	44%
Moyenne CA125 initial	2409 U/mL	1628 U/mL
Moyenne CA125 post chimio	231 U/mL	199 U/mL
Pourcentage de chirurgie extensive	30%	24%

Tableau 2 : Caractéristiques des populations du COL et du CRG.

Les populations des deux centres étaient assez homogènes, les principales différences tiennent en un taux de carcinome séreux plus faible et un taux de stade FIGO IV plus important dans la population du CRG.

Age des patientes au diagnostic

	A	B	C	D	Total	Fisher Test
Age moyen-COL	65,7	58,2	56,8	61,6	60,1	7,350 / 2,65
Age minimum	31	41	31	28	28	
Age maximum	87	82	84	97	97	
Ecart type	14	14	10	5	12	
Age moyen-CRG	67,4	54,6	59,9	65,5	62,2	2,506 / 2,75
Age min.	22	34	38	58	22	
Age max.	87	64	81	65	87	
Ecart type	11	11	10	13	11	
Effectif total	66,2	57,9	57,8	61,7	60,6	9,646 / 2,65
Age min.	22	34	31	28	22	
Age max.	87	82	84	97	97	
Ecart type	12	11	10	13	12	

Tableau 3 : Age au diagnostic

Test de comparaison des âges moyens pour Lille, calcul des p-values

Groupes	B	C	D
A	0,0005	0,0000	0,0955
B		0,4403	0,1443
C			0,0323

Test de comparaison des âges moyens pour l'ensemble Lille Nantes, calcul des p-values

Groupes	B	C	D
A	0,0000	0,0000	0,0464
B		0,9503	0,1071
C			0,0690

Le test de Fisher indique une non-homogénéité des moyennes à Lille, la comparaison deux à deux met en évidence la particularité du groupe A.

Le groupe A est significativement différent des autres, il comprend des patientes plus âgées.

Le groupe C comporte des patientes significativement plus jeunes que le groupe D.

Indice de masse corporelle des patientes

Groupe	A	B	C	D	Total	Fisher Test
IMC moyen-COL	27,04	26,71	26,53	27,22	26,83	0,772 / 2,65
IMC écart type	6,07	5,87	5,24	6,01	5,73	
IMC<30	35	42	50	32	159	
IMC>30	14	15	17	13	59	
Données manquantes	1	3	3	2	9	
pourcentage IMC<30	71%	74%	75%	71%	73%	
IMC moyen-CRG	30,18	21,09	23,61	27,99	24,55	1,082 / 2,87
IMC écart type	14,54	-	4,63	-	6,47	
IMC<30	2	1	16	1	20	
IMC>30	1	0	2	0	3	
Données manquantes	19	3	19	1	42	
Pourcentage IMC<30	67%	100%	89%	100%	87%	
IMC moyen-effectif total	27,22	26,61	25,91	27,24	26,62	
IMC écart type	6,59	5,86	5,23	5,95	5,83	
IMC<30	37	43	66	33	179	
IMC>30	15	15	19	13	62	
Données manquantes	20	6	22	3	51	
Pourcentage IMC<30	71%	74%	78%	72%	74%	

Tableau 4 : Indice de masse corporelle

Il n'existe pas de différence significative de l'indice de masse corporelle moyen à Lille entre les différents groupes.

Nous n'avons pas fait de comparaison des groupes de Nantes, car il y avait trop de données manquantes.

Performance Status des patientes

COL	A	B	C	D	Total	Test du Khi2
Performance Status 0 ou 1	29	40	62	38	169	p<0,001
Performance Status 2 ou 3	19	8	5	5	37	
Données manquantes	2	12	3	4	21	
Pourcentage PS 0 ou 1	60%	83%	93%	88%	82%	
CRG	A	B	C	D	Total	
Performance Status 0 ou 1	7	3	21	2	33	
Performance Status 2 ou 3	0	0	2	0	2	
Données manquantes	15	1	14	0	30	
Effectif total	A	B	C	D	Total	0,0002
Performance Status 0 ou 1	36	43	83	40	202	
Performance Status 2 ou 3	19	8	7	5	39	
Données manquantes	17	13	17	0	51	
Pourcentage PS 0 ou 1	65%	84%	92%	89%	84%	

Tableau 5 : Performance Status

Groupes	B	C	D
A	0,012332555	0,000114646	0,001835941
B		0,149620137	0,494762528
C			0,483094412

Test de comparaison des Performance status pour Lille, calcul des p-values

Concernant l'état général, 118 patientes avaient un Performance Status (PS) à 0 au moment de leur prise en charge initiale, 84 avaient un PS à 1, 32 un PS à 2 et 7 patientes un PS à 3. Le groupe C est statistiquement différent pour l'état général avec une proportion de 93% de Performance Status à 0 ou 1. Le groupe A est significativement différent, il comprend des patientes en moins bon état général.

Caractéristiques histologiques des patientes

COL	A	B	C	D	Total	Test du Khi2
Carcinome papillaire séreux	33	56	60	37	186	p<0,002
Autre histologie	17	4	10	10	41	
Données manquantes	0	0	0	0	0	
Pourcentage carcinome séreux	66%	93%	86%	79%	82%	
Grade = 1 ou 2	11	19	20	8	58	0,1830
Grade = 3	20	31	46	36	133	
Données manquantes	19	10	4	3	36	
Grade = 3 en %	65%	62%	70%	82%	70%	
CRG	A	B	C	D	Total	Test du Khi2
Carcinome papillaire séreux	7	1	23	2	33	
Autre histologie	7	3	10	0	20	
Données manquantes	8	0	4	0	12	
Pourcentage de carcinome séreux	50%	-	70%	-	62%	
Grade = 1 ou 2	5	0	9	1	15	
Grade = 3	8	3	21	1	33	
Données manquantes	9	1	7	0	17	
Pourcentage de grade 3	62%	-	70%	-	69%	
Effectif total	A	B	C	D	Total	Test du Khi2
Carcinome papillaire séreux	40	57	83	39	219	0,0027
Autre histologie	24	7	20	10	61	
Données manquantes	8	0	4	0	12	
Pourcentage de carcinome séreux	63%	89%	81%	80%	78%	
Grade = 1 ou 2	16	19	29	9	73	0,2588
Grade = 3	28	34	67	37	166	
Données manquantes	11	11	3	53	0	
Pourcentage de grade 3	64%	64%	70%	80%	69%	

Tableau 6 : Caractéristiques histologiques

Groupes	B	C	D
A	0,0005	0,0154	0,1638
B		0,1545	0,0364
C			0,3447

Test de comparaison des types histologiques pour Lille, calcul des p-values

Le principal type histologique retrouvé était l'adénocarcinome séreux de l'ovaire : 220 cas, soit 78%. Il s'agissait d'un adénocarcinome endométrioïde dans 11 cas, d'un adénocarcinome mucineux dans 6 cas, d'un adénocarcinome à cellule claire dans 5 cas, d'un carcinome indifférencié dans 27 cas, et dans 12 cas il s'agissait d'un adénocarcinome séreux associé à un autre type histologique.

Le type histologique est significativement différent dans les différents groupes : le groupe A comprend moins de patientes présentant un carcinome séreux que les groupes opérés. Le taux de carcinome papillaire séreux est significativement plus faible pour les patientes du CRG.

Dans 166 cas (57%), la tumeur était de haut grade histologique, dans 60 cas (20,6%) de grade intermédiaire et dans 12 cas (4,1%) de bas grade. Il n'existait pas de différence significative entre les différents groupes.

Taux de CA 125 des patientes au diagnostic

	A	B	C	D	Total	Fisher Test
CA125 initial moyen - COL	1593	2794	2344	2887	2409	1,406 / 2,65
Minimum	47	66	21,5	40	21,5	
Maximum	15543	18700	12605	19571	19571	
Ecart type	2631	3925	2845	4401	3484	
Données manquantes	2	2	3	3	10	
CA125 initial moyen - CRG	1343	1184	1798	1977	1628	
Minimum	90	56	83	1954	56	0,276/2,79
Maximum	5411	1893	11047	2000	11047	
Ecart type	1372	852	2320	33	1953	
Données manquantes	6	0	3	0	9	
CA125 initial moyen - Total	1531	2691	2164	2848	2251	1,994/2,64
Minimum	47	56	21,5	40	21,5	
Maximum	15543	18700	12605	19571	19571	
Ecart type	2371	3819	2684	4306	3245	
Données manquantes	8	2	6	3	19	

Tableau 7 : Comparaison du taux de CA 125 initial

Il n'existait pas de différence significative entre les taux de CA125 au diagnostic.

Stade FIGO des patientes

	A	B	C	D	Total	Test du Khi2
Effectif COL	50	60	70	47	227	p=0,0044
FIGO = IIIc	34	56	53	32	175	
FIGO = IV	16	4	15	14	49	
Données manquantes	0	0	2	1	3	
Pourcentage stade IV	32%	7%	22%	30%	22%	
Effectif CRG	22	4	37	2	65	
FIGO = IIIc	10	2	23	2	37	
FIGO = IV	11	2	14	0	27	
Données manquantes	1	0	0	0	1	
Pourcentage stade IV	52%	50%	38%	0%	42%	
Effectif Total						
FIGO = IIIc	44	58	76	34	212	p=0,0020
FIGO = IV	27	6	29	14	76	
Données manquantes	1	0	2	1	4	

Tableau 8 : Stade FIGO

Groupes	B	C	D
A	0,0010	0,2379	0,9929
B		0,0119	0,0015
C			0,2514

Test de comparaison des stades FIGO pour Lille, calcul des p-values

Groupes	B	C	D
A	0,0000	0,1227	0,3500
B		0,0017	0,0066
C			0,7080

Test de comparaison des stades FIGO pour tout l'effectif, calcul des p-values

Le groupe B est significativement différent des autres groupes : il comprend plus de patientes au stade IIIc. Le groupe A comporte plus de patientes au stade IV, bien que ce ne soit pas significatif.

3.1.2 Caractéristiques de la chimiothérapie

Caractéristiques de la chimiothérapie	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
COL-CRG	72	64	107	49
Type de chimiothérapie				
Carboplatine seul	16 (22,2%)	3 (4,7%)	0 (0%)	3 (6,3%)
Carboplatine taxol	45 (62,5%)	58 (90,6%)	101 (94,4%)	43 (89,6%)
Carboplatine cyclophosphamide	2 (2,8%)	2 (3,1%)	1 (0,9%)	0 (0%)
Paclitaxel hebdomadaire	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Carboplatine Docetaxel	2 (2,8%)	1 (1,6%)	3 (2,8%)	3 (6,3%)
Autre chimiothérapie	6 (8,3%)	0 (0%)	2 (1,9%)	0 (0%)
Nombre moyen de cures avant cytoréduction	NA	4,1	6	7,6
Nombre moyen de cures en première ligne	5,6	6,1	6,4	7,6

Tableau 9 : Caractéristiques de la chimiothérapie pour l'effectif total

La majorité des patientes a reçu une chimiothérapie à base de carboplatine et de taxanes, ce type de chimiothérapie représentait 87,7% des chimiothérapies administrées (256 patientes). 22 patientes ont reçu une chimiothérapie par carboplatine seul, en général du fait d'une intolérance au paclitaxel.

On note trois décès toxiques dans le groupe A (patientes non opérées) : un décès lié à un choc septique, et deux décès toxiques. Des toxicités ont été responsables de modification ou d'un arrêt temporaire du schéma de chimiothérapie pour 15 patientes : il s'agit de 3 cas de neuropathie, 2 cas de neutropénie fébrile, 5 cas de thrombopénie, 3 cas de neutropénie et 2 cas d'anémie. Du fait du caractère rétrospectif de cette étude, il est probable qu'un certain nombre de complications n'aient pas été relevées.

Taux de CA 125 des patientes à la fin de la chimiothérapie

	A	B	C	D	Total	Fisher Test
Moyenne CA125p - COL	425	58	57	139	231	17,22 / 2,70
Minimum	9	2	3	3,5	2	
Maximum	1665	375	286	812	1665	
Ecart type	424,51	57,64	56,87	139,25	231,41	
Donnée manquante	9/50	5/60	7/70	5/47	26/227	
Moyenne CA125p - CRG	359	207	56	18	199	
Minimum	14	26	5	9	5	
Maximum	1082	404	258	35	1082	
Ecart type	359,37	207,18	56,13	18,38	199,48	
Donnée manquante	13/22	1/4	5/37	0/2	19/65	
Moyenne effectif total	410	75	56	136	225	22,756 / 2,65
Minimum	9	2	3	3,5	2	
Maximum	1665	404	286	812	1665	
Ecart type	410,20	74,57	56,31	136,45	225,37	
Donnée manquante	22/72	6/64	12/107	5/49	45/292	

Tableau 10 : Comparaison du taux de CA 125 à l'issue de la chimiothérapie

Groupes	B	C	D
A	0,0002	0,0003	0,0019
B		0,2396	0,0630
C			0,1766

Test de comparaison des moyennes de CA125 post-chimio pour Lille, calcul des p-values

Groupes	B	C	D
A	0,0000	0,0000	0,0003
B		0,5690	0,1401
C			0,2027

Test de comparaison des moyennes de CA125 post-chimio pour tout l'effectif, calcul des p-values

Le groupe A (patientes non opérées) est significativement différent des groupes de patientes opérées.

3.1.3 Caractéristiques du traitement chirurgical

	B	C	D	Total	Test du Khi2
Effectif COL	60	70	47	227	p=0,3664
chirurgie standard	44 (73,3%)	49 (70%)	27 (57,4%)	120	
chirurgie radicale	7 (11,7%)	12 (17,1%)	12 (25,5%)	31	
chirurgie ultra radicale	9 (15%)	9 (12,9%)	8 (17%)	26	
Effectif CRG	4	37	2	65	
chirurgie standard	4 (100%)	28 (75,7%)	2 (100%)	34	
chirurgie radicale	0 (0%)	9 (24,3%)	0 (0%)	9	
chirurgie ultra radicale	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 -	
Effectif total	64	107	49	292	p=0,1768
chirurgie standard	48 (75%)	77 (72%)	29 (59,2%)	154	
chirurgie radicale	7 (10,9%)	21 (19,6%)	12 (24,5%)	41	
chirurgie ultra radicale	9 (14,1%)	9 (8,4%)	8 (16,3%)	26	

Tableau 11 : Types de chirurgie

Il n'existait pas de différence de type de chirurgie entre les groupes de patientes opérées. La proportion de chirurgie radicale ou ultra-radical était moindre au centre René Gauducheau.

Caractéristiques du traitement chirurgical au centre Oscar Lambret

Groupe	B	C	D	Total	Khi2
Effectif COL	60	70	47	177	p=0,3455
exérèse ganglionnaire optimale	54 (90%)	58 (82,9%)	37 (78,7%)	149 (84,2%)	
exérèse ganglionnaire modifiée	4 (6,7%)	10 (14,3%)	6 (12,8%)	20 (11,3%)	
exérèse ganglionnaire minimale	2 (3,3%)	2 (2,9%)	4 (8,5%)	8 (4,5%)	
N0 pelvien	29	36	14	79	p=0,105
atteinte ganglionnaire pelvienne	29	28	26	83	
pourcentage atteinte pelvienne	50%	44%	65%	51%	
NA	2	6	7	15	
N0 aortique	22	35	9	66	P=0,0099
atteinte ganglionnaire lombo-aortique	34	25	24	83	
pourcentage atteinte Lao	61%	42%	73%	56%	
NA	4	10	14	28	
résidu CC0	56 (94,9%)	64 (92,8%)	36 (76,6%)	156 (89,1%)	
résidu < 1 cm	2 (3,4%)	3 (4,3%)	6 (12,8%)	11 (6,3%)	
résidu > 2 cm	1 (1,7%)	2 (2,9%)	5 (10,6%)	8 (4,6%)	
données manquantes	1	1	0	2	
pas de chimio intra-péritonéale	57	48	38	143	p=0,0008
chimio intra-péritonéale	3	22	9	34	
NP	0	0	0	0	

Tableau 12 : Caractéristiques liées au traitement chirurgical au centre Oscar Lambret

Groupes	C	D
B	0,2350	0,1206
C		0,5853

Test de comparaison des exérèses ganglionnaires optimales pour Lille, calcul des p-values

Groupes	C	D
B	0,6133	0,0097
C		0,0238

Test de comparaison des chirurgies optimales pour Lille, calcul des p-values

Groupes	C	D
B	0,0406	0,2092
C		0,0021

Test de comparaison du statut ganglionnaire aortique pour Lille, calcul des p-values

Groupes	C	D
B	0,0001	0,0319
C		0,1303

Test de comparaison des chimiothérapies intra-péritonéale pour Lille, calcul des p-values

Nota :

NA signifie non applicable, ceci correspond aux patientes n'ayant pas eu de curage
NP signifie non précisé, il s'agit de données manquantes

Caractéristiques du traitement chirurgical au centre René Gauducheau

Groupe	B	C	D	Total
Effectif CRG	4	37	2	43
exérèse ganglionnaire optimale	3 (75%)	18 (48,6%)	1 (50%)	22 (51,2%)
exérèse ganglionnaire modifiée	0 (0%)	2 (5,4%)	0 (0%)	2 (4,7%)
exérèse ganglionnaire minimale	1 (25%)	17 (45,9%)	1 (50%)	19 (44,2%)
N0 pelvien	2	14	1	17
atteinte ganglionnaire pelvienne	1	6	0	7
pourcentage atteinte pelvienne	33%	30%	0%	29%
NA	1	17	1	19
N0 aortique	2	15	1	18
atteinte ganglionnaire lombo-aortique	1	3	0	4
pourcentage atteinte Lao	33%	17%	0%	18%
NA	1	19	1	21
résidu CC0	3 (75%)	27 (75%)	2 (100%)	32 (76,2%)
résidu < 1 cm	1 (25%)	4 (11,1%)	0 (0%)	5 (11,9%)
résidu > 2 cm	0 (0%)	5 (13,9%)	0 (0%)	5 (11,9%)
NP	0	1	0	1
pas de chimio intra péritonéale	4	26	1	31
chimio intra péritonéale	0	11	1	12
NP	0	0	0	0

Tableau 13 : Caractéristiques liées au traitement chirurgical au centre René Gauducheau

Caractéristiques du traitement chirurgical – effectif total

Groupe	B	C	D	Total	Test Khi2
Effectif COL+ CRG	64	107	49	220	p=0,0009
exérèse ganglionnaire optimale	57 (89,1%)	76 (71%)	38 (77,6%)	171 (77,7%)	
exérèse ganglionnaire modifiée	4 (6,3%)	12 (11,2%)	6 (12,2%)	22 (10%)	
exérèse ganglionnaire minimale	3 (4,7%)	19 (17,8%)	5 (10,2%)	27 (12,3%)	
N0 pelvien	31	50	15	97	p=0,0058
atteinte ganglionnaire pelvienne	30	34	26	90	
pourcentage atteinte pelvienne	49%	40%	63%	48%	
NA	2	6	7	15	
N0 aortique	24	50	10	84	p<0,0001
atteinte ganglionnaire lombo-aortique	35	28	24	88	
pourcentage atteinte Lao	59%	36%	71%	51%	
NA	4	10	14	28	
résidu CC0	59 (93,7%)	91 (86,7%)	38 (77,6%)	188 (86,6%)	
résidu < 1 cm	3 (4,8%)	7 (6,7%)	6 (12,2%)	16 (7,4%)	
résidu > 1 cm	1 (1,6%)	7 (6,7%)	5 (10,2%)	13 (6%)	
NP	1	2	0	3	
pas de chimio intra péritonéale	61	74	39	174	p=0,157
chimio intra péritonéale	3	33	10	46	
NP	0	0	0	0	
complication modérée	50	69	34	153	p=0,882
complication sévère	13	21	11	45	
décès post op	0	1	2	3	
NP	1	16	2	19	

Tableau 14 : Caractéristiques liées au traitement chirurgical sur l'effectif total

Groupes	C	D
B	0,0026	0,1132
C		0,3841

Test de comparaison des patientes ayant eu un curage aortique optimal pour l'effectif entier, calcul des p-values

Groupes	C	D
B	0,0048	0,2841
C		0,1903

Test de comparaison des patientes ayant eu un curage minimal pour l'effectif entier, calcul des p-values

Groupes	C	D
B	0,0065	0,2335
C		0,0004

Test de comparaison du statut ganglionnaire aortique pour Lille, calcul des p-values

Groupes	C	D
B	0,1268	0,0201
C		0,1892

Test de comparaison des chirurgies optimales pour Lille, calcul des p-values

Groupes	C	D
B	0,0000	0,0166
C		0,1585

Test de comparaison des chimiothérapies intra-péritonéales pour Lille, calcul des p-values

Détail des procédures chirurgicales

Geste chirurgical	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
Effectif COL-CRG	72	64	107	49
biopsies seules	68 (94,44%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
hystérectomie, annexectomie, omentectomie	0 (0%)	63 (98,44%)	107 (100%)	49 (100%)
résection rectosigmoïdienne, hudson	0 (0%)	11 (17,19%)	26 (24,3%)	18 (36,73%)
péritonectomies supra-pelviennes	0 (0%)	27 (42,19%)	38 (35,51%)	23 (46,94%)
résection colique droite ou grêle	0 (0%)	3 (4,69%)	11 (10,28%)	4 (8,16%)
splénectomie	0 (0%)	8 (12,5%)	4 (3,74%)	3 (6,12%)
résection diaphragmatique	0 (0%)	4 (6,25%)	8 (7,48%)	1 (2,04%)
résection mésentère	0 (0%)	6 (9,38%)	13 (12,15%)	3 (6,12%)
métastase hépatique	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,93%)	0 (0%)

Tableau 15 : Détails des procédures chirurgicales pour les deux centres

Les différents groupes sont comparables en dehors d'une proportion supérieure d'exérèse ganglionnaire optimale dans le groupe B.

188 patientes n'avaient pas de résidu macroscopique, soit 85,8% des patientes opérées, et 204 patientes avaient une chirurgie optimale, soit 93,2% des patientes opérées.

Pour 10 patientes, l'examen anatomopathologique ne retrouvait aucun résidu carcinomateux au moment de la chirurgie de cytoréduction (réponse histologique complète) ; il s'agissait de 3 patientes du groupe B, de 6 patientes du groupe C et d'une patiente du groupe D.

Si l'on compare les séries du COL et du CRG, le taux d'exploration ganglionnaire optimale est plus important au COL (84 contre 51,2%). Les taux d'atteintes ganglionnaires pelviennes et aortiques étaient plus importants au COL. Le taux de chirurgie complète était plus important au COL (89% contre 76%). Il n'existait pas de différence sur le taux de chimiothérapie intra-péritonéale.

3.2 Analyses de survie

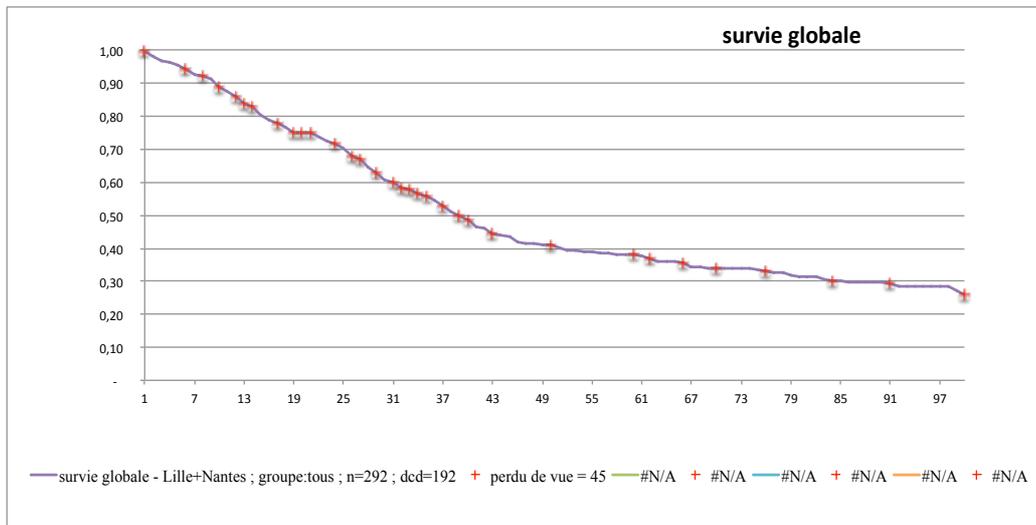


Figure 2 : Survie globale pour l'ensemble de l'effectif

Le suivi moyen des patientes a été de 38,9 mois, avec un écart-type de 28,9 mois. Pendant la durée de l'observation, 192 patientes sont décédées, 45 patientes ont été perdues de vue au cours du suivi. Parmi les patientes perdues de vue, 36 patientes avaient récidivé et 9 patientes n'avaient pas récidivé. A la fin de l'observation, 17 patientes étaient vivantes sans récurrence, et 38 patientes étaient en récurrence.

3.2.1 Survie en fonction du nombre de cures

Comme on s'y attendait, les survies sont significativement plus faibles dans le groupe A non opéré, qu'il s'agisse de la survie sans récurrence avec une médiane à 5 mois, ou de la survie globale à 15 mois ($p < 0,001$).

Pour les groupes B, C et D, la médiane de survie sans récurrence est respectivement de 18, 14 et 14 mois. La différence calculée n'est pas significative (p entre 0,12 et 0,92).

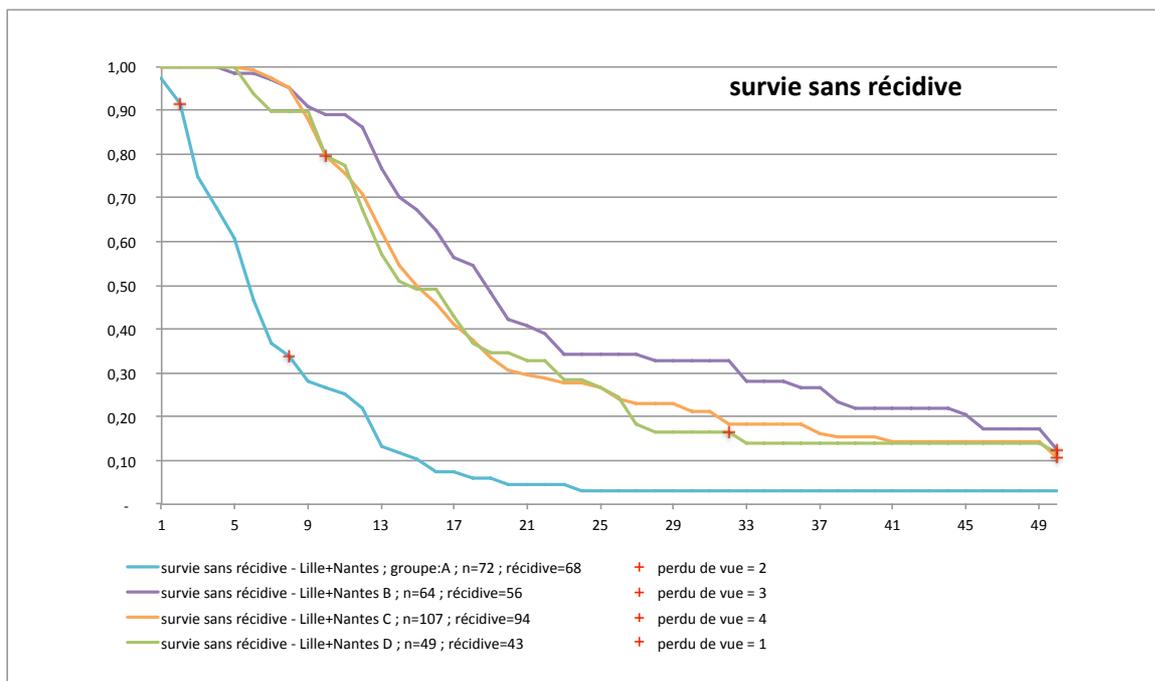


Figure 3 : Survie sans récidive en fonction du groupe

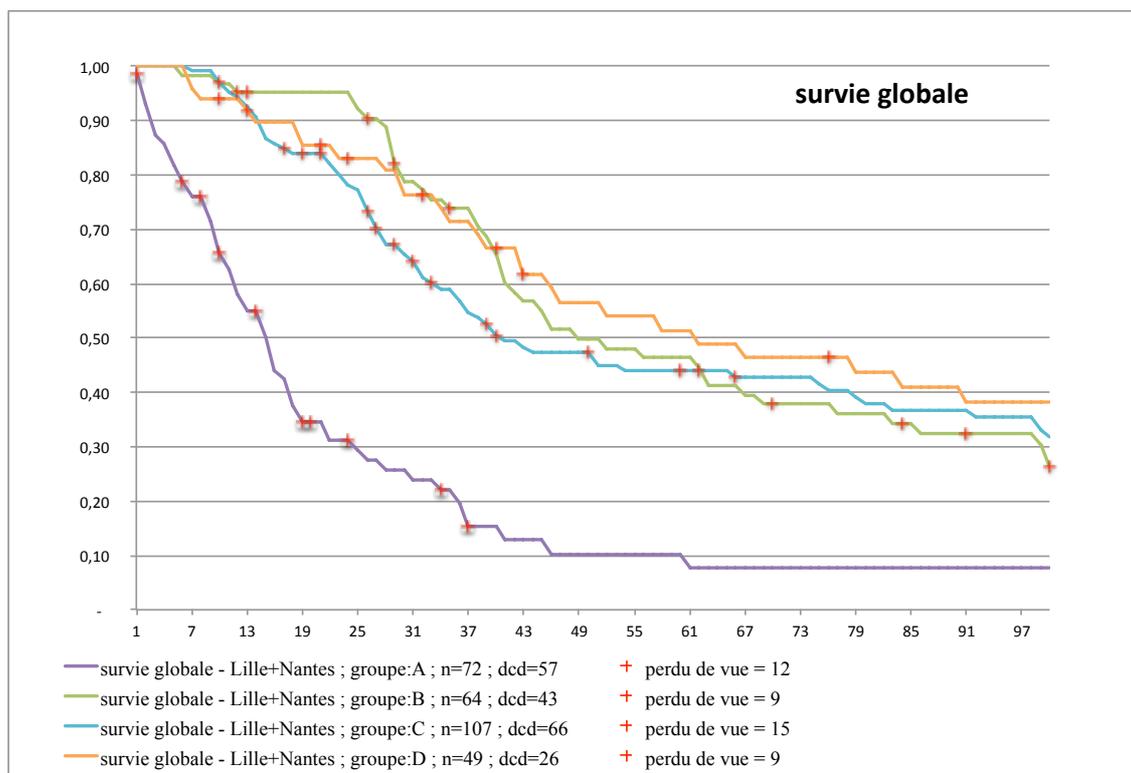


Figure 4 : Survie globale en fonction du groupe

Les survies globales sont respectivement de 15, 48, 40 et 61 mois pour les groupes A, B, C, et D (p compris entre 0,42 et 0,72).

Survie / groupe	A	B	C	D
Survie à 3 ans	9 (12,5%)	43 (67,2%)	54 (50,5%)	30 (61,2%)
Survie à 5 ans	4 (5,6%)	27 (42,2%)	39 (36,4%)	20 (40,8%)

Tableau 16 : Survie à 3 et 5 ans en fonction du groupe

3.2.2 Analyse de survie pour les patientes en résection complète

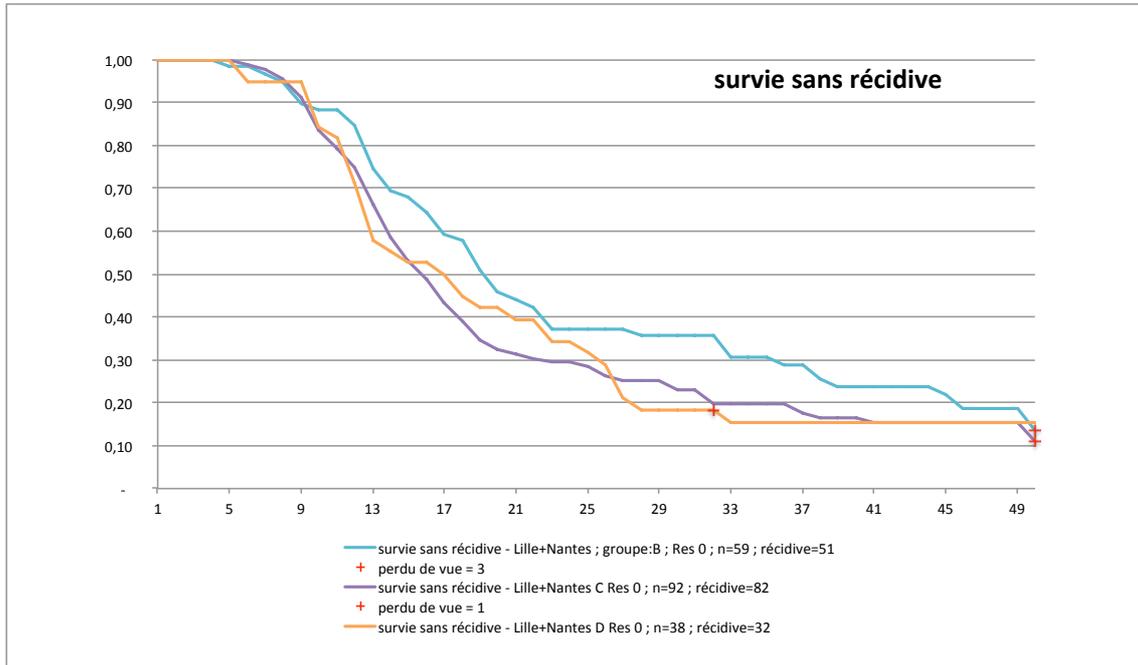


Figure 5 : Survie sans récurrence pour les patientes ayant eu une résection complète en fonction du groupe

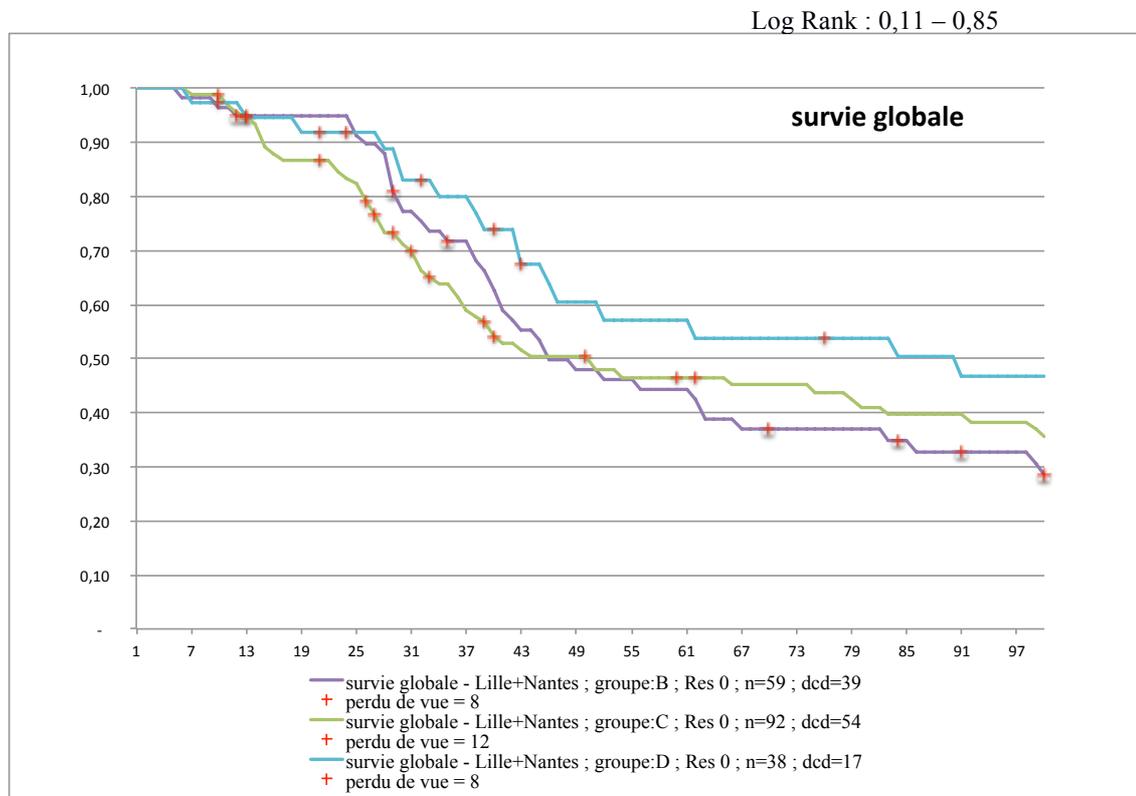


Figure 6 : Survie globale pour les patientes ayant eu une résection complète en fonction du groupe

Si l'on ne s'intéresse qu'aux patientes ayant eu une résection considérée comme complète (pas de résidu macroscopique), les médianes de survie sans récurrence sont respectivement de 19, 15 et 16 mois pour les groupes B, C et D. Il n'existait pas non plus de différence significative entre ces groupes (p compris entre 0,16 et 0,76). Elles sont de 45 (6-146), 50 (6-121) et 90 (6-130) pour les survies globales sans non plus de différence significative (p compris entre 0,11 et 0,85).

	B	C	D
Survie à 3 ans	39 (66,1%)	53 (57,6%)	26 (68,4%)
Survie à 5 ans	24 (40,7%)	36 (39,1%)	17 (44,7%)

Tableau 17 : Survie à 3 et 5 ans pour les patientes ayant eu une résection complète

La survie moyenne des patientes ayant une réponse complète histologique lors de la chirurgie est de 38,9 mois pour la survie sans récurrence, et de 54,7 mois pour la survie globale.

La survie moyenne des patientes pour qui persistaient des lésions et qui ont eu une chirurgie complète est de 25,9 mois pour la survie sans récurrence, et de 47,4 mois pour la survie globale.

3.2.3 Analyse de survie en fonction de la qualité des curages

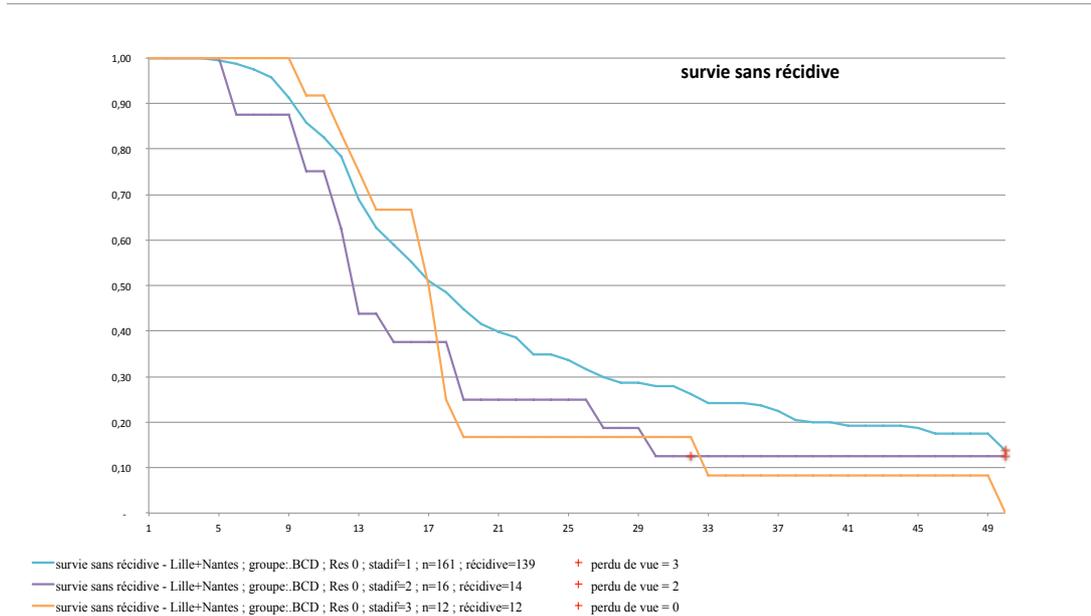


Figure 7 : Survie sans récurrence en fonction de la qualité des curages parmi les patientes ayant eu une résection complète

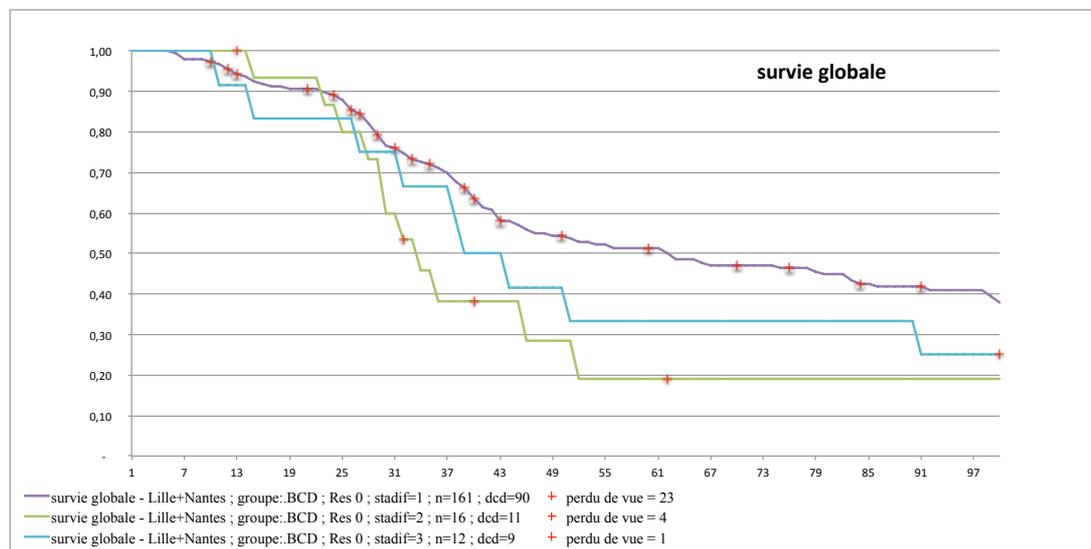


Figure 8 : Survie globale en fonction de la qualité des curages parmi les patientes ayant eu une résection complète

Nous avons considéré uniquement les patientes sans résidu visible en fin d'intervention car souvent les curages lombo-aortiques ne sont pas faits pour les patientes dont la chirurgie n'a pas pu être complète.

Les médianes de survie sans récurrence sont respectivement de 17 (4,3-129), 12 (2,9-62) et 17 (2,5-81) mois pour les patientes ayant eu une exploration ganglionnaire optimale, modifiée, et minimale. Il n'existe pas de différence significative avec un p compris entre 0,18 et 0,24.

Les médianes de survie globale sont respectivement de 62 (4,3-146), 33 (12-67) et 38 (2,5-105) mois pour les patientes ayant eu une exploration ganglionnaire optimale, une modifiée et minimale. Ces différences étaient significatives : le calcul de Log Rank est à 0,04 entre les patientes ayant bénéficié d'une stadification optimale et modifiée. Il n'existe pas de différence entre les patientes ayant eu une stadification modifiée et minimale avec un Log Rank à 0,55, et entre les patientes ayant eu une stadification optimale et une stadification minimale avec un Log Rank à 0,28.

Stadification	optimale	modifiée	minimale
Effectifs	161	16	12
Survie à 3 ans	104 (64,6%)	6 (37,5%)	8 (66,7%)
Survie à 5 ans	71 (44,1%)	2 (12,5%)	4 (33,3%)

Tableau 18 : Survie à 3 et 5 ans en fonction de la qualité des curages parmi les patientes ayant eu une résection complète

3.2.4 Survie globale moyenne (en mois) en fonction des différents paramètres

	COL			CRG		Ensemble		
	Survie	N	p-value	Survie	N	Survie	N	p-value
Tous critères	41,0	227		30,6	65	38,7	292	
A	18,0	50		12,4	22	16,3	72	
B	53,1	60		54,5	4	53,2	64	
C	46,0	70		37,5	37	43,1	107	
D	42,6	47		55,3	2	43,1	49	
AGE < 65	44,6	155		37,4	36	43,3	191	
AGE > 65	33,2	72	0,002	22,1	29	30,1	101	0,00005
CA125 initial <750	36,5	82		31,0	22	35,3	104	
CA125 initial >750	42,5	135	0,146	29,4	33	39,9	168	0,197
OMS-	43,6	169		33,8	33	42,0	202	
OMS+	29,2	37	0,0016	18,8	2	28,6	39	
FIGO3c	42,66	175		32,89	37	40,95	212	
FIGO4	34,63	49	0,0840	27,24	27	32,00	76	
Grade 3	38,9	133		36,8	33	38,5	166	
Grade1-2	48,3	58	0,06491	21,4	15	42,8	73	0,328
CA125 PC>35	29,5	85		21,5	20	28,0	105	
CA125PC<35	51,4	113	2,60E-08	39,5	26	49,2	139	8,10E-10
Résidu 0	48,9	156		40,2	32	47,4	188	
Résidu < 1cm	37,4	11	0,950	66,5	5	46,5	16	
Résidu > 1cm	34,8	8	2,70E-05	16,3	5	27,7	13	
Atteinte pelvienne	43,70	83		28,52	7	42,52	90	
N0 pelvien	50,33	80	0,181	42,14	36	47,79	116	
N Pelvien NP	25,92	64	2,30E-07	12,35	22	22,45	86	
N+ aortique	40,2	84		35,8	4	40,0	88	
N0 aortique	59,1	66	0,0025	40,3	39	52,1	105	
N aortique NP	26,5	77	1,47E-06	12,4	22	23,3	99	
chip non	40,77	193		27,71	53	37,96	246	
CHIP				43,31	12	43,31	12	
CIPPI	42,44	34	0,7534			42,44	34	

Tableau 19 : Survie globale moyenne en fonction des différents paramètres

3.3 Comparaisons entre les séries des deux centres

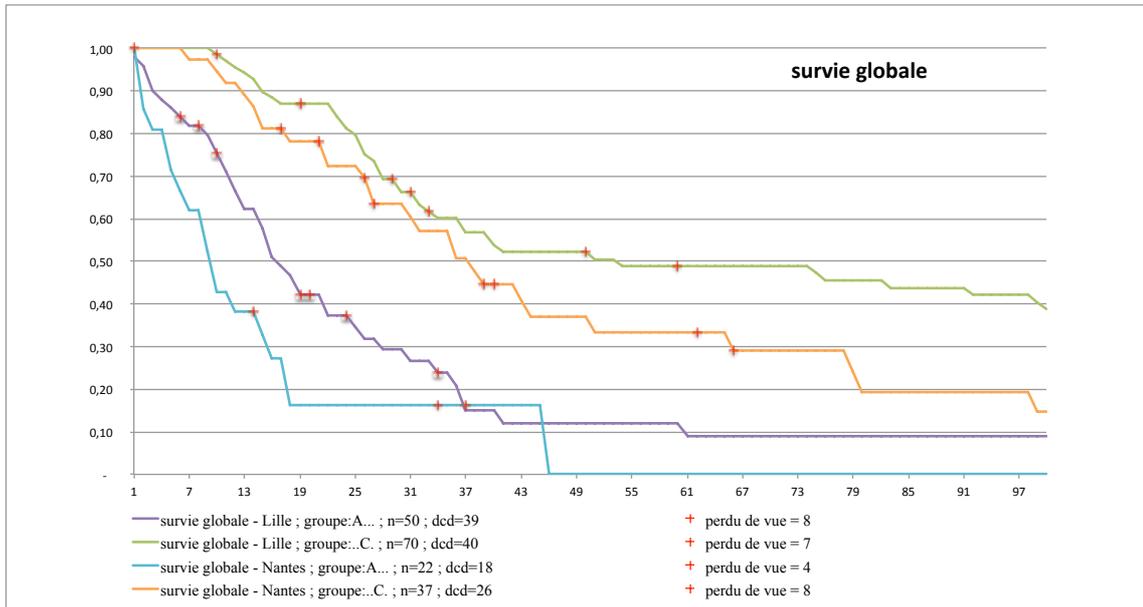


Figure 9 : Survie globale pour les groupes A et C de chaque centre

Les médianes de survie pour les groupes A sont respectivement de 16 et 9 mois au COL et au CRG, les médianes pour les groupes C sont respectivement de 53 et 37 mois. Les moyennes de survie pour les groupes A sont respectivement de 18 et 12,4 mois au COL et au CRG, les moyennes pour les groupes C sont respectivement de 46 et 37 mois.

La différence entre les groupes C du COL et du CRG était significative avec une valeur de p de 0,043.

3.4 Morbidité en fonction du nombre de cures

Groupe	B	C	D	Total	Khi2
Effectif COL	60	70	47	177	
complication modérée	47 (78,3%)	51 (72,9%)	33 (71,7%)	131 (74,4%)	0,770
complication sévère	13 (21,7%)	19 (27,1%)	11 (23,9%)	43 (24,4%)	
décès post op	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,3%)	2 (1,1%)	
NP	0	0	1	1	
Effectif CRG	4	37	2	43	
complication modérée	3 (100%)	18 (85,7%)	1 (100%)	22 (88%)	NA
complication sévère	0 (0%)	2 (9,5%)	0 (0%)	2 (8%)	
décès post op	0 (0%)	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (4%)	
NP	1	16	1	18	
Effectif total	64	107	49	220	
complication modérée	50 (79,4%)	69 (75,8%)	34 (72,3%)	153 (76,1%)	0,881
complication sévère	13 (20,6%)	21 (23,1%)	11 (23,4%)	45 (22,4%)	
décès post op	0 (0%)	1 (1,1%)	2 (4,3%)	3 (1,5%)	
NP	1	16	2	19	

Tableau 20 : Complications en fonction du nombre de cures

3.4.1 Morbidité de la chirurgie

Il n'existait pas de différence significative entre les différents groupes pour ce qui est des complications chirurgicales. Le taux de complication majeure était, pour l'ensemble des chirurgies radicales et ultra-radicales, de 31% pour le groupe B contre 33% pour les groupes C et D.

Si l'on compare les séries du COL et du CRG, on note plus de complications sévères pour les patientes du COL. De nombreuses données étaient manquantes pour les patientes du CRG.

72,73% des patientes ont nécessité une transfusion en per ou post opératoire.

Les complications digestives étaient principalement marquées par la survenue de fistules dans les suites d'un geste de résection. On observait la survenue de fistules dans 9,59% des cas de résection digestive : 14,3% pour le groupe B, 13,5% pour le groupe C, et 0% pour le groupe D. On notait également deux cas d'occlusions intestinales ayant nécessité une reprise chirurgicale et deux cas d'ischémie mésentérique.

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
Effectif COL-CRG	72	64	107	49
Détail des complications				
Complications digestives	2 (2,8%)	4 (6,3%)	7 (6,5%)	2 (4,2%)
péritonite	1	1	6	2
occlusion	0	1		
hémorragie		3	9	2
sepsis	0	1	3	2
Complications respiratoires	1 (1,4%)	0 (0%)	2 (1,9%)	0 (0%)
Complication thrombo-emboliques	2 (2,8%)	0 (0%)	5 (4,7%)	0 (0%)
Complications urinaires	0 (0%)	1 (1,6%)	2 (1,9%)	1 (2,1%)
Geste de résection digestive	NA	14	37	22
Fistule digestive	NA	2 (14,3%)	5 (13,5%)	0 (0%)
Curage pelvien et lombo-aortique	NA	57	76	38
Lymphocèle	NA	10 (17,5%)	16 (21,1%)	9 (23,7%)
Lymphocèle drainage chirurgical	NA	2 (3,5%)	2 (2,6%)	1 (2,6%)

Tableau 21 : Types de complications en fonction du nombre de cures

La survenue de lymphocèle était observée pour 30.1% des patientes ayant eu des curages pelviens et lombo-aortiques et 14% des lymphocèles ont donné lieu à un drainage chirurgical.

On relève 3 décès liés à la chirurgie :

- un cas d'ischémie mésentérique avec nécrose étendue de l'intestin grêle : une patiente du groupe D est décédée rapidement malgré une reprise pour résection étendue de l'intestin grêle.
- un cas de décès per-opératoire par choc hypovolémique sur un saignement qui n'a pu être contrôlé. La patiente faisait également partie du groupe D.
- une troisième patiente, opérée après 6 cures de chimiothérapie, est décédée à J3 de l'intervention et à J1 de la reprise. Elle avait été reprise en urgence devant un

état de choc, on avait retrouvé une nécrose massive étendue de la moitié distale du jéjunum jusqu'au côlon droit.

3.5 Caractéristiques du groupe A

Le groupe A est significativement différent des groupes de patientes opérées : il comporte des patientes plus âgées, un moins bon état général, une proportion plus grande de stade FIGO IV, une proportion plus grande de CA125 élevé à l'issue de la chimiothérapie.

Aucune des 37 patientes (soit 12,7% de l'effectif) chez qui était mise en évidence une progression (biologique et/ou radiologique) sous chimiothérapie n'a pu être opérée. Les 41 patientes qui n'ont pas pu être opérées, alors que la maladie avait répondu à la chimiothérapie ou était stable, présentaient les caractéristique suivantes : il s'agissait d'un stade IV de la classification FIGO dans 16 cas, dont 7 avaient une atteinte pleurale documentée, et le taux de CA 125 à l'issue de la chimiothérapie s'était normalisé pour seulement 4 des ces patientes.

3.6 Analyses complémentaires

3.6.1 Taux de résection complète en fonction du nombre de cures

Groupe	B	C	D
Pas de résidu	59 (92,2%)	91 (85%)	38 (77,6%)
résidu < 1 cm	3 (4,7%)	7 (6,5%)	6 (12,2%)
résidu > 1 cm	1 (1,6%)	7 (6,5%)	5 (10,2%)

Tableau 22 : Taux de résection complète en fonction du nombre de cures

On observe que le taux de chirurgie optimale diminue avec le nombre de cures de chimiothérapie nécessaires avant de pouvoir envisager la chirurgie de cytoréduction, on passe ainsi d'un taux de 92,2 % de chirurgie optimale dans le groupe B, à un taux de 77,6 % dans le groupe D. La différence entre les groupes B et D est significative

(p=0,02), les différences entre les groupes B et C d'une part, et C et D d'autre part, ne sont pas significatives, la probabilité critique étant respectivement de 0,127 et de 0,189.

3.6.2 Taux de complication en fonction du type de chirurgie

type chirurgie	standard	radicale	ultra-radical	Total
Total	154	41	25	220
complication modérée	114 (83,2%)	23 (63,9%)	16 (64%)	153 (77,3%)
complication sévère	23 (16,8%)	13 (36,1%)	9 (36%)	45 (22,7%)
NP	17	5	0	22

Tableau 23 : Taux de complication en fonction du type de chirurgie

p-value= 0,0114

Le taux de complication sévère était plus élevé en cas de chirurgie radicale ou ultra-radical, en particulier du fait de la survenue de fistule digestive dans 9,59% des cas de résection digestive.

Pour l'ensemble des patientes opérées, si l'on ne tient pas compte des décès liés à la chirurgie (3 cas pour 220 patientes), le taux de complication mineure était de 77,3% et le taux de complication sévère de 22,7%.

4 Discussion

Notre objectif était de comparer les différentes stratégies thérapeutiques pour les patientes ayant un cancer de l'ovaire non opérables d'emblée et à l'issue de 3 cures de chimiothérapie néo-adjuvante afin de tenter de répondre aux questions suivantes:

- Existe-t-il un nombre de cures de chimiothérapie qui permette d'optimiser les résultats en terme de survie et en terme de morbidité ?
- Peut-on déterminer les caractéristiques de patientes qu'il vaut mieux ne pas opérer ?

Notre étude nous a permis de montrer qu'il n'existe pas de différence significative, que ce soit en survie sans récurrence ou en survie globale, que les patientes soient opérées à 4 ou 5 cures, 6 cures ou plus de six cures de chimiothérapie. Elle permet également de montrer qu'il vaut toujours mieux opérer les patientes dès lors qu'une exérèse complète paraît envisageable, et ce quel que soit le nombre de cures de chimiothérapie néo-adjuvante.

Il ne semble pas exister de différence en terme de morbidité entre les différents groupes de patientes opérées.

4.1 Chirurgie différée et survie

Notre étude semble montrer que les patientes ayant eu une chimiothérapie néo-adjuvante prolongée survivent mieux, bien qu'il n'existe pas de différence significative entre les groupes B, C et D, et ce alors que le taux de chirurgie optimale semble diminuer avec le nombre de cures de chimiothérapie néo-adjuvante. Cette observation pourrait remettre en question le dogme de la chirurgie d'intervalle à 3 cures.

A notre connaissance, une seule étude dans la littérature compare la chirurgie d'intervalle précoce et tardive : Stoeckle et al. (40) ont comparé, de manière rétrospective, 4 groupes de patientes présentant des cancers de l'ovaire aux stades IIIC et IV entre 1980 et 2007 : un groupe ayant eu une chirurgie première, un groupe ayant eu une chirurgie d'intervalle « précoce », un groupe ayant eu une chirurgie d'intervalle

« tardive » et un dernier groupe n'ayant pas été opéré. Le timing de la chirurgie d'intervalle dépendait du protocole en cours dans leur service avec certaines périodes où la chirurgie avait lieu après 3 cures dans le cadre d'essais cliniques, et d'autres périodes avec une stratégie de chirurgie après 6 cures. Les patientes avaient reçu en moyenne 3,6 (3-4) cures de chimiothérapie néo-adjuvante dans le groupe chirurgie d'intervalle précoce, contre 6,3 (5-14) cures pour le groupe chirurgie d'intervalle tardive. Les médianes de survie dans ces deux groupes étaient respectivement de 22 et 37 mois, les survies à 5 ans de 17% et 29%. Cette différence n'était pas significative. Les auteurs avaient l'impression d'une meilleure efficacité de la chimiothérapie néo-adjuvante prolongée avec un taux de réponse complète macroscopique au moment de la chirurgie de 6% contre 26%, les taux de réponse complète histologique étaient de 36% et 58%.

Nous avons également consulté trois études sur la chirurgie d'intervalle après 6 cures de chimiothérapie :

Hou et al. ont comparé de manière rétrospective la chirurgie d'intervalle à la chirurgie première (29). Le taux de chirurgie optimale était significativement plus important dans le groupe chirurgie d'intervalle. Il existait une différence significative de survie sans récurrence et de survie globale en faveur de la chirurgie d'intervalle pour les patientes ayant une atteinte extra-péritonéale.

Miranda et al. ont réalisé une analyse rétrospective portant sur 82 cas de cancers de l'ovaire stade IIIc et IV, traités par six cures de chimiothérapie néo-adjuvante (48). 90% des patientes avaient reçu au moins cinq cures de chimiothérapie. Le taux de chirurgie complète était de 63,7%. La survie globale médiane était de 36,8 mois.

Stoeckle et al. ont réalisé une autre étude rétrospective portant sur les résultats de la chirurgie d'intervalle tardive (49). Ils ont étudié 118 patientes entre 1998 et 2010. Le nombre médian de cures de chimiothérapie néo-adjuvante était de 6 (5-13). Le taux de chirurgie optimale était de 94% (taux de R0 de 73%). La médiane de survie sans récurrence était de 17,2 mois et la médiane de survie globale de 42 mois, ce qui concorde avec les données de la littérature concernant la chirurgie première qui reste le traitement de référence. Cette stratégie de chirurgie d'intervalle tardive semblait être la plus profitable pour les patientes ayant un stade IV de la classification FIGO, pour lesquelles la médiane de survie était de 35 mois.

La comparaison des observations de l'étude Stoeckle et de celles de notre étude est donnée dans le tableau ci-après.

	Stoeckle et al.	Notre étude
Période d'étude	1998-2010	2000-2010
Nombre de chirurgies d'intervalle	118	219
Age médian	64 (37-88)	57 (28-97)
PS \geq 2	38 (32%)	19 (9%)
Stade IV	36 (31%)	49 (22,6%)
Carcinome séreux	94%	85%
Pas de résidu macro	68%	86,6%
Résidu $<$ 1cm	94%	94%
décès	2	3
Complication majeure	21 (18%)	45 (20,5%)
Médiane PFS	17	15,8
Médiane OS	42	38,6

Tableau 24 : Chirurgie d'intervalle – comparaison avec l'étude de Stoeckle et al. (49)

Si l'on compare aux autres données de la littérature :

Auteur	année	Stade FIGO	Nombre patientes	Chirurgie	Chir. complète	Chir. optimale	Médiane SSR	Médiane SG
Miranda (48)	2008-2012	IIIC, IV	82	IDS	64%	80%	16	37,5
Chi (17)	1996-2004	IIIC, IV	168	PDS $<$ 2000	35%		-	43
				PDS $>$ 2000	52%		-	54
Hou (29)	1998-2005	IIIc, IV	109	PDS	-	71%	14	47
			63	IDS	-	95%	16	46
Eisenkopp (14)	1990-2002	IIIC	408	PDS	98,9%			58,2
Chang (20)	2000-2011	IIIC	189	PDS			22	66
Peiretti(50)	2001-2008	IIIC, IV	259	PDS	44% R0	76%	19,9	57,6
Vergote (28)	1998-2006	IIIC, IV	336	PDS	46%		12	30
			334	IDS	82%		12	31
Bakrin (chip)(51)	1991-2010	IIIC, IV	12	PDS	74,9%		11,8	52,7
			24	IDS				36,5
Rauh-Hain (26)	1995-2007	IV	176	PDS	58%		11	29
			45	IDS	71%		14	33

On peut constater que notre série est globalement comparable avec les données de la littérature pour ce qui est du taux de résection optimale, et des survies sans récurrence et globale.

4.2 Chirurgie différée et morbidité

Dans notre série, le taux de complications post-opératoires ne semblait pas influencé par le nombre de cures de chimiothérapie, alors qu'on pouvait attendre un taux de complications moindre après chirurgie première différée (52). Cette absence de différence pourrait être liée au taux de chirurgie extensive (radicale et ultra-radical) qui semblait augmenter avec le nombre de cures de chimiothérapie néo-adjuvante, bien que cette différence ne soit pas significative.

Les taux de complications sont globalement concordants avec les données de la littérature. Chéreau et al. ont réalisé une revue de la littérature, ils retrouvaient un taux de mortalité post-opératoire compris entre 0,3% et 5,7%. La survenue de lymphocèle était observée pour 7,3% à 32% des patientes ayant eu un curage lombo-aortique.

Rafii et al. ont réalisé une étude prospective multicentrique portant sur 180 patientes (52). Le taux de complication était de 26% après une chirurgie standard et de 42% après une chirurgie radicale, les taux de complications majeures étaient respectivement de 6% et de 19%. Les procédures les plus pourvoyeuses de complications étaient les résections digestives qui étaient responsables de complications majeures dans 23% des cas. La chimiothérapie néo-adjuvante semblait réduire le risque de complications majeures après résection digestive avec un taux de 13% pour les patientes en ayant bénéficié contre 32% pour les autres.

La comparaison des complications observées dans l'étude Rafii et de celles observées dans notre étude est donnée dans le tableau ci-après.

On observe des différences dans les taux de complications. Dans notre étude nous avons évalué de manière systématique les suites opératoires selon la classification de Clavien, et en les subdivisant en complications majeures et mineures. Nous observons plus de complications digestives et de lymphocèles.

Les populations dans les deux études sont assez proches en dehors d'un taux de stade IV de la classification de FIGO de 33% dans notre étude, contre 13,8% dans celle de Rafii et al. Toutes les patientes de l'étude de Rafii avaient eu une chirurgie complète.

	Rafii et al.	Notre étude
Nombre de patientes	180	220
Complications	61 / 33%	-
Mineures	40 / 22%	153 / 77%
Majeures	21 / 11%	45 / 23%
Péritonite	5	10
Abcès de paroi	5	4
Sepsis	5	6
Fistule	4	7
Hémorragie	5	14
Lymphocèle	14	40
Occlusion	2	1
Complication respiratoire	6	3

Tableau 25 : Complications post-opératoires - comparaison avec l'étude de Rafii et al.

4.3 Quelles patientes vaut-il mieux ne pas opérer ?

Le groupe A est significativement différent des groupes de patientes opérées : il comporte des patientes plus âgées et en moins bon état général, une proportion plus grande de stade FIGO IV, une proportion plus grande de CA125 élevé à l'issue de la chimiothérapie. Aucune des patientes ayant progressé sous chimiothérapie n'a pu être opérée.

Ceci est en accord avec l'étude d'Aletti et al. (61) qui ont étudié les résultats de 576 patientes ayant un cancer de l'ovaire. Ils identifiaient un sous-groupe de patientes caractérisées par une extension importante de la maladie, un état général médiocre, un mauvais état nutritionnel et un âge de plus de 75 ans. Dans ce groupe, un effort chirurgical important se traduit par une morbidité de 63% pour un bénéfice en survie faible.

L'évaluation préopératoire et l'évaluation de la résécabilité sont déterminants pour le choix de la stratégie thérapeutique. La chimiothérapie néo-adjuvante permet de

sélectionner un groupe de patientes progressant sous chimiothérapie pour lesquelles la chirurgie ne semble pas être une bonne option. L'utilisation de scores évaluant l'importance de la carcinose péritonéale et la complexité chirurgicale comme proposé dans l'étude d'Aletti (61) semble être une aide à l'évaluation bénéfice/risque de la chirurgie.

4.4 Influence du curage ganglionnaire

On observe dans notre étude une différence significative en survie globale entre les patientes ayant eu une exérèse ganglionnaire considérée comme optimale et une exérèse modifiée.

L'atteinte ganglionnaire est un événement fréquent dans le cancer de l'ovaire, en particulier dans ses formes avancées. Jaffré et al. avaient réalisé une revue de la littérature en 2010 portant sur 8 séries (53), ils retrouvaient un taux d'atteinte ganglionnaire compris entre 31% et 73,7% des cas pour les stades III et entre 51,6% et 77% des cas pour les stades IV.

Les curages pelviens et lombo-aortiques sont recommandés de manière systématique par de nombreux auteurs, mais ceci demeure controversé. Deux études rétrospectives importantes ont été publiées : celle de Chan et al. en 2007 (54) portait sur 13 918 patientes, la réalisation des curages était liée à une amélioration de la survie, et il existait une corrélation entre le nombre de ganglions prélevés et la survie. Rouzier et al ont, quant à eux, publié une étude portant sur 49 783 patientes de la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results database)(55) ; leurs résultats suggéraient un effet bénéfique des curages quel que soit le stade et la chirurgie réalisée pour les cancers épithéliaux de l'ovaire. Ces deux études semblent suggérer que les curages ont un rôle thérapeutique en plus de leur intérêt pronostique ; ces données ont été confirmées par la méta-analyse de Kim (56).

Dubois et al. en 2010 (57), dans une large série comparant les données de trois essais prospectifs, trouvaient une différence significative parmi les patientes ayant eu une résection optimale entre celles qui avaient eu un curage lombo-aortique systématique pour lesquelles la survie médiane était de 103 mois avec une survie à 5 ans de 67,4%, et

les patientes n'ayant pas eu de curage lombo-aortique pour lesquelles la survie médiane était de 84 mois avec une survie à 5 ans de 59,2% (p 0,0166). Dans cette étude, la décision de réaliser un curage lombo-aortique n'était pas randomisée, mais à la discrétion du chirurgien. Les auteurs observaient que les chirurgiens les plus agressifs étaient les plus enclins à la réalisation d'un curage lombo-aortique systématique, et ils concluaient que cette différence de survie pouvait être liée à une différence de traitement chirurgical avec des interventions plus radicales.

La seule étude prospective étudiant l'intérêt des curages pour les cancers avancés de l'ovaire a été publiée par Panici et al. (58), elle portait sur 427 patientes randomisées en 2 bras : curage systématique et adénectomie sélective. L'objectif était de montrer une diminution de la mortalité de 30%. Cet essai a été négatif : aucune différence significative de survie globale n'a été observée. Il existait une différence significative en survie sans récurrence, et le nombre de ganglions métastatiques était un facteur pronostique péjoratif. Un essai randomisé multicentrique français est actuellement en cours, les inclusions sont ouvertes depuis 2009 : l'essai CARACO (59).

4.5 Limites de notre étude

Une des principales difficultés rencontrées au cours de cette étude est que les groupes ne sont pas strictement comparables entre eux. Ceci est lié au caractère rétrospectif de l'étude et au fait que l'on sélectionnait les patientes par l'évaluation biologique et radiologique de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante pour déterminer le moment de la chirurgie de stadification.

Ce biais est la conséquence du fait que cette étude reflète bien la « vie réelle » des services de chirurgie français : dans les cas de cancer avancé de l'ovaire, les équipes chirurgicales s'attachent à opérer une seule fois, et ceci dès qu'une résection complète semble possible, au mieux avant toute chimiothérapie, conformément aux recommandations actuelles. Une option est de faire la chirurgie de stadification après 3 cures de chimiothérapie lorsque la maladie est non résécable complètement d'emblée ou

que la patiente ne semble pas en état de supporter cette chirurgie majeure. Pour certaines patientes, la carcinose est trop étendue pour permettre un geste de résection optimale ou l'état de la patiente ne permet pas toujours d'opérer à l'issue de ces trois cures. Peu de données sont disponibles dans la littérature pour dire quel est le meilleur moment pour opérer et jusqu'à quand il est encore raisonnable d'opérer.

Les groupes ainsi étudiés sont donc différents avec un nombre de cures de chimiothérapie nécessaires avant de pouvoir envisager une chirurgie de stadification d'autant plus importante que l'étendue de la maladie est importante d'une part, d'autre part le nombre de cures nécessaire est liée à la réponse à la chimiothérapie et l'on a pu sélectionner de ce fait des patientes ayant des tumeurs aux caractéristiques biologiques plus péjoratives dans les groupes C et D.

Certains paramètres n'ont pas pu être étudiés :

Seules les patientes prises en charge à la fin de notre période d'étude avaient un Péritonéal Cancer Index de Sugarbaker précisé dans le dossier. Le nombre de données manquantes était ainsi trop important pour que l'on puisse travailler sur ce facteur.

Il aurait été intéressant d'évaluer l'impact de la chirurgie différée sur la qualité de vie, malheureusement le caractère rétrospectif ne le permet pas car l'évaluation de la qualité de vie repose sur des questionnaires spécifiques que l'on ne peut évaluer à posteriori.

On peut observer que la part des chirurgies radicales ou ultra-radicales semble plus importante dans les groupes C et D que dans le groupe B, bien qu'il n'existait pas de différence significative entre les groupes, alors que l'on aurait pu s'attendre à ce que la part de ces chirurgies diminue avec le nombre de cures de chimiothérapie. En effet Hou et al. ont montré que la chimiothérapie néo-adjuvante permettait de réduire la proportion des procédures radicales lors de la chirurgie de cytoréduction (29).

Lorsque l'on analyse les résidus opératoires dans chaque groupe, on observe que le taux de chirurgie optimale semble diminuer avec le nombre de cures de chimiothérapie, contrairement à ce que trouvaient Stoeckle et al. (40), toutefois, cette différence n'est pas significative. Cela ne semble pas lié au geste chirurgical car la proportion de chirurgie radicale semble elle-aussi augmenter avec le nombre de cures, bien que ce ne soit pas significatif. Cette observation pourrait être liée à un échappement à la

chimiothérapie par sélection de clones résistants. Cette hypothèse peut être confortée par l'histoire de plusieurs patientes ayant présenté une réponse partielle biologique et radiologique en début de chimiothérapie avant de progresser de nouveau sous chimiothérapie. Malheureusement cette constatation ne peut faire l'objet de données chiffrées car la réponse au traitement n'a pas été systématiquement relevée à différents temps de la chimiothérapie.

Cette observation nous fait penser qu'il existe un sous-groupe de patientes pour lesquelles l'augmentation du nombre de cures de chimiothérapie n'est pas bénéfique.

Notre population était constituée de cancers très avancés : toutes les patientes présentaient une carcinose péritonéale non résécable d'emblée ; seules 10 patientes, soit 4,6%, ont présenté une réponse complète histologique après chimiothérapie néo-adjuvante.

4.6 Perspectives

Notre étude semble remettre en question le dogme de la chirurgie d'intervalle après 3 cures de chimiothérapie. Afin de confirmer cette affirmation, ce qui pourrait changer nos pratiques, il serait intéressant d'étudier de manière prospective quelle population bénéficie le plus de cette stratégie de chirurgie différée afin d'offrir les meilleures chances de survie prolongée aux patientes par une sélection optimale de celles-ci. Cette étude devrait comparer les stratégies de chirurgie première, chirurgie d'intervalle précoce et différée. Elle devrait comparer les résultats en terme de survie, mais aussi de qualité de vie.

La réalisation des curages pelviens et lombo-aortique semble avoir un impact pronostic dans les cancers avancés de l'ovaire. Ceci pourrait confirmer le rôle thérapeutique des curages en plus de leur rôle pronostique. L'essai CARACO, actuellement en cours, devrait permettre d'y répondre (59).

5 Conclusion

Les données de la littérature concernant la chirurgie première différée sont limitées : seules quelques séries rétrospectives sont disponibles. Notre série semble confirmer que l'on peut différer la chirurgie de stadification au delà des 3 cures habituelles de chimiothérapie néo-adjuvante sans impact négatif en terme de survie, ce qui pourrait remettre en question le dogme de la chirurgie d'intervalle. L'augmentation du nombre de cures de chimiothérapie ne semble pas modifier la morbidité de la chirurgie de cytoréduction, mais dans notre étude le taux de chirurgie extensive semblait augmenter avec le nombre de cures, ce qui pourrait expliquer ce résultat.

Notre étude ne nous a pas permis de déterminer une limite au nombre de cures ou de lignes de chimiothérapie. Le taux d'exérèse optimal semble diminuer avec le nombre de cures, et ce malgré une chirurgie de cytoréduction plus extensive. Ce qui nous amène à penser qu'il existe un sous-groupe pour lequel l'augmentation du nombre de chimiothérapies n'est pas bénéfique.

Les patientes évoluant sous chimiothérapie néo-adjuvante ne doivent pas être opérées. Les patientes les plus âgées, celles ayant un état général altéré ou un mauvais état nutritionnel sont les moins bonnes candidates à une chirurgie d'intervalle. Pour ces patientes l'utilisation de scores évaluant la faisabilité de la chirurgie permet d'éviter une chirurgie très morbide avec des résultats médiocres en terme de survie.

La réalisation des curages pelviens et lombo-aortiques semble bénéfique sur la survie. Ceci pourrait confirmer le rôle thérapeutique des curages en plus de leur rôle pronostique. L'essai CARACO, actuellement en cours, devrait permettre de répondre à cette question.

Afin de confirmer nos résultats il serait intéressant de réaliser un essai randomisé comparant chirurgie première, chirurgie d'intervalle précoce et différée. Cet essai devrait évaluer la survie, la morbidité, mais aussi la qualité de vie.

Références bibliographiques

1. Lowe KA, Victoria M. Chia, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, et al. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol.* juill 2013;130(1):107114.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* avr 2011;61(2):6990.
3. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire. 2013;p.6668.
4. Ricciardelli C, Oehler MK. Diverse molecular pathways in ovarian cancer and their clinical significance. *Maturitas.* 20 mars 2009;62(3):270275.
5. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol.* 2000;19(1):310.
6. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* mars 2010;34(3):433443.
7. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 9 déc 2004;351(24):25192529.
8. Meyers MA. Distribution of intra-abdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* sept 1973;119(1):198206.
9. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 25 févr 1983;219(4587):983985.
10. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* janv 2014;124(1):15.
11. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 8 juin 2011;305(22):22952303.
12. Reade CJ, Riva JJ, Busse JW, Goldsmith CH, Elit L. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* sept 2013;130(3):674681.

13. Martinez A, Pomel C, Mery E, Querleu D, Gladieff L, Ferron G. Celiac lymph node resection and porta hepatis disease resection in advanced or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 1 mai 2011;121(2):258263.
14. Eisenkopp SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin W-CM, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2003;90(2):390396.
15. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2011;(8):CD007565.
16. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2002;20(5):12481259.
17. 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.* nov 2006;103(2):559564.
18. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mai 2011;21(4):750755.
19. Pomel C, Dauplat J. [Management of malignant epithelial tumors of the ovary]. *J Chir (Paris).* sept 2004;141(5):277284.
20. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* juill 2009;114(1):2631.
21. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2007;197(6):676.e17.
22. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poyner EA, Aghajanian C, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC–IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* déc 2006;103(3):10831090.

23. Hofstetter G, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Sehouli J, Cadron I, et al. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - Analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol.* 20 juill 2013;
24. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* févr 1983;61(2):189193.
25. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Carcinoma: A Retrospective Analysis of 285 Patients. *Gynecol Oncol.* déc 1998;71(3):431436.
26. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, Goodman AK, Boruta DM 2nd, Horowitz NS, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol.* mars 2012;19(3):959965.
27. Kang S, Nam B-H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol.* août 2009;16(8):23152320.
28. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2011;47 Suppl 3:S8892.
29. Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol.* avr 2007;105(1):211217.
30. Lhommé C, Planchamp F, Joly F, Leblanc E, Albin N, Alliot C, et al. [Surveillance Bulletin 2007. Guidelines for clinical practice: management of patients with malignant epithelial tumors of the ovary. First line medical treatment]. *Bull Cancer (Paris).* déc 2007;94(12):10931106.
31. 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;351(24):24892497.
32. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY. The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* janv 2004;92(1):211214.

33. Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, Goere D, Malka D, Lumbroso J, et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging*. févr 2008;33(1):8793.
34. Gemer O, Gdalevich M, Ravid M, Piura B, Rabinovich A, Gasper T, et al. A multicenter validation of computerized tomography models as predictors of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. oct 2009;35(10):11091112.
35. 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*. août 2006;13(8):11561161.
36. 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*. sept 2008;110(3):354359.
37. Sugarbaker PH. Patient selection and treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal and appendiceal cancer. *World J Surg*. avr 1995;19(2):235240.
38. Tentes A-AK, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. févr 2003;29(1):6973.
39. Pomel C, Lecuru F, Rouzier R, Dauplat J, Ferron G. Contrôle qualité de la prise en charge chirurgicale des cancers de l'ovaire de stades avancés. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. févr 2012;41(1):35.
40. Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. déc 2011;159(2):407412.
41. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. déc 2006;103(3):10701076.
42. Oken MMD, Creech RHMD, Tormey DCMD, Horton JMD, Davis TEMD, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* Dec 1982. 1982;5(6):649656.
43. 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):123444.

44. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst.* 15 janv 2003;95(2):113125.
45. Dauplat J, Bouedec GL, Gimbergues P, Michy T. La chirurgie des cancers de l’ovaire aux stades avancés: techniques et stratégies. *Oncologie.* 1 févr 2006;8(2):128131.
46. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205213.
47. Hill C, Com-Nougué C, Kramar A. *Analyse statistique des données de survie.* Paris: INSERM: Flammarion Médecine-Sciences; 1996.
48. Da Costa Miranda V, de Souza Fêde AB, Dos Anjos CH, da Silva JR, Sanchez FB, da Silva Bessa LR, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol.* févr 2014;132(2):287291.
49. Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in Survival Outcomes in Patients with Advanced Ovarian Cancer Treated by Neo-Adjuvant Platinum/Taxane-Based Chemotherapy and Late Interval Debulking Surgery. *Ann Surg Oncol.* 20 sept 2013;
50. Peiretti M, Zanagnolo V, Aletti GD, Bocciolone L, Colombo N, Landoni F, et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. *Gynecol Oncol.* nov 2010;119(2):259264.
51. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: A French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol EJSO.* déc 2013;39(12):14351443.
52. Rafii A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeghel G, et al. Multi-Center Evaluation of Post-Operative Morbidity and Mortality after Optimal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *PLoS ONE [Internet].* 23 juill 2012
53. Jaffré I, Bordes V, Dejode M, Dravet F, Classe J-M. [Management of retroperitoneal lymphadenectomy in advanced epithelial ovarian cancer]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2010;97(1):6571.

54. 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*. 22 mai 2007;96(12):1817-1822.
55. Rouzier R, Bergzoll C, Brun J-L, Dubernard G, Selle F, Uzan S, et al. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1 nov 2010;117(12):1451-1458.
56. Kim HS, Ju W, Jee BC, Kim YB, Park NH, Song YS, et al. Systematic Lymphadenectomy for Survival in Epithelial Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. mai 2010;20(4):520-528.
57. Du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential Role of Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of Three Prospectively Randomized Phase III Multicenter Trials. *J Clin Oncol*. 4 janv 2010;28(10):1733-1739.
58. 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*. 20 avr 2005;97(8):560-566.
59. 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 Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. mai 2011;40(3):201-204.
60. Yildirim Y, Ertas IE, Dogan A, Gultekin OE, Gultekin E. The predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*. févr 2012;105(2):200-205.
61. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol*. janv 2011;120(1):23-28.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition dans les différents groupes de patientes

Tableau 2 : Caractéristiques des populations du COL et du CRG

Tableau 3 : Age des patientes au diagnostic

Tableau 4 : Indice de masse corporelle (IMC)

Tableau 5 : Performance Status

Tableau 6 : Caractéristiques histologiques

Tableau 7 : Comparaison du taux de CA 125 initial

Tableau 8 : Stade FIGO

Tableau 9 : Caractéristiques de la chimiothérapie pour l'effectif total

Tableau 10 : Comparaison du taux de CA 125 à l'issue de la chimiothérapie

Tableau 11 : Types de chirurgie

Tableau 12 : Caractéristiques liées au traitement chirurgical au centre Oscar Lambret

Tableau 13 : Caractéristiques liées au traitement chirurgical au centre René Gauducheau

Tableau 14 : Caractéristiques liées au traitement chirurgical sur l'effectif total

Tableau 15 : Détails des procédures chirurgicales pour les deux centres

Tableau 16 : Survie à 3 et 5 ans en fonction du groupe

Tableau 17 : Survie à 3 et 5 ans pour les patientes ayant eu une résection complète

Tableau 18 : Survie à 3 et 5 ans en fonction de la qualité des curages parmi les patientes ayant eu une résection complète

Tableau 19 : Survie globale moyenne en fonction des différents paramètres

Tableau 20 : Complications en fonction du nombre de cures

Tableau 21 : Types de complications en fonction du nombre de cures

Tableau 22 : Taux de résection complète en fonction du nombre de cures

Tableau 23 : Taux de complication en fonction du type de chirurgie

Tableau 24 : Chirurgie d'intervalles – comparaison avec l'étude de Stoeckle et al.

Tableau 25 : Complications post-opératoires - comparaison avec l'étude de Rafii et al.

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de l'étude

Figure 2 : Survie globale pour l'ensemble de l'effectif

Figure 3 : Survie sans récurrence en fonction du groupe

Figure 4 : Survie globale en fonction du groupe

Figure 5 : Survie sans récurrence pour les patientes ayant eu une résection complète en fonction du groupe

Figure 6 : Survie globale pour les patientes ayant eu une résection complète en fonction du groupe

Figure 7 : Survie sans récurrence en fonction de la qualité des curages parmi les patientes ayant eu une résection complète

Figure 8 : Survie globale en fonction de la qualité des curages parmi les patientes ayant eu une résection complète

Figure 9 : Survie globale pour les groupes A et C de chaque centre

ANNEXES

Annexe 1 : Classification FIGO pour les cancers de l'ovaire, mise à jour en 2009

Classification FIGO 2009 ovaire

- **Stade I : limité aux ovaires**
 - IA : un ovaire sans ascite +, sans végétation exokystique, capsule intacte
 - IB : deux ovaires sans ascite +, sans végétation exokystique, capsule intacte
 - IC : IA ou IB avec ascite + ou cytologie + végétation ou capsule rompue
- **Stade II : limité au pelvis**
 - IIA : atteinte de l'utérus ou des trompes, sans ascite +
 - IIB : atteinte d'autres tissus pelviens, sans ascite +
 - IIC : IIA ou IIB avec ascite + ou cytologie + végétations ou capsule rompue
- **Stade III : atteinte péritonéale abdomino-pelvienne ou ganglionnaire**
 - IIIA : Extension microscopique du péritoine ou épiploon, N-
 - IIIB : Implants péritonéaux ≤ 2 cm, N-
 - IIIC : Implants péritonéaux > 2 cm et/ou N+ pelviens, paraaortiques ou inguinaux
- **Stade IV : métastase parenchymateuse, épanchement pleural +**

Annexe 2 :

Critère de stadification de l'EORTC, tableau tiré de la publication de Trimbos et al. (44)

Table 1. Requirements for surgical staging following bilateral salpingo-oophorectomy and total abdominal hysterectomy*

Surgical staging category	Staging guidelines
Optimal	Inspection and palpation of all peritoneal surfaces; biopsies of any suspect lesions for metastases; peritoneal washing; infracolic omentectomy; (blind) biopsies of right hemidiaphragm, of right and left paracolic gutter, of pelvic sidewalls, of ovarian fossa, of bladder peritoneum, and of cul-de-sac; sampling of iliac and periaortic lymph nodes.
Modified	Everything between optimal and minimal staging.
Minimal	Inspection and palpation of all peritoneal surfaces and the retroperitoneal area; biopsies of any suspect lesions for metastases; peritoneal washing; infracolic omentectomy.
Inadequate	Less than minimal staging but at least careful inspection and palpation of all peritoneal surfaces and the retroperitoneal area; biopsies of any suspect lesions for metastases.

*Patients with stage Ia disease who wished to preserve fertility were permitted to have only a unilateral salpingo-oophorectomy.

Annexe 3 : classification Clavien

La classification des complications chirurgicales selon Clavien

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

Annexe 4 : Performance Status

Performance Status

- 0 Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
- 1 Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
- 2 Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
- 3 Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
- 4 Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.