

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement

le 14 octobre 2019 à Poitiers

par **Monsieur Mérouze Martin**

Évaluation de la survie des patientes opérées en chirurgie première d'un cancer épithélial de l'ovaire de stade avancé avec un haut PCI initial versus après chimiothérapie néoadjuvante

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Xavier Fritel

Membres : Monsieur le Professeur Fabrice Pierre
Monsieur le Professeur Nicolas Isambert
Madame le Docteur Nadia Raban

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric Nadeau



Le Doyen,

Année universitaire 2019 - 2020

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie (**absente jusqu'au début mars 2020**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Fritel, Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre enseignement notamment chirurgical pendant ces 5 années.

A Monsieur le Professeur Pierre, Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre enseignement de l'obstétrique au quotidien et votre implication de tous les instants dans votre service. Soyez assuré de ma profonde gratitude et merci de m'accueillir au sein de votre équipe.

A Monsieur le Professeur Isambert, Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, en espérant qu'il soit à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux.

A Madame le Docteur Raban, Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Vos connaissances et votre expérience sur ce sujet sont précieuses. Veuillez trouver dans ce travail mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Nadeau, Merci de m'avoir confié ce travail et de l'avoir dirigé. Merci de ton aide précieuse, de ta patience, de tes remarques et corrections avisées, de ton implication et de ta disponibilité. Opérer avec toi m'a permis d'apprécier ta dextérité chirurgicale. Trouve dans ce travail le témoignage de ma grande estime.

A l'ensemble de l'équipe de gynécologie obstétrique du CHU de Poitiers et notamment aux Dr Goua, Dr Sarfati, Dr Guilhen, Dr Carlier, Dr Brossard et Dr De Montlaur pour leurs enseignements et leurs conseils durant ces 5 années.

A mes anciens co-internes, maintenant devenu CCA : Bertrand, Amélie, Amélie et Aïcha ; merci pour vos précieux conseils et ces moments passés ensemble. Merci de nous laisser opérer.

Au Dr Jose Torregrosa, brillant hématologue et statisticien génial le soir, merci de m'avoir aidé pour les stats. Tu as grandement contribué à ce travail.

Au Dr Benoit Pusniak, tu m'as fait confiance en me confiant ta boutique pendant quelques heures et surtout tu m'as montré que j'en étais capable. Merci... J'ai hâte de travailler à tes cotés et de discuter œnologie.

A l'ensemble des sages-femmes du CHU et aux infirmières de chirurgie, merci pour votre travail, votre bonne humeur et vos conseils.

A l'équipe de choc de panseuses du bloc de gynéco ! Vous assurez les filles ! « 10 compresses » !

A l'ensemble du service de gynécologie obstétrique de Niort, médecins, sage femmes, infirmières, secrétaires, et tous les autres, je suis impatient de travailler à nouveau avec vous.

Au service de gynécologie obstétrique de la Rochelle, où j'ai commencé mon internat. J'ai passé 6 mois intenses et enrichissants. Merci spécialement au Dr Hélène Le Borgne.

Au service de gynécologie obstétrique du CH de Saintes et l'ensemble des médecins pour leurs précieux conseils et leur enseignement.

Au service de chirurgie urologique du CH de Saintes, ce semestre à apprendre la chirurgie à vos côtés a été riche d'enseignements. Je me souviendrais de votre habileté chirurgicale.

Au service de radiothérapie et d'oncologie du CH de Niort, ce semestre a été très enrichissant pour ma formation et j'ai apprécié travailler et apprendre avec vous.

A mes co-internes bien sûr : les jeunes et les vieux ! Soutien indéfectible et bonne humeur assurée ! Tous, vous avez contribué à rendre ces 5 années inoubliables !

A ceux aujourd'hui grand : Armance, Amélie, Jérémy, merci pour tout.

A Camille, souviens toi l'aile C ! A Marlène, notre maman à tous ! A Karima, ne change surtout pas ! A Raph et son tombé de chemise légendaire !

A Barnabé et ses β HCG, A Edwin qui ne tient pas l'alcool, A l'impératrice Agathe !

A Sandrine toujours de bonne humeur !

A Imène et son caractère affirmé ! A Marie Lucile et sa joie de vivre communicative ! A

Marion L : on se voit à un Cercle ! A Marion D et ses jupes ! A Océane la nouvelle chef d'orchestre.

A Manon « miss monaco » (c'est plus ce que c'était les Bretons) ! A la petite Margaux !

A Bineta la force tranquille !

Et bien sûr Pauline, Perrine, Julien, Lucie, Olivia, Téma, Carl, Floriane, Hella, Hugo, Tom !

A la Team du DESC de cancéro OH !

Aux copains surtout, sans vous ces 5 années n'auraient pas eu la même saveur :

Aux Parisiens :

Julien, que de chemin parcouru depuis le WEI ! La complicité est la même : intacte !

Borouchaki l'intrépide et Sonia l'allemande ! Je vous kiffe

Aux Toulousains : Quentin, Laurine, Luce ! On arrive vous voir très bientôt !

Christophe, ami de la première heure, c'est ensemble qu'on a choisi de venir à Poitiers et depuis l'histoire continue. Ne change pas et viens boire des bières !

A Amélie, tu m'as pris sous ton aile à la Rochelle et de collègues on est devenu Ami. J'ai toujours pu compter sur toi dans la vie comme au boulot. Merci

A Florent, j'ai découvert un véritable ami au fil de nos bières ! A quand la prochaine ?!

A Camille et Greg, vous retrouvez à Poitiers était une belle surprise et ça s'est confirmé ! On a hâte de venir vous voir à la Rochelle !

A la Dream-Team : bouillante en toute circonstance ! Une bien belle équipe. Que de souvenirs ensemble, que d'aventure. Anaïs, Amélie, Arnaud, Maelle, Cécile, Christophe, Clara

Au bar le WC : QG de nos soirées, dans les bons comme dans les mauvais moments il y a toujours une pinte !

A la Team Hémato : José, Pilar, Stéphanie, vous faites partie de nos amis.

Au capitaine Dubourg, Pilote et CCA en optique ébénisterie, tu restes un fidèle ami, continu de voler !

A Raph, ce grand fou ! Torchon chiffon chemise après 3 verres !

A Aymeric, le meilleur coloc ! Brocante, pizza Eddy, Débauche, surf ... ça c'est la vie !

A Arnaud, notre futur PU de gériatrie et futur maire !

A Audrey, PM, Maeva, Mathilde, Paul d'Albi, Agathe, Amélie Rubin, Camille Prat pour tous ces apéros et autres brunchs !

Aux sportifs du Dimanche : Bidegain, Greg, Florent « Une petite fléchette ? mais tranquille hein »

A ma famille,

A mes parents : Papa, Maman, vous avez toujours cru en moi et vous m'avez toujours soutenu. Toujours présent dans les bons comme dans les moments plus difficiles. Vous m'avez toujours encouragé et épaulé. Même de loin je sais que vous veillez sur moi.

A ma sœur, Chloé, merci pour ton soutien inconditionnel depuis le début et ta bienveillance

A mon frère, Victor, négociateur hors pair ! merci pour la piscine

A Clément et Diane vous faites partis de la famille et c'est toujours un plaisir de vous retrouver.

A ma belle-famille : Marie, Renaud, Matthieu, Claire, Merci de m'avoir toujours accompagné.

A ma femme, Cécile, tu es présente depuis le début de cette aventure. Que de chemin parcouru ! Heureusement que tu es là pour moi. Je ne serais pas devenu ce que je suis aujourd'hui sans toi ! Tu es le cerveau de l'équipe ! Merci pour tes relectures acharnées et tes précieuses corrections. Merci de m'avoir empêché de casser cet ordinateur plus d'une fois ! Je t'aime

Et enfin au petit dernier, mon fils Simon, tu me rends heureux et fier chaque jour ! Merci d'être un bébé si parfait et de faire tes nuits depuis le début ! Ne change pas !

Table des matières

<i>Abréviations</i>	3
<i>Introduction</i>	4
<i>Généralités sur le cancer de l’ovaire</i>	7
A. Anatomie de l’ovaire	7
B. Physiopathologie des tumeurs de l’ovaire	8
C. Facteurs de risque du cancer de l’ovaire	9
D. Histologie des tumeurs ovariennes	9
E. Classification de la FIGO et TNM des cancers de l’ovaire	11
F. Critères diagnostiques	11
G. Grands principes de traitement	12
<i>Description des scores d’évaluation de la stratégie chirurgicale</i>	14
A. Score de Fagotti	14
B. Peritoneal Cancer Index (PCI) : index de carcinose péritonéale	16
C. Score d’Aletti	18
D. Score CCR : completeness of cancer resection score	19
E. Classification de Clavien	19
F. Classification de Makar	20
<i>Matériels et méthodes</i>	22
A. Création de la base de données des cancers de l’ovaire opérés dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers	22
B. Base de données réalisées pour cette étude	23
C. Données collectées pour l’étude	24
D. Description de l’étude	25
1. Type d’étude	25
2. Critère de jugement principal	25
3. Objectifs secondaires.....	26
E. Outils statistiques	26
<i>Résultats</i>	27
A. Flow chart de l’étude	27
B. Description des populations	28
1. Analyse des variables avant traitement.....	28
2. Analyse des stades et types de cancers	32
3. Analyse des variables après traitement	33
C. Résultat critère de jugement principal	37
D. Résultat critère de jugement secondaire	40
<i>Discussion</i>	43
<i>Conclusion</i>	50

<i>Bibliographie</i>	51
<i>Annexe 1</i>	54
<i>Annexe 2</i>	55
<i>Résumé</i>	56
<i>SERMENT</i>	57

Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique Intra Péritonéale

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IMC : Indice de Masse Corporelle

IQR : *Inter-Quartile Rang* : correspond aux valeurs du 25^{ème} percentile et du 75^{ème} percentile

Max : correspond au maximum

Mean : correspond à la moyenne

Median : correspond à la médiane

Min : correspond au minimum

PARP : Poly-ADP-Ribose-Polymérase

PCI : index de carcinose péritonéal (*Peritoneal Cancer Index*)

RR : Risque Relatif

SD : correspond à l'Ecart Type

STIC : *Serous Tumoral Intraepithelial Carcinoma* (carcinome séreux tubaire intraepithelial non invasif)

TNM : *Tumor Node Metastasis*

TSM : Taux Standardisé Monde

U/ml : unités par millilitres

Introduction

En 2018, 382 000 nouveaux cancers ont été diagnostiqués en France métropolitaine dont 177 433 chez des femmes (46,44%) (1).

Les TSM « taux standardisé monde », utilisés pour des comparaisons au niveau international, sont des taux standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale et exprimés pour 100 000 personnes-années. En France en 2018, le taux d'incidence des nouvelles tumeurs solides diagnostiquées chez la femme était de 274 en TSM (1).

Concernant les cancers de l'ovaire en 2018, 5193 nouveaux cas ont été diagnostiqués soit une incidence de 7,5 exprimée en TSM. La variation annuelle moyenne d'incidence a légèrement diminué sur la période 1990-2018 de -1,0% IC 95% (-1,2 ; -0,8) et de -1,1% IC 95% (-1,5 ; -0,7) sur la période 2010-2018 (1).

En 2018, le cancer de l'ovaire est le 8^{ème} cancer en matière d'incidence chez la femme respectivement après le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer du poumon, le cancer du corps de l'utérus, le cancer de la thyroïde, le mélanome et le cancer du pancréas.

Concernant la mortalité, le cancer de l'ovaire est responsable de 3479 décès en 2018 soit un taux de mortalité de 3,9 en TSM en 2018. La variation annuelle moyenne de la mortalité a diminué de -1,7% IC 95% (-2,1 ; -1,4) sur la période 2010-2018 (1) (2).

Le cancer de l'ovaire est le 5^{ème} cancer en termes de mortalité chez la femme en France métropolitaine après le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer du pancréas.

Le pronostic du cancer de l'ovaire est sombre avec une survie nette à 5 ans de 43%, tous types histologiques et tous stades confondus, qui reste stable depuis de nombreuses années malgré l'amélioration des connaissances (3). Néanmoins, la survie relative à 5 ans standardisée sur l'âge de la France se situe au-dessus de la moyenne européenne (40,1% *versus* 37,6%) selon l'étude EUROCARE-5 (4).

Aujourd'hui il n'y a pas de dépistage efficace du cancer de l'ovaire, et la majorité des cancers de l'ovaire sont découverts à un stade avancé, c'est-à-dire avec une extension de la maladie au-delà des ovaires (environ 70% des cas diagnostiqués au stade IIIc ou IV de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique « FIGO »).

Or, la survie globale de ces patientes à des stades avancés est faible avec un taux de survie d'environ 20% à 5 ans (5).

Un des principaux facteurs pronostiques de ces stades avancés est l'existence d'un résidu tumoral après prise en charge. En effet, différentes études (6) ont montré que l'absence de résidu tumoral après la chirurgie est un facteur pronostic indépendant majeur. L'objectif lors de la prise en charge de ces patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire est donc l'obtention après traitement d'un résidu tumoral nul afin de prolonger la survie globale.

Il faut donc que la chirurgie réalisée soit la plus optimale possible afin de ne laisser en fin d'intervention aucun résidu tumoral visible à l'œil nu.

Un des objectifs majeurs du chirurgien est donc d'évaluer la faisabilité d'une chirurgie de cytoréduction complète. La situation à éviter est de se retrouver en cours de chirurgie de cytoréduction face à une maladie ne permettant pas une réduction complète du volume tumoral. Ceci peut être dû à des zones tumorales non accessibles à la chirurgie ou à des efforts de résection entraînant des séquelles excessives pour la patiente aggravant son pronostic.

Pour cela des scores pronostics et d'évaluation de la charge tumorale en pré-opératoire ont été mis en place comme le score de Fagotti ou le PCI (*Peritoneal Cancer Index*). Ces scores sont décrits plus loin.

Leur intérêt est de décrire objectivement par le chirurgien le volume tumoral de la maladie et son étendue afin qu'il juge de la probabilité de réussite d'une chirurgie de cytoréduction complète et qu'il puisse partager l'information en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Si une chirurgie de cytoréduction complète ne semble pas réalisable, au vu des efforts chirurgicaux à réaliser et des conséquences pour la patiente ou au vu de l'impossibilité technique de résection de zones tumorales, l'une des alternatives est de réaliser une chimiothérapie première.

Le schéma classique consiste à réaliser une chirurgie première de cytoréduction totale et sans résidu puis une chimiothérapie adjuvante.

Le schéma alternatif consiste à réaliser une chimiothérapie première (ou néoadjuvante) puis une chirurgie de cytoréduction complète et sans résidu à l'intervalle ou en clôture.

La chirurgie peut donc intervenir à plusieurs étapes, l'objectif étant qu'elle soit optimale et complète (7).

Un des intérêts de la chimiothérapie néoadjuvante, au-delà de rendre accessible une chirurgie qui ne l'était pas initialement à la découverte du cancer, serait de diminuer la morbidité chirurgicale en obtenant une réduction des lésions initiales tumorales dont l'exérèse serait alors plus facile et moins morbide. Cela permettrait de réduire les complications post opératoires avec des chirurgies moins lourdes pour les patientes, qui pourraient alors se rétablir plus rapidement afin de pouvoir bénéficier de la chimiothérapie dans les délais impartis.

Le service de gynécologie du CHU de Poitiers prend en charge ces patientes présentant des cancers de l'ovaire de stade avancé pour lesquelles le pronostic est assez sombre. Ces présentations aux stades avancés correspondent au stade III de la classification de la FIGO comme nous le verrons par la suite. La majorité de ces patientes ont donc une maladie avancée et étendue dans la cavité péritonéale qui se traduit par un score de PCI élevé témoignant d'une maladie importante en volume et en dispersion. La chirurgie de cytoréduction est donc cruciale avec un effort chirurgical remarquable conditionnant à la fois le pronostic oncologique, avec l'objectif d'un résidu tumoral nul en fin d'intervention, et les conséquences en termes de morbi-mortalité pour la patiente.

Ces patientes avec des cancers ovariens avancés ont bénéficié soit d'une prise en charge par chirurgie de cytoréduction première, soit d'une prise en charge par chimiothérapie néoadjuvante, en fonction des constatations initiales lors de la découverte du cancer.

Nous nous sommes intéressés à cette population particulière qui présente un cancer de l'ovaire de stade avancé avec un haut PCI initial afin d'étudier leur pronostic. Pour cela nous avons étudié leur survie globale et leur survie sans récurrence. Nous avons donc comparé les deux groupes de population selon que les patientes aient eu une chirurgie de cytoréduction première ou alors une prise en charge par chimiothérapie néoadjuvante.

L'objectif principal est d'étudier la survie globale des patientes opérées d'un cancer de l'ovaire épithélial infiltrant de stade avancé avec un haut PCI initial en chirurgie première *versus* chimiothérapie néoadjuvante.

Généralités sur le cancer de l'ovaire

A. Anatomie de l'ovaire

L'ovaire est un organe pair situé de part et d'autre de l'utérus. Il a une forme d'amande mesurant environ 3,5 cm de long et 2 cm de large. Il pèse environ 10 grammes. Il est situé dans la cavité péritonéale. L'ovaire est fixé par plusieurs ligaments dont le ligament suspenseur et le mésovarium. Il est revêtu par un épithélium pavimenteux ou cubique simple. Il est formé de 2 parties : la corticale et la médullaire comme représenté **Figure 1**.

- La zone corticale, qui est assez épaisse, est située en périphérie. Elle est formée du stroma ovarien et des follicules ovariens de différent niveau de maturité avec leur ovocyte pour certains.
- La zone médullaire est située au centre de l'ovaire. Elle est constituée d'un tissu conjonctif lâche contenant les nerfs, les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

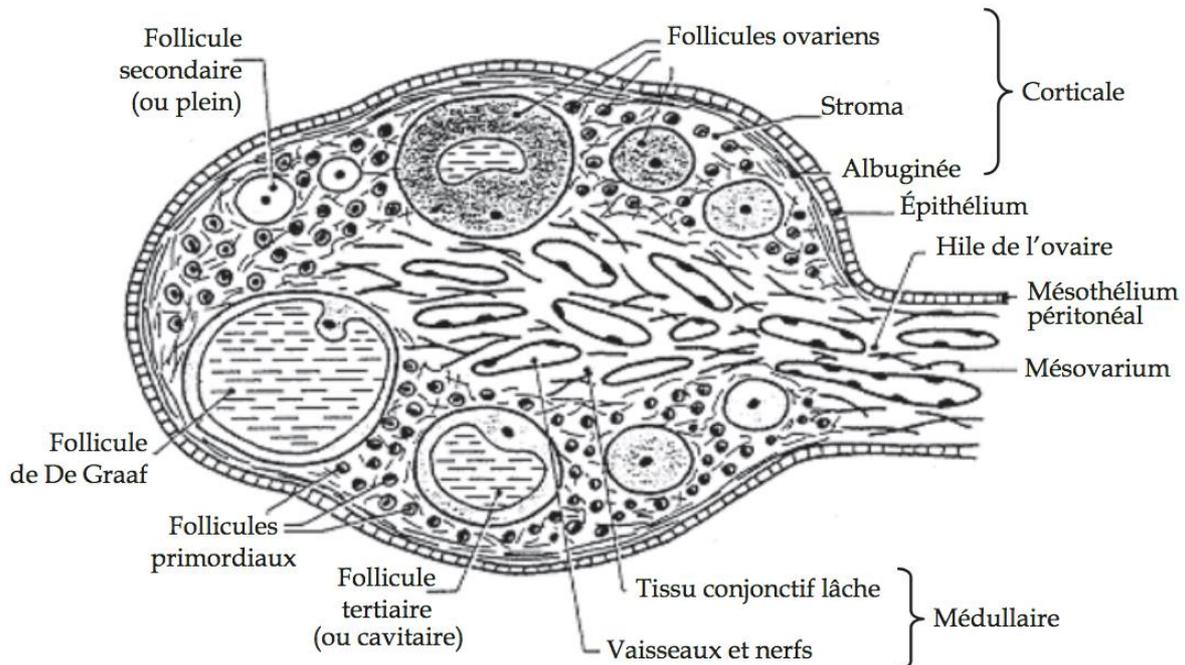


Figure 1 : Schéma d'une coupe d'ovaire d'après Baillet

L'ovaire a une fonction de reproduction via la production d'ovocytes et une fonction hormonale via la sécrétion des œstrogènes et de la progestérone.

B. Physiopathologie des tumeurs de l'ovaire

Il existe plusieurs théories sur l'histoire naturelle du cancer de l'ovaire.

Une des théories est celle de la cicatrisation. Elle correspond au fait qu'à chaque ovulation, il y a un traumatisme mineur de la corticale ovarienne permettant l'inclusion de fragments de cortex ovarien dans le stroma ovarien. Puis sous l'effet des facteurs de croissance et des hormones il y a un processus de cancérisation.

L'autre théorie plus récente, correspond à une origine tubaire, par l'envahissement de cellules dysplasiques tubaires de la corticale ovarienne (*Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma* ou « *STIC* »).

Enfin il y a les théories sur les prédispositions génétiques avec les différentes mutations.

Dans tous les cas, si le processus néoplasique franchit la corticale ovarienne il va alors pouvoir s'étendre vers d'autres organes, voir atteindre l'ensemble de la cavité péritonéale ou encore plus à distance.

Les principaux modes de dissémination sont :

- La contiguïté : avec l'envahissement direct par contact avec la tumeur initiale
- La voie lymphatique : vers les ganglions pelviens et lombo-aortiques
- La voie hématogène : elle concerne les tumeurs très agressives avec localisation métastatique au niveau cérébral, hépatique, pulmonaire.
- La diffusion péritonéale : principal mode de dissémination grâce aux différents courants péritonéaux. Le flux péritonéal emporte les cellules néoplasiques *via* un trajet ascendant vers les espaces sous-phréniques puis le liquide redescend vers le pelvis à travers l'étage sous mésocolique où il s'accumule et s'arrête dans les zones les plus déclives. Les flux sont représentés **figure 2**.

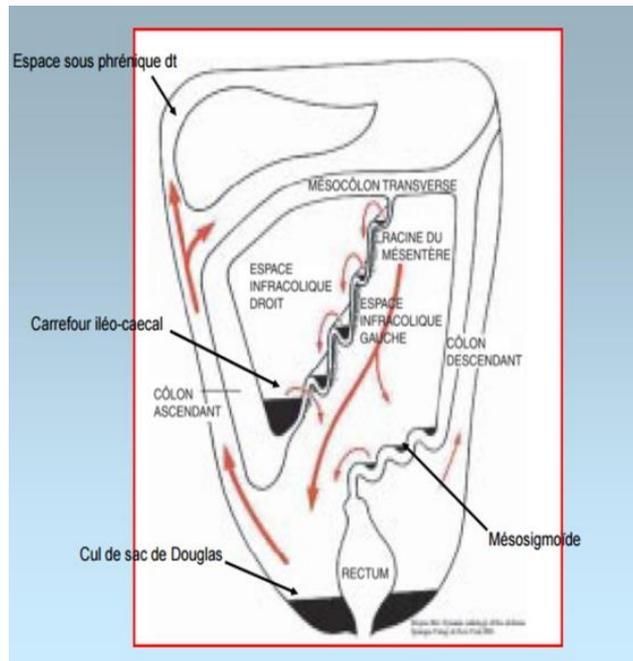


Figure 2 : flux péritonéaux

C. Facteurs de risque du cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire n'est pas hormono-dépendant.

On retrouve des causes gynécologiques. En effet toutes les situations qui vont diminuer l'ovulation vont être protectrice contre le cancer de l'ovaire : la contraception orale, la multiparité ou encore l'allaitement maternel (8).

A l'inverse, toutes les situations qui vont augmenter l'ovulation sont des facteurs de risque du cancer de l'ovaire comme la nulliparité ou une première grossesse tardive.

Il y a aussi des causes héréditaires comme les mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2, le syndrome de Lynch (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6) et le syndrome de Li-Fraumeni (p53).

D. Histologie des tumeurs ovariennes

Il existe plusieurs types histologiques de cancer ovarien. La classification de l'OMS en 2003 a classé les tumeurs ovariennes en 7 groupes en se basant sur les corrélations morphologiques existant entre l'aspect histologique de la tumeur et celui des constituants de l'ovaire normal.

Au final 3 grands types histologiques se détachent très nettement : les tumeurs épithéliales, les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels et les tumeurs germinales.

Les tumeurs épithéliales malignes représentent 90% des tumeurs malignes de l'ovaire. Nous ne nous intéresserons dans notre étude qu'à ce type histologique.

Les tumeurs épithéliales malignes sont constituées de 7 sous types :

- Tumeurs séreuses : Il s'agit de tumeurs kystiques et papillaires, souvent bilatérales et volumineuses avec des végétations. Leurs cellules ressemblent à celle de la trompe. Elles peuvent être bien différenciées d'architecture papillaire ou peu différenciées. C'est le sous type le plus fréquent (50%)
- Tumeurs mucineuses : Elles sont caractérisées par une prolifération de cellules mucosécrétantes rappelant l'épithélium endocervical ou intestinal. Elles sont souvent mi-kystiques et mi-solides.
- Tumeurs endométrioides : leur morphologie ressemble aux tumeurs de l'endomètre. Elles sont d'ailleurs associées dans 20% des cas à un cancer de l'endomètre. Ce sont plutôt des tumeurs de la femme âgée. Elles pourraient se développer au dépend de l'endométriose. Les cellules tumorales expriment les récepteurs hormonaux et sont à architecture glandulaire. Elles présentent des anomalies génétiques différentes des autres types histologiques ovariens.
- Adénocarcinomes à cellules claires : Ils sont caractérisés par la présence de cellules claires ou « en galet », ils sont classiquement de haut grade et de mauvais pronostic. Ils coexistent souvent avec les tumeurs endométrioides. Leur origine pourrait avoir un lien avec l'endométriose.
- Tumeurs de Brenner : Elles sont composées d'éléments épithéliaux qui ressemblent histologiquement à l'urothélium et aux cancers qui s'y développent.
- Tumeurs mixtes épithéliales : Elles associent en proportion variable 2 ou plus des types histologiques majeurs (séreux, mucineux, endométriode, à cellules claires et Brenner)
- Carcinomes indifférenciés : Ce sont des tumeurs épithéliales trop peu différenciées pour permettre de les inclure dans l'un des sous-groupes précédents.

E. Classification de la FIGO et TNM des cancers de l'ovaire

Une classification de la FIGO « Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique » est établie pour le cancer de l'ovaire. Elle permet de décrire cliniquement les différentes présentations du cancer de l'ovaire afin que l'ensemble des professionnels de santé parle de la même chose. Elle a permis de classer le cancer de l'ovaire en différents stades et de réaliser des comparaisons. Elle est internationale.

La classification de la FIGO de 2018 pour le cancer de l'ovaire est actuellement la dernière (9). Nous utiliserons cette classification pour notre étude. Elle est détaillée en **annexe 1**.

Notre étude s'intéresse au stade avancé du cancer de l'ovaire. Cela correspond au stade III ou IV de la classification de la FIGO pour le cancer de l'ovaire.

La classification TNM est un système international, créé par le chirurgien français Pierre Denoix dans les années 1950, qui permet de classer les cancers selon leur extension anatomique. Les 3 lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques voisins (N) et à distance pour d'éventuelles métastases (M). Chaque lettre est pondérée d'un coefficient indiquant l'importance de l'envahissement. Elle est reprise en **annexe 1** pour le cancer de l'ovaire.

F. Critères diagnostiques

Aujourd'hui plus de 70% des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé, c'est-à-dire avec une tumeur qui n'est plus cantonnée à l'ovaire en lui-même mais qui a diffusé au-delà des ovaires notamment sur le péritoine ou à distance.

Les signes cliniques peuvent être très variables et sont souvent peu caractéristiques et d'apparition tardive. On peut retrouver des douleurs abdominales, des troubles intestinaux, une augmentation du volume abdominal en lien avec une ascite, une asthénie, une anorexie, des vomissements ou encore des thromboses veineuses profondes ou des embolies pulmonaires.

En cas de découverte à un stade avancé, la patiente présente en général une carcinose péritonéale.

Les examens à réaliser sont alors le dosage des marqueurs tumoraux avec le CA125 sérique. Mais le CA125 sérique ne permet pas d'évaluer la résécabilité de la carcinose péritonéale suivant son taux.

Le bilan d'extension se fait au mieux à l'aide d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé en pré-thérapeutique pour évaluer la résécabilité de la carcinose péritonéale d'origine ovarienne.

Il est habituel ensuite de réaliser une coelioscopie exploratrice permettant de réaliser des biopsies multiples étagées (avec biopsie omentale systématique) et surtout une annexectomie, envoyées en analyse anatomopathologique, afin de poser un diagnostic de certitude et d'éliminer la localisation métastatique à l'ovaire d'un autre cancer.

La coelioscopie permet aussi de réaliser une évaluation de la charge tumorale avec la réalisation du score de Fagotti ou du PCI afin d'évaluer la résécabilité en totalité de la maladie d'emblée.

G. Grands principes de traitement

Dans les stades avancés III ou IV de la classification de FIGO, la coelioscopie exploratrice est le premier temps de prise en charge. En fonction des constatations et de la résécabilité potentielle de la maladie péritonéale de façon complète en chirurgie première ou non, la suite de la prise en charge est différente :

Soit la maladie péritonéale est résécable d'emblée en chirurgie première complète (sans résidu tumoral post opératoire) et dans ce cas il faut opérer la patiente en chirurgie première avec description de la charge tumorale via le score PCI et du potentiel résidu tumoral en fin d'intervention (score CCR). Ensuite il faut réaliser un traitement par chimiothérapie adjuvante intraveineuse pour 6 cycles (les molécules de références en 1^{ère} ligne sont les sels de platine et les taxanes en combinaison toutes les 3 semaines).

Soit la maladie péritonéale n'est pas résécable en 1^{ère} intention ou l'état clinique général de la patiente ne le permet pas et dans ce cas il est proposé de la chimiothérapie néoadjuvante pendant 3 cycles (association Carboplatine et Paclitaxel toutes les 3 semaines). Puis, réévaluation avec nouveau bilan par imagerie ou coelioscopie, et si possibilité réalisation d'une chirurgie d'intervalle complète. Ensuite il y a une indication à la reprise de la chimiothérapie pour 3 cycles.

Il existe d'autres thérapeutiques dans le cancer de l'ovaire de stade avancé qui sont :

- Le Bevacizumab (Avastin®) : il s'agit d'une thérapie ciblée de la famille des antiangiogéniques. Le Bevacizumab peut être proposé en association avec la chimiothérapie par Carboplatine et Paclitaxel jusqu'à 6 cycles puis en maintenance jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 15 mois maximum, notamment pour les patientes à plus mauvais pronostic (stade IV, résidu tumoral postopératoire et patiente non opérable).
- Les inhibiteurs de PARP (Olaparib®) : ce sont des inhibiteurs des poly-ADP-ribose-polymérase. Ils agissent sur le système de réparation de l'ADN. Ils sont prescrits en traitement de maintenance chez les patientes en récurrence avec réponse à la chimiothérapie et dites « platine sensible », porteuses de mutation germinale ou somatique du gène BRCA.

La chimiothérapie peut aussi être administrée par voie intra péritonéale :

- Soit via un cathéter intra-péritonéal lors de cures classiques.
- Soit en peropératoire, par bain hyperthermique (CHIP) lorsque l'exérèse chirurgicale est complète.

Les recommandations sont reprises dans l'algorithme de traitement en **annexe 2** issus de la synthèse des recommandations des conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire présentée lors du CNGOF en décembre 2018 (10).

Description des scores d'évaluation de la stratégie chirurgicale

Il existe différents scores utilisés pour décrire l'étendue de la maladie et de la carcinose péritonéale. Ils ont pour but d'évaluer la résécabilité de la maladie. La plupart ont été évalués initialement en laparotomie puis ont été validés pour certains en coelioscopie. Ils ont récemment fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques cliniques dans le cadre de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial (11)

A. Score de Fagotti

Le score de Fagotti a été décrit initialement en 2005, pour réaliser une description de l'envahissement péritonéal du cancer ovarien en coelioscopie (12). Le but est de réaliser une description permettant de déterminer si la chirurgie de cytoréduction première va être réalisable avec un résidu « optimal » (<1cm).

Pour cela 7 paramètres sont analysés avec pour chacun, un score de 0 pour l'absence d'atteinte ou de 2 pour la présence d'atteinte (**figure 3**) :

- L'atteinte massive du grand épiploon
- La carcinose péritonéale
- La carcinose diaphragmatique
- La rétraction mésentérique
- L'infiltration du tube digestif
- L'infiltration de l'estomac
- La présence de métastases intra-hépatiques

Paramètres	Score
Gâteau épiploïque	0 localisations isolées ou 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac
Carcinose péritonéale	0 : carcinose atteignant des territoires limités (gouttière para colique ou péritoine pelvien résecables chirurgicalement par péritonectomie) ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RESECABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas ou 2 infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique ou 2 rétraction mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas ou 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate/et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas ou 2 : toute lésion de surface > 2 cm

Figure 3 : score de Fagotti

Lors de la cœlioscopie on additionne alors les scores des différents paramètres afin d'avoir un score global variant donc de 0 à 14.

Par la suite ce score de Fagotti a aussi été évalué et validé dans le cadre d'une chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante (13).

Depuis, un score de Fagotti modifié a été élaboré avec seulement 4 paramètres analysés cotés à 0 ou 2 en fonction de l'absence ou de la présence de maladie. Ce score varie donc de 0 à 8. Il comprend la carcinose diaphragmatique, l'infiltration gastrique, les métastases hépatiques et la rétraction mésentérique. Il est présenté **figure 4**. Un score supérieur à 4 est synonyme de 0% de chirurgie de cytoréduction complète dans l'étude de Brun (14).

Paramètres	Score
Carcinose diaphragmatique	0 ou 2
Rétraction méésentérique	0 ou 2
Infiltration de l'estomac	0 ou 2
Métastases hépatiques	0 ou 2

Le score varie de 0 à 8

Figure 4 : score de Fagotti modifié

B. Peritoneal Cancer Index (PCI) : index de carcinose péritonéale

Le PCI, score d'envahissement péritonéal par le cancer, a été décrit pour la 1ere fois par Sugarbaker (15) dans le cancer du côlon par laparotomie en 1995. Il a ensuite été validé par Tentes dans le cadre des carcinoses péritonéales d'origine ovarienne (16).

Il correspond à la somme des scores attribués à 13 régions abdominopelviennes (**figure 5**)

Ces régions ont été définies comme telles :

- L'abdomen est divisé par deux lignes horizontales et 2 lignes verticales permettant de définir 9 régions numérotées de 0 à 8 en partant de la région contenant l'ombilic et en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.
- L'intestin grêle est lui divisé en 4 segments numérotés de 9 à 12.

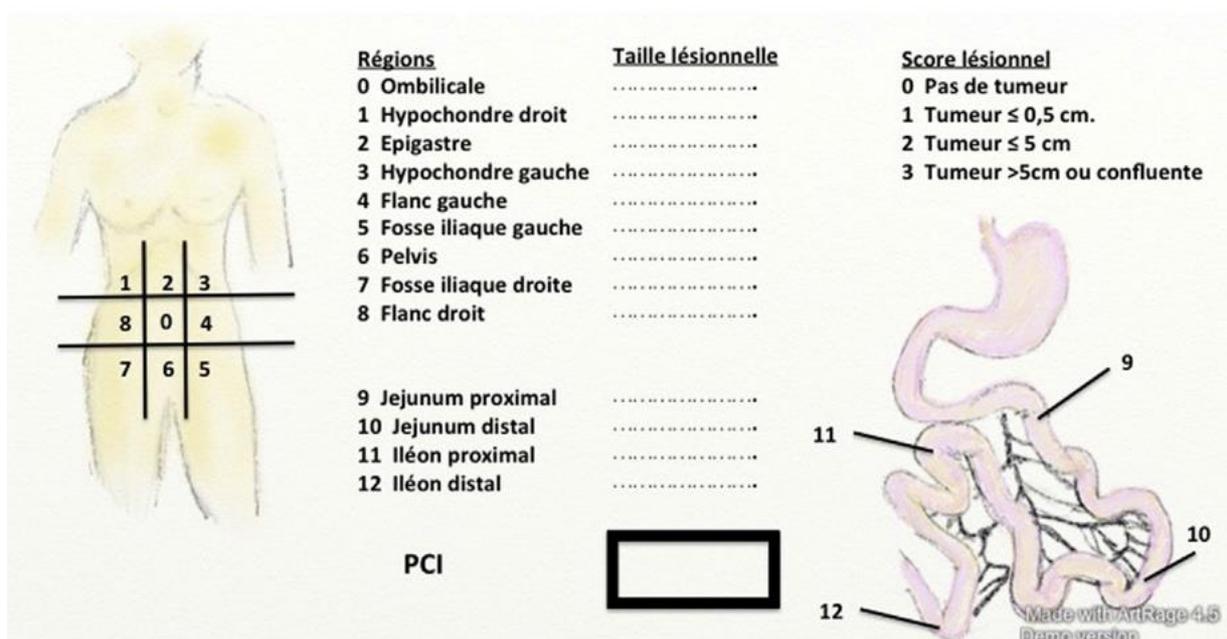


Figure 5 : calcul du PCI (Péritoneal Cancer Index)

En pratique pour calculer le PCI il faut mesurer l'implant tumoral ayant le plus grand diamètre dans chaque région définie suivant les différentes localisations possiblement atteintes après adhésiolyse complète. La description est présentée **figure 6**.

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

Figure 6 : contenu anatomique des régions abdominopelviennes prises en compte pour le PCI

En fonction du diamètre du plus grand implant tumoral atteignant la région, un score de 0 à 3 est attribué pour chaque région :

- 0 = pas de tumeur ou non visible
- 1 = implants tumoraux de moins de 0,5cm
- 2 = implants tumoraux de 0,5 à 5 cm
- 3 = implants de > 5 cm ou confluent

Les scores de chacune des 13 régions sont additionnés pour obtenir un score total variant de 0 à 39.

C. Score d'Aletti

Le score d'Aletti reflète l'étendue de la chirurgie contrairement aux scores précédemment cités qui reflètent l'étendue de la maladie.

Il s'agit d'un score de complexité chirurgicale qui va être défini par le type et le nombre d'actes réalisés au cours de l'intervention. Chaque geste chirurgical effectué est pondéré par une valeur de 1 à 3 en fonction de la complexité du geste réalisé comme reporté sur la **figure 7**.

Acte	Score
Hystérectomie totale et annexectomie bilatérale	1
Omentectomie	1
Lymphadénectomie pelvienne	1
Lymphadénectomie lombo-aortique	1
Résection du péritoine pelvien	1
Résection du péritoine abdominal	1
Anastomose colorectale	3
Résection colique	2
Résection des coupoles diaphragmatiques	2
Splénectomie	2
Résection hépatique	2
Résection jéjunale, iléale	1
Le score global d'Aletti varie de 0 à 18	

Figure 7 : score d'Aletti indiquant les actes chirurgicaux répertoriés et leurs degrés de complexité

Le score d'Aletti varie de 0 à 18 et trois degrés de complexité chirurgicale sont définis en fin d'intervention (17) :

- Bas = score total < 3
- Intermédiaire = score total entre 4 et 7
- Haut = score total > 8

D. Score CCR : completeness of cancer resection score

Le score CCR décrit la taille du plus gros résidu tumoral en fin d'intervention de cytoréduction. Il décrit la taille du plus gros nodule visible.

Classé en 4 catégories de CC0 à CC3 : (**figure 8**)

- CC0 = absence de résidu tumoral visible
- CC1 = résidu tumoral de moins de 2,5mm
- CC2 = résidu tumoral de moins de 2,5cm
- CC3 = résidu tumoral de plus de 2,5cm

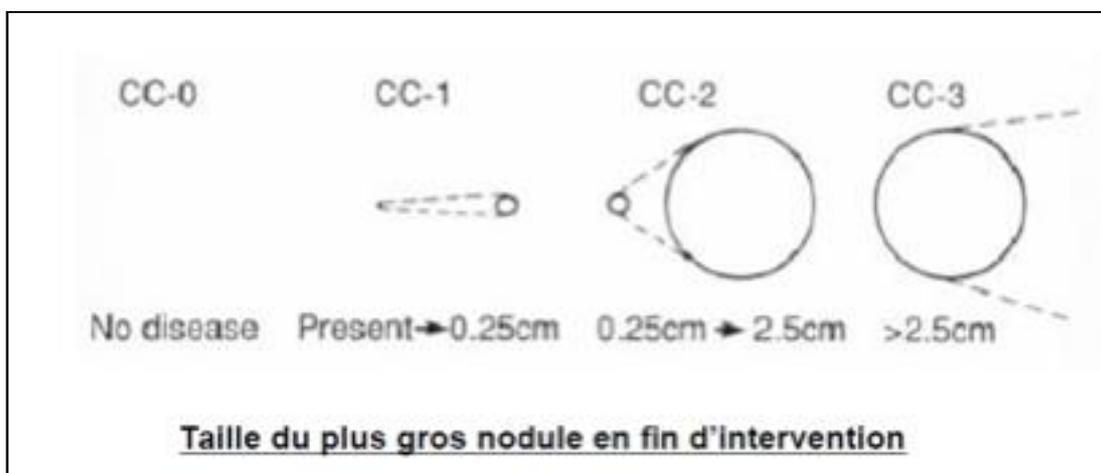


Figure 8 : taille du plus gros nodule en fin d'intervention

Il permet de définir la qualité de l'exérèse chirurgicale avec la taille des résidus laissés en place si la chirurgie a été incomplète.

E. Classification de Clavien

La classification de Clavien est une classification internationale créée en 2004 par Dindo (18) puis revalidée par Clavien (19) en 2009. Elle permet d'évaluer les complications post opératoire après une chirurgie.

C'est une classification simple, reproductible, et applicable quelle que soit la nature de la chirurgie. Elle comporte 5 grades de complications : de la plus simple jusqu'au décès.

Elle se base sur le type de thérapeutique nécessaire pour prendre en charge la complication.

La classification est reprise dans la **figure 9**.

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

Figure 9 : classification de Clavien

Pour notre étude nous avons identifié le nombre de patientes ayant eu une complication de grade III ou plus, directement imputable au geste chirurgical réalisé.

F. Classification de Makar

La classification établie par Makar stratifie et catégorise les patientes présentant des cancers ovariens de stade avancé en fonction de la localisation tumorale majoritaire, de la présence d'ascite et des gestes chirurgicaux à réaliser (notamment les résections digestives) pour obtenir une chirurgie de cytoréduction complète.

Dans son étude (20), Makar présente les 5 catégories selon lesquelles les patientes peuvent être stratifiées. Elles sont reprises dans la **figure 10**.

Catégorie 1	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 2	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 3	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 4	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 5	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique, Ascite abondante ou présence de miliaire sur le mésentère. Nécessité de plusieurs résections digestives

Figure 10 : *Catégories de Makar*

Les dernières recommandations (21) des conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire ont inclus cette classification de Makar dans leur algorithme (**annexe 2**).

Matériels et méthodes

A. Création de la base de données des cancers de l'ovaire opérés dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers

Un dossier de collecte d'informations en vue du dépôt d'une déclaration d'un traitement de données personnelles à la CNIL a été constitué. Le but est de créer une base de données des cancers de l'ovaire opérés dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers depuis 2010 jusqu'à décembre 2018.

Cette base de données entre dans le cadre d'une méthodologie de référence MR-003.

La méthodologie de référence MR-003 encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine pour lesquelles la personne concernée ne s'oppose pas à participer après avoir été informée. Il s'agit de recherches non interventionnelles. Les données collectées ne sont que des données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche. Elles sont en outre limitées et encadrées par cette méthodologie MR-003 et figurent dans une liste exhaustive prévue par la méthodologie de référence.

Pour la création de cette base de données, les patientes ont toutes été informées *via* le livret d'accueil du CHU de Poitiers qui est remis aux patientes à leur entrée en hospitalisation où il est stipulé que leurs données personnelles habituellement relevées en routine pourront faire l'objet d'études. Si elles n'expriment pas leur opposition à cela, elles sont considérées comme ayant donné leur consentement.

Les données ont été recueillies via le logiciel informatique du CHU de Poitiers « TELEMAQUE » sur lequel sont stockées les données médicales. Les données qui ne figuraient pas sur le logiciel « TELEMAQUE », ont été récupérées via des appels téléphoniques aux médecins traitants ou aux services de soins d'autres hôpitaux où les patientes pouvaient avoir été suivies.

Critères d'inclusion dans la base de données :

- Personne majeure, libre de donner son consentement.
- Pas d'opposition à l'usage des données exprimé par la patiente.
- Cancer de l'ovaire quel que soit le type histologique avec preuve histologique formelle.
- Opérée dans le service de gynécologie du CHU en cœlioscopie de bilan puis en chirurgie de cytoréduction première ou en chirurgie d'intervalle ou de clôture.

- Cancer de l'ovaire quel que soit le stade selon la classification de FIGO.

Critères d'exclusion :

- Patiente ayant exprimée son refus pour l'utilisation de ses données médicales.
- Pas de prise en charge chirurgicale ou chirurgie non effectuée dans le service.
- Pas de donnée médicale exploitable ou disponible.

La base de données a donc été inscrite au registre des traitements CNIL du CHU de Poitiers sous le numéro CHU86-R2019-03-05

B. Base de données réalisées pour cette étude

Notre étude évalue la survie des patientes ayant un cancer infiltrant épithélial de l'ovaire de stade avancé avec un haut PCI initial prise en charge par chirurgie première versus chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie.

Nous avons donc repris la base de données des cancers de l'ovaire opérés dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers depuis 2010 jusqu'à décembre 2018 en sélectionnant les patientes éligibles.

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Personne majeure, libre de donner son consentement.
- Pas d'opposition à l'usage des données exprimé par la patiente.
- Cancer de l'ovaire infiltrant de type épithélial avec preuve histologique.
- Opérée dans le service de gynécologie du CHU en cœlioscopie de bilan puis en chirurgie de cytoréduction première ou en chirurgie d'intervalle ou de clôture.
- Cancer de l'ovaire de stade avancé avec au minimum un stade III selon la classification de FIGO.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patiente ayant exprimée son refus pour l'utilisation de ses données médicales.
- Cancer de l'ovaire de stade non avancé.
- Histologie différente d'une origine épithéliale.
- Le sous type « adénocarcinome à cellules claires » car faisant partie des tumeurs rares.
- Pas de prise en charge chirurgicale ou chirurgie non effectuée dans le service.

C. Données collectées pour l'étude

Les données collectées pour cette base de données des cancers de l'ovaire de stade avancé épithéliaux comprenaient :

Des données générales

- Age de la patiente (*en années*)
- IMC = indice de masse corporelle
- Date de diagnostic du cancer (*mois / année*) = *date de la preuve histologique*
- Date de la 1^{ère} rechute (*mois / année*)
- Survie sans récurrence (*en mois, date 1ere rechute - date du dernier traitement entrepris*)
- Date du décès (*mois / année*)
- Survie globale (*en mois, date décès - date diagnostic*)
- Participation à des essais thérapeutiques

Des données liées à la tumeur

- Marqueur tumoral : taux initial du CA125 au diagnostic
- Type histologique (*origine épithélial*)
- Mutation génétique prédisposante (*BRCA...*)
- Stade TNM et stade FIGO (*présentés en **annexe 1***)
- Symptôme particulier initial ou paranéoplasique
- PCI initial (*décrit dans la partie « **Description des scores d'évaluation de la stratégie chirurgicale** »*)
- Score de Fagotti (*décrit dans la partie « **Description des scores d'évaluation de la stratégie chirurgicale** »*)
- Ascite initiale (*>500mL*)
- Localisation de la rechute tumorale

Des données liées à la chirurgie

- Chirurgie de cytoréduction première ou chirurgie d'intervalle ou de clôture
- Score de complexité chirurgicale : score d'Aletti (*décrit dans la partie « **Description des scores d'évaluation de la stratégie chirurgicale** »*)
- Résidu macroscopique tumoral en fin d'intervention chirurgicale : CCR (*décrit dans la partie « **Description des scores d'évaluation de la stratégie chirurgicale** »*)

- Complications de la chirurgie avec utilisation de la classification de Clavien (*complication de grade III ou plus*) (décrit dans la partie « **Description des scores d'évaluation de la stratégie chirurgicale** »)
- Durée d'hospitalisation (*en jours*)
- Nombre de jours en réanimation ou en soins intensifs
- Délai en jours entre la chirurgie et le début ou la reprise de la chimiothérapie
- Traitement chirurgical de la rechute tumorale

Chimiothérapie

- Protocole de chimiothérapie initial et différentes lignes si nécessaire
- Nombre de cycles totaux
- Nombre de cycle avant la chirurgie (*si chimiothérapie néoadjuvante*) et après la chirurgie
- Date de la dernière injection de chimiothérapie
- Utilisation de thérapie ciblée (*Avastin®, Olaparib®, ...*)

D. Description de l'étude

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique, descriptive et analytique visant à évaluer la population globale des cancers de l'ovaire infiltrants épithéliaux opérés dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers depuis 2010 jusqu'à décembre 2018. Cette étude a pour but d'évaluer le pronostic des patientes ayant un cancer épithélial infiltrant de l'ovaire de stade avancé avec un haut PCI initial prise en charge par chirurgie première versus chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie.

2. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la survie globale des cancers de l'ovaire infiltrants épithéliaux de stade avancé pris en charge par chirurgie 1^{ère} versus ceux pris en charge par chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie au CHU de Poitiers.

3. Objectifs secondaires

Un des critères de jugement secondaire est la survie sans récurrence des cancers de l'ovaire infiltrants épithéliaux de stade avancé pris en charge par chirurgie 1^{ère} *versus* ceux pris en charge par chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie au CHU de Poitiers.

Les autres objectifs secondaires sont la comparaison entre l'intervalle de temps entre la chirurgie et la reprise de la chimiothérapie dans le groupe chirurgie première *versus* le groupe chirurgie d'intervalle ou de clôture.

Nous comparerons aussi la durée moyenne d'hospitalisation, les complications post opératoires, le résidu tumoral (CCR) post chirurgical et nous analyserons l'effet des différentes variables étudiées sur la mortalité et la récurrence en analyse univariées et multivariées.

E. Outils statistiques

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA® version 14,2 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Les données sont présentées en fonction des variables avec la médiane et les intervalles inter-quartiles ou avec la moyenne et l'écart type.

Les tests de Student, de Wilcoxon-Mann-Whitney, du Chi2 et de Fisher ont été utilisés.

Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives quand $p < 0,05$.

Les courbes de survie suivent un modèle de régression de Cox. Elles sont présentées suivant les courbes de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les courbes de survie ont été réalisées avec le test du Logrank.

Résultats

A. Flow chart de l'étude

Les dossiers de toutes les patientes opérées pour un cancer de l'ovaire entre 2010 et décembre 2018 dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers ont été analysés. Au total 117 patientes ont été retrouvées. Certaines patientes étaient prises en charge d'emblée au CHU, d'autres ont été référées après réalisation du diagnostic dans un autre centre. Mais toutes les patientes ont au moins été opérées une fois dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers.

Les patientes ayant un diagnostic de tumeur *borderline* ont été exclues soit 14 patientes. De même les patientes ayant des tumeurs germinales ou des cordons sexuels ou d'autres types histologiques particuliers (neuro-endocrine, sarcome, ...) ont été exclues soit 20 patientes.

Seules les patientes présentant un cancer épithélial infiltrant de l'ovaire ont été incluses soit 83 patientes.

Ensuite les tumeurs ovariennes à cellules claires ont été exclues car faisant partie des tumeurs rares de l'ovaire soit 8 patientes exclues.

Au total 75 patientes ont été incluses dans la base de données initiale correspondant donc aux cancers épithéliaux infiltrants de l'ovaire de type séreux, endométrioïde, mucineux, mixte ou indifférencié quel que soit leur stade clinique de découverte.

L'objectif est d'analyser une population de cancer de l'ovaire de stade avancé donc au minimum de stade III selon la classification de FIGO (**annexe 1**). Les dossiers ont donc été triés une dernière fois afin d'exclure les stades précoces de la base de données (10 patientes exclues).

Au final 65 patientes correspondent aux critères d'inclusion et constituent donc la base de données sur laquelle les analyses ont été effectuées. Le flow chart est représenté **figure 11**.

Notre population d'étude a été séparée en deux groupes distincts :

- Le groupe chirurgie 1^{ère} comprenant les patientes opérées en chirurgie de cytoréduction première constitué de 29 patientes.
- Le groupe chimiothérapie 1^{ère}, comprenant les patientes opérées en chirurgie d'intervalles ou de clôture ou même qui n'ont jamais pu être réséquées après chimiothérapie néoadjuvante, constitué du reste de la cohorte soit 36 patientes.

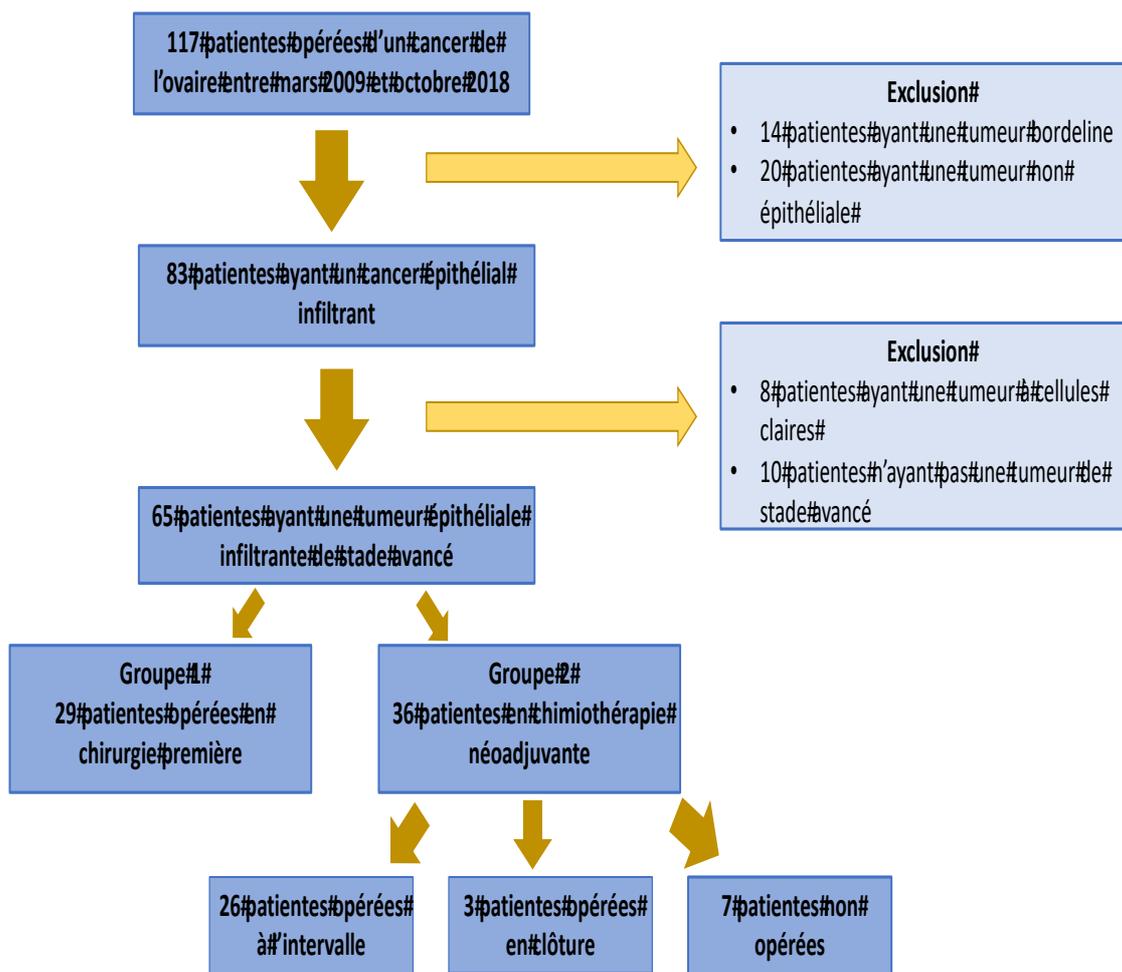


Figure 11 : flow chart de l'étude

B. Description des populations

1. Analyse des variables avant traitement

La base de données comprend donc 65 patientes ayant un cancer de l'ovaire infiltrant épithélial de type séreux, endométrioïde, mixte ou mucineux, de stade avancé (au moins stade III de la FIGO) ayant été opérées dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers depuis 2010 réparties en deux groupes :

- 29 patientes dans le groupe 1 : chirurgie 1^{ère} soit 44,6%
- 36 patientes dans le groupe 2 : chimiothérapie 1^{ère} soit 55,4%

Dans le groupe 2 (chimiothérapie 1^{ère}) : 26 patientes ont eu une chirurgie d'intervalle (72,2%), 3 patientes ont eu une chirurgie de clôture (8,3%) et 7 patientes n'ont pas pu être opérées après la chimiothérapie néoadjuvante. (19,5%)

Le **tableau 1** décrit les principales variables de la population globale (chirurgie 1^{ère} et chimiothérapie 1^{ère}) ainsi que des 2 groupes constitués et des 2 sous-groupes qui sont les 29 patientes opérées après chimiothérapie néoadjuvante et les 7 patientes qui n'ont jamais pu être opérées.

L'âge médian de la population globale est de 67,1 ans. Le 25^{ème} percentile est à 58,4 ans et le 75^{ème} percentile est à 74,4 ans.

L'âge médian dans le groupe chirurgie 1^{ère} est de 65,9 ans ce qui est comparable à la valeur du groupe chimiothérapie 1^{ère} qui est de 67,9 ans. Dans le sous-groupe « non opérées » l'âge médian est de 75 ans.

L'IMC médian est à 22,9 dans la population globale avec un 25^{ème} percentile à 20,3 et un 75^{ème} percentile à 28,8. L'IMC médian pour les deux groupes est sensiblement le même à 23.

Pour le PCI initial avant traitement, la moyenne dans la population globale est de 19,8 avec un écart type de 9,2.

Dans le groupe chirurgie 1^{ère}, la moyenne est de 16,8 avec un écart type de 8,1.

Dans le groupe chimiothérapie 1^{ère}, la moyenne est de 22,5 avec un écart type de 9,4.

La différence pour le PCI entre ces deux groupes est statistiquement significative avec $p=0,01$.

On retrouve même un PCI initial moyen à 23,3 avec un écart type de 8 dans le sous-groupe chirurgie 2nd après chimiothérapie néoadjuvante.

Concernant le dosage du CA125 au diagnostic la médiane est de 865 U/ml dans la population globale avec un 25^{ème} percentile à 277 U/ml et un 75^{ème} percentile à 2639 U/ml.

Dans le groupe chirurgie 1^{ère} la valeur de la médiane du CA125 au diagnostic est de 734 U/ml *versus* 990,5 U/ml dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Pour le score de Fagotti, la moyenne est de 5,5 (écart type : 2,8) dans la population globale.

Dans le groupe chirurgie 1^{ère}, la moyenne est de 4,7 (écart type : 2,2).

Dans le groupe chimiothérapie 1^{ère}, la moyenne est de 6,2 (écart type : 3,0).

La différence pour le score de Fagotti entre ces deux groupes est statistiquement significative avec $p=0,03$.

La classification de Makar n'a pas été spécifiquement relevée pour toutes les patientes mais au vu de la population concernée par notre cohorte, à savoir les patientes présentant un cancer ovarien épithélial infiltrant de stade avancé avec un haut PCI (moyenne dans la population globale = 19,8), elles font toutes parties de la catégorie 4 ou 5 de Makar.

La présence d'une ascite initiale à plus de 500mL concerne 51,6% de la population globale soit 33 patientes.

Elle est présente chez 48,4% des patientes du groupe chirurgie 1^{ère} (n=14 patientes).

Elle est présente chez 54,3% des patientes du groupe chimiothérapie 1^{ère} (n=19 patientes).

Enfin concernant l'inclusion dans un essai clinique, 18 patientes au total ont été incluses soit 27,7% de la population. Les pourcentages sont les mêmes que celui de la population globale dans les deux groupes.

Le détail des inclusions retrouve : 9 patientes incluses dans l'étude CHIVA, 6 patientes dans l'étude CHIMOVIP, 2 patientes dans l'étude BOOST et 1 patiente dans l'étude phare grand ouest.

Variables	Population Globale (n=65)	Chirurgie 1ère (n=29)	Chimiothérapie 1ère (N=36)	Sous-groupe Chirurgie 2nd (n=29)	Sous-groupe "Non opérées" (n=7)
Age (median, IQR)	67,1 (58,4-74,4)	65,9 (55,1-73,0)	67,9 (62,7-75,4)	67,0 (62,2-73,5)	75,0 (63,9-78,5)
IMC (median, IQR) (n=51)	22,9 (20,3-28,8)	22,9 (19,6-26,3)	23,0 (20,8-28,8)	23,7 (21-29,2)	20,8 (20-22,6)
PCI initial (mean, SD) (N=62)	19,8 (9,2)	16,8 (8,1)	22,5 (9,4)	23,3 (8,0)	19,57 (13,9)
CA125 au diagnostic (median, IQR) (N=63)	865 (277-2639)	734 (157-3600)	990,5 (339,5-2408,5)	1100 (310-2639)	865 (277-716)
Score de Fagotti (mean, SD)	5,5 (2,8)	4,7 (2,2)	6,2 (3,0)	6,6 (2,7)	4,6 (3,8)
Ascite initiale >500mL (n, %) (n=64)	33 (51,6)	14 (48,4)	19 (54,3)	17 (58,6)	2 (33,3)
Inclusion dans un essai (n, %) (n=64)	18 (27,7)	8 (27,6)	10 (27,8)	7 (24,1)	3 (42,9)

Tableau 1 : description des groupes avant traitement

2. Analyse des stades et types de cancers

Les différentes histologies des cancers épithéliaux infiltrants de la base de données sont reprises dans le **tableau 2** ci-dessous.

Le sous type séreux correspond à environ 90% des tumeurs observées.

On rappelle que les carcinomes à cellules claires ont été exclus de la base de données car étant considérés comme des tumeurs rares.

Histologie	Fréquence	Pourcentage
Adénocarcinome séreux de haut grade	41	63,08
Adénocarcinome papillaire séreux de haut grade	17	26,15
Adénocarcinome endométrioïde de haut grade	3	4,62
Adénocarcinome endométrioïde de bas grade	1	1,53
Adénocarcinome indifférencié de haut grade	3	4,62
Total	65	100.00

Tableau 2 : description de l'histologie des cancers dans notre étude

Concernant les stades TNM (**annexe 1**) on retrouve dans notre population globale de 65 patientes :

- 1 cancer classé T3aN0
- 8 cancers classés T3bN0
- 20 cancers classés T3cN0
- 23 cancers classés T3cN1
- 13 cancers classés M1 c'est-à-dire métastatiques (6 par atteinte pleurale, 4 par atteinte ganglionnaire, 1 par métastase osseuse, 1 par métastase cérébrale, 1 par métastase hépatique).

Les résultats sont rappelés dans le **tableau 3**.

Stade TNM	Fréquence	Pourcentage
T3aN0	1	1,54
T3bN0	8	12,31
T3cN0	20	30,77
T3cN1	23	35,38
M1	13	20
Total	65	100

Tableau 3 : répartition selon la TNM des cancers dans notre étude

Si on regarde la classification par stade de la FIGO (**annexe 1**), on retrouve les mêmes données sur la population globale :

- 1 stade FIGO IIIa
- 8 stades FIGO IIIb
- 43 stades FIGO IIIc
- 13 stades FIGO IV

Les résultats sont résumés dans le **tableau 4**.

Stade FIGO 2014	Fréquence	Pourcentage
IIIa	1	1,54
IIIb	8	12,31
IIIc	43	66,15
IV	13	20
Total	65	100

Tableau 4 : répartition selon la classification de la FIGO des cancers dans notre étude

3. Analyse des variables après traitement

Le **tableau 5** analyse les variables d'intérêt après que le traitement soit réalisé.

Pour le groupe chirurgie 1^{ère}, il s'agit d'un traitement chirurgical 1^{er} avec une chirurgie de cytoréduction puis une chimiothérapie adjuvante.

Pour le groupe chimiothérapie 1^{ère}, il s'agit d'une chimiothérapie néoadjuvante puis un traitement chirurgical soit à l'intervalle (après 3 à 4 cycles) soit en clôture (après 6 cycles).

Les 7 patientes « non opérées » du groupe chimiothérapie 1^{ère} n'ont pas été incluses dans les calculs puisqu'elles n'ont jamais pu être opérées. La population globale est donc de 58 patientes : 29 dans le groupe chirurgie 1^{ère} et 29 dans le groupe chimiothérapie 1^{ère}.

Variables	Population Globale (n=58)	Chirurgie 1ère (n=29)	Chimiothérapie 1ère (N=29)
Score d'Aletti (mean, SD)	8,9 (4,2)	9,7 (4,0)	8,6 (3,9)
CCR post chirurgie différent de 0 (n, %)	11 (18,97)	3 (5,17)	8 (13,80)
Durée d'hospitalisation globale en jours (mean, min, max)	11 (2-60)	14 (5-51)	10,5 (2-60)
Durée d'hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation en jours (mean, min, max)	5 (1-28) (n=40)	4,5 (2-28) (n=18)	5 (1-10) (n=22)
Complications de grade III ou plus selon la classification de Clavien (n, %)	32 (55,17)	16 (55,17)	16 (55,17)
Délai entre la chirurgie et la reprise de la chimiothérapie en jours (mean, min, max)	38 (18-240) (n=55)	39,5 (18-90)	34 (20-240)
Nombre de cycles totaux de chimiothérapie (median, min, max)	7 (1-31) (N=65)	6 (1-24)	8 (3-31)
Nombres de cycles de chimiothérapie 1ère (median, IQR)	/	/	3 (3-6)
Traitement ciblé (n, %) (n=65)	35 (53,85%)	12 (41,38%)	23 (63,89%)

Tableau 5 : description des groupes après traitement

Pour le score d'Aletti, la moyenne est de 8,9 (écart type : 4,2) dans la population globale. La moyenne est de 9,7 (écart type : 4) dans le groupe chirurgie 1^{ère} versus 8,6 (écart type : 3,9) dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Le résidu tumoral post chirurgie (CCR) a été analysé. Le CC0, correspondant à une absence de résidu tumoral en fin d'intervention, a été considéré comme l'objectif et donc le standard. Nous avons analysé les CCR différents (donc supérieur) à 0.

Un résidu tumoral post chirurgie (CCR) différent de 0 est retrouvé pour 11 patientes soit 18,97% de la population globale. Dans le groupe chirurgie 1^{ère} il y a 3 patientes (5,17%) qui ont un CCR différent de CC0. Dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante il y a 8 patientes ayant un CCR différent de CC0 soit 13,80%.

Il n'y a aucun CC3 quel que soit le type de chirurgie.

Les résultats sont détaillés dans le **tableau 6**.

CCR après chirurgie 1 ^{ère} ou 2 nd (d'intervalle ou de clôture)	Fréquence	pourcentage
CC0	47	81,03
CC1	6	10,34
CC2	5	8,63
CC3	0	0
Total	58	100

Tableau 6 : répartition des résidus tumoraux post chirurgie dans la population opérée en fonction du CCR

La médiane de la durée d'hospitalisation post chirurgie (tous services confondus) est de 11 jours pour la population globale avec une médiane à 14 jours dans le groupe chirurgie 1^{ère} et une médiane de 10,5 jours dans le groupe chimiothérapie 1^{ère}. La durée d'hospitalisation la plus longue est retrouvée dans le groupe chimiothérapie 1^{ère} avec une durée d'hospitalisation de 60 jours en post opératoire.

Le temps spécifique passé en réanimation ou en soins intensifs a aussi été étudié.

Dans le groupe chirurgie 1^{ère}, sur les 29 patientes il y a 18 patientes (62%) qui ont été hospitalisées dans ces services. La médiane est de 4,5 jours d'hospitalisation avec une durée maximale de 28 jours.

Dans le groupe chimiothérapie 1^{ère}, sur les 29 patientes il y a 22 patientes (76%) qui ont été hospitalisées dans ces services. La médiane est de 5 jours d'hospitalisation avec une durée maximale de 10 jours.

Les complications post chirurgicales ont été étudiées via la classification de Clavien qui a permis de classer les patientes en 3 groupes : un groupe correspondant au grade I et II de la classification de Clavien, un groupe correspondant au grade III de la classification de Clavien, un groupe correspondant au grade IV de la classification de Clavien. Il y a eu 26 patientes, 5 patientes et 27 patientes dans ces groupes respectivement. Il n'y a eu aucune complication de grade V.

Dans notre cohorte globale il y a 32 patientes qui ont eu une complication de grade III ou plus (soit 55,17%). Dans le groupe chirurgie 1^{ère}, 16 patientes (55,17%) ont eu une complication de grade III ou plus versus 16 patientes (55,17%) dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Le délai en jours entre la chirurgie et la reprise de la chimiothérapie a été analysé. Les données sont disponibles pour 55 patientes. La médiane est de 38 jours dans la population globale. Elle est de 39,5 jours dans le groupe chirurgie 1^{ère} avec un délai maximum de 90 jours. La médiane est de 34 jours dans le groupe chimiothérapie 1^{ère} avec un délai maximum de 240 jours.

Le nombre total de cycles de chimiothérapie dans la population globale (n=65) est en moyenne de 7 cycles (avec un maximum de 31 cycles pour une patiente).

Dans le groupe chirurgie 1^{ère}, la moyenne est de 6 cycles *versus* 8 cycles dans le groupe chimiothérapie 1^{ère}.

Nous avons aussi regardé le nombre de cycles moyen de chimiothérapie néoadjuvante avant chirurgie. Il est de 3 cycles en moyenne, avec un maximum de 6 cycles correspondant au 3 patientes opérées en chirurgie de clôture.

Les thérapies ciblées (Avastin®, Vargatef®, Olaparib®) ont été prescrites chez 35 patientes (53,85%) dans la population globale (N=65)

Dans le groupe chirurgie 1^{ère}, les thérapies ciblées ont été prescrites chez 12 patientes (41,38%) *versus* 23 patientes (63,89%) pour le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

C. Résultat critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était d'évaluer la survie globale des cancers de l'ovaire infiltrants épithéliaux de stade avancé pris en charge par chirurgie 1^{ère} *versus* ceux pris en charge par chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie au CHU de Poitiers.

L'analyse de la survie globale de la population totale retrouve une médiane de suivi de cette population de 30 mois (IQR 15,93-40,96).

Si on regarde la médiane de suivi seulement de la population qui n'est pas décédée, cette médiane de suivi est de 28,95 mois (IQR 16,95-52,96).

Sur la population globale de 65 patientes il y a 2 personnes pour lesquelles il n'y a pas de données.

Sur l'ensemble de la population (n=63) il y a 28 décès au total soit 44,4%.

Dans le groupe chirurgie 1^{ère} il y a 10 patientes qui sont décédées sur la période d'étude (janvier 2010 à Juin 2019) *versus* 18 patientes décédées dans le groupe chimiothérapie 1^{ère}.

La médiane de survie du groupe chirurgie 1^{ère} est de 67,06 mois soit environ 5,58 ans contre une médiane de survie de 40,97 mois soit environ 3,41 ans pour le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Les courbes de survie globale des deux groupes selon Kaplan-Meier sont représentées **figure 12**.

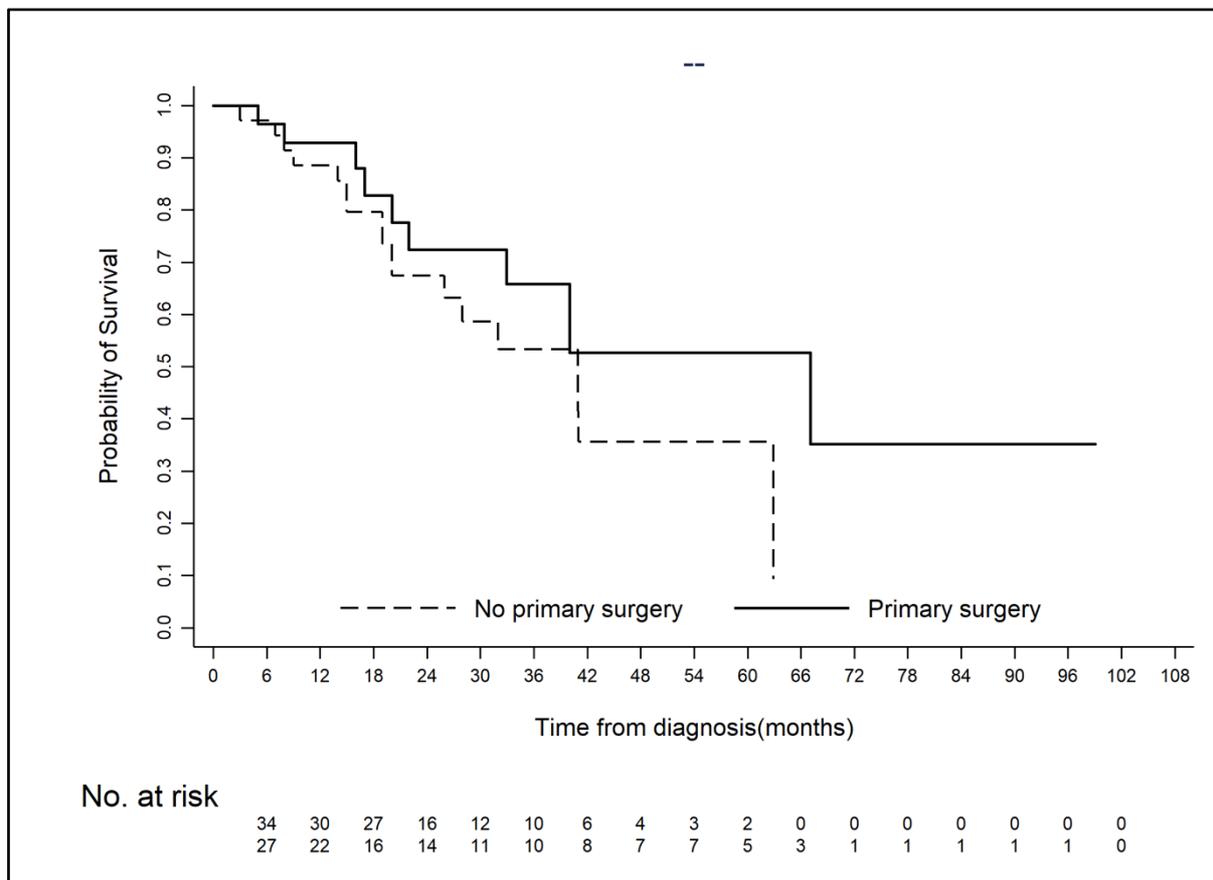


Figure 12 : courbes de survie globale selon Kaplan-Meier du groupe chirurgie 1^{ère} et du groupe chimiothérapie néoadjuvante

A 1 an, il y a 4,4% de décès en moins dans le groupe chirurgie 1^{ère} versus le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

A 2 ans, il y a 5,1% de décès en moins dans le groupe chirurgie 1^{ère} versus le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Différentes variables ont été analysées en analyse univariée d'abord puis pour 3 d'entre-elles (surlignées en bleu) qui avaient une p-value <0,2 en analyse multivariée pour essayer d'identifier des facteurs influençant de façon significative la survie globale.

Les variables analysées sont présentées dans le **tableau 7** avec leur intervalle de confiance à 95% et la p-value.

Variables	Univariée (RR [95%CI] ; p)	Multivariée (RR [95%CI] ; p)
Chirurgie en première intention	0.58 (0.25 – 1.30) ; 0.18	1.32 (0.43 – 4.10) ; 0.62
CCR post-chirurgie différent de 0	2.46 (1.03 – 5.91) ; 0.04	5.47 (1.63 – 18.37) ; 0.006
PCI initial	1.02 (0.98 – 1.07) ; 0.30	
Score d'Aletti	0.99 (0.90 – 1.10) ; 0.93	
Score de Fagotti	1.06 (0.92 – 1.23) ; 0.42	
Stade TNM métastatique	1.71 (0.58 – 5.03) ; 0.33	
Stade 4 de FIGO	1.56 (0.62 – 3.89) ; 0.34	
Ca125 au diagnostic	0.99 (0.99 – 1.00) ; 0.80	
Durée d'hospitalisation (jours)	0.98 (0.95 – 1.01) ; 0.26	
Délai entre la chirurgie (quelle qu'elle soit) et la chimiothérapie (jours)	1.01 (1.002 – 1.024) ; 0.02	1.01 (1.005 – 1.029) ; 0.003

Tableau 7 : résultats des analyses univariées et multivariées pour différentes variables concernant la survie globale

Au total : la réalisation de la chirurgie en 1^{ère} intention semble avoir un effet bénéfique sur la survie globale mais ne ressort pas de façon significative en analyse multivariée.

Par contre le résidu tumoral post chirurgical différent de 0 et l'augmentation du délai entre la chirurgie (quelle qu'elle soit) et la chimiothérapie ont un effet significatif (p-value en rouge dans le tableau) péjoratif sur la survie globale en analyse multivariée.

D. Résultat critère de jugement secondaire

Un des critères de jugement secondaire est la survie sans récurrence des cancers de l'ovaire infiltrants épithéliaux de stade avancé pris en charge par chirurgie 1^{ère} versus ceux pris en charge par chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie au CHU de Poitiers

Sur la période étudiée de janvier 2010 à juin 2019 il y a eu 35 récurrences au total sur l'ensemble de la population.

Il y a 1 patiente pour laquelle il n'y a pas de données.

Sur l'ensemble de la population, 6 patientes (9,4%) n'ont jamais eu de réponse thérapeutique et sont considérées en poursuite évolutive malgré les traitements et n'ont donc pas été considérées pour l'analyse (soit n=58 avec n=27 pour le groupe chirurgie 1^{ère} et n=31 dans le groupe chimiothérapie 1^{ère})

Il y a donc un pourcentage de récurrence de 60,34% sur l'ensemble de la population (n=58).

Sur les 35 patientes qui ont récidivé :

- 13 patientes appartiennent au groupe chirurgie 1^{ère} soit 48,15% de récurrence sur la période de suivi dans ce groupe.
- 22 patientes appartiennent au groupe chimiothérapie 1^{ère} soit 71,00% de récurrence sur la période de suivi dans ce groupe.

La médiane de survie sans récurrence dans le groupe chirurgie 1^{ère} est de 33,05 mois soit 2,75 ans et de 19,98 mois soit 1,6 ans dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Le p-value est à 0,3.

Les courbes de survie sans récurrence des deux groupes selon Kaplan-Meier sont représentées sur la **figure 13**.

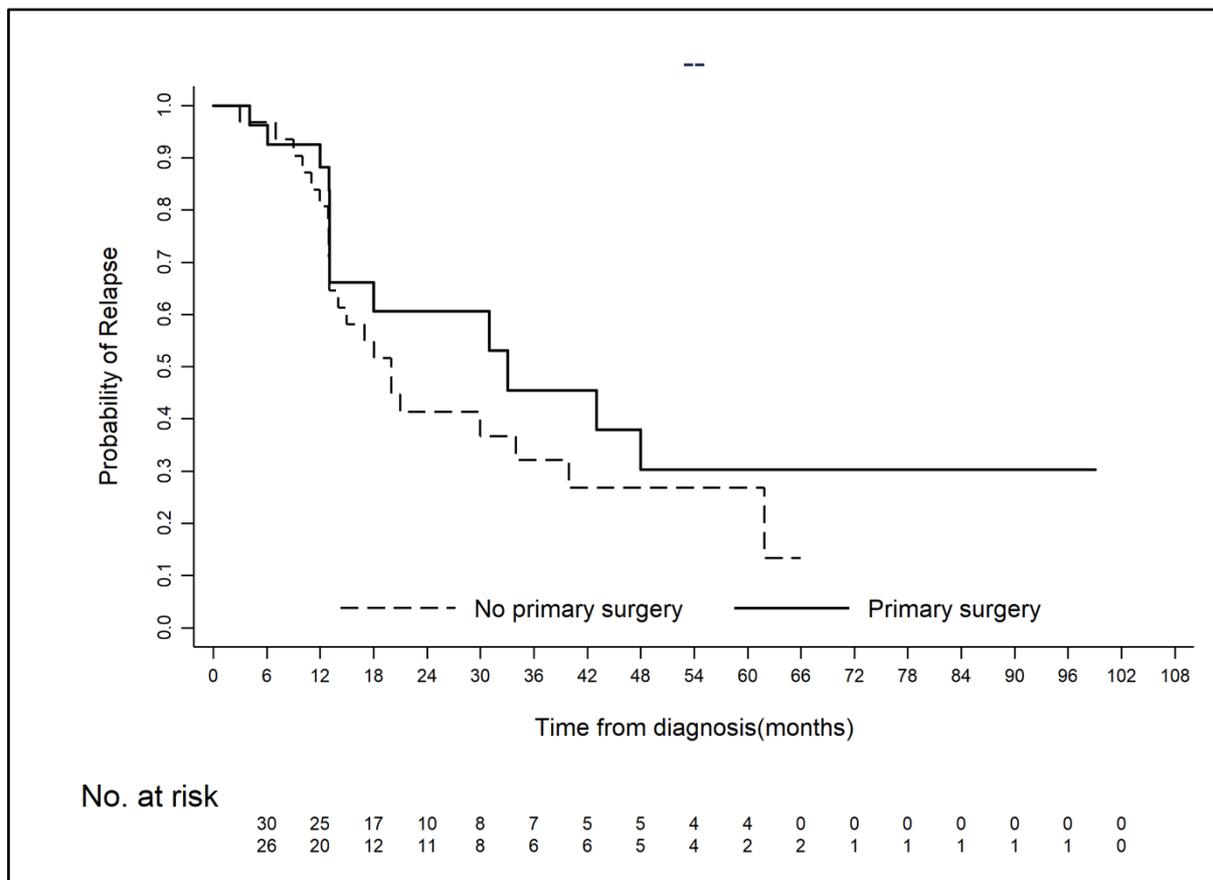


Figure 13 : courbes de survie sans récurrence selon Kaplan-Meier du groupe chirurgie 1^{ère} et du groupe chimiothérapie néoadjuvante

A 1 an, il y a 7,53% moins de récurrence dans le groupe chirurgie 1^{ère} versus le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

A 2 ans, il y a 19,34% moins de récurrence dans le groupe chirurgie 1^{ère} versus le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Différentes variables ont été analysées en analyse univariée d'abord puis pour 3 d'entre-elles (surlignées en bleu) qui avaient une p-value <0,2 en analyse multivariée pour essayer de trouver des facteurs influençant de façon significative la survie sans récurrence.

Les variables analysées sont présentées dans le **tableau 8** avec leur intervalle de confiance à 95% et la p-value.

Variables	Univariée (RR [95%CI] ; p)	Multivariée (RR [95%CI] ; p)
Chirurgie première	0.71 (0.36 – 1.41) ; 0.32	
CCR post-chirurgie différent à 0	2.21 (1.03 – 4.79) ; 0.04	2.59 (1.07 – 6.30) ; 0.04
PCI initial	1.05 (1.001 – 1.095) ; 0.041	1.04 (0.99 – 1.08) ; 0.12
Score d'Aletti	0.99 (0.92 – 1.07) ; 0.86	
Score de Fagotti	1.08 (0.96 – 1.21) ; 0.21	
Stade TNM métastatique	0.88 (0.27 – 2.91) ; 0.84	
Stade 4 de FIGO	0.76 (0.27 – 2.15) ; 0.60	
Ca125 au diagnostic	1.00 (0.99 – 1.00) ; 0.90	
Durée d'hospitalisation (jours)	1.01 (0.99 – 1.03) ; 0.80	
Délai entre la chirurgie (quelle qu'elle soit) et la chimiothérapie (jours)	1.01 (0.99 – 1.02) ; 0.12	1.37 (0.97 – 1.92) ; 0.07

Tableau 8 : résultats des analyses univariées et multivariées pour différentes variables concernant la survie sans récurrence

Au total : malgré une différence très importante en matière de pourcentage de survie sans récurrence notamment à 2 ans du suivi entre le groupe chirurgie 1^{ère} et le groupe chimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie première ne ressort pas comme étant un élément significatif dans l'analyse univariée ($p=0,32$).

Par contre le résidu tumoral post chirurgical non nul a un effet significatif (p-value en rouge dans le tableau) péjoratif sur la survie sans récurrence en analyse multivariée.

Discussion

Un des éléments essentiel et primordial dans la prise en charge de ces cancers épithéliaux infiltrants de l'ovaire de stade avancé est l'appréciation de l'envahissement et du volume de la maladie initiale.

En effet un des facteurs pronostic majeur de la survie est le volume tumoral résiduel après chirurgie. L'objectif étant d'avoir un résidu tumoral nul (6).

La **figure 14** issue de l'étude d'Aletti (22), montre les courbes de survies de 144 patientes présentant un cancer de l'ovaire avec carcinose péritonéale prise en charge par chirurgie 1^{ère} en fonction du résidu tumoral post chirurgie. Il y a une différence significative de survie en faveur d'un résidu tumoral post chirurgical nul.

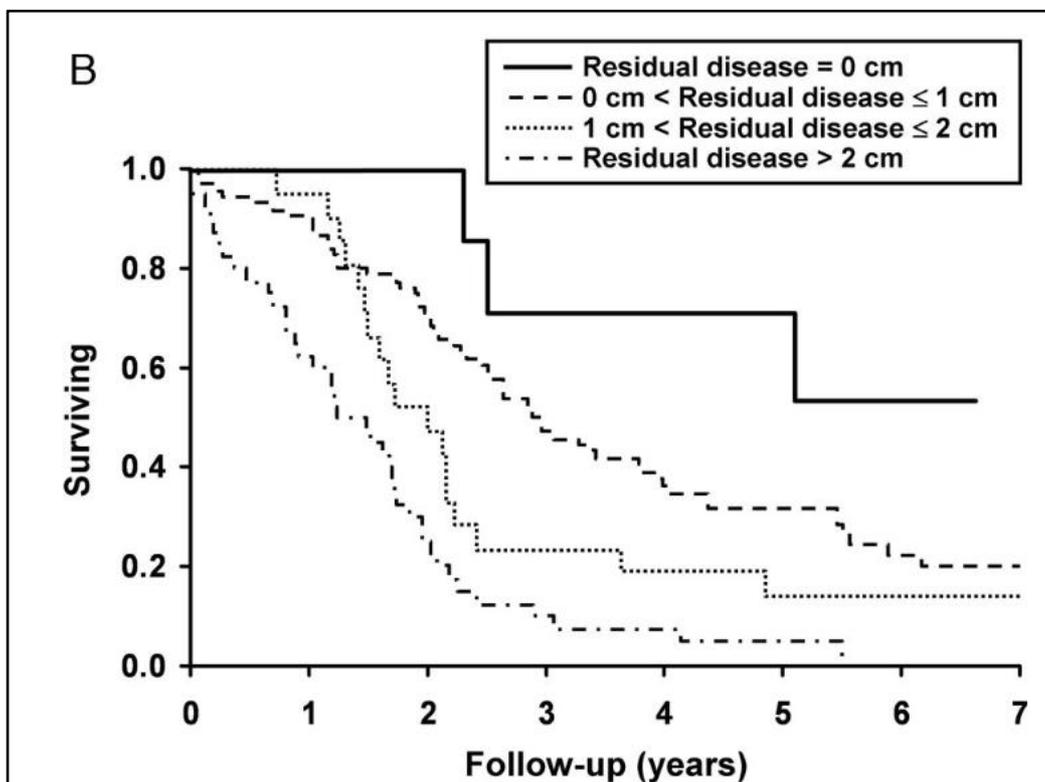


Figure 14 : courbes de survie globale selon Kaplan-Meier des patientes opérées en chirurgie 1^{ère} en fonction du résidu tumoral en fin d'intervention

Pour cela, il est important de pouvoir quantifier et analyser ce volume tumoral via notamment le score de Fagotti. Dans notre étude, nous avons un score de Fagotti globalement élevé pour la population étudiée mais en adéquation avec la population cible correspondant à des stades avancés donc avec un envahissement important. Le score de Fagotti dans le groupe chirurgie

1^{ère} est à 4,7. Il est significativement plus élevé dans le groupe chimiothérapie 1^{ère}, égal à 6,2, témoignant d'un envahissement plus important et s'approchant du score de 8 décrit comme la limite pour avoir une chirurgie de cytoréduction complète (12) (14).

Ce score de Fagotti a aussi été évalué et validé dans le cadre d'une chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante. Le score seuil pour une résécabilité optimale est alors fixé à 4 (13). Dans notre étude nous n'avons pas évalué cette donnée.

Les valeurs seuils du score de Fagotti en chirurgie première ou en chirurgie d'intervalle ont toutes été trouvées et confirmées par l'étude de Chereau (23).

Un autre score d'évaluation important est le score de PCI qui est utilisé de façon internationale.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à ces patientes qui ont un PCI élevé témoignant d'un envahissement diffus et important. Dans les différents études les patientes ont rarement des PCI aussi élevés que ceux des patientes de notre cohorte. Le PCI moyen dans notre étude est de 20 ; avec un PCI moyen de 17 pour le groupe opéré en chirurgie première. Dans la publication de Tentes (16), le seuil d'un PCI à 10 semble être prédictif de la survie. En effet la médiane de survie et le taux de survie à 5 ans était de 80 mois et de 65% pour un PCI < 10 et de 38 mois et de 29% pour un PCI >10 dans leur population de 60 patientes traitées par chirurgie première. Il faut toutefois noter que le taux de résection complète était de seulement 52% ce qui est un facteur pronostic majeur de la survie.

Dans notre étude, avec notre PCI moyen à 17 dans le groupe de chirurgie 1^{ère}, nous avons un taux de résection complète (CC0) de 95% ce qui nous donne une médiane de survie globale de 67,06 mois. Nous avons donc une survie globale 1,8 fois meilleure malgré un PCI presque 2 fois plus élevé mais avec un taux de chirurgie de cytoréduction complète presque 2 fois supérieure, témoignant de l'importance de l'effort chirurgical.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale des cancers de l'ovaire infiltrant épithéliaux de stade avancé pris en charge par chirurgie 1^{ère} dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers. La médiane de survie globale est de 67,06 mois soit plus de 5 ans.

Il y a 10 patientes décédées sur les 29 patientes du groupe chirurgie 1^{ère}, soit un taux de survie de 65%.

Les patientes n'ayant pas été opérées en 1^{er} mais ayant eu de la chimiothérapie néoadjuvante ont une médiane de survie globale de 40,97 mois soit environ 3 an et demi.

La survie globale des patientes opérées en chirurgie de cytoréduction première est donc au moins aussi bonne, voir meilleure sans être significative, que les patientes prises en charge par chimiothérapie 1^{ère}.

Dans l'étude française multicentrique de Luyckx (24), la médiane de survie globale n'a pas été atteinte mais à 48 mois la survie globale était de 54% dans leur population globale de 527 patientes présentant un cancer ovarien de stade III ou IV. Nos deux populations sont comparables à l'exception du PCI moyen à 10 dans leur population *versus* 20 dans la nôtre, démontrant une charge tumorale à priori supérieure dans notre population.

En termes de survie sans récurrence, qui était un de nos objectifs secondaires, leur médiane de survie sans récurrence est de 17,9 mois dans la population globale, alors qu'elle est de 33 mois dans le groupe chirurgie 1^{ère} et de 19,98 mois dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante dans notre étude. Dans leur étude ils ont aussi regardé le taux de survie sans récurrence et de survie globale entre les patientes ayant eu une chirurgie de cytoréduction première *versus* chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie. Comme dans notre étude, ils retrouvent une meilleure survie globale et une meilleure survie sans récurrence dans le groupe chirurgie 1^{ère} comparativement au groupe chimiothérapie 1^{ère}.

A noter que si on analyse la survie globale du sous-groupe « jamais opérés » comprenant les 7 patientes qui malgré une prise en charge initiale par chimiothérapie néoadjuvante n'ont jamais pu être opérées, leur médiane de survie globale est de 9,03 mois.

Ces résultats démontrent l'importance de la chirurgie dans la prise en charge du cancer de l'ovaire de stade avancé.

Cette chirurgie doit être complète pour être efficace et bénéfique sur la survie. En effet, les études ont déjà montré la nécessité d'avoir comme objectif un résidu tumoral nul après chirurgie (24) (9). Les reliquats tumoraux laissés en place en fin d'intervention initiale sont un élément déterminant du pronostic des tumeurs évoluées de l'ovaire.

Dans notre étude, le CCR post chirurgie différent de 0 est le facteur qui ressort en analyse multivariée pour la survie globale et la survie sans récurrence.

Nous avons un taux de 81% de chirurgie de cytoréduction complète avec un CC0 quel que soit le moment où elle est pratiquée (première ou après chimiothérapie néoadjuvante). Le taux est même de 95% de chirurgie CC0 dans le groupe chirurgie première.

Ces résultats sont supérieurs aux résultats de l'étude de Luyckx qui retrouve un taux de 71% de chirurgie CC0 dans sa population globale.

Pour atteindre un résidu tumoral nul en fin d'intervention il faut souvent réaliser des chirurgies importantes et complexes. Le score d'Aletti, comme nous l'avons vu, permet de définir la chirurgie effectuée en fonction de son niveau de complexité. Dans notre cas le score d'Aletti moyen pour la population globale est de 8,9, allant même jusqu'à 9,7 pour la chirurgie 1^{ère}. Ce sont des chirurgies avec un degré de complexité haut.

Le score d'Aletti démontre une corrélation entre la durée d'hospitalisation et la mortalité post opératoire en fonction de la difficulté de la chirurgie effectuée comme analysé dans l'étude d'Aletti portant sur 564 patientes opérées d'un cancer de l'ovaire (17).

De plus, dans l'étude de Chereau (23), pour les stades III et IV, le score d'Aletti est le plus prédictif des chances de réduction tumorale complète. Ceci suggère que la résécabilité du cancer est plus liée à l'effort chirurgical qu'à l'extension de la maladie en elle-même.

Ces chirurgies complexes entraînent une morbi-mortalité pour la patiente qui doit être acceptable, tout en permettant une résection complète. Nous avons comparé les « conséquences » de la chirurgie en analysant les complications post opératoires à l'aide de la classification de Clavien, ainsi que la durée d'hospitalisation entre le groupe chirurgie 1^{ère} et le groupe chimiothérapie 1^{ère}.

La durée d'hospitalisation globale semble légèrement supérieure sans être significative après chirurgie 1^{ère} *versus* après chirurgie secondaire mais le temps passé en service de soins intensifs est comparable dans les deux groupes.

Concernant les complications de grade III ou plus selon la classification de Clavien il n'y a pas de différence entre les deux groupes avec 55,17% de patientes présentant ce type de complications dans chaque groupe.

Dans notre étude il n'y a donc pas d'impact négatif pour les patientes avec un cancer de l'ovaire de stade avancé et un haut PCI à être opéré en première intention quand il semble possible de pouvoir réaliser une cytoréduction tumorale complète *versus* prise en charge par chimiothérapie 1^{ère}.

Une étude similaire a été réalisée par Fagotti (25), l'étude SCORPION. Il s'agit d'un essai de phase III randomisé, de supériorité, monocentrique visant à démontrer que la chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie d'intervalle améliore la morbidité post opératoire et la survie sans récurrence comparativement à la chirurgie première chez des patientes présentant un cancer ovarien épithélial avancé avec une charge tumorale élevée. Ils ont inclus 110 patientes avec un PCI compris entre 8 et 12. Le taux de résection complète après chirurgie est de 50% environ. Il y a 52% de complications de grade III ou IV dans le groupe chirurgie première *versus* 5% dans le groupe chimiothérapie première. Les résultats sont significatifs. La complication la plus fréquente est l'épanchement pleural post opératoire nécessitant un drainage thoracique. A noter qu'il y a aussi 2 décès dans le groupe chirurgie première. Les résultats concernant la survie sans récurrence sont toujours en cours d'analyse.

Nous n'avons pas les mêmes résultats dans notre population comme nous venons de le voir avec pourtant une charge tumorale plus élevée (PCI moyen à 20).

Une autre donnée essentielle concerne la chimiothérapie et notamment le moment où elle est entreprise. Dans notre étude, toutes les patientes opérées en chirurgie 1^{ère} ont pu bénéficier d'un traitement par chimiothérapie adjuvante.

En effet la chimiothérapie fait partie du traitement du cancer de l'ovaire et elle est même indispensable à la bonne prise en charge des patientes comme nous l'avons vu. Les patientes qui ont subi une cytoréduction primaire doivent recevoir une chimiothérapie ensuite (21). La norme acceptée est de 6 cycles de chimiothérapie combinée à base de sels de platine (Carboplatine® ou Cisplatine®) et de taxane (Paclitaxel (Taxol®)).

Les doses et le calendrier recommandés pour la chimiothérapie intraveineuse sont : Carboplatine (dose initiale AUC 5-6) et Paclitaxel (175 mg/m²), toutes les 3 semaines pendant 6 cycles (26).

Dans notre étude, pour le traitement par chimiothérapie, toutes les patientes, qu'elles soient dans le groupe chirurgie 1^{ère} ou chimiothérapie 1^{ère}, ont bénéficié de la même 1^{ère} ligne de chimiothérapie à savoir l'association Carboplatine®-Taxol®.

Si elles étaient dans le groupe chirurgie 1^{ère}, elles bénéficiaient de la chimiothérapie par Carboplatine®-Taxol® après la chirurgie pour 6 cycles théoriques.

Si elles étaient dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante, elles bénéficiaient de 3 à 6 cycles théoriques de Carboplatine®-Taxol® puis chirurgie si réalisable puis reprise pour 3 cycles de Carboplatine-Paclitaxel.

Ensuite lors de la récurrence, elles pouvaient avoir d'autres lignes de traitement avec d'autres molécules de chimiothérapie. Les principales molécules utilisées étaient la Doxorubicine (Caelyx®), le Cyclophosphamide (Endoxan®), la Gemcitabine (Gemzar®), voir le Topotecan (Hycamtin®).

Si on veut que cette chimiothérapie après chirurgie soit bénéfique il faut que le délai entre la chirurgie et la reprise de la chimiothérapie soit court.

Dans notre étude, le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie est de 39,5 jours dans le groupe chirurgie 1^{ère} versus 34 jours dans le groupe chimiothérapie 1^{ère}. La différence n'est pas significative. Le délai moyen est de moins de 6 semaines (42 jours).

Il n'y a pas aujourd'hui de consensus clair sur le délai optimal entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie (27). Dans son étude (28), Wright retrouve une augmentation de la mortalité avec un RR= 1,11 (IC à 95 %, 1,0-1,2) si la chimiothérapie est débutée 6 semaines ou plus après la chirurgie. Ces résultats sont en accord avec notre délai d'initiation de la chimiothérapie. Une étude chinoise récente (29), retrouve un délai moyen optimal de 14 jours après chirurgie pour l'initiation de la chimiothérapie chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade avancé. Dans le groupe de patientes ayant ce délai de moins de 14 jours, il n'y a que 56% de chirurgie complète première. D'autres études spécifiques sont nécessaires afin de préciser leurs résultats.

La prise en charge par chirurgie de cytoréduction première semble donc la meilleure option thérapeutique dans les cancers ovariens de stade avancé quand cette chirurgie lourde est réalisable avec un résidu nul en fin d'intervention (30).

Ce résultat est retrouvé dans l'étude italienne de Gadducci (31) qui retrouve une survie sans récurrence et une survie globale meilleure dans le groupe chirurgie 1^{ère} puis chimiothérapie adjuvante *versus* chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie d'intervalle avec des chirurgies complètes.

L'étude CHORUS (32) est une étude multicentrique de non infériorité comparant la prise en charge par chimiothérapie néoadjuvante *versus* chirurgie première pour les patientes ayant un cancer de l'ovaire de stade avancé. Elle a montré que la survie globale médiane était de 22,6 mois dans le groupe de chirurgie première contre 24,1 mois en chimiothérapie néoadjuvante validant ainsi la non infériorité de la prise en charge par chimiothérapie néoadjuvante dans cette étude. Mais les médianes de survie restent peu élevées comparativement à d'autres études.

La place de la chimiothérapie néoadjuvante serait alors plutôt pour des patientes ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction première optimale, c'est-à-dire avec un résidu tumoral nul en fin d'intervention et des comorbidités acceptables pour la patiente pouvant commencer rapidement sa chimiothérapie en post opératoire.

L'étude récente de Vergote (33), montre que les patientes atteintes d'un cancer ovarien avancé de stade IV selon la FIGO auraient une meilleure survie après prise en charge par chimiothérapie néoadjuvante. Ces patientes présentaient une charge tumorale élevée et un état clinique initial ne leur permettant pas d'avoir une chirurgie de cytoréduction première complète. La chimiothérapie néoadjuvante serait alors intéressante pour ces patientes. Ceci est corroboré par l'étude de Van Meurs (34), qui en reprenant une partie de la cohorte de l'étude EORTC 55971, montre une meilleure survie après chirurgie première chez les patientes ayant un stade IIIC avec des tumeurs de moins de 45mm. De même la survie serait meilleure pour les patientes présentant des tumeurs de stade IV de plus de 45mm lorsqu'elles ont de la chimiothérapie néoadjuvante avant chirurgie d'intervalle.

Concernant la chimiothérapie néoadjuvante quand elle est réalisée, le moment de la chirurgie n'est pas clairement établi. Faut-il la réaliser à 3 cycles ou à 6 cycles ?

Actuellement l'étude CHRONO est en cours de recrutement afin de répondre à cette question. L'objectif de l'essai CHRONO est de comparer la survie sans récurrence lorsque la chirurgie de cytoréduction est pratiquée après 3 cycles ou 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante. Cette étude prospective multicentrique Française n'inclue que les patientes ne pouvant être prise en charge par chirurgie de cytoréduction première complète qui reste l'objectif si elle est réalisable pour le groupe ARCAGY - GINECO, promoteur de l'étude.

Conclusion

Aujourd'hui plusieurs stratégies thérapeutiques sont discutées pour la prise en charge des cancers de l'ovaire de stade avancé. Le traitement de référence reste pour l'instant la chirurgie de cytoréduction première lorsqu'elle est réalisable d'emblée. La condition principale étant que cette chirurgie soit complète puisque l'absence de résidu tumoral en fin d'intervention est un facteur pronostic indépendant reconnu.

Dans notre population de cancer de l'ovaire épithélial infiltrant de stade avancé avec un haut PCI initial, lorsque les patientes sont prises en charge par chirurgie première, le taux de chirurgie de cytoréduction complète est de 95%. Ce taux élevé est dû à une équipe de chirurgiens spécialisés et entraînés travaillant dans un service ayant l'habitude de prendre en charge ces patientes avec des indications chirurgicales bien évaluées et une optimisation du temps post opératoire.

Au total, la médiane de survie du groupe chirurgie 1^{ère} est de 67,06 mois soit environ 5,58 ans contre une médiane de survie à 40,97 mois soit environ 3,41 ans pour le groupe chimiothérapie néoadjuvante. Même si le résultat n'est pas significatif, il démontre une tendance importante en faveur de la chirurgie 1^{ère} même chez ces patientes avec un haut PCI. Concernant la survie sans récurrence, on retrouve les mêmes résultats avec la même tendance en faveur de la chirurgie de cytoréduction première puisqu'à 2 ans, il y a 19,34% moins de récurrence dans le groupe chirurgie 1^{ère} *versus* le groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Enfin, pour la survie globale et la survie sans récurrence, le résidu post chirurgical tumoral non nul apparait comme un facteur de risque significatif en analyse multivariée.

Au final, l'élément le plus important est donc de réaliser une chirurgie complète sans résidu tumoral en fin d'intervention si possible première ou après chimiothérapie néoadjuvante pour ces cancers ovariens infiltrants épithéliaux de stade avancé avec de hauts PCI.

Les observations et les résultats de notre étude sont en accord avec la plupart des constatations d'autres études similaires. Ils nécessitent, néanmoins, d'autres explorations à plus grande échelle sur cette population spécifique afin de valider significativement ces résultats.

Bibliographie

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.
2. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides 2016
3. Guide ALD 30 « Cancer de l'ovaire » HAS INCa janvier 2010
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* janv 2014;15(1):23-34.
5. © Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire / Thésaurus, novembre 2018.
6. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* nov 2006;103(2):559-64.
7. Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin W-CM. « Optimal » cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol Oncol.* oct 2006;103(1):329-35.
8. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* mai 2017;41:3-14.
9. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* oct 2018;143 Suppl 2:59-78.
10. © Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire / Synthèse, novembre 2018.
11. Bendifallah S, Body G, Darai E, Ouldamer L. [Diagnostic and prognostic value of tumor markers, scores (clinical and biological) algorithms, in front of an ovarian mass suspected of an epithelial ovarian cancer: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled « Initial management of patients with epithelial ovarian cancer » developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019;47(2):134-54.
12. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol.* mars 2005;96(3):729-35.
13. Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, Gallotta V, Ercoli A, Paglia A, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? *Gynecol Oncol.* 1 janv 2010;116(1):72-7.

14. Brun J-L, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: Clues for a simplified score. *Gynecol Oncol.* 1 sept 2008;110(3):354-9.
15. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* janv 1995;221(1):29-42.
16. Tentes A -a. K, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* févr 2003;29(1):69-73.
17. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol.* oct 2007;107(1):99-106.
18. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.
19. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* août 2009;250(2):187-96.
20. Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *The Oncologist.* 2016;21(6):745-54.
21. Lavoue V, Huchon C, Akladios C, Alfonsi P, Bakrin N, Ballester M, et al. Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Short text of the French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2019;236:214-23.
22. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* janv 2006;107(1):77-85.
23. 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.* déc 2011;31(12):4469-74.
24. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Daraï 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.* oct 2012;22(8):1337-43.
25. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;59:22-33.

26. Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer*. déc 1998;78(11):1479-87.
27. Aletti GD, Long HJ, Podratz KC, Cliby WA. Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced-stage ovarian cancer? *Gynecol Oncol*. janv 2007;104(1):212-6.
28. Wright J, Doan T, McBride R, Jacobson J, Hershman D. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br J Cancer*. 8 avr 2008;98(7):1197-203.
29. Liu X-D, Liu Y, Gong T-T, Guo J-Y, Wang Y-N, Wang L, et al. Prognostic Influence of the Time Interval between Surgery and Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer. *J Cancer*. 2018;9(22):4172-8.
30. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2011;47 Suppl 3:S88-92.
31. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, Notaro S, Tana R, Panattoni A, et al. Patterns of Recurrence and Clinical Outcome of Patients With Stage IIIC to Stage IV Epithelial Ovarian Cancer in Complete Response After Primary Debulking Surgery Plus Chemotherapy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery: An Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2017;27(1):28-36.
32. 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 Lond Engl*. 18 juill 2015;386(9990):249-57.
33. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1680-7.
34. 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 Oxf Engl* 1990. oct 2013;49(15):3191-201.

Annexe 1

Classification TNM et FIGO de l'Ovaire 2018

Catégorie T	Catégorie N	Catégorie M	Stades FIGO	Définition
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2)
T1a	N0	M0	Stade I A	tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade I B	tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade I C*	tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec soit rupture capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
T2a	N0	M0	Stade II A	extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade II B	extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	et/ou N1	M0	Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
T3a	N0	M0	Stade III A**	métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade III B	métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade III C	métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	Tous N	M1	Stade IV***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

* : stade IC

IC1 : rupture peropératoire

IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

** : stade IIIA

IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)

IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm

IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm.

IIIA2 : extension péritonéale microscopique extrapelvienne ± adénopathies.

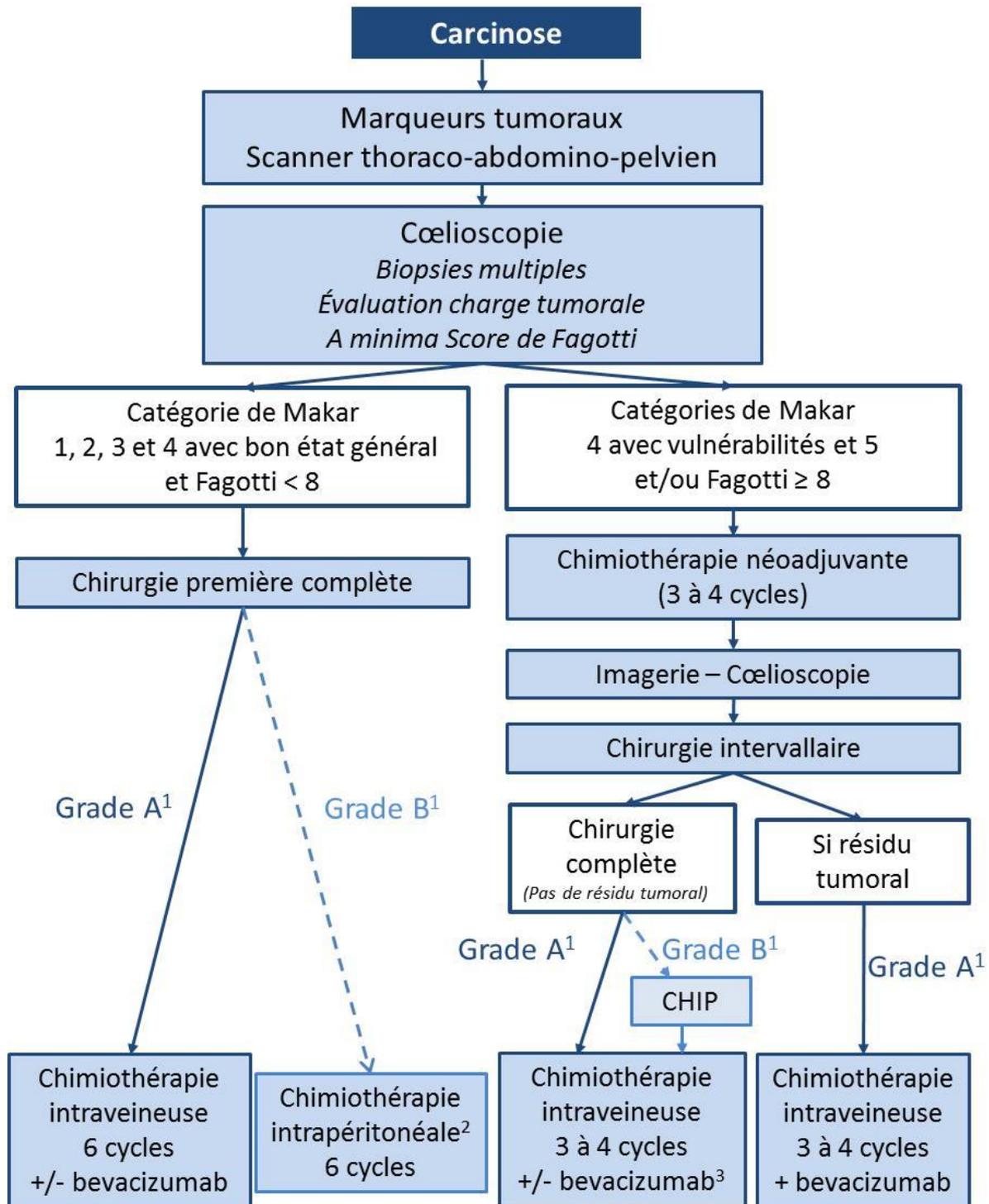
*** : stade IV : cancer de l'ovaire avec métastases à distance

IVA : plèvre (cytologie positive)

IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

Annexe 2

Algorithme de traitement des cancers épithéiaux ovariens de stade avancé (FIGO III)



Résumé

Introduction : Le cancer de l'ovaire est le 8^{ème} cancer chez la femme en termes d'incidence mais le 5^{ème} en matière de mortalité avec plus de 3000 décès par an. Il est malheureusement diagnostiqué dans 70% des cas à un stade avancé correspondant à une carcinose péritonéale. Le traitement comprend une prise en charge chirurgicale et de la chimiothérapie.

Matériels et méthodes : Toutes les patientes présentant un cancer épithélial infiltrant de l'ovaire de stade avancé opérées dans le service de gynécologie du CHU de Poitiers entre 2010 et 2018 ont été incluses. L'objectif principal est d'étudier la survie globale des patientes opérées d'un cancer de l'ovaire épithélial infiltrant de stade avancé avec un haut PCI initial en chirurgie première *versus* chimiothérapie néoadjuvante.

Résultats : 65 patientes présentant un cancer épithélial infiltrant de l'ovaire de stade III ou IV de la classification de la FIGO 2018 avec un PCI moyen à 20 ont été incluses dans l'étude. 29 patientes dans le groupe chirurgie première et 36 patientes dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante. La médiane de survie globale du groupe chirurgie première est de 67 mois soit 5,6 ans contre une médiane de survie de 41 mois soit 3,4 ans pour le groupe chimiothérapie néoadjuvante. La médiane de survie sans récurrence du groupe chirurgie première est de 33 mois soit 2,7 ans contre 20 mois soit 1,6 ans dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante. Les résultats ne sont pas significatifs. Le taux de chirurgie de cytoréduction complète dans la cohorte globale était de 81%, et de 95% dans le groupe chirurgie première. En analyse multivariée pour la survie globale et la survie sans récurrence le facteur pronostic majeur significatif est le résidu tumoral post opératoire non nul, avec RR=5.47 (1.63-18.37)IC95% ; $p=0.006$ et RR=2.59 (1.07–6.30)IC95% ; $p=0.04$ respectivement.

Discussion-Conclusion : L'élément le plus important est donc de réaliser une chirurgie complète sans résidu tumoral en fin d'intervention, si possible première car semblant améliorer la survie globale, ou après chimiothérapie néoadjuvante si la chirurgie complète ne peut pas être réalisée d'emblée, pour ces cancers ovariens infiltrants épithéliaux de stade avancé avec de hauts PCI.

Mots clés : cancer ovarien stade avancé, charge tumorale élevée, chirurgie de cytoréduction première, chimiothérapie néoadjuvante, survie globale, résidu post tumoral



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

