

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2016      N° 138

**THESE**

pour le

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

Par

*Bérénice DELGA*

Née le 18 juin 1987 à Nantes

---

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2016

---

TUMEURS EPITHELIALES DE L'OVAIRE AUX STADES III ET IV : ANALYSE  
OBSERVATIONNELLE DES PRATIQUES ET IMPACT DES STRATEGIES  
THERAPEUTIQUES SUR LA SURVIE A PARTIR D'UNE SERIE BICENTRIQUE DE  
1473 PATIENTES

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE  
Directeur de thèse : Monsieur de Docteur Éric LAMBAUDIE

## Table des matières

INTRODUCTION.....	6
METHODES.....	8
1. Patientes et prises en charge.....	8
2. Paramètres étudiés.....	9
3. Analyses statistiques .....	10
RESULTATS .....	11
Description de la population :.....	11
Analyses de survies.....	15
1. Analyses de survie parmi l'ensemble de la population.....	15
2. Analyses univariées de survie globale parmi les patientes opérées :.....	16
3. Analyses univariées de survie en fonction de la résection tumorale : .....	16
Analyses multivariées .....	19
Analyses multivariées de la survie en fonction de la résection tumorale.....	19
Analyses multivariées de la survie en fonction du temps de la chirurgie.....	19
Analyse multivariée des facteurs de risque de ne pas être opérée .....	21
Analyse multivariée des facteurs de risque de chirurgie incomplète .....	21
Facteurs influençant le temps de la chirurgie.....	22
Evolution des pratiques.....	23
DISCUSSION.....	25
Synthèse des résultats.....	25
Résidu tumoral en fin de chirurgie.....	25
Temps de la chirurgie .....	30
Morbi-mortalité de la chirurgie.....	37
Limites de nos résultats .....	39
Perspectives et essais en cours.....	40
CONCLUSION .....	42
ANNEXES .....	44
Classification FIGO des cancers de l'ovaire .....	44
Classification OMS des tumeurs de l'ovaire .....	46
Classification de Sugarbaker : .....	49
Score de Fagotti et score de Fagotti modifié .....	50
BIBLIOGRAPHIE.....	51

## Tables des tableaux et figures

Figure I Répartition des patientes en fonction des centres et des périodes.....	11
Figure II Flow Chart .....	12
Figure IIIa Courbe Kaplan Meyer de survie globale,.....	15
Figure IV Courbe de Kaplan -Meyer comparant la survie patientes opérées en fonction du temps de la chirurgie et du CCS.....	16
Figure V Courbe de Kaplan-Meyer comparant la survie en fonction du temps de la chirurgie et du CCS .....	18
Figure VI Courbe de Kaplan-Meyer comparant la survie sans récurrence en fonction du temps de la chirurgie parmi les patientes R0.....	19
Figure VII Courbe de Kaplan-Meyer comparant la survie des patientes opérées R0 en fonction des périodes .....	24
Tableau 1 Caractéristiques de la population générale et de la population des patientes opérées.....	13
Tableau 2 Caractéristique de la population en fonction du résidu tumoral, pourcentages calculés parmi les patientes opérées.....	14
Tableau 3 Survies globales et sans récurrences des patientes opérées RO .....	17
Tableau 4 Analyses multivariées de la survie globale des patientes opérées R0, calculs de hazard ratio.....	20
Tableau 5 Analyse multivariée de survie sans récurrence parmi les patientes R0.....	20
Tableau 6 Analyses multivariées des facteurs influençant la réalisation d'une chirurgie de résection tumorale .....	21
Tableau 7 Analyse multivariée des facteurs de chirurgie R1 parmi les patientes opérées .....	22
Tableau 8 Analyse multivariée et facteurs influençant le temps de la chirurgie : initiale ou d'intervalle versus chirurgie de clôture.....	22
Tableau 9 Evolution des caractéristiques de la population en fonction du temps, analyses en pourcentage comprenant l'ensemble des patientes .....	23

## Liste des abréviations

ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest

IPC : Institut Paoli Calmettes

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

BERENIS : Base d'Evaluation et de REcherche des Neoplasmes Infiltrants et in Situ

CARACO : retroperitoneal lymphadenectomy and survival of patients treated for advanced ovarian cancer

PDS : Primary Debulking Surgery

IDS : Interval Debulking Surgery

FDS : Final Debulking Surgery

CCS : Completeness of Cytoreduction Score : échelle de description du résidu tumoral en fin de chirurgie

RO : Résidu tumoral nul en fin de chirurgie

R1 : Presence d'un résidu tumoral en fin de chirurgie

HR : Hazard Ratio

OR : Odd Ratio

SAI : Sans Autre Indication

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

CHORUS : primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer

USA : United State of America

TRUST : Trial on Radical Upfront Surgery in advanced ovarian cancer

CHRONO : CHirurgie Retardée pour Cancer de l'Ovaire après chimiothérapie NéOadjuvante

DM : donnée manquante

## INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire est la première cause de décès par cancer gynécologique. C'est la cinquième cause de décès par cancer chez la femme dans les pays développés et la septième dans le monde. Ceci s'explique par le caractère longtemps asymptomatique de la pathologie et le fait que le diagnostic soit pour plus de 60% des patientes effectué à un stade III (tumeur étendue au péritoine extra pelvien et/ou ganglions retro-péritonéaux métastatiques) ou au stade IV (métastases extra péritonéales : atteinte pleurale avec cytologie positive, atteinte parenchymateuse abdominales hépatique ou splénique, atteintes extra abdominales dont adénopathies inguinales) de la classification de FIGO. [1,2]

Aux USA en 2012, le taux de survie à 5 ans tous stades de cancer épithélial de l'ovaire confondus était estimé à 46,2%, à 28,3% pour les cancers de l'ovaire aux stades III et IV et inférieur à 20% pour les cancers de stade IV seuls. [2-5]

Il est actuellement bien établi que la prise en charge du cancer de l'ovaire au stade III C ou IV comprend une chirurgie de réduction tumorale maximale [6-8] associée à une chimiothérapie basée sur un sel de platine et du paclitaxel en association [9-11]. L'absence de résidu tumoral en fin de chirurgie est un facteur pronostic essentiel. Cette chirurgie peut se faire en première étape thérapeutique, avant chimiothérapie adjuvante ou en intervalle à mi- chimiothérapie sans différence de survie, comme l'ont montré les travaux de Vergote et al [12,13].

Cependant, devant une tumeur initialement non résécable de manière macroscopiquement complète, elle est fréquemment effectuée en intervalle, ou en clôture, après les six cycles de chimiothérapie, bien que cette stratégie ne soit presque pas étudié dans la littérature (uniquement 2 articles uni centriques et rétrospectifs retrouvés [14,15]).

Malgré une amélioration des techniques et pratiques chirurgicales ainsi que des protocoles de chimiothérapie, l'amélioration de la survie a été modérée au cours des dernières décennies [3,16].

Partant du constat d'une faible survie de ces cancers lorsqu'ils sont découverts à un stade avancé, de l'incertitude concernant le meilleur moment pour la chirurgie, de l'absence de

recommandations concernant la chirurgie de clôture, nous avons réalisé une étude rétrospective bi centrique épidémiologique et observationnelle dans les centres régionaux de lutte contre le cancer de Nantes et Marseille reprenant tous les dossiers répertoriés de patientes prises en charge et opérées pour un cancer de l'ovaire, à un stade III ou IV entre 1985 et 2015.

L'objectif principal de notre étude était l'analyse de nos pratiques et de l'impact des stratégies thérapeutiques sur la survie dans la prise en charge de patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire de stade III et IV.

# METHODES

## 1. Patientes et prises en charge

Les patientes prises en charge dans les services de chirurgie des centres régionaux de lutte contre le cancer de Nantes et Marseille pour un cancer de l'ovaire ont été répertoriées de façon prospective dans des bases de données clinique. (ICO Institut de Cancérologie de l'Ouest – Centre René Gauducheau à Nantes : base de données BERENIS et IPC Institut Paoli Calmettes à Marseille : BASE OVAIRE).

Toutes les patientes prises en charge chirurgicalement et/ou pour une chimiothérapie et suivies dans l'un ou l'autre des centres pour une tumeur épithéliale de l'ovaire, de stade III ou IV de la FIGO ont été incluses. Les tumeurs bénignes, germinales, borderline ou autres ont été exclues.

Les patientes opérées en dehors des centres mais suivies dans le cadre du traitement systémique ont été également analysées.

Le recueil réalisé a débuté en 1985 pour l'ICO et en 1993 pour l'IPC et s'est terminé en 2015 dans les deux centres.

La chirurgie de l'ovaire était dans tous les cas réalisée avec un objectif de résection complète. L'étape chirurgicale comprenait la réalisation d'une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, omentectomie, curages pelvien et lombo aortique excepté pour les patientes opérées dans le cadre de l'étude CARACO [17], appendicectomie pour les tumeurs mucineuses, ainsi que l'exérèse de toutes les lésions de carcinose associées, pouvant impliquer la réalisation d'un geste digestif.

Les interventions réalisées dans un but uniquement diagnostique étaient considérées uniquement comme telles et n'entraient pas dans la stratégie de traitement. Seules les interventions chirurgicales réalisées dans l'objectif d'une chirurgie de cytoréduction ont été prises en compte.

Les stratégies de prise en charge ont été divisés en 4 catégories :

- Chirurgie de cyto-réduction première complète et chimiothérapie adjuvante basée sur un sel de platine, comprenant au moins 6 cures (PDS),

- Chirurgie d'intervalle : intervention réalisée après 3 à 4 cures de chimiothérapie néo-adjuvante et suivie d'au moins 2 cures de chimiothérapie adjuvante basée sur un sel de platine (IDS),
- Chirurgie de clôture : réalisée après au moins 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante, suivie ou non de chimiothérapie adjuvante (FDS),
- Chimiothérapie néo-adjuvante non suivie d'une chirurgie de cyto-réduction (patientes considérées non opérables).

Conformément aux recommandations, les patientes étaient suivies tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuellement.

## 2. Paramètres étudiés

Le recueil de données a été réalisé dans chacune des bases de façon prospective, avec un complément de mise à jour pour la réalisation de cette étude lorsque certaines données étaient manquantes ou pour les patientes perdues de vues.

Les informations suivantes ont été recueillies et analysées lorsqu'elles étaient disponibles :

- . Données épidémiologiques : date de naissance, âge au diagnostic, date de première consultation,
- . Données au diagnostic : CA 125 initial, type histologique de la tumeur, cytologie initiale, grade de Silverberg ou grade histologique, stade FIGO,
- . Données concernant la prise en charge chirurgicale : date de la ou des chirurgies, voie d'abord, type de chirurgie (diagnostic, initiale, d'intervalle ou de clôture) type d'exérèse, présence d'un résidu tumoral ou autres interventions le cas échéant,
- . Données concernant la chimiothérapie initiale : positionnement néo-adjuvant ou adjuvant, nombre de cures, type de protocole, inclusion dans un essai clinique,
- . Données concernant la survie sans progression : date de fin de traitement, statut aux dernières nouvelles (rémission complète, pathologie stable, en progression), localisation de la récurrence le cas échéant, délai de survie sans progression,
- . Données concernant la survie globale : date des dernières nouvelles, statut aux dernières nouvelles, durée de survie globale, cause de décès.

Les délais de survies ont été calculés de la façon suivante :

- concernant la survie globale : à partir de la date du diagnostic initial du cancer de l'ovaire jusqu'à la date des dernières nouvelles, en prenant en compte le statut vivant ou décédé aux dernières nouvelles.

- concernant la survie sans progression : à partir de la date de fin de traitement ( date de la fin de la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie en cas de chirurgie initiale ou d'intervalle ou date de la chirurgie en cas de chirurgie de clôture) jusqu'à la date du diagnostic de récurrence le cas échéant ou la date des dernières nouvelles en cas de rémission complète ou de décès.

### 3. Analyses statistiques

Les bases de données ont été analysées et modifiées à l'aide du logiciel MICROSOFT EXCEL V2016

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS statistique version 24. L'impact du scénario thérapeutique sur la survie a été étudié par la construction de courbes de survie de Kaplan-Meier. La durée de survie globale a été calculée de la date de prise en charge initiale à la date des dernières nouvelles. La durée de survie sans récurrence a été calculée de la date de fin de traitement initial à la date du diagnostic de la récurrence le cas échéant, ou à la date des dernières nouvelles pour les cas de rémission complète. Les différences de survies ont été comparées, par le test du log-rank. Les calculs de Hazard ratio ont été faits par régression logistique selon le modèle de COX et en analyse uni variée selon le test de Wald.

# RESULTATS

## Description de la population :

Sur les deux centres la période d'inclusion s'est étendue de 1985 à 2015. Au total 1474 patientes ont été incluses dans l'analyse. La répartition du nombre de patientes par centre et par période est représentée dans le diagramme n°1.

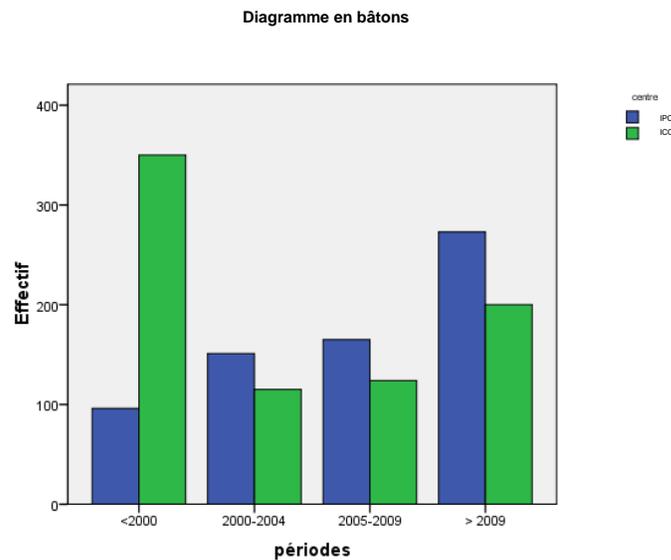


Figure 1 Répartition des patientes en fonction des centres et des périodes

1260 patientes (85.5%) ont eu une prise en charge chirurgicale de leur pathologie, soit en chirurgie initiale (52.3%), soit en intervalle (14.5%), soit en chirurgie de clôture (33.6%). La figure 2 résume la répartition des groupes d'analyse. Les patientes ayant des données manquantes ont été exclues.

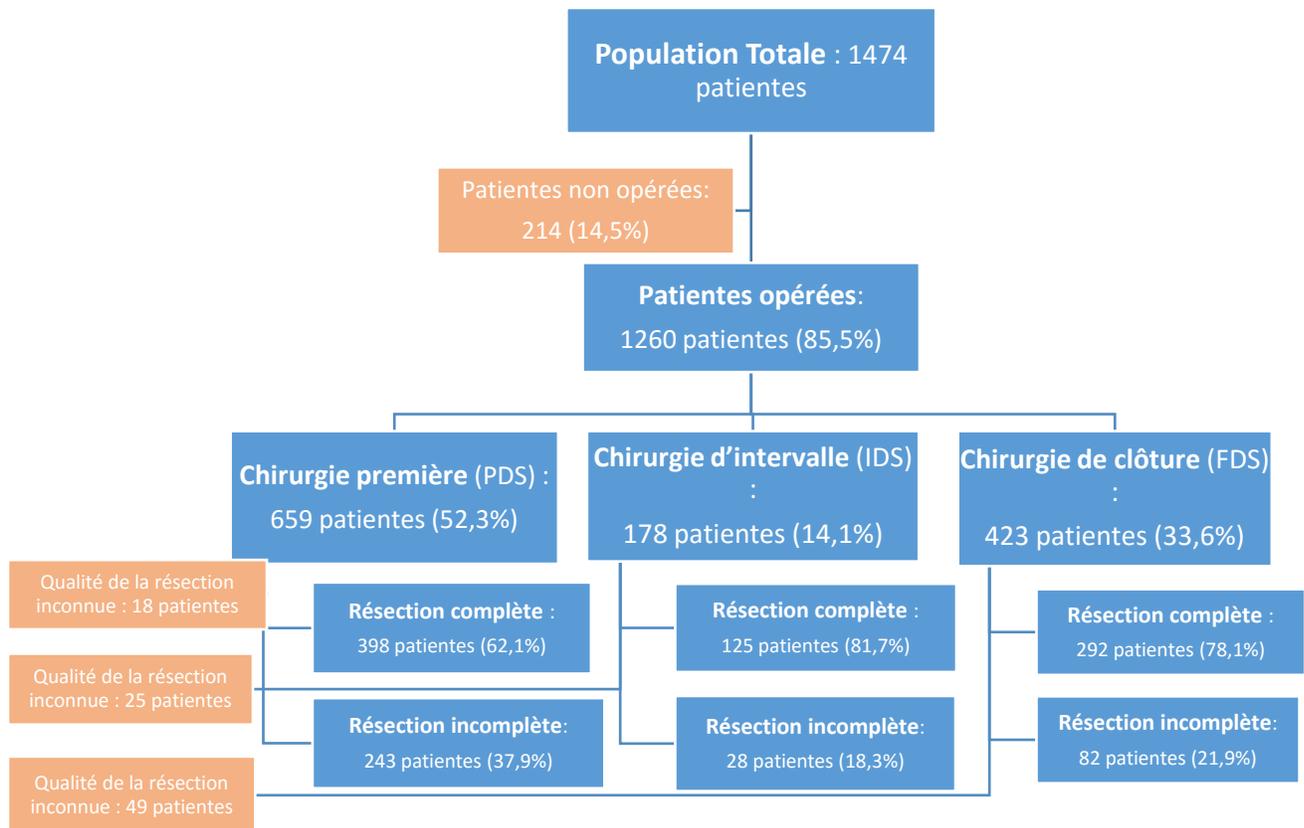


Figure II Flow Chart

1170 (79.4%) patientes présentaient une tumeur épithéliale de l'ovaire de stade III au moment du diagnostic et 304 (20.6%) une tumeur de stade IV. Leur âge médian au moment de la prise en charge était de 61 ans (17-94 ans). Le CA-125 médian au diagnostic était de 817 UI/mL (7-34701).

Les caractéristiques de la population générale et de la population opérée ainsi que le moment de la réalisation de la chirurgie sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Caractéristiques de la population générale et de la population des patientes opérées.

		Population totale	Patientes opérées			Patientes non opérées	Chi 2
			Initiale	Intervalle	Clôture		p
		Nb (%)	Nb (%*)	Nb (%*)	Nb (%*)		
		1474	659 (44,7)	178 (12,1)	423(28,7)	214 (14,5)	
Âge	<50	271 (18,4)	153 (56.6)	25 (9.2)	72 (26.6)	21 (7,7)	<0.0001
	50-74	1028 (69,7)	438 (42.6)	144 (14)	314 (30.5)	132 (12,8)	
	>=75	175 (11,9)	68 (38.9)	9 (5.1)	37 (21.1)	61 (34,9)	
Stade FIGO	Stade III	1170 <b>(79,4)</b>	562 (48)	149 (12.7)	317 (27.1)	142(12,1)	<0.0001
	Stade IV	304 <b>(20,6)</b>	97 (31.9)	29 (9.5)	106 (34.9)	72(23,7)	
Type histologique	Séreux	958 <b>(65,2)</b>	405 (42.3)	138 (14.4)	286 (29.9)	129(13,5)	<0.0001
	Mucineux	90 (6,1)	59 (65.6)	3 (3.3)	12 (13.3)	16 (17,8)	
	Endometrioïde	105 (7,1)	68 (64.8)	7 (6.7)	24 (22.9)	6 (5,7)	
	Cellules claires	49 (3,3)	28 (57.1)	2 (4.1)	15 (30.6)	4 (8,2)	
	Autre	124 (8,4)	32 (25.8)	20 (16.1)	44 (35.5)	28 (22,6)	
	Indifférencié	113 (7,7)	47 (41.6)	7 (6.2)	30 (26.5)	29 (25,7)	
	carcinosarcome	20 (1,4)	12 (60)	1 (5)	5 (25)	2 (10)	
	Mixte épithélial	11 (0,7)	6 (54.5)	0 (0)	5 (45.5)	0 (0)	
CA 125**	< 500	125 (40,5)	85 (48.3)	12 (28.6)	28 (30.8)	DM	0.004
	500-1000	64 (20,7)	32 (18.2)	10 (23.8)	22 (24.2)	DM	
	> 1000	120 (38,8)	59 (33.5)	20 (47.6)	41 (45.1)	DM	
	DM	1165					
Centre	1	685 (46,5)	189 (27.6)	128 (18.7)	271 (39.6)	97(14,2)	<0.0001
	2	789 (53,5)	470 (59.6)	50 (6.3)	152 (19.3)	117(14,8)	

\* : pourcentages parmi l'ensemble des patientes (y compris les non opérées)

CA125\*\* : pourcentage calculant la répartition des taux de CA125 par temps de chirurgie

DM : données manquantes

Parmi les 1260 patientes opérées, 815 (64.7%) ont eu une chirurgie permettant une résection complète, 353 (28%) présentaient un résidu tumoral et le statut n'était pas précisé pour 7,3% des cas, qui ont été exclus des analyses concernant le résidu tumoral.

Le taux de chirurgie complète était significativement différent en fonction du moment où la chirurgie était réalisée ( $p < 0,0001$ ) : 62.1% de chirurgie complète pour les patientes opérées en initial, 81.7% de chirurgie complète pour les patientes opérées en intervalle et 78.1% pour les patientes opérées en clôture, ce qui était statistiquement différent ( $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de différence d'âge ni de taux de CA 125 entre les groupes ayant une chirurgie complète et incomplète (tableau 2)

Tableau 2 Caractéristiques de la population en fonction du résidu tumoral, pourcentages calculés parmi les patientes opérées

		Résidu tumoral		
		Non Nb (%)	Oui Nb (%)	Chi 2 p
Chirurgie	Initial	<b>398 (62.1)</b>	243 (37.9)	<0.0001
	Intervalle	<b>125 (81.7)</b>	28 (18.3)	
	Clôture	<b>292 (78.1)</b>	82 (21.9)	
Stade FIGO	stade III	<b>684 (71.2)</b>	277 (28.8)	0.016
	stade IV	<b>131 (63.3)</b>	76 (36.7)	
Type histologique	Séreux	566 (74.2)	197 (25.8)	<0.0001
	Mucineux	30 (42.9)	<b>40 (57.1)</b>	
	Endometrioïde	61 (62.2)	37 (37.8)	
	Cellules claires	29 (72.5)	11 (27.5)	
	Autres	63 (73.3)	23 (27.5)	
	Indifférencié	47 (59.5)	32 (26.7)	
	Carcinosarcome	10 (55.6)	<b>8 (44.4)</b>	
Mixte	6 (60)	4 (40)	<0.0001	
Période	<2000	<b>165 (49.7)</b>	167 (50.3)	<0.0001
	2000-2004	144 (64.6)	79 (35.4)	
	2005-2009	193 (77.5)	56 (22.5)	
	>2009	<b>313 (86)</b>	51 (14)	
Age	<50	<b>166 (73.1)</b>	61 (26.9)	0.167
	50-74	<b>579 (69.8)</b>	251 (30,2)	
	>=75	<b>70 (63.1)</b>	41 (36.9)	
CA 125	< 500	83 (67.5)	40 (32.5)	0.368
	500-1000	44 (69.8)	19 (30.2)	
	> 1000	87 (75.7)	28 (24.3)	

## Analyses de survies

### 1. Analyses de survie parmi l'ensemble de la population

La médiane de survie globale au sein de l'ensemble la population était de 39 mois IC 95% [36-42] et le taux de survie globale à 5 ans était de 34,3% (65,6% à 2 ans).

La médiane de survie sans récurrence était de 10,5 mois dans l'ensemble de la population de l'étude.

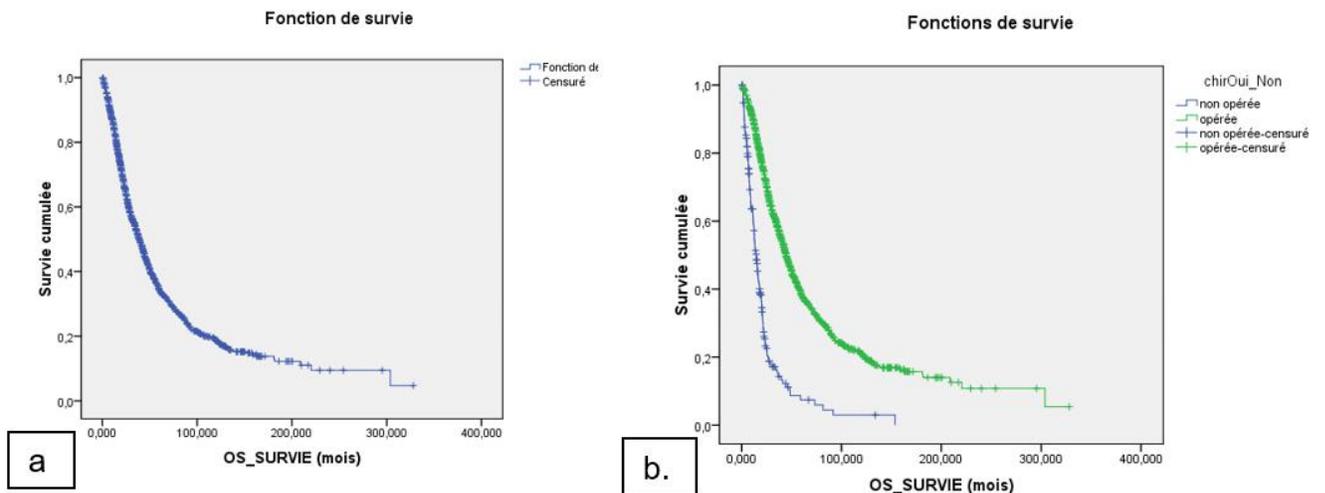


Figure IIIa Courbe Kaplan Meyer de survie globale,  
IIIb Courbe de Kaplan Meyer comparant la survie des patientes opérées vs non opérées

Parmi les éléments significatifs (en univariée) en termes de différence de survie globale, parmi l'ensemble de la population, figuraient :

- Le statut chirurgical avec une médiane de survie de 44,4 mois parmi les patientes opérées et de 14,7 mois parmi la population de patientes non opérées ( $p < 0,001$ ),
- Le stade FIGO avec une médiane de survie de 42,7 mois pour les patientes diagnostiquées en stade III et une médiane de survie de 24,5 mois pour les patientes prises en charge au stade IV ( $p < 0,001$ ).

Concernant le taux de survie à 5 ans il était de 40% pour les patientes en stade III FIGO et 29% pour les stades IV. L'âge élevé diminuait également le taux de survie à 5 ans avec 46% des patientes de moins de 50 ans, 37% des 50-74 ans et 26% des plus de 75 ans.

## 2. Analyses univariées de survie globale parmi les patientes opérées :

La médiane de survie globale des patientes opérées était de 44,4 mois IC95% (41,1 ;47,7) et le taux de survie à 5 ans de 38%.

Parmi les patientes opérées, il existait une différence significative (en analyse uni variée) de la survie en fonction de l'existence ou non d'un résidu tumoral. La médiane de survie globale était de 55,1 mois pour les patientes dont la résection chirurgicale était considérée comme complète, alors que pour les patientes dont la résection chirurgicale était jugée incomplète la médiane de survie était de 24,6 mois ( $p < 0,001$ ).

Le moment de la chirurgie n'avait pas d'impact sur la survie : parmi l'ensemble des patientes opérées, la médiane de survie était de 44,9 mois pour les patientes ayant eu une chirurgie première, 50,3 mois pour les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalle et 42 mois pour les patientes ayant eu une chirurgie de clôture ( $p = 0,410$ ) en ne tenant pas compte de la résection tumorale effectuée.

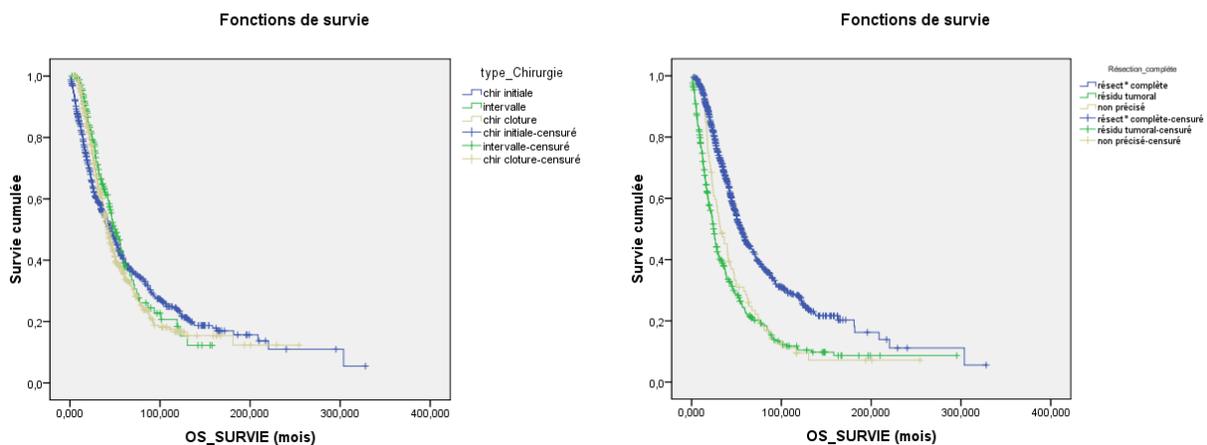


Figure IV Courbe de Kaplan -Meyer comparant la survie patientes opérées en fonction du temps de la chirurgie et du CCS

## 3. Analyses univariées de survie en fonction de la résection tumorale :

Parmi les patientes ayant eu une chirurgie de résection tumorale complète, le taux de survie à 5 ans était de 46% (il était de 23% pour les patientes R1).

Le tableau 4 résume les médianes de survie globale et sans récurrence des patientes opérées R0.

Tableau 3 Survies globales et sans récurrences des patientes opérées RO

Caractéristiques	SURVIE GLOBALE			SURVIE SANS RECIDIVE				
	n*	Médiane de survie (mois)	p	n*	n** PFS<12m	n** PFS>12m	p	
Ensemble	815	55.1		770				
Type de chirurgie	Initiale	398	59.7	<b>0.136</b>	376	169	207	<b>&lt;0.001</b>
	Intervalle	125	56.0		112	40	72	
	Clôture	292	48.6		282	163	119	
Age	< 50	166	78.1	<b>0.002</b>	158	65	93	0.089
	50-74	579	53.6		543	269	274	
	>= 75	70	41.7		69	38	31	
FIGO	III	684	57.2	<b>0.005</b>	654	294	360	<b>&lt;0.001</b>
	IV	131	44.9		116	78	38	
Type histologique °	Séveux	566	55.8	<b>0.012</b>	541	263	278	0.163
	Mucineux	30	67.1		28	13	15	
	Endométrioïde	61	57.9		56	24	32	
	Cellules claires	29	33.2		26	17	9	
	Autres	63	77.8		58	23	35	
	Indifférencié	47	51.8		44	20	24	
	Carcinosarcome	10	49.3		10	6	4	
	Mixte	6	9.6		4	4	0	
Périodes	<2000	165	47.7	0.015	154	80	74	0.169
	2000-2004	144	54.3		135	54	81	
	2005-2009	193	59.0		189	91	98	
	>2009	313	59.3		292	147	145	
Centre	1	388	61.5	0.002	366	152	214	<0.001
	2	427	50.6		404	220	184	

n\* : nombre de patientes : 815 patientes opérées RO, 770 patientes pour lesquels la survie sans récurrence était renseignée

n\*\* : nombre de patientes dont la médiane de survie sans récurrence était inférieure ou supérieure à 12 mois

° : pour le type histologique, il existait des données manquantes : données de survie globale sur 812 patientes, données de survie sans récurrence sur 767 patientes

Parmi les patientes ayant eu une **chirurgie de résection tumorale complète**, le moment de la chirurgie n'avait pas d'impact sur la survie globale ( $p = 0,136$ ), avec une médiane de survie globale de (tableau 4) :

- 59,7 mois pour les patientes ayant eu une chirurgie première,
- 56,0 mois pour les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalle,
- 48 mois pour les patientes ayant eu une chirurgie de clôture.

Parmi les patientes opérées dont **la résection était incomplète** la durée médiane de survie globale présentait une différence significative ( $p < 0,001$ ) par rapport aux patientes CC0 avec les médianes de survie suivantes :

- 20,1 mois pour les patientes ayant eu une chirurgie première,
- 37,4 mois pour les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalle,
- 27,2 mois pour les patientes ayant eu une chirurgie de clôturé.

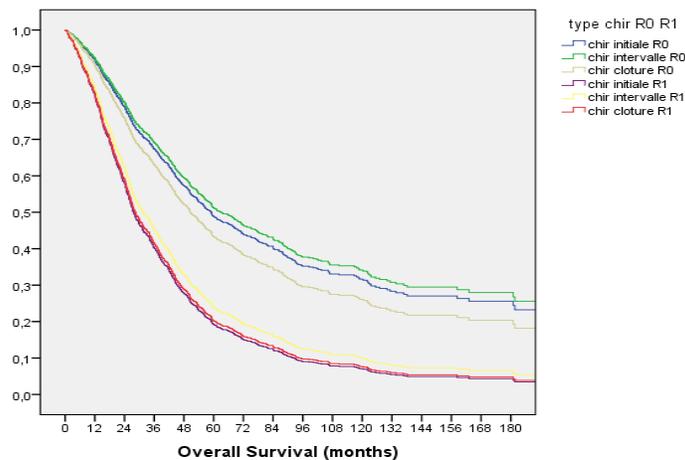


Figure V Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie en fonction du temps de la chirurgie et du CCS

Par contre, Parmi les patientes ayant eu une **chirurgie de résection tumorale complète**, il était retrouvé une différence de survie sans récurrence entre les patientes en fonction du moment de la chirurgie, avec une médiane de survie de 13 mois pour les patientes opérées en chirurgie initiale, de 13,6 mois en chirurgie d'intervalle et de 10,6 mois pour les patientes opérées en chirurgie de clôturé ( $p=0,019$ ).

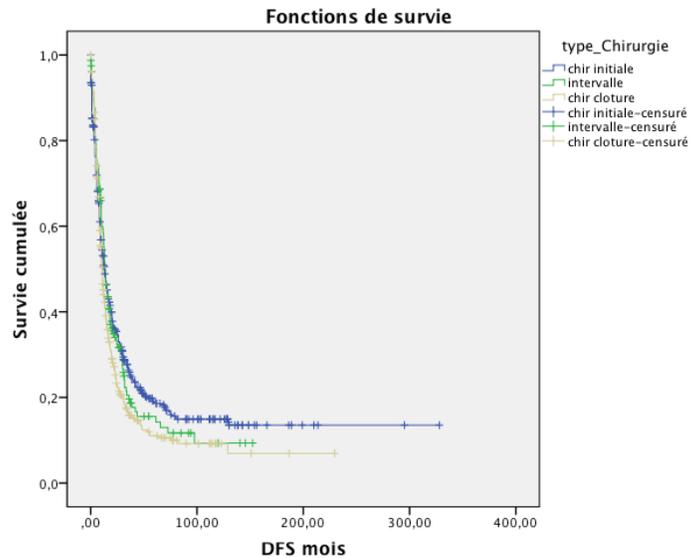


Figure VI Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie sans récidence en fonction du temps de la chirurgie parmi les patientes R0

## Analyses multivariées

### Analyses multivariées de la survie en fonction de la résection tumorale

L'impact de facteurs pronostiques (le type histologique, le temps de la chirurgie, le stade FIGO, l'âge et la qualité de la résection tumorale) sur la survie globale a été étudiée en analyse multivariée, parmi la population de toutes les patientes opérées (1260 patientes). Les facteurs modifiants significativement la survie globale étaient le stade FIGO, l'âge et la qualité de la résection avec un risque de décès multiplié par 2 en cas de résection incomplète :  $HR=2,123$   $IC95\%(1,816-2,481)$   $p<0,001$  en cas de chirurgie incomplète comparé à une chirurgie complète. Dans les cas où la résection n'était pas précisée, le taux de décès était également augmenté  $HR=1,74$   $IC95\% (1,359-2,481)$   $p<0,001$ .

### Analyses multivariées de la survie en fonction du temps de la chirurgie

En analyse multivariée, comme en analyse univariée, si la chirurgie est complète, il n'existe pas de différence significative de survie globale, qu'elle soit réalisée en initiale, en intervalle ou en clôture (tableau 6). Dans cette situation le stade FIGO est pondéré et n'est plus un facteur de risque significatif de diminution de la survie (toutefois ce résultat est à la limite de la significativité  $p = 0,054$ ).

Tableau 4 Analyses multivariées de la survie globale des patientes opérées R0, calculs de hazard ratio

Survie globale			Analyse multivariée		
			HR	IC 95%	p
Type de chirurgie	Initiale	1			
	Intervalle	1.001	0.734-1.366	<b>0.994</b>	
	Clôture	1.123	0.906-1.393	<b>0.289</b>	
FIGO	3	1			
	4	<b>1.298</b>	<b>0.995-1.694</b>	<b>0.054</b>	
Age	< 50	1			
	50-74	1.355	1.061-1.729	0.015	
	>= 75	1.951	1.318-2.888	0.001	
T histologique	séreux	1			
	mucineux	0.911	0.549-1.513	0.719	
	endometrioïde	0.984	0.692-1.400	0.929	
	Cellules claires	1.668	1.055-2.638	0.029	
	autres	0.673	0.446-1.014	0.058	
	indifférencié	1.178	0.805-1.722	0.399	
	carcinosarcome	1.042	0.463-2.344	0.921	
	Tumeurs mixtes	2.996	1.222-7.344	0.016	

En revanche, la survie sans récurrence est significativement diminuée si la chirurgie complète est réalisée en clôture (donc la chirurgie de clôture est liée à une altération de la survie sans récurrence). Le stade FIGO est également significatif.

Tableau 5 Analyse multivariée de survie sans récurrence parmi les patientes R0

Survie sans récurrence			PFS<12mois vs >12mois		
			Analyse multivariée		
			HR	IC 95%	p
Type de chirurgie	Initiale	1			
	Intervalle	1.526	0.982-2.373	0.060	
	Clôture	<b>0.669</b>	<b>0.486-0.921</b>	<b>0.014</b>	
FIGO	III	1			
	IV	<b>0.441</b>	<b>0.288-0.677</b>	<b>&lt;0.001</b>	

### Analyse multivariées des facteurs de risque de ne pas être opérée

Les facteurs influençant la réalisation d'une résection chirurgicale ou non, sont résumés dans le tableau 3. Le stade FIGO IV, l'âge élevé au diagnostic et la période récente de prise en charge étaient significativement associés à un risque plus élevé de ne pas être opéré.

Tableau 6 Analyses multivariées des facteurs influençant la réalisation d'une chirurgie de résection tumorale

		Facteurs de chirurgie vs non		
		OR	IC 95%	p
Stade FIGO	III	1		
	IV	<b>0.434</b>	<b>0.311-0.606</b>	<b>&lt;0.001</b>
Age	< 50	1		
	50-74	0.659	0.402-1.080	0.098
	>= 75	<b>0.198</b>	<b>0.113-0.348</b>	<b>&lt;0.001</b>
Périodes	<2000	1		
	2000-2004	1.119	0.660-1.897	0.675
	2005-2009	0.792	0.488-1.288	0.348
	>2009	<b>0.471</b>	<b>0.314-0.705</b>	<b>&lt;0.001</b>
Type histologique	séreux SAI indiff mixt	1		
	mucineux	0.681	0.369-1.256	0.218
	endometrioïde	2.324	0.975-5.535	0.057
	cell claires	1.928	0.806-4.616	0.140
	carcinosarcome			

### Analyse multivariées des facteurs de risque de chirurgie incomplète

En analyse multivariée, le taux de résection complète était significativement plus important lorsque la chirurgie était réalisée en intervalle ou en clôture. En revanche, les patientes présentant un stade IV FIGO et une tumeur mucineuse avaient un taux de chirurgie R0 significativement plus bas (tableau 5).

Tableau 7 Analyse multivariée des facteurs de chirurgie R1 parmi les patientes opérées

		Facteurs de résection incomplète		
		OR	IC 95%	p
Type de chirurgie	Initiale	1		
	Intervalle	<b>0.402</b>	<b>0.257-0.628</b>	<b>&lt;0.001</b>
	Clôture	<b>0.473</b>	<b>0.350-0.640</b>	<b>&lt;0.001</b>
FIGO	3	1		
	4	1.661	1.193-2.312	<b>0.003</b>
Type histologique	séreux SAI indiff mixt	1		
	Mucineux	2.946	1.778-4.880	<b>&lt;0.001</b>
	Endometrioïde	1.458	0.938-2.267	0.094
	Cellules claires			
	carcinosarcome	1.176	0.660-2.096	0.583

### Facteurs influençant le temps de la chirurgie

Les facteurs significativement corrélés avec le moment de la chirurgie (tableau 7) étaient le type histologique et le stade IV FIGO. Pour les stades IV la chirurgie était réalisée en clôture près de 2 fois plus fréquemment. L'âge seul n'était pas un facteur de risque de chirurgie de clôture.

Tableau 8 Analyse multivariée et facteurs influençant le temps de la chirurgie : initiale ou d'intervalle versus chirurgie de clôture

		Facteurs corrélés avec le moment de chirurgie : initiale ou intervalle versus clôture		
		OR	IC 95%	p
Type histologique	séreux SAI indiff mixt	1		
	<b>mucineux</b>	<b>0.358</b>	<b>0.190-0.676</b>	<b>0.002</b>
	<b>endometrioid</b>	<b>0.605</b>	<b>0.374-0.979</b>	<b>0.041</b>
	cell claires carcinosarcome	0.843	0.486-1.462	0.543
FIGO	III	1		
	<b>IV</b>	<b>1.854</b>	<b>1.381-2.489</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Âge	< 50	1		
	50-74	1.228	0.899-1.677	0.197
	>= 75	1.111	0.683-1.807	0.672

## Evolution des pratiques

En fonction des périodes, l'évolution des pratiques était remarquable (tableau 8), avec une inversion du taux de chirurgie complète, passant parmi l'ensemble des patientes (opérées ou non) de 37% avant 2000 à 66.2% depuis 2009. Parallèlement il a été observé une diminution du taux de patientes opérées allant de 89.9% des patientes avant 2000 à 77.4% de patientes opérées depuis 2009,  $p < 0,001$ . De la même façon le taux de chirurgie initiale avait diminué alors que la réalisation d'une chirurgie d'intervalle ou de clôture était devenue plus fréquente au cours des périodes successives. Il y avait donc moins de patientes opérées et une augmentation de l'utilisation de la chimiothérapie néo adjuvante. Ceci était associé à une augmentation du taux de chirurgie complète.

Tableau 9 Evolution des caractéristiques de la population en fonction du temps, analyses en pourcentage comprenant l'ensemble des patientes

		Périodes				p
		<2000	2000-2004	2005-2009	>2009	
		Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	
Chirurgie	Oui	401 ( <b>89.9</b> )	240 (90.2)	253 (87.5)	366 ( <b>77.4</b> )	<0.001
	Non	45 ( <b>10.1</b> )	26 (9.8)	36 (12.5)	107 ( <b>22.6</b> )	
Type de chirurgie	Initial	311 ( <b>69.7</b> )	131 ( <b>49.2</b> )	98 ( <b>33.9</b> )	119 ( <b>25.2</b> )	<0.001
	Intervalle	22 ( <b>4.9</b> )	39 ( <b>14.7</b> )	27 ( <b>9.3</b> )	90 ( <b>19.0</b> )	
	Clôture	68 ( <b>15.2</b> )	70 ( <b>16.5</b> )	128 ( <b>44.3</b> )	157 ( <b>33.2</b> )	
	Pas de chir	45 ( <b>10.1</b> )	26 ( <b>9.8</b> )	36 ( <b>12.5</b> )	107 ( <b>22.6</b> )	
Résidu tumoral	Oui/inconnu/ pas de chirurgie	281 ( <b>63.0</b> )	122 (45.9)	96 (33.2)	160 ( <b>33.8</b> )	<0.001
	Non	165 ( <b>37.0</b> )	144 (54.1)	193 (66.8)	313 ( <b>66.2</b> )	

Les médianes de survie au cours des périodes successives ont été les suivantes :

- Concernant la survie globale, parmi la **population opérée**, une amélioration significative ( $p < 0,001$ ) de la survie avec des médianes de survie de (tableau 8) :
  - o 33,1 mois pour les patientes opérées avant 2000,
  - o 39,5 mois pour les patientes prises en charge entre 2000 et 2004,
  - o 48,9 mois pour les patientes prises en charge entre 2005 et 2009,
  - o 57,8 mois pour les patientes prises en charge depuis 2009.

- Concernant la survie globale, parmi la **population ayant une chirurgie de résection complète**, il existait une augmentation significative de la survie globale ( $p = 0.015$ ) avec des médianes de survie de (tableau 8) :
  - 47,7 mois, pour les patientes opérées avant 2000,
  - 54,3 mois, pour les patientes prises en charge entre 2000 et 2004,
  - 59 mois, pour les patientes prises en charge entre 2005 et 2009,
  - 59,3 mois pour les patientes prises en charge depuis 2009.
- Concernant la survie sans récurrence parmi la **population ayant une chirurgie de résection complète**, elle a également significativement augmenté ( $p=0,002$ ) avec des médianes de survie de (tableau 8) :
  - 10 mois pour les patientes opérées avant 2000,
  - 11,5 mois pour les patientes prises en charge entre 2000 et 2004,
  - 12 mois pour les patientes prises en charge entre 2005 et 2009,
  - 15 mois pour les patientes prises en charge depuis 2009.

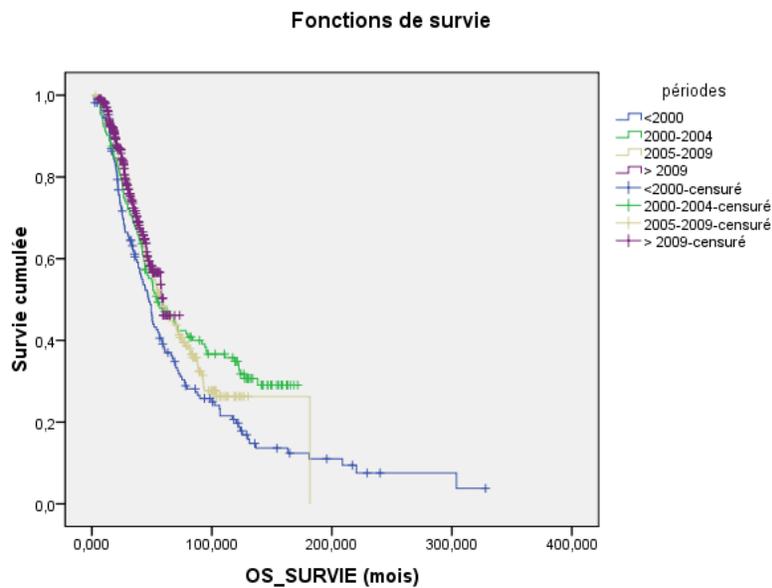


Figure VII Courbe de Kaplan-Meier comparant la survie des patientes opérées R0 en fonction des périodes

## DISCUSSION

### Synthèse des résultats

Au cours des 30 dernières années, 85,5% des patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire de stade III ou IV ont eu une chirurgie de cytoréduction : 52,3% ont eu une chirurgie première, 14,1% une chirurgie d'intervalle et 33,6% une chirurgie de clôture. L'évolution des pratiques était telle qu'avant 2000, près de 70% des patientes avaient une chirurgie première, alors que depuis 2009 la majorité des patientes ont eu une chimiothérapie néoadjuvante. Entre ces deux périodes (avant 2000 et après 2009) il a été observé une amélioration des durées de survie globale de 47,7 à 59,3 mois pour les patientes ayant une chirurgie de cyto-réduction complète. Les médianes de survie sans récurrence ont également progressé de 10 à 15 mois dans ce même sous-groupe. L'amélioration de la survie est toutefois probablement d'origine multifactorielle.

Dans notre travail, bien que le taux de chirurgie complète observé soit plus élevé en cas de chirurgie d'intervalle ou de clôture, la survie globale n'était pas différente entre les 3 groupes de patientes. En revanche, la survie sans récurrence était significativement réduite lorsque la chirurgie était réalisée en clôture.

### Résidu tumoral en fin de chirurgie

Sur l'ensemble de la période, le taux de chirurgie complète de notre étude était de 64,7%, 28% des patientes avaient une résection incomplète (et 7% de patientes pour qui la qualité de la cyto-réduction n'était pas retrouvée dans les dossiers). En analysant par type de chirurgie 62,1% des patientes ayant une chirurgie initiale ont eu une chirurgie complète, alors que c'était le cas de 81,7% et 78,1% des patientes opérées en intervalle et en clôture. Ceci était significativement différent avec un OR à 0,40 et 0,47 de chirurgie incomplète en cas de chirurgie d'intervalle ou de clôture, par rapport à une chirurgie première. Dans une étude observationnelle publiée en 2012, Luycks et al [18] ont cherché à évaluer le taux de chirurgie complète des patientes opérées d'une tumeur de l'ovaire en stade III et IV. Cette étude réalisée dans 7 centres français entre 2003 et 2007 sur 527 patientes avait 74% de cyto-réduction complète en chirurgie d'intervalle et 65% pour les

patientes opérées initialement sans qu'ils précisent si cette différence était significative ou non.

Une des limites de notre étude était liée au manque de précision concernant le résidu tumoral en fin de chirurgie. Celui-ci était enregistré dans la base de données à partir du compte rendu opératoire mais il n'existait pas de système de cotation fixe de la taille du résidu dans les deux centres au cours du temps. La taille du résidu peut être subjective et son évaluation présente une variabilité inter opérateur non négligeable. En dehors d'un essai prospectif utilisant un score précis tel que le PCI, le score de Fagotti et/ou la cotation CCS du résidu tumoral [19], obtenir la description précise du résidu est difficile même en reprenant les dossiers pris en charge en centres experts.

Depuis l'article de Meigs [20] paru en 1934, qui remarquait déjà que l'exhaustivité de la résection tumorale était un enjeu important, les concepts ont évolués : de l'idée de la cytoréduction chirurgicale optimale, avec l'objectif d'un résidu tumoral inférieur à 1cm, à l'idée de la cytoréduction complète. En 1998, Eisenkop [6] publiait une série prospective monocentrique de 163 patientes de stade IIIC et IV opérées en chirurgie première avec un objectif de résection de toutes les lésions visibles. Dans cette étude réalisée entre 1990 et 1993 les auteurs décrivaient 85,3% de cytoréduction complète, 13,5% de résidu inférieur à 1cm et 1,2% de patientes non résécables. Les facteurs influençant la cytoréduction était le performans status initial, le nombre d'implant tumoraux sur le mésentère et la séreuse intestinale, le stade FIGO. La médiane de survie globale de cette série était de 54 mois et les facteurs pronostic de survie retrouvés étaient l'âge, le volume de l'ascite, le stade FIGO, le type histologique et la taille du résidu tumoral. Les auteurs concluaient qu'excepté en cas de conditions médicales défavorables, l'objectif chirurgical de ces patientes doit être une chirurgie première sans résidu tumoral visible. Cette étude a permis relativement tôt de définir l'objectif de la chirurgie qui doit chercher à être complète et non plus optimale, c'est à dire avec un résidu < 1 cm.

La méta analyse de Bristow [10] étudiait sur 6885 patientes, grâce à 81 cohortes, l'effet du résidu tumoral sur la survie et retrouvait que la cyto-réduction était le paramètre le plus puissant sur la survie. Les auteurs l'illustraient par le fait que chaque augmentation de 10% du taux de chirurgie complète augmente de 5,5% la moyenne de survie de la cohorte. Cette large méta-analyse permet d'obtenir des objectifs précis. L'étude observationnelle

réalisée sur une base de données prospective de Chi [11], incluant 465 patientes, a imposé la formulation de chirurgie complète, par rapport à l'ancienne appellation de chirurgie optimale qui acceptait un résidu tumoral jusqu'à 1cm. Les auteurs retrouvaient que chaque diminution de 1 cm de la taille du résidu était associée à une augmentation de la survie globale. En analyse multivariée la taille du résidu tumoral était le marqueur pronostic le plus fort. Cette notion était entre autre confirmée par Winter et al [21] qui, sur une série rétrospective de 360 patientes en stade IV ayant une chirurgie première, montrait qu'une chirurgie sans résidu tumoral visible permettait de doubler la médiane de survie par rapport aux patientes ayant un résidu compris entre 1mm et 5cm. Du Bois et al. [8] combinaient 3 cohortes d'essais prospectifs et analysaient 3126 patientes de stades IIB à IV (les stades IIIC et IV représentent 56.9 et 17 % de la population de cette étude). Cette étude prouvait la nécessité d'une chirurgie complète, en montrant qu'un résidu tumoral nul permettait une médiane de survie de 99 mois, très significativement supérieure aux 36 mois de médiane de survie des patientes ayant un résidu <1 cm ou au 29 mois de survie des patientes ayant un résidu tumoral >1 cm. Les limites de cette étude sont que, bien que les données aient été recueillies de façon prospective, elles étaient recueillies pour la réalisations d'autres études comparant différentes chimiothérapies. Bien qu'aucune différence significative n'ait été démontrée entre les différents traitements utilisés, cette méthodologie est source de biais. Concernant les délais prolongés de survie globale, la population comprenait des patientes atteintes de tumeur de l'ovaire de stade IIB à IV (26 % de la population avait un stade inférieur ou égal à IIIB). Les durées exactes de survie globale médiane en fonction du stade de la maladie ne sont pas clairement développées. Sur les courbe de Kaplan Meyer, présentées dans les résultats, il semble que les 99 mois de survie soient retrouvés dans l'ensemble de la population en résection complète, et que pour les stade IIIC et IV les médianes de survies soient de l'ordre de 80 et 55 mois ; ce qui est supérieur aux médianes de survie retrouvées dans notre population. Dans cette étude les patientes avaient une chirurgie première, on peut penser que les stades IIIC et IV n'ayant aucun résidu tumoral après une chirurgie première sont un sous-groupe de bon pronostic. Le nombre de patientes dans cette situation n'est pas développé. Le résultat de cette étude est toutefois intéressant car cet article prouve avec

un bon niveau de preuve que la présence d'un résidu, même millimétrique, est un critère péjoratif majeur.

Cette notion de chirurgie complète a poussé les chirurgiens à ne plus réséquer uniquement les lésions pelviennes mais l'ensemble des lésions intra abdominales. En 2006, Aletti & al [9] montraient que la résection des lésions diaphragmatiques augmente le taux de chirurgie complète et optimale et améliore la survie, même en comparant avec une chirurgie optimale sans résection diaphragmatique. Ceci était par la suite confirmé par les travaux de Chi, Eisenhauer et Zivanovic [7,10] montrant que la prise en compte des lésions sus méso coliques rend plus complexe la chirurgie de debulking, diminue le taux de chirurgie complète et justifie le recours à des chirurgies spécialisées, mais permet parallèlement une amélioration significative de la survie.

La revue Cochrane de 2011 [22] concluait que l'absence de résidu tumoral visible permet une augmentation significative de la survie globale et sans récurrence, alors que la chirurgie optimale, comparée à la chirurgie suboptimale, ne permet pas une différence significative de la survie globale et une différence à la limite de la significativité pour la survie sans récurrence.

La récente étude de Rutten et al. [23] visait à déterminer la valeur pronostic d'un résidu tumoral après chirurgie d'intervalles. Sur une cohorte observationnelle de 689 patientes de stade IIIc et IV, dont 462 opérées en chirurgie d'intervalles et 227 en chirurgie première, les auteurs montraient que l'absence de résidu tumoral est un facteur indépendant de survie dans les deux groupes. Dans les cas où persiste un résidu tumoral en fin de chirurgie, la survie des patientes opérées en intervalles avec un résidu <1 cm a été améliorée de 5 mois par rapport aux patientes avec un résidu >1 cm : ce résultat n'était pas retrouvé en cas de chirurgie première. La méthodologie de cette étude était intéressante, ainsi que le nombre et la précision de leurs résultats. Toutefois la répartition des groupes de patientes, deux fois plus nombreuses dans le groupe chirurgie d'intervalles, peut en perturber les résultats. Dans cette étude les auteurs ne précisaient pas comment était évaluée ou décrite la carcinose (utilisation du score PCI ? de Fagotti ?) les patientes étaient seulement classées en 3 groupes : pas de résidu tumoral en fin de chirurgie, résidu minime (< 1 cm) ou présence d'un résidu > 1 cm. Ceci est une limite méthodologie.

Basées sur l'ensemble de cette littérature prolix, les recommandations françaises de Saint Paul de Vence 2016 [24] recommandent une chirurgie complète avec un niveau de preuve I grade A.

Dans notre série, bien que la taille du résidu tumoral n'ait pas été précisée, on observe que progressivement si une chirurgie est réalisée elle est réalisée dans l'objectif d'une résection tumorale complète et qu'actuellement il n'y a plus de place pour la chirurgie de réduction tumorale. Ainsi avant 2000, 89,9% des patientes avaient une chirurgie de résection pour un taux de chirurgie déclarée complète de 49,7% des opérées, alors qu'en 2009 les patientes étaient davantage sélectionnées avec 77,4% de patientes opérées et un taux de cytoréduction complète de 86% des opérées. Parallèlement à cela les durées de survie ont progressé et en analyse multivariée on retrouvait un  $HR=2,123$  IC95% [1,816-2,481]  $p<0,001$  en cas de chirurgie incomplète comparé à une chirurgie complète.

Nous avons vu que parmi les facteurs de risque de chirurgie incomplète figurent le stade FIGO et le type histologique mucineux. Or l'analyse multivariée des facteurs influençant la survie, parmi les patientes en résection complète, ne retient que l'âge et les types histologiques cellules claires et carcinosarcome. Le type histologique mucineux et le stade FIGO peuvent donc, dans ces conditions, être vus comme des facteurs de risques de chirurgie incomplète, ils restent des facteurs de mauvais pronostic, mais peuvent être modérés par une chirurgie complète. Concernant le type histologique nos résultats sont à nuancer du fait du faible effectif de patientes prise en charge pour une tumeur mucineuse, à cellules claires, carcinosarcome ou de type mixte.

En plus de l'importance de la résection des lésions sus mésocoliques, se pose la question de la résection des localisations pleurales des stades IV. Plusieurs équipes américaines et allemandes [25–27] proposaient l'utilisation de la chirurgie thoracique vidéo assistée pour déterminer avec plus de précision l'étendue des lésions et le caractère résécable en totalité de celles-ci, afin de déterminer au mieux le temps de la chirurgie.

## Temps de la chirurgie

Dans notre série, sur l'ensemble de la période, 52,3% des patientes opérées avaient une chirurgie première, 14,1% une chirurgie d'intervalle, 33,6% une chirurgie de clôture. Nos résultats sont différents de ceux observés dans l'étude réalisée par Luycks & al [18] dans 7 centres français entre 2003 et 2007 sur 527 patientes qui retrouvait 36% de chirurgie première, 50% de chirurgie d'intervalle et 13% de chirurgie de clôture. Toutefois sur notre période d'étude il a été observé une évolution significative des pratiques : depuis 2009, 25,2% des patientes sont opérées initialement, 19% opérées en chirurgie d'intervalle, 33,2% des patientes sont opérées en chirurgie de clôture et 22,6% ne sont pas opérées. En ne considérant que les patientes opérées cela fait 32,5% de chirurgie première, 24,5% de chirurgie d'intervalle et 42,9% de chirurgie de clôture. Ainsi dans notre étude une majorité de patientes ont été opérées après chimiothérapie néo adjuvante, comme dans l'étude de Luycks et al [18].

Sur notre période d'étude, l'évolution des pratiques illustre l'évolution des concepts de prise en charge du cancer aux stades avancés de l'ovaire. Ainsi, il a été observé sur les 4 périodes évaluées un taux décroissant de chirurgie première parallèlement à la publication de grands travaux comme ceux de Vergote [12,13]. Ces travaux ont montré l'intérêt de la chirurgie d'intervalle chez les patientes qui présentent des tumeurs de l'ovaire de stade IIIC et IV. Celle-ci améliore le taux de résection complète sans impact sur la survie globale. Elle semble également diminuer la morbi-mortalité péri-opératoire mais ce résultat n'était pas prouvé par manque de puissance. Ces travaux ont largement impacté nos pratiques.

### a. Chirurgie première et chimiothérapie adjuvante

Depuis les travaux de Meigs et al. [20] publiés en 1934, la chirurgie première la plus complète possible était recommandée dans la prise en charge des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Cette notion de traitement de référence, à proposer à toutes les patientes, a prédominé jusqu'à la fin du vingtième siècle. En 1999, Bristow et al. [28] publiaient une étude rétrospective sur la chirurgie première de debulking comme traitement de référence des tumeurs de l'ovaire en stade IV. Dans la méta-analyse publiée en 2002, cet auteur insistait sur l'importance de la qualité de la résection tumorale dans

les cancers de l'ovaire de stade III et IV, comme puissant facteur pronostic [10], sa réalisation dans un premier temps chirurgical restant le standard. Dans une autre méta-analyse de 22 cohortes comprenant 835 patientes publiée en 2006 [29], il montrait que la meilleure survie était obtenue pour les patientes bénéficiant d'une chirurgie première et que chaque cycle de chimiothérapie néo-adjuvante supplémentaire était associé à une diminution de la survie globale médiane de 4,1 mois ( $p = 0,046$ ). L'auteur concluait cet article en disant que la chimiothérapie néo-adjuvante diminue la survie globale par rapport à la chirurgie première mais qu'elle permet d'améliorer le taux de chirurgie complète qui est un facteur pronostic majeur. Au total pour Bristow la chirurgie de cyto-réduction maximale doit être effectuée le plus tôt possible dans le programme de soins. Néanmoins dans cette méta-analyse la médiane de survie était de 24,5 mois, ce qui est assez faible en comparaison aux 39 mois de notre étude (entre 1985 et 2015), le taux de chirurgie complète 65 % avec seulement 6 cohortes sur 22 définissaient comme optimal un résidu < 1 cm (les autres études utilisaient 2 cm).

A l'heure actuelle la réalisation d'une chirurgie complète en première étape diagnostic reste le gold standard et les études prospectives évaluant l'intérêt d'une chirurgie réalisée après chimiothérapie néo adjuvante dans les stades IIIc et IV sont toutes des études de non infériorité [13,30,31]. En 2011, soit après la publication de son article dans le NEJM, I. Vergote [32] publiait dans European Journal of Cancer une mise au point précisant que la chirurgie première restait le standard de prise en charge et que la sélection des patientes susceptibles d'avoir un bénéfice à la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante doit être précise.

#### b. Chirurgie d'intervalle après 3 à 4 cures de chimiothérapie

En 1998 Vergote & al [12] publiaient une étude rétrospective comparant deux périodes de prise en charge : avant 1988 où toutes les patientes avaient une chirurgie première et 1989-1997 où les patientes avaient soit une chirurgie première soit une chirurgie d'intervalle en cas de pronostic défavorable. Cette étude, qui incluait 285 patientes, a montré une nette amélioration de la survie depuis l'utilisation de la chimiothérapie néo adjuvante chez les patientes ayant un pronostic défavorable. En 2009 la méta-analyse de Kang et al. [33] reprenait 21 études traitant de la prise en charge des cancers de l'ovaire

stade III et IV, publiées entre 1989 et 2008. Elle retrouvait une amélioration du taux de cyto-réduction complète avec un OR=0,50 [0,29-0,86] p = 0,012, mais pas d'amélioration significative de la survie grâce à la chimiothérapie néo adjuvante. Bien que basée sur une large bibliographie, la méthodologie statistique de cette étude était complexe, les auteurs ne précisent pas clairement le nombre de sujets compris dans l'ensemble de ces 21 études. Ceci limite la portée de leurs résultats.

L'étude prospective randomisée publiée en 2010 par l'équipe de Vergote et al. a changé les pratiques [13]. Il s'agissait d'une étude réalisée entre 1998 et 2006, incluant 670 patientes de stades IIIc et IV, de la classification FIGO. Elle comparait la chirurgie première suivie de chimiothérapie adjuvante à la chimiothérapie néo adjuvante puis chirurgie d'intervalle dans l'objectif de montrer que la chimiothérapie néoadjuvante n'était pas inférieure. Cette étude a montré une survie globale et sans récurrence équivalente dans les deux groupes : 29 et 30 mois de survie globale respectivement en cas de chirurgie première ou d'intervalle et 12 mois de survie sans progression dans chacun des 2 groupes. La résection tumorale complète était la plus forte variable indépendante de survie. Les auteurs concluaient que la chimiothérapie néo adjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalle était non inférieure à la chirurgie première en termes de survie globale et sans récurrence et était une option thérapeutique pour les patientes de stade IIIc et IV. On observe dans notre étude une nette diminution du taux de chirurgie première depuis la parution de cet article.

Les remarques que l'on peut faire à la lecture de cette étude sont que les durées de survies sont assez faibles et que les taux de chirurgie complète sont bas : 18% de chirurgie première complète et 41,6% de chirurgie première sub-optimale ; 48% de chirurgie d'intervalle complète et 80,6% de chirurgie d'intervalle sub-optimale. Pour une étude publiée en 2010 et concluant que la chirurgie complète est la plus forte variable indépendante de survie ces chiffres sont critiquables. On peut retenir de cet article que chez les patientes présentant une carcinose péritonéale ne permettant pas d'obtenir une chirurgie initiale complète dans plus de 20 % des cas, la réalisation d'une chirurgie d'intervalle après trois cures de chimiothérapie néo adjuvante n'est pas inférieure en termes de survie globale et sans récurrence.

En 2012 D. Chi [34] a publié un essai prospectif descriptif analysant les facteurs influençant la survie des patientes traitées par chirurgie première. Cet essai incluant 285 patientes a été réalisé sur la même période d'inclusion que l'essai de 2010 de Vergote [13], dans un centre où 90% des patientes avaient une chirurgie première. La médiane de survie globale des patientes opérées initialement était de 50 mois et la médiane de survie sans progression était de 17 mois (calculée de la date de la chirurgie à la date du diagnostic de la récurrence ou du décès). Devant cette bien meilleure durée de survie que dans les travaux de Vergote, les auteurs concluaient que la chirurgie première reste le gold standard et que la chimiothérapie néo-adjuvante est à réserver aux situations où la chirurgie première n'est pas réalisable du fait de l'extension des lésions ou en cas de problème de tolérance. Les auteurs insistaient sur l'importance de la cyto-réduction complète et sur l'impact de la taille du résidu tumoral sur la survie.

L'essai EOTRC 55971 publié en 2013 [30] reprenait l'essai de Vergote de 2010. Les conclusions de ce travail étaient que l'objectif doit être d'adapter le moment de la chirurgie au stade de la maladie pour trouver le meilleur équilibre entre chirurgie complète, chirurgie précoce et morbidité. La prise en charge pratique proposée par les auteurs était la suivante :

- Stade IIIC avec métastase maximale <45mm : intérêt de la chirurgie première, en termes de survie globale,
- Stade IIIC avec métastase maximale >45mm ou stade IV tumeur maximale <45mm : pas de consensus entre chirurgie première et d'intervalle,
- Stade IV avec métastase maximale >45mm : intérêt de la chirurgie d'intervalle.

Publié en 2015, l'essai CHORUS avait pour objectif de répondre à la question sur la séquence à choisir, chez les patientes présentant une tumeur épithéliale de l'ovaire de stade III ou IV, résécables d'emblée, entre chirurgie première et d'intervalle [31]. L'hypothèse était que la chirurgie première et la chimiothérapie néo adjuvante permettent la même survie en réduisant la morbidité chirurgicale en cas de chimiothérapie néo adjuvante. Il s'agissait d'un essai prospectif, randomisé de phase 3, réalisé dans 64 centres anglais et en Nouvelle Zélande, dont le critère de jugement principal était la survie globale et les critères de jugement secondaire la survie sans récurrence, la qualité de vie et

le taux de complications opératoires. 552 patientes ont été incluses entre 2004 et 2010. Entre les deux stratégies de prise en charge les auteurs observaient deux groupes comparables, avec une médiane de survie globale de 22,6 mois en cas de chirurgie première et de 24,1 mois en cas de chirurgie d'intervalle et une médiane de survie sans récurrence de 12 mois vs 10,7 mois. Il y avait une réduction du taux de complications sévères, allant de 24% dans le groupe chirurgie première à 14% dans le groupe chirurgie d'intervalle ( $p=0,007$ ), avec une diminution des hospitalisations prolongées et du taux de décès dans la période post-opératoire précoce. La qualité de vie était significativement meilleure dans le groupe chirurgie d'intervalle à 6 mois, mais devenait équivalente à 12 mois de l'intervention. Les auteurs concluaient que la chimiothérapie néo adjuvante n'était pas inférieure à la chirurgie première et permettait une réduction de la morbi-mortalité péri-opératoire. Toutefois, dans cet essai pourtant récent, les taux de chirurgie complète étaient de 17 % en chirurgie première et 39 % en chirurgie d'intervalle tous stades confondus. Pour les stades III comme pour les stades IV, quelle que soit la séquence thérapeutique, 44 % des patientes avaient un résidu tumoral > 1cm en fin de chirurgie. Ces taux de cytoréduction très faibles et en deçà des recommandations de qualité actuelles, expliquent probablement les faibles taux de survie présentés dans cet essai et en limitent grandement la portée, malgré sa publication dans une grande revue.

La méta analyse de la Cochrane de Tangjitgamol [35] publiée en 2016 ne retrouvait pas de preuve que la chirurgie d'intervalle augmentait ou non la survie, comparée à la chirurgie première et préconisait une chirurgie d'intervalle seulement pour les patientes dont la prise en charge initiale était réalisée hors centre de chirurgie gynécologique oncologique ou incomplète. Les auteurs manquaient de données sur la qualité de vie. Les recommandations de bonnes pratiques pour le sous-groupe des stades IV, publiées aux USA par Chern [2], réalisées après une revue détaillée de la littérature, concluaient que le taux de chirurgie complète pour les stades IV était de 20 à 40% et que la chirurgie complète permettait d'augmenter la survie dans ce sous-groupe de mauvais pronostic et donc que malgré sa lourde morbi-mortalité celle-ci à toute sa place. Les auteurs concluaient que la chirurgie d'intervalle ne semble pas inférieure à la chirurgie première,

bien que mettant en avant le risque de chimiorésistance, et soulignant que les efforts doivent porter sur l'objectif d'une cyto-réduction complète.

c. Chirurgie de clôture après au moins 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante

Les publications concernant la chirurgie de clôture (également appelée chirurgie d'intervalle retardée dans certaines publications), sont moins nombreuses. Cette stratégie est pourtant largement utilisée et concerne 33% des patientes prises en charge depuis 2009 dans notre série. L'étude rétrospective publiée en 2013 par Da Costa Miranda et al. [14] avait pour objectif de décrire la durée de survie globale et sans récurrence, le taux de chirurgie complète et le taux de complication des patientes opérées après 6 à 8 cures de chimiothérapie et ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante. Cette étude incluait 82 patientes qui présentaient une maladie non résecable d'emblée. Au moment de la chirurgie 23% des patientes avaient une réponse histologique complète, 57% une réponse partielle, 5% avaient une maladie stable et 12% avaient progressé. Le taux de chirurgie complète était de 63%, 20% des patientes avaient une chirurgie macroscopiquement incomplète et les autres patientes n'ont pas eu de prise en charge chirurgicale (refus, perdus de vue, progression tumorale). La survie était comparable à notre étude concernant l'ensemble de la population avec 37,5 mois de survie globale, 41,9 mois en cas de cyto-réduction complète et 16 mois de médiane de survie sans progression. Les auteurs concluaient que la chirurgie de clôture permettait des durées de survie supérieures à celles retrouvées dans la littérature [10,13], que cette intervention était sûre avec des taux faibles de complications et simplifiait grandement la planification de ces interventions qui doivent être réalisées dans des centres experts. Bien que sa méthodologie n'inclût pas de groupe contrôle, cette étude est l'une des rares étudiant la chirurgie de clôture, ce qui la rend intéressante. Cependant le schéma thérapeutique est discutable : après avoir sélectionné par une coelioscopie exploratrice initiale les patientes non opérables d'emblée, la chimiothérapie néo-adjuvante était débutée. A 3 cures, l'évaluation était seulement scannographique et les patientes opérées étaient celles qui semblaient avoir une aggravation sous chimiothérapie. Les patientes « répondeuses » continuaient leur chimiothérapie jusqu'à 6 cycles. Certaines étaient donc probablement opérables dès 3 cycles de chimiothérapie et l'absence de groupe contrôle rend le résultat

difficilement interprétable. La conclusion des auteurs : les taux de survie obtenue dans cette étude après chimiothérapie sont meilleurs que ceux des essais de Vergote et al et de l'essai CHORUS, est gênante car ces deux essais sont très critiqués pour avoir des taux de chirurgie complète ne correspondant pas aux critères de bonne prise en charge actuelle et avoir pour des survies très faibles. Les auteurs avancent des arguments séduisants tels que la simplification de la programmation de ces chirurgies lourdes mais sans preuves scientifiques fiables de la validité de cette stratégie.

En 2014, Stoeckle & al [15] publiaient une série rétrospective de 118 patientes opérées en chirurgie de clôturation (appelée « late IDS » dans cet article) après 6 cures de chimiothérapie. Les auteurs retrouvaient 81% de résidu tumoral visible lors de la chirurgie. La durée de survie globale était de 42 mois et sans récurrence de 17,2 mois. La réalisation d'un geste digestif était significativement associée à la survenue de complications. Les facteurs de mauvais pronostic indépendant étaient un stade IV FIGO, la nécessité d'une résection digestive et la taille du résidu tumoral post-chimiothérapie. Les résultats étaient comparés à ceux d'autres séries préalables publiées par les auteurs et à celles de Chi et al de 2012 et de Vergote et al de 2010 [13,34] dans lesquels les survies étaient de 50 et 29 mois respectivement. Les auteurs concluaient que la chirurgie de clôturation permettait une survie équivalente au traitement standard et qu'elle pouvait surtout être bénéfique pour les patientes en stade IV ou en cas d'invasion du rectum afin de limiter les résections digestives à réaliser et ainsi la morbidité post opératoire. La méthodologie comparant les survies entre différents essais au lieu d'utiliser un groupe contrôle limite l'interprétabilité de ces résultats. Toutefois les auteurs apportent des données concernant la chirurgie de clôturation, ils suggèrent que son intérêt réside dans la possibilité de réaliser une intervention moins lourde qu'en situation initiale ou d'intervalle, qui permet d'être moins morbide.

Dans notre travail, bien que le taux de chirurgie complète observé soit plus élevé en cas de chirurgie d'intervalle ou de clôturation, la survie globale n'était pas différente entre les patientes opérées initialement, en intervalle ou en clôturation. Le facteur pronostic lié à la thérapeutique majeur était la réalisation d'une chirurgie de réduction tumorale complète. Par contre la survie sans récurrence était significativement réduite lorsque la chirurgie était réalisée en clôturation : HR = 0,669 IC 95 % [0,486-0,921] p=0,014.

Ces résultats ont été également rapportés dans l'étude de Luyckx et al [18] dans laquelle les auteurs retrouvaient une différence significative ( $p < 0,0067$ ) de survie sans récurrence entre chirurgie première et chimiothérapie néo-adjuvante. À noter que, dans cette étude la survie sans récurrence médiane était de 17,9 mois, elle était calculée à partir de la date du diagnostic initial. Ceci est peu différent de nos résultats où elle était calculée à partir de la date de fin de traitement initial.

### Morbi-mortalité de la chirurgie

Notre étude ne comprenait pas de données sur la morbi-mortalité péri-opératoire en fonction du moment de la chirurgie. Toutefois le traitement des tumeurs de l'ovaire est une association de chirurgie et de chimiothérapie et ceci doit être à prendre en compte dans la stratégie de traitement. Les travaux de Mahner (réalisés sur une série prospective de 3326 patientes de stades IIB à IV, prises en charge en 1995 et 2002) et de Tewari (réalisés sur une série prospective de 1237 patientes de stade III et 477 patientes de stade IV) [36,37] montraient que pour les patientes ayant un résidu tumoral nul ou **microscopique** en fin de chirurgie première, un délai court entre la chirurgie et la chimiothérapie (19 jours dans la série de Mahner, 25 dans la série de Tewari) avait un effet favorable sur la survie globale et sans récurrence. Ce résultat n'est pas retrouvé en cas de résidu tumoral **centimétrique** en fin de chirurgie dans ces deux travaux. Ces deux études ont été réalisées à partir de données recueillies pour réaliser une autre étude prospective randomisée comparative de deux traitements de chimiothérapie ce qui en limite la portée méthodologique.

Confirmant cette idée, l'étude observationnelle d'Eskander [38] réalisée à partir d'une base de données de 5152 patientes montrait que les complications post-opératoires et les ré-hospitalisations dans les 30 jours post-opératoires concernaient 19,5% des patientes. En plus de retarder la chimiothérapie, les réadmissions étaient associées à un taux de mortalité à 1 an significativement plus élevé : 41,1% vs 25,1%  $p < 0,001$ .

L'équipe d'Aletti & al [39] proposait de définir des groupes de patientes à haut risque de morbi-mortalité, en cas d'approche classique par chirurgie première agressive, suivie de

chimiothérapie rapide. Cet essai observationnel de 576 patientes de stades IIIc et IV retrouvait que les patientes ayant une dissémination tumorale importante, un stade IV associé à un mauvais état général, ou les patientes âgées dénutries avaient un bénéfice en survie limité en cas d'approche standard. Ces patientes ont néanmoins intérêt à avoir une prise en charge adaptée, par exemple une chirurgie de clôturation. En effet, d'après l'essai observationnel de Shalowitz, sans traitement chirurgical la médiane de survie est inférieure à 1 an, et en cas d'évolution naturelle la médiane de survie est inférieure à 2 mois [40].

L'étude de Bristow de 2010 [41] montrait que la survie des patientes était meilleure lorsqu'elles ont une prise en charge dans un centre réalisant plus de 20 prise en charge de cancer avancé de l'ovaire par an. Et les recommandations actuelles se basent sur ce nombre de 20 procédures /an et par centre et plus de 10 procédures par chirurgien [24]. Au vu de ceci, nous pouvons conclure que les patientes ont une meilleure survie lorsqu'elles sont prises en charge en centres spécialisés et qu'adapter la prise en charge en prenant en compte les facteurs pronostics liés à la patientes (âge, performans status), à la pathologie (stade FIGO, extension des lésions) et liés au traitement (temps de la chirurgie, qualité de la résection, délai d'institution de la chimiothérapie) permet d'améliorer la survie. Ceci est valable y compris pour les patientes à haut risque.

Dans notre population le taux de prise en charge chirurgicale était de 85,5 %. Ceci était équivalent au taux retrouvé dans l'étude de Shalowitz [40] : il s'agit d'une étude observationnelle américaine réalisée entre 2003 et 2011 sur 210 667 patientes à partir de la base de données nationale sur le cancer. Dans cette étude il était retrouvée une différence de survie majeure entre les patientes opérées et non opérées : 57,4 mois de médiane de survie pour les patientes opérées ayant eu ou non de la chimiothérapie, 11,9 mois de médiane de survie en cas de traitement médical uniquement et 1,4 mois de médiane de survie sans traitement. Parmi les 18% de patientes non opérées, il y avait plus de population noire et non assurée. En analyse multivarié les facteurs de risque de ne pas être opéré étaient l'âge élevé, le stade élevé et la présence de comorbidité. Toutefois dans 80% des cas la cause de l'absence de prise en charge chirurgicale n'était pas claire. Cette étude retrouve les facteurs de risque mise en évidence dans notre travail

que sont l'âge et le stade de la maladie (les comorbidités n'étaient pas relevées dans notre travail). L'intérêt de ce travail est de souligner que renoncer à une prise en charge chirurgicale grève le pronostic des patientes. Y compris pour les plus fragiles, il est intéressant de savoir quelle a été la raison faisant renoncer à une chirurgie : les patientes étaient-elles bien toutes non opérables et l'opérabilité était-elle systématiquement bien évaluée ? Ceci pourrait faire l'objet de travaux ultérieurs. La prise en charge des populations fragiles a déjà fait l'objet de publications [43].

### Limites de nos résultats

Les caractéristiques générales de notre population correspondent aux données de la littérature : l'âge médian de 61 ans, 65,2% de tumeurs séreuses et 20,6% de patientes présentant une maladie au stade IV de la classification de FIGO au diagnostic [3,10]. Le taux de prise en charge chirurgicale [40], le taux de chirurgie complète et de chimiothérapie néo-adjuvante [18] était concordant avec ce qui est retrouvé dans la littérature.

Réalisée sur une base de données collectée de façon prospective mais analysée de façon rétrospective notre étude comporte différents biais. La période d'inclusions allant de 1985 à 2015, a été marquée par des modifications des pratiques sur le plan chirurgical avec notamment l'évolution de la définition de chirurgie complète dont nous avons déjà discuté. Les stratégies et protocoles de chimiothérapie ont également été modifiés et ces modifications n'ont pu être prises en compte dans notre analyse. La base de données associant deux centres est également propre à rendre notre population inhomogène : les périodes d'inclusion ont été différentes entre les deux centres avec un début des inclusions plus tardif dans l'un des deux centres. Ceci rend la comparaison des prises en charge chirurgicales et des survies impossible entre les deux centres. De ce fait les critères « périodes » et « centre » ont dû être exclus des analyses multivariées car il s'agissait de facteurs de confusion. D'autre part, malgré des référentiels nationaux, les habitudes locales ne sont pas identiques.

Le caractère rétrospectif de notre étude ne permettait pas un recueil fiable de la taille du résidu tumoral, qui, comme nous l'avons vu est un critère pronostic majeur. De la même

façon le taux de CA 125 n'était pas connu dans un nombre important de cas. Celui-ci ne ressort comme paramètre significatif dans aucune analyse, mais cela peut-être par manque de puissance.

Le niveau de preuve d'une étude observationnelle reste faible et bien que notre population ait eu l'intérêt d'être vaste l'impact de nos résultats ne peut être que modéré. Enfin l'influence de la chimiothérapie adjuvante après réalisation d'une chirurgie de clôture aurait été une analyse intéressante mais n'a pas été réalisée pour ne pas multiplier nos résultats et nos analyses en sous-groupes.

### Perspectives et essais en cours

Actuellement les questions débattues portent sur deux points :

- A. Quand opérer les patientes résécables d'emblée ? les deux grands essais publiés dans les 6 dernières années : celui de Vergote [13] en 2010 dans le New England et celui de CHORUS [31] en 2015 dans le Lancet, ont montré que les patientes opérées en chirurgie première et en chirurgie d'intervalle avaient une survie globale et sans récurrence comparable, avec une réduction de la morbidité de la chirurgie d'intervalle. Nos résultats sur une série rétrospective confirment cette idée. Toutefois les taux de chirurgie complète en chirurgie initiale étaient de 18% pour les chirurgies premières et 48% pour les chirurgies d'intervalle (41,6% et 80,6% en incluant la cytoréduction optimale = <1cm) dans l'essai de Vergote et de 17% en cas de chirurgie première et de 39% en cas de chirurgie d'intervalle dans l'essai CHORUS. Les médianes de survie globales étaient de 29 et 30 mois dans l'essai de Vergote et de 22 et 24 mois dans l'essai CHORUS pour les PDS et les IDS. Dans notre série, le taux de chirurgie complète en chirurgie première était de 62,1% en cas de chirurgie première et de 81,7% en cas de chirurgie d'intervalle, ce qui est plus près des recommandations actuelles de qualité, qui demandent un taux de 50% de chirurgie complète aux centres de prise en charge de cette pathologie. Nos médianes de survie étaient de 44,9 et 50,3 mois pour les patientes opérées en PDS et IDS.
- Devant le faible taux de chirurgie de résection complète de ces deux grands essais, les centres allemands mettent actuellement en place un essai similaire dont

l'objectif est de savoir s'il est possible de confirmer ces résultats en conditions réelles avec une prise en charge de qualité. Cet essai aura pour objectifs de confirmer la non infériorité de la chirurgie d'intervalle et permettra un audit indépendant des centres et de leur prise en charge. Les critères de participation sont très stricts, avec obligation pour les centres participants de réaliser plus de 36 procédures par an et d'avoir des taux de chirurgie complète > 50%. Cet essai s'appelle l'essai TRUST, à l'heure actuelle il n'y a pas de centre français participant.

- B. La deuxième question débattue concerne le moment auquel réaliser la chirurgie chez les patientes non résécables d'emblée. Il est communément admis que dans cette situation la chirurgie peut être réalisée en intervalle après 3 à 4 cures de chimiothérapie, ou en clôture après 6 cures. Nos résultats montrent que la chirurgie de clôture n'améliore pas le taux de résection complète par rapport à la chirurgie d'intervalle (81,7% de chirurgie complète en chirurgie d'intervalle et 78,1% en chirurgie de clôture) et que par contre la médiane de survie sans progression est inférieure en cas de chirurgie de clôture (10,6 mois versus 13,6 mois  $p=0,019$ ). Ce résultat peut être critiqué car les patientes opérées plus tardivement sont probablement les patientes ayant plus de critères pronostics péjoratifs, toutefois la différence de survie sans progression reste significative en analyse multivariée avec  $HR = 0,669$  IC 95% [0,486-0,921]  $p=0,014$ .

Comme nous l'avons vu la littérature est assez pauvre sur ce point. Les perspectives actuelles pour répondre à cette question sont l'essai CHRONO qui n'a pas encore démarré. Cet essai sera un essai prospectif, randomisé, multicentrique comparant la chirurgie d'intervalle à la chirurgie de clôture dans les tumeurs de l'ovaire non résécables d'emblée (non résécabilité évaluée par une chirurgie diagnostique). Les critères de jugement seront la qualité de vie et le taux de réponses histologiques complètes. La réalisation d'un essai randomisé permettra de s'affranchir des biais attribués à la population opérée tardivement : plus âgée, performans status plus élevé, stade FIGO plus avancé, maladie plus agressive.

## CONCLUSION

Le traitement du cancer avancé de l'ovaire repose sur une chirurgie complète et une chimiothérapie de 6 cures associant carboplatine et taxol. Dans certains cas, l'importance des lésions amène à envisager une chimiothérapie néo-adjuvante pour rendre la chirurgie complète faisable. Pour les patientes présentant une carcinose péritonéale FIGO IIIC ou IV ne permettant pas d'obtenir une chirurgie complète dans plus de 20 % des cas, la réalisation d'une chirurgie d'intervalle après trois cures de chimiothérapie néo-adjuvante n'est pas inférieure en termes de survie globale et sans récurrence [13]. Etant un important facteur pronostique lié au traitement, la chirurgie complète est actuellement l'objectif thérapeutique des patientes en stade III et IV. Soit la résection complète est d'emblée accessible : la patiente doit avoir une chirurgie première, soit les lésions ne permettent pas de garantir une chirurgie complète et la patiente doit avoir une chirurgie d'intervalle après trois cures sans risquer de perdre des chances de survie. Actuellement, en l'absence de preuve, la chirurgie de clôture n'est pas recommandée.

Entre 1985 et 2015, parmi les 85,5 % de patientes opérées d'un cancer de l'ovaire, 52,2% ont eu une chirurgie première, 14,1 % une chirurgie d'intervalle et 33,6 % une chirurgie de clôture. Depuis 2009, le taux de chirurgie première a diminué et le recours à la chimiothérapie néo-adjuvante est plus fréquent. La chirurgie d'intervalle et de clôture permettent d'obtenir plus fréquemment une résection tumorale complète, avec une survie globale équivalente. Altérant la survie sans récurrence, la chirurgie de clôture est probablement une solution de recours, à réserver aux patientes non résecables après 3 cures.

Notre analyse rétrospective apporte des pistes de raisonnement mais un faible niveau de preuve.

L'essai prospectif randomisé TRUST, en cours d'écriture, répondra à la question de la place de la chimiothérapie néo adjuvante avec chirurgie d'intervalle chez les patientes a priori résecables d'emblée. Dans cet essai la prise en charge chirurgicale des patientes devra répondre aux critères de qualité actuels de la chirurgie, c'est-à-dire un taux de chirurgie complète > à 50 %. La question est : pour obtenir une chirurgie complète vaut-il

mieux une intervention précoce dans la prise en charge ou une intervention moins morbide mais retardée ?

L'essai randomisé CHRONO répondra à la question de l'impact de la chirurgie de clôture chez les patientes non résecables d'emblée.

La recherche actuelle devra définir dans les conditions réelles de traitement, la prise en charge permettant la meilleure survie mais également la meilleure qualité de vie. Ceci passe par une réduction de la morbidité liée aux différentes thérapeutiques. Les progrès attendus en cas d'optimisation des stratégies chirurgicales sont réels en termes de durée et de qualité de vie, probablement supérieurs aux progrès attendus de la chimiothérapie. Les autres perspectives de cette pathologie de pronostic sombre reposent sur le développement de la biologie moléculaire qui précisera les profils hétérogènes de ces tumeurs et ainsi l'accès aux thérapies ciblées.

# ANNEXES

## Classification FIGO des cancers de l'ovaire

La classification des cancer de l'ovaire utilisée actuellement correspond à la classification FIGO, actualisée en 2013 :(1)

- Stade 1 : tumeur limitée aux ovaires ou aux trompes
  - o IA : tumeur limitée à un ovaire dont la capsule est intacte, pas de tumeur à la surface, pas de cellule maligne dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
  - o IB : tumeur limitée aux deux ovaires, dont la capsule est intacte
  - o IC : tumeur limitée à un ou aux deux ovaires avec :
    - IC1 : rupture per opératoire
    - IC2 : rupture capsulaire avant chirurgie ou tumeur à la surface de la trompe ou de l'ovaire
    - IC3 : cytologie péritonéale positive
- Stade 2 : tumeur limitée à un ou aux deux ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne ou cancer primitif péritonéal
  - o IIA : extension ou implants utérin, tubaire ou ovarien
  - o Extension aux autres tissus pelviens intrapéritonéaux
- Stade 3 : tumeur d'un ou des deux ovaires ou trompes ou cancer primitif péritonéal avec cytologie péritonéale positive ou extension au péritoine extra pelvien prouvé histologiquement ou métastases ganglionnaires rétro péritonéales
  - IIIA1 : adénopathies retro péritonéales uniquement
    - IIIA1i : < 10mm
    - IIIA1ii : > 10mm de plus grand axe
  - IIIA2 : extension péritonéales extra pelvienne microscopiques
  - o IIIB : métastases péritonéales extra pelvienne jusqu'à 2cm de plus grand axe, avec ou sans adénopathie retro péritonéales

- IIIC : métastases péritonéales macroscopiques extra-pelviennes de plus de 2cm de plus grande dimension avec ou sans métastases retro péritonéale (inclus les tumeurs sur la capsule hépatique ou splénique sans invasion parenchymateuse) : ce stade représente la majorité des cas de cancer de l'ovaire au stade diagnostic.
- **Stade 4 : métastases a distances non péritonéales**
  - IVA : épanchement pleural avec cellules dans le liquide pleural)
  - IVB : métastases parenchymateuses ou métastases à des organes extra-abdominaux (incluant les adénopathies inguinales et hors de la cavité abdominale)



## WHO histological classification of tumours of the ovary

Surface epithelial-stromal tumours		Metaplastic variant	9000/0
Serous tumours		Squamous cell tumours	
Malignant		Squamous cell carcinoma	8070/3
Adenocarcinoma	8441/3	Epidermoid cyst	
Surface papillary adenocarcinoma	8461/3	Mixed epithelial tumours (specify components)	
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	9014/3	Malignant	8323/3
Borderline tumour	8442/1	Borderline	8323/1
Papillary cystic tumour	8462/1	Benign	8323/0
Surface papillary tumour	8463/1	Undifferentiated and unclassified tumours	
Adenofibroma, cystadenofibroma	9014/1	Undifferentiated carcinoma	8020/3
Benign		Adenocarcinoma, not otherwise specified	8140/3
Cystadenoma	8441/0		
Papillary cystadenoma	8460/0	Sex cord-stromal tumours	
Surface papilloma	8461/0	Granulosa-stromal cell tumours	
Adenofibroma and cystadenofibroma	9014/0	Granulosa cell tumour group	
Mucinous tumours		Adult granulosa cell tumour	8620/1
Malignant		Juvenile granulosa cell tumour	8622/1
Adenocarcinoma	8480/3	Thecoma-fibroma group	
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	9015/3	Thecoma, not otherwise specified	8600/0
Borderline tumour	8472/1	Typical	8600/0
Intestinal type		Luteinized	8601/0
Endocervical-like		Fibroma	8810/0
Benign		Cellular fibroma	8810/1
Cystadenoma	8470/0	Fibrosarcoma	8810/3
Adenofibroma and cystadenofibroma	9015/0	Stromal tumour with minor sex cord elements	8593/1
Mucinous cystic tumour with mural nodules		Sclerosing stromal tumour	8602/0
Mucinous cystic tumour with pseudomyxoma peritonei	8480/3	Signet-ring stromal tumour	
Endometrioid tumours including variants with squamous differentiation		Unclassified (fibrothecoma)	
Malignant		Sertoli-stromal cell tumours	
Adenocarcinoma, not otherwise specified	8380/3	Sertoli-Leydig cell tumour group (androblastomas)	
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	8381/3	Well differentiated	8631/0
Malignant müllerian mixed tumour (carcinosarcoma)	8950/3	Of intermediate differentiation	8631/1
Adenosarcoma	8933/3	Variant with heterologous elements (specify type)	8634/1
Endometrioid stromal sarcoma (low grade)	8931/3	Poorly differentiated (sarcomatoid)	8631/3
Undifferentiated ovarian sarcoma	8805/3	Variant with heterologous elements (specify type)	8634/3
Borderline tumour		Retiform	8633/1
Cystic tumour	8380/1	Variant with heterologous elements (specify type)	8634/1
Adenofibroma and cystadenofibroma	8381/1	Sertoli cell tumour	8640/1
Benign		Stromal-Leydig cell tumour	
Cystadenoma	8380/0	Sex cord-stromal tumours of mixed or unclassified cell types	
Adenofibroma and cystadenofibroma	8381/0	Sex cord tumour with annular tubules	8623/1
Clear cell tumours		Gynandroblastoma (specify components)	8632/1
Malignant		Sex cord-stromal tumour, unclassified	8590/1
Adenocarcinoma	8310/3	Steroid cell tumours	
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	8313/3	Stromal luteoma	8610/0
Borderline tumour		Leydig cell tumour group	
Cystic tumour	8310/1	Hilus cell tumour	8660/0
Adenofibroma and cystadenofibroma	8313/1	Leydig cell tumour, non-hilar type	8650/1
Benign		Leydig cell tumour, not otherwise specified	8650/1
Cystadenoma	8310/0	Steroid cell tumour, not otherwise specified	8670/0
Adenofibroma and cystadenofibroma	8313/0	Well differentiated	8670/0
Transitional cell tumours		Malignant	8670/3
Malignant		Germ cell tumours	
Transitional cell carcinoma (non-Brenner type)	8120/3	Primitive germ cell tumours	
Malignant Brenner tumour	9000/3	Dysgerminoma	9060/3
Borderline		Yolk sac tumour	9071/3
Borderline Brenner tumour	9000/1	Polyvesicular vitelline tumour	
Proliferating variant	9000/1	Glandular variant	
Benign		Hepatoid variant	
Brenner tumour	9000/0	Embryonal carcinoma	9070/3

Polyembryoma	9072/3	Germ cell sex cord-stromal tumours	
Non-gestational choriocarcinoma	9100/3	Gonadoblastoma	9073/1
Mixed germ cell tumour (specify components)	9085/3	Variant with malignant germ cell tumour	
Biphasic or triphasic teratoma		Mixed germ cell-sex cord-stromal tumour	
Immature teratoma	9080/3	Variant with malignant germ cell tumour	
Mature teratoma	9080/0		
Solid		Tumours of the rete ovarii	
Cystic		Adenocarcinoma	9110/3
Dermoid cyst	9084/0	Adenoma	9110/0
Fetiform teratoma (homunculus)		Cystadenoma	
Monodermal teratoma and somatic-type tumours associated with dermoid cysts		Cystadenofibroma	
Thyroid tumour group		Miscellaneous tumours	
Struma ovarii		Small cell carcinoma, hypercalcaemic type	8041/3
Benign	9090/0	Small cell carcinoma, pulmonary type	8041/3
Malignant (specify type)	9090/3	Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid group		Hepatoid carcinoma	8576/3
Insular	8240/3	Primary ovarian mesothelioma	9050/3
Trabecular	8240/3	Wilms tumour	8960/3
Mucinous	8243/3	Gestational choriocarcinoma	9100/3
Strumal carcinoid	9091/1	Hydatidiform mole	9100/0
Mixed		Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Neuroectodermal tumour group		Basal cell tumour	8090/1
Ependymoma	9391/3	Ovarian wolffian tumour	9110/1
Primitive neuroectodermal tumour	9473/3	Paraganglioma	8693/1
Medulloepithelioma	9501/3	Myxoma	8840/0
Glioblastoma multiforme	9440/3	Soft tissue tumours not specific to the ovary	
Others		Others	
Carcinoma group		Tumour-like conditions	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Luteoma of pregnancy	
Adenocarcinoma	8140/3	Stromal hyperthecosis	
Others		Stromal hyperplasia	
Melanocytic group		Fibromatosis	
Malignant melanoma	8720/3	Massive ovarian oedema	
Melanocytic naevus	8720/0	Others	
Sarcoma group (specify type)		Lymphoid and haematopoietic tumours	
Sebaceous tumour group		Malignant lymphoma (specify type)	
Sebaceous adenoma	8410/0	Leukaemia (specify type)	
Sebaceous carcinoma	8410/3	Plasmacytoma	9734/3
Pituitary-type tumour group			
Retinal anlage tumour group	9363/0		
Others			
		<b>Secondary tumours</b>	

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (921) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

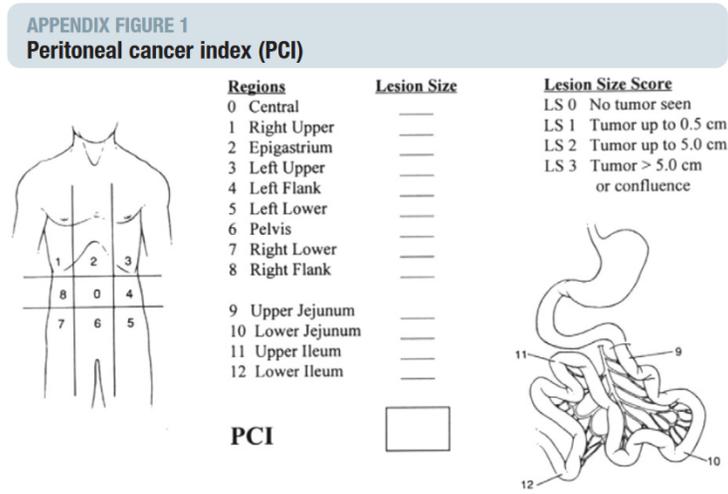
## WHO histological classification of tumours of the peritoneum

Peritoneal tumours		Tumour of uncertain origin	
Mesothelial tumours		Desmoplastic small round cell tumour	8806/3
Diffuse malignant mesothelioma	9050/3	Epithelial tumours	
Well differentiated papillary mesothelioma	9052/0	Primary peritoneal serous adenocarcinoma	8461/3
Multicystic mesothelioma	9055/1	Primary peritoneal borderline tumour (specify type)	
Adenomatoid tumour	9054/0	Others	
Smooth muscle tumour			
Leiomyomatosis peritonealis disseminata			

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (921) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

## Classification de Sugarbaker : Peritoneal Cancer Index.

Score utilisé pour la description de la carcinose péritonéale. (19)



Chéreau. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods. Am J Obstet Gynecol 2010.

**APPENDIX TABLE 1**  
**Anatomic structures involved in the 13 abdominopelvic regions of the PCI**

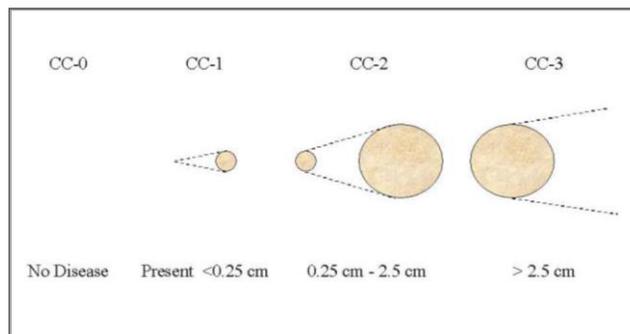
Regions	Anatomic structures
0 Central	Midline abdominal incision—entire greater omentum—transverse colon
1 Right upper	Superior surface of the right lobe of the liver—undersurface of the right hemidiaphragm—right retro hepatic space
2 Epigastrium	Epigastric fat pad—left lobe of the liver—lesser omentum—falciform ligament
3 Left upper	Under surface of the left hemidiaphragm—spleen—tail of pancreas—anterior and posterior surfaces of the stomach
4 Left flank	Descending colon—left abdominal gutter
5 Left lower	Pelvic sidewall lateral to the sigmoid colon—sigmoid colon
6 Pelvis	Female internal genitalia with ovaries, tubes, and uterus—bladder, Douglas pouch—rectosigmoid colon
7 Right lower	Right pelvic sidewall—cecum—appendix
8 Right flank	Right abdominal gutter—ascending colon
9 Upper jejunum	
10 Lower jejunum	
11 Upper ileum	
12 Lower ileum	

PCI, peritoneal cancer index.

Chéreau. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods. Am J Obstet Gynecol 2010.

Score CCS :

Score évaluant la taille du résidu tumoral en fin de chirurgie



Score de Fagotti et score de Fagotti modifiée(19)

**APPENDIX TABLE 4**

**Fagotti score and Fagotti-modified score**

<b>Index parameters</b>	<b>Fagotti score</b>	<b>Modified laparoscopy-based score</b>
Omental cake	2	0
Peritoneal carcinosis	2	0
Diaphragmatic carcinosis	2	2
Mesenteric retraction	2	2
Bowel infiltration	2	0
Stomach infiltration	2	2
Liver metastases	2	2

*Chéreau. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods. Am J Obstet Gynecol 2010.*

## BIBLIOGRAPHIE

1. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1-5.
2. Chern J-Y, Curtin JP. Appropriate Recommendations for Surgical Debulking in Stage IV Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17:1.
3. Cancer of the Ovary - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [cité 6 avr 2016]. Disponible sur: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
4. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127:2893-917.
5. Cancer et environnement [Internet]. [cité 6 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/76>
6. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 1998;69:103-8.
7. Zivanovic O, Eisenhauer EL, Zhou Q, Iasonos A, Sabbatini P, Sonoda Y, et al. The impact of bulky upper abdominal disease cephalad to the greater omentum on surgical outcome for stage IIIC epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108:287-92.
8. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115:1234-44.
9. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100:283-7.
10. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
11. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* 2006;103:559-64.
12. 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.* 1998;71:431-6.

13. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:943-53.
14. da Costa Miranda V, de Souza Fêde ÂB, 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*. 2014;132:287-91.
15. 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 neoadjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:629-36.
16. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet Lond Engl*. 2011;377:127-38.
17. 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*. 2011;40:201-4.
18. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Darai E, Classe J-M, et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1337-43.
19. Chereau E, Lavoue V, Ballester M, Coutant C, Selle F, Cortez A, et al. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability for patients with advanced ovarian cancer undergoing interval debulking surgery. *Anticancer Res*. 2011;31:4469-74.
20. Meigs JV. Cancer of the Ovary. *N Engl J Med*. 1939;220:545-53.
21. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26:83-9.
22. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD007565.
23. Rutten MJ, Sonke GS, Westermann AM, van Driel WJ, Trum JW, Kenter GG, et al. Prognostic Value of Residual Disease after Interval Debulking Surgery for FIGO Stage IIIC and IV Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:464123.

24. 1-prise-en-charge-multidisciplinaire-premiere-ligne-recommandations.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/arcagy-organisation-et-recherche/assets/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2016/1-prise-en-charge-multidisciplinaire-premiere-ligne-recommandations.pdf>
25. Juretzka MM, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Downey RJ, Flores RM, Park BJ, et al. The impact of video-assisted thoracic surgery (VATS) in patients with suspected advanced ovarian malignancies and pleural effusions. *Gynecol Oncol.* 2007;104:670-4.
26. Klar M, Farthmann J, Bossart M, Stremmel C, Gitsch G, Passlick B, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of intrathoracic disease in patients with FIGO III and IV stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;126:397-402.
27. Diaz JP, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Downey RJ, Park BJ, Flores RM, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of pleural effusions in patients with newly diagnosed advanced ovarian carcinoma can influence the primary management choice for these patients. *Gynecol Oncol.* 2010;116:483-8.
28. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;72:278-87.
29. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006;103:1070-6.
30. Van Meurs HS, Tajik P, Hof MHP, Vergote I, Kenter GG, Mol BWJ, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013;49:3191-201.
31. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-57.
32. 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* 2011;47 Suppl 3:S88-92.
33. Kang S, Nam B-H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2315-20.
34. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated

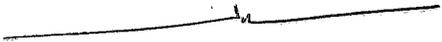
with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012;124:10-4.

35. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1:CD006014.
36. Mahner S, Eulenburg C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. *Eur J Cancer* 2013;49:142-9.
37. Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, Monk BJ, Burger RA. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2016;27:114-21.
38. Evaluation of 30-day hospital readmission after surgery for advanced-stage ovarian cancer in a medicare population. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/?term=Eskander+2014+JCO>
39. 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.* 2011;120:23-8.
40. Shalowitz DI, Epstein AJ, Ko EM, Giuntoli RL. Non-surgical management of ovarian cancer: Prevalence and implications. *Gynecol Oncol.* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.026>
41. Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol.* 2010;118:262-7.
43. Sabatier R, Calderon B, Lambaudie E, Chereau E, Provansal M, Cappiello M-A, et al. Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:815-22.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

**Pr Jean-Marc CLASSE**  
**Oncologie Chirurgicale**  
**CLCC NANTES-ATLANTIQUE**  
Centre René Gauducheau - Bd J. Monod  
44805 NANTES - SAINT-HERBLAIN Cedex  
Tél. : 02.40.67.99.84 - Fax : 02.40.67.97.59  
Ets n° 44000111-3 - Adeli : 44105399.8



Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



**Docteur LAMBAUDIE Eric**  
**Chirurgie Gynécologique et Sénologique**  
RPPS 10002306198  
Tél. 04 91 22 35 32 - Fax 04 91 22 36 13  
Institut Paoli Calmettes - Marseille  
FINESS 130 784 127 - 130 001 647

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

**Titre de Thèse :** Tumeurs épithéliales de l'ovaire aux stades III et IV : analyse observationnelle des pratiques et impact des stratégies thérapeutiques sur la survie à partir d'une série bi centrique de 1473 patientes

---

## RESUME

**L'objectif principal** de l'étude était l'analyse de nos pratiques et de l'impact des stratégies thérapeutiques sur la survie dans la prise en charge de patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire de stade III et IV.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective bi-centrique incluant 1473 patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire de stade III ou de stade IV FIGO. Les patientes prises en charge dans les centres régionaux de lutte contre le cancer de Marseille ou de Nantes entre 1985 et 2015 ont été incluses grâce à l'utilisation de bases de données prospectives. Des sous-groupes ont été établis en fonction de la stratégie de prise en charge : chirurgie initiale suivie de chimiothérapie (PDS), chirurgie d'intervalle réalisée après 3 à 4 cures de chimiothérapie et suivie d'une chimiothérapie adjuvante (IDS), chirurgie de clôture réalisée après 6 cycles (FDS). Les caractéristiques sociodémographiques, le stade FIGO au diagnostic, le type histologique, le moment de la chirurgie, le résidu tumoral post opératoire, la survie globale et la survie sans récurrence ont été recueillis.

**Résultats :** L'âge médian des patientes était de 61 ans, 80% de patientes avaient un stade III et 20% de stade IV au diagnostic. 85% des patientes ont eu une chirurgie de réduction tumorale dont 44,7% une PDS, 12,1% une IDS et 28,7% une FDS. Parmi les patientes opérées 64,7% des patientes ont eu une chirurgie complète ce taux allant de 49,7% avant 2000 à 86% depuis 2009.

Dans notre cohorte, la médiane de survie globale (OS) était de 39 mois IC 95% [36-42]. La médiane de survie sans récurrence (DFS) était de 10,5 mois. Le taux de survie à 5 ans de 34%. Parmi les patientes opérées, une chirurgie de cyto-réduction complète était significativement associée à une meilleure survie (HR=2,123 IC95%(1,816-2,481)  $p<0,001$ ). Le taux de chirurgie complète était significativement plus élevé en cas de chirurgie de clôture ou d'intervalle qu'en cas de chirurgie initiale. Concernant la survie sans récurrence lors d'une chirurgie complète, la chirurgie de cytoréduction réalisée en chirurgie de clôture était significativement associée à une survie sans récurrence plus courte de 3 mois : HR=0,669 IC 95%(0,486-0,921)  $p<0,001$  comparée aux patientes opérées en chirurgie première. Toutefois le moment de la chirurgie n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale.

**Conclusion :** Nos résultats montrent que la chirurgie de clôture permet un meilleur taux de chirurgie complète avec une survie globale équivalente aux autres stratégies, au prix d'une survie sans récurrence plus courte. L'étape chirurgicale (chirurgie complète) doit être réalisée le plus tôt possible dans la prise en charge pour améliorer la survie sans récurrence.

---

## MOTS-CLES

CANCER DE L'OVAIRE, CHIRURGIE DE REDUCTION TUMORALE, CHIRURGIE DE CLOTURE, SURVIE