

## RESUME

---

**TITRE : Place de la chirurgie dans la prise en charge des récidives des cancers de l'ovaire à un stade avancé**

AUTEUR : Sabrina Dridi

**Introduction :** Le traitement médical est le gold standard de la prise en charge des récidives de cancer de l'ovaire. L'objectif de cette étude est de faire le point sur ce qui a été publié concernant la place de la chirurgie dans la prise en charges des récidives de cancer de l'ovaire et de faire un état des lieux des pratiques au Centre Georges-François Leclerc.

**Matériel et méthode :** Ont été incluse rétrospectivement toutes les patientes ayant présenté un carcinome papillaire séreux de haut grade de stade III ou IV de la classification de FIGO et ayant été opéré initialement au CGFL de décembre 2003 à Juin 2012.

**Résultats :** 82 patientes ont été pris en charge au CGFL, 63 patientes (76,8%) ont présenté une récidive. Parmi ces patientes, 84,1% (53) ont eu un traitement médical de la chimiothérapie adapté en fonction de leur platino-sensibilité. 8 patientes ont bénéficié d'une chirurgie secondaire. Dans 62,5% des cas la cytoréduction a été complète et avait toutes une pathologie platino-sensible. La survie globale de la population est de 42,2 mois et la survie sans récidive de 10,9 mois.

**Conclusion :** la prise en charge chirurgical des récidives de cancer de l'ovaire semble être une alternative thérapeutique fiable d'après la littérature malgré le peu de niveau de preuve des différentes séries. Des études prospectives randomisées en cours permettront de conclure quant à la faisabilité et à la sélection des patientes pour lequel la chirurgie semble bénéfique.

MOTS CLES : cancer ovaire, récidive, platino-sensibilité ; platino-résistance

U.F.R. DES SCIENCES DE SANTE  
CIRCONSCRIPTION MEDECINE

---

ANNEE 2016

N°

**Place de la chirurgie dans la prise en charge des récidives des cancers de l'ovaire à un stade avancé**

THESE

Présentée

À l'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 31 Mars 2016

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Sabrina Dridi

Née le 23 Mai 1985

A Lyon



**U.F.R. DES SCIENCES DE SANTE  
CIRCONSCRIPTION MEDECINE**

---

**ANNEE 2016**

N°

**Place de la chirurgie dans la prise en charge des récives des cancers de l'ovaire à un  
stade avancé**

**THESE**

Présentée

À l'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 31 Mars 2016

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Sabrina Dridi

Née le 23 Mai 1985

A Lyon

**Doyen :**  
**1er Assesseur :**  
**Assesseurs :**

**M. Frédéric HUET**  
 M. Yves ARTUR  
 Mme Laurence DUVILLARD  
 M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
 M. Marc MAYNADIE

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			<b>Discipline</b>
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	<b>BE DENNE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Charles	<b>BENAIM</b>	Médecine physique et réadaptation
(Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016)			
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	Médecine interne
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	Psychiatrie d'adultes
Mme	Claire	<b>BONITHON-KOPP</b>	Thérapeutique
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale.
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	Pneumologie
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	Neurologie
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	Thérapeutique
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Denis	<b>KRAUSE</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Philippe	<b>MAINGON</b>	Cancérologie-radiothérapie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques

M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Eric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
M.	Jean-Raymond	TEYSSIER	Génétique moléculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGES	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

### PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019)
M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 31/08/2016)
M.	Philippe	ROMANET	(surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	André	PECHINOT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

### PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/09/2011 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	François	MARTIN	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M. Jean-Noël BEIS Médecine Générale

## PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme Patricia MERCIER Médecine Générale  
M. Gilles MOREL Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme Catherine AUBRY Médecine Générale  
M. Didier CANNET Médecine Générale  
M. Clément CHARRA Médecine Générale  
M. Arnaud GOUGET Médecine Générale  
M. François MORLON Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M. Didier CARNET Anglais  
M. Jean-Pierre CHARPY Anglais  
Mme Catherine LEJEUNE Pôle Epidémiologie  
M. Gaëtan JEGO Biologie Cellulaire  
Mme France MOUREY Sciences et techniques des activités physiques et sportives

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme Marianne ZELLER Physiologie

## PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme Marceline EVRARD Anglais  
Mme Lucie MAILLARD Anglais

## PROFESSEURS CERTIFIES

Mme Anaïs CARNET Anglais  
M. Philippe DE LA GRANGE Anglais  
Mme Virginie ROUXEL Anglais (Pharmacie)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Evelyne KOHLI Immunologie  
M. François GIRODON Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M. Mathieu BOULIN Pharmacie clinique  
M. Philippe FAGNONI Pharmacie clinique  
M. Frédéric LIRUSSI Toxicologie  
M. Marc SAUTOUR Botanique et cryptogamie  
M. Antonin SCHMITT Pharmacologie

L'U.F.R. des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

---

### **COMPOSITION DU JURY**

Président	Mr le Professeur Charles Coutant
Membres	Mr le Professeur Serge Douvier
	Mr Le Professeur François Ghiringhelli
	Mme Le Docteur Delphine Hudry
	Mme le Docteur Leila Bengrine

## REMERCIEMENTS ET DEDICACES

---

### AUX MEMBRES DU JURY

#### **A Monsieur le professeur Coutant,**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté de juger mon travail. Vous m'avez appris que la médecine s'enseignait au chevet du malade mais que la littérature scientifique était également indispensable à notre pratique clinique quotidienne. J'ai hâte de poursuivre ma formation à vos côtés en espérant un jour comprendre les statistiques...

#### **A Monsieur le professeur Douvier,**

Merci de me faire l'honneur d'être présent ce jour et de juger ma thèse. Je vous remercie pour votre enseignement chirurgical particulièrement ce dernier semestre.

#### **A Monsieur le professeur Ghiringhelli,**

Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Merci pour votre enseignement lors de mon semestre en oncologie.

#### **Nina,**

D'abord ma maman interne, puis ma co-interne, ma coloc, puis ma chef et maintenant mon dinosaure... mais toujours mon amie... je te remercie crevette mante d'avoir dirigée ce travail. Merci pour ton dynamisme et ta façon toujours optimiste de voir la vie. Tu es une acharnée du boulot, une perfectionniste avec une capacité de travail surhumaine. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans toi et sans ton besoin inexistant de dormir... J'espère encore travailler avec toi et poursuivre ces discussions sur la formation médicale, la guerre des papiers peints, les nouveaux surnoms animaliers de nos collègues ou les prochains ingrédients surprises des fondants aux chocolats...

#### **Leila,**

Merci d'avoir répondu présente pour juger mon travail de thèse. J'ai adoré travailler à tes côtés pendant ce semestre d'oncologie où j'étais un peu perdue et baignée d'hormones de grossesse... J'ai découvert une spécialité passionnante avec un médecin compétent et humain. Merci.

#### **A Monsieur le professeur Sagot,**

Ma déception de ne pas vous avoir dans ce jury aujourd'hui est à la hauteur du respect que j'ai pour vous. Je vous remercie de l'enseignement que vous nous apportez chaque jour en obstétrique et de la rigueur que vous nous transmettez. J'espère pouvoir continuer cet apprentissage pendant cette année dans votre service.

## A MA FAMILLE

**Guillaume...** non tu n'es pas ma meilleure moitié comme tu me l'as dit dans tes remerciements de thèse... tu es râleur, vieux, associable... et pourtant c'est toi qui me fais avancer, c'est toi qui m'oblige à aller plus loin, c'est aussi toi qui me dis quand je vais trop loin... bref c'est toi qui me guide et tu es indispensable à mon équilibre. Merci de m'avoir supporté pendant l'élaboration de cette thèse, merci de m'épauler chaque jour...merci d'être mon âme sœur et d'être un père idéal pour Elisa. Je t'aime.

**Elisa.** Tu es ma plus belle réussite et la meilleure chose qui me soit arrivée.

**Maman et Papa...** Sans vous je ne serai pas là aujourd'hui. Merci pour tous les sacrifices que vous avez fait pour notre famille. J'espère qu'Elisa sera aussi fière de moi que je ne le suis de vous... Je vous aime et MERCI.

**Sarah, Myriam, Houalid et Julien...**Mes frères et sœurs chéris... je ne vous le dis pas mais je vous aime.

**Samia** Merci pour tes encouragements et ta présence pendant ces longues années d'études.

Ma deuxième famille...**Ode et Jacques**, je vous remercie pour votre générosité et votre simplicité. Vous avez toujours su me mettre à l'aise chez vous. **Fleurent, Seren, Max** et bienvenue à **Olivia**,

**Mme Forterre et Luc**, merci à vous. Vous êtes un soutien précieux pour toute notre famille.

## AUX AMIS LYONNAIS

**Camille...** je sèche un peu tant notre amitié et notre complicité est importante. Tu as été là pour les moments les plus importants de ma vie : ma P1, ma D4, ma première coloc, mon premier appart, mon premier bébé...et j'espère que ça va continuer. **Jerem**, l'alliance parfaite du pragmatisme de l'orthopédiste, toujours de bon conseil et l'écoute d'un ami (ou d'une amie !!) sur qui je pourrais toujours compter. **Oscar...**la plus belle blague de ta mère !

Petite dédicace toute particulière à **Anne-Marie, Dominique et Alice...** une famille en or qui m'a soutenue pendant ces longues études

**Alice**, ma copine de la salle Laumet, puis ma coloc. Une vraie amie... psychiatre certes mais amie quand même. **Zaza** qui m'a fait découvrir la gynécologie-obstétrique au Burkina...Tu as été importante pour moi pendant cet externat...et j'espère que ça va continuer ...

Aux gonzesses... **Marie, Clem, Flavie, Camille F ...** A nos week-end de filles, nos soirées d'externat et à tous nos fous rires

Les potes : **Fif, Clairette et Paul ; Clem, Dulien et Lelio ; Abdul, Carlotta et Alexandre, Cédric et Péro...**J'aime l'idée que nos familles grandissent ensemble.

**Elodie ...** Ça va faire 28 ans qu'on se connaît !! Et tu as été là pour mes débuts importants en médecine... de ma première P1 aux résultats de mon internat...Même si nos chemins ce sont un peu séparés, je te souhaite tout le bonheur du monde avec Madani et Heidi. Une petite mention spéciale pour tes parents que je remercie du fond du cœur.

**Xavier**, mon pote de lycée puis d'externat... **Laurent, Anne-So et votre petite puce...** je vous souhaite plein de bonheur dans le sud...Merci pour ces bons moments d'externat passés à vos côtés

**Maxime Arnaud**...le gauchiste révolutionnaire. Je te remercie de m'aider à supporter ton pote... et te félicite d'avoir trouvé chaussure à ton pied...

AUX AMIS DIJONNAIS ... de la gynéco

**Hélène** alias Hironnelle féroce... Une merveilleuse découverte. Tu es une perle ! Une amie fidèle et une professionnelle exceptionnelle. Tu as des qualités et des valeurs que j'admire : tu arrives à la fois à être sincère tout en mettant les formes ... ou pas ; ce qui nous a valu quelques fous rires ! Tu es douce et prévenante tant avec tes amis qu'avec tes patients, tu es douée et efficace et ça, comme co-interne ça a été un plaisir...J'ai hâte d'être ta co-chef et j'ai déjà plein d'idée de déco pour notre bureau...Je te souhaite plein de bonheur avec ton « bel ange », comme dirait certaine!

**Mimi** ... Qui pouvais rêver mieux en co-thésarde... Jamais stressée, organisatrice hors pair... Merci de m'avoir tenue au courant de toutes les démarches administratives toutes plus inutiles les unes que les autres mais indispensables pour cette journée, merci d'avoir organisé notre pot de thèse mais surtout merci pour ton humeur toujours égale, pour ton franc parler, ta simplicité. Merci pour ces semestres passés ensemble... Même si tes goûts musicaux me laissent perplexe...Je suis toujours un peu contente que l'on nous confonde parce que c'est un sacré compliment...Je te souhaite plein de bonheur avec **Mathieu** dans ton nouvel avenir mâconnais.

**Maeva**, Après des débuts un peu tendus, j'ai découvert ce semestre en patho un petit bout de femme exceptionnel. Tu m'épates par ta franchise et ton honnêteté qui rivalisent un peu avec le syndrome frontal de temps en temps. Tu as été d'un soutien plus qu'indispensable ce dernier semestre et j'espère que malgré ta nouvelle vie professionnelle à Chalon on aura l'occasion de travailler ensembles... Kiss A !!! Petit message pour **Denis** qui m'a rendu la vue...merci !

**Vinciane** dite « tic » ou récemment « wiki rythme ». Bébé interne est devenue grand et est devenu une interne brillante et encore plus rigoureuse que prédit. Merci pour ce semestre d'obstétrique où vous avez été avec Mathilde, des internes de premier semestre parfaites et vous êtes surtout devenu des amies. Avec un peu plus de confiance en toi, tu seras un gynécologue obstétricien parfait !

**Mathilde**... ou « tac »... La PMA, c'était un peu évident depuis tes premiers pas de gynéco ... Je te souhaite de t'épanouir dans cette spécialité et de t'épanouir ailleurs surtout... Merci pour ta spontanéité et ta joie de vivre.

**Mikmik** ... Ce semestre auxerrois et encore plus, ce semestre de patho m'ont fait découvrir un mec doué, d'un calme imperturbable et d'une efficacité redoutable mais surtout le mec au courant de tous les ragots dijonnais.... Capable de prêcher le faux pour savoir le vrai auprès de toutes les pipelettes de la gynéco-obstétrique...et pour ça, je te tire mon chapeau... Merci pour ces bons moments d'internat et j'espère en partager encore plein d'autres...

**Olivia et Camille**, les copines de promo... Merci pour ces bons moments passés à vos côtés... et les nombreux qui nous attendent. **Adélaïde**, ta franchise et ton franc parler n'ont pas trop d'égal en Bourgogne, ni en France d'ailleurs... Au brunch du dimanche et aux apéros improvisés...Vive la cueillette et les moules ! **Bouchra**... co-interne puis chef et bientôt co-chef... je te remercie pour ton dynamisme et je suis ravie de travailler avec toi. **Perrine**...heureusement que ton travail ne ressemble pas à ta chambre auxerroise et bien au contraire, j'ai presque trouvé plus râleuse que moi et c'est pour ça qu'on t'aime...**Carole**...merci de m'avoir supporté ce dernier semestre... et je te fais le plaisir de te donner un exemplaire de cette thèse que tu pourras lire... je connais ta passion pour la cancérologie !

**A tous les co-internes** que j'ai embêtés avec les choix de stage ... Ou embêté tout court : Julie, Antoine, Estelle, Emilie, Marine, Isabelle...

**Aux nouvelles arrivées** que j'ai découvert ce semestre : Manon RC, Manon G et Léa... Bienvenue en gynécologie-obstétrique

**Aux externes qui m'ont marqués** : Pierre louis, Charlyne, Anaïs, Abilify...

AUX AMIS DIJONNAIS ... d'ailleurs

Aux Mâconnaises, merci pour ces soirées inoubliables et ces week-ends entre filles: **Mathouf**, en espérant que ta nouvelle vie lyonnaise t'épanouisse, **Marie** a qui le sud va si bien, **Lydie**, princesse versaillaise de l'orthopédie... et oui tous ces mots vont bien ensemble, **Elise** et sa petite Léonie...**Sophie** la cardiologue la plus disponible du CHU et surtout la plus souriante...je te souhaite plein de bonheur avec David et votre nouvel arrivant.....

**Mike**... Ça fait 10 ans qu'on se connaît et que notre passion commune pour le bloc opératoire a créé un vrai lien d'amitié... Merci de m'avoir convaincue de faire gynéco-obstétrique et de venir à Dijon... J'espère ne pas avoir trop à faire à toi pour réimplanter des uretères mais quelques fois quand même...

**FX**...Je te remercie pour ton humour décalé. Sous tes apparences un peu nonchalantes se cache un médecin compétent, passionné et un ami à l'écoute sur qui on peut compter.

Cheveux fous alias la lionne alias **Leslee-Ann**... Ton pragmatisme, ta simplicité et ta franchise m'ont toujours impressionnée... Au-delà du semestre passé ensemble, tu comptes parmi mes amies.

**Bblynx**... Un semestre au centre au top avec toi... Merci pour ta bonne humeur et tes jeux de mots pourris...Ce fut un plaisir d'être ta co-interne.

A tous les internes que j'ai croisés pendant mon internat et que je remercie pour ces bonnes soirées et ces bons moments passés: **Andrin, Tomes, Razvan, Gilles et Rani, Michael, Charlotte, Florence S, Julie L, Siavoshe, Clotilde, Mathieu, Guillaume, les frères Duytsche, Etienne, Tito, François, Céline**... et tous ceux que je ne cite pas.

A CEUX QUI ONT MARQUES MES SEMESTRES

**A la maternité de Mâcon**; Merci aux sages-femmes et aux auxiliaires de m'avoir appris l'eutocie...merci pour votre bonne humeur et vos compétences qui ont grandement participé à ma formation. Merci à **Mr Spagnolo** pour avoir essayé de m'enseigner l'échographie, merci à **Mr Picot** pour m'avoir laissé la main en chirurgie et en obstétrique, mes premiers jumeaux et mes premiers sièges...Merci à **Julien** mon co-interne passionné de gériatrie... Et oui, ça existe ! Tu as été un collègue efficace, profondément humain et d'une compétence impressionnante. Merci à **Alexis Dunand** grâce à qui nous mangions toujours à 12h !!!

**A la maternité de Chalon sur Saône** ... Merci à toute l'équipe pour ce que vous m'avez apporté... un merci tout particulier à **Céline, Julie, Ombeline et Bouchoute** ... Merci à **Pascale Bulot** pour votre calme et votre patience... J'ai appris avec vous mes premiers forceps... Merci à **Mr Tuison**

l'obstétricien le plus élégant que je connaisse. Merci à **Mme Vassel** pour votre enseignement de la gynécologie médicale et de l'art de l'homéopathie....

**Gilles Noblot**... que je n'arriverai jamais à tutoyer. Je vous remercie pour avoir fait de ce semestre un vrai enseignement. J'ai appris les spatules, mes premières hystérectomies... Merci d'avoir essayé de me modérer quand je râlai un peu trop, merci de m'avoir soutenue quand même quand je râlai... Ce fut un réel plaisir d'apprendre à vos côtés.

**A la maternité d'Auxerre** : A toutes les sages-femmes et les auxiliaires d'une compétence hors norme... j'ai beaucoup appris à vos côtés. Mention toute particulière à **Elodie et Monique** à qui je dois mon DIU d'échographie, à **Sophie L** qui est devenue une vraie copine... Aux gardes crêpes-parties et aux pizzas ZAZA... Je vous remercie pour ces instants épuisants mais enrichissants à tout point de vue. **Mr Dellinger**, je vous remercie pour votre apprentissage clinique en obstétrique, pour m'avoir poussé en chirurgie, pour être encore plus bavard que moi... je vous remercie pour avoir dédramatisé les protocoles et pour la phrase « maman va bien, bébé va bien. ». **Mr Calmelet**, merci pour votre enseignement exigeant et rigoureux. **William**, merci pour ton éternelle bonne humeur et tes compétences, j'ai beaucoup appris à tes côtés. **Cyrille**, je te dois aussi mon DIU d'échographie, merci pour ton calme et ta patience. **Marina et Elena**, les deux figures féminines de cette équipe avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler et qui manquent aux auxerrois. A l'équipe des infirmières du bloc : **Karine, Laure et Nathalie**... merci pour votre soutien pendant ces gardes interminables.

**A l'équipe de chirurgie viscérale de Mâcon**, Merci à toute l'équipe : infirmières de service, de bloc, cadre pour ce que vous m'avez apporté durant ces deux semestres à Mâcon. J'ai beaucoup appris à vos côtés. **Dr Naouri**, je vous remercie de m'avoir appris à faire les nœuds plats, à ne pas avoir peur des côlons et à ne pas râler tout le temps parce que vous le faites bien mieux que moi. J'ai adoré la chirurgie viscérale à vos côtés. **Dr Esquis**, votre méticulosité et vos compétences chirurgicales m'ont toujours impressionnées et merci pour ce que vous m'avez appris.

**Aux urgentistes, orthopédiste et aux autres chirurgiens viscéraux mâconnais** merci pour votre enseignement clinique pendant ces astreintes et ces gardes aux urgences.

#### **Au service de chirurgie du CGFL**

**Mr Fraisse**, je vous remercie de votre enseignement tant au bloc opératoire qu'au chevet du malade et vous remercie de votre bienveillance. La chirurgie paraît simple à vos côtés et la clinique si riche. J'ai hâte de poursuivre mon enseignement avec vous. **Sylvain**, ou renard d'or... Merci pour ton calme et ta précision en chirurgie. **Catherine**, merci pour ton humeur toujours égale et ta simplicité. **Marie Martine**, merci pour ton franc-parler et ta bienveillance, **David** merci pour « nos pétassages » et ton enseignement en chirurgie viscérale, **Mathieu et Alain**, merci pour rendre la chirurgie plastique si riche. **Nicolas**, merci pour ton enseignement pratique en chirurgie... la chirurgie devient claire avec toi... Bonne route.

**Aux infirmières de chirurgie**... et qui sont devenues de vraies amies : Anne So, Aurélie et Mathilde. Travailler à vos côtés a été un réel plaisir et nos repas entre filles l'ont été aussi... j'ai gagné de vraies copines... **Aux infirmières du bloc, aux IADE, aux secrétaires, aux anesthésistes, aux radiologues et aux cuisiniers** du centre qui rendent le travail tellement plus simple.

**Au service d'oncologie du CGFL** qui a contribué à ma formation. Merci aux oncologues : Baleine Bleue, Laure, Véronique, Isabelle... avec qui j'ai beaucoup appris malgré mes lacunes de

gynécologue. Aux infirmières du service et aux infirmières principales qui ont su me guider et prendre mes marques dans une spécialité que je ne connaissais pas.

### Au CHU

Aux infirmières du 3<sup>ème</sup> : **Nadia, Sylvie, Marlène, Delphine, Sévérine, Emilie, Nathalie, Marilyn...** Merci pour votre soutien durant ce dernier semestre. Merci pour votre compétence et votre bonne humeur...et surtout pour cette ambiance chocolatée !!! Merci à Martine qui arrive à tout relativiser. Merci aux aides-soignantes pour leur bonne humeur...

Aux meilleurs IBODE de Bourgogne : **Brenda et Brendon Walsh, Zabou, Juju, Kiss Cool, Manu, Marlin, Dom, Coco ...** Ce semestre n'aurait pas été possible sans vous, merci de m'avoir encouragée, consolée, grondée quand il le fallait... Vous êtes juste au top. Merci.

Aux sages-femmes importantes pour moi et qui sont devenues des amies : **Najat, Elodie, Nadège, Hélène ...** Merci pour votre compétence et votre gentillesse. A mes mamans sages-femmes qui m'ont guidée dans mes premiers pas en obstétrique et aux urgences : **Hélène Van den Hove et Michel « Mimi »**. Merci à **Fabienne**, compère de DIU d'écho...Merci aux auxiliaires de puériculture et aides-soignantes.

Aux chefs qui ont contribué à ma formation: **Lise et Edouard**, merci pour ce dernier semestre à vos côtés. **Laurence**, merci pour ton apprentissage au bloc. **Thierry**, merci tout particulier pour ta compétence et ta simplicité. **Aurélié, Marjorie et Evelyne** le trio de grossesse patho, merci pour votre bonne humeur, **Azadah, Florine et Emeline**, merci pour votre calme, et merci à tous ceux qui ont quitté le CHU et qui m'ont beaucoup appris **Juliette, Anne So, Pascal, Guillaume, Sophie, Audrey, Anne, Marie-Noëlle**.

A **Claude et Claudine** sans qui notre internat serait encore plus compliqué. Merci de faire en sorte que nos PUPH soient un peu plus accessibles.

A **Nadia**, mon modèle tant humain que professionnelle. Tu as été importante pendant mon internat : j'ai fait mes premières extractions à tes côtés, mes premières gardes, mes premiers blocs. Ta sérénité et ton professionnalisme m'ont beaucoup appris et j'ai pu en profiter personnellement. Je te remercie pour tout.

### A CEUX QUI ONT MARQUES MON EXTERNAT

Aux professeurs et médecins qui ont marqués mon externat : Professeur Thomas, Professeur Baulieu, Dr Amini, Dr Morellon...merci pour vos enseignements.

Aux chirurgiens avec qui j'ai fait mes premiers pas au bloc : Dr Coillard, Dr Vitale, Dr Van der Stegen... et Eric Weill, qui est devenu un ami.

### AUX PATIENTS

Je dédie cette thèse aux patients que j'ai croisés et qui m'ont appris l'humilité.

... Et je m'arrête là... désolé pour tous ceux et celles que j'oublie mais mon travail de thèse doit rester un peu plus long que mes remerciements...

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

*"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."*

## TABLE DES MATIERES

---

TABLE DES TABLEAUX	16
LEXIQUE	17
INTRODUCTION	18
MATERIEL & METHODE	19
RESULTATS	24
DISCUSSION	43
CONCLUSION	52
ANNEXE	53
BIBLIOGRAPHIE	55

## TABLE DES TABLEAUX

---

<u>Tableau n°1</u>	<i>Caractéristiques de la population globale</i>	25
<u>Tableau n°2</u>	<i>Détails de la prise en charge chirurgicale initiale de la population totale</i>	26
<u>Tableau n°3</u>	<i>Comparaison des caractéristiques générales de la population : groupe récidive versus groupe « non récidive »</i>	29
<u>Tableau n°4</u>	<i>Comparaison de la prise en charge initiale de la population : groupe récidive versus groupe « non récidive »</i>	30
<u>Tableau n°5</u>	<i>Survie globale et survie sans récidive : analyse univarié</i>	31
<u>Tableau n°6</u>	<i>Comparaison des caractéristiques générales de la population récidive : groupe chimiothérapie versus groupe chirurgie</i>	32
<u>Tableau n°7</u>	<i>Détail de la récidive : Comparaison des groupes « chimiothérapie » versus « chirurgie »</i>	33
<u>Tableau n°8</u>	<i>Caractéristiques générales de la population « récidive chirurgie »</i>	34
<u>Tableau n°9</u>	<i>Caractéristiques de la prise en charge initiale de la population « récidive chirurgie »</i>	36
<u>Tableau n°10</u>	<i>Caractéristiques de la prise en charge oncologique du groupe « récidive chirurgie »</i>	38
<u>Tableau n°11</u>	<i>Caractéristiques de la prise en charge chirurgicale des Récidives</i>	39
<u>Tableau n°12</u>	<i>Calcul du score AGO dans la population « récidive chirurgie »</i>	40
<u>Tableau n°13</u>	<i>Calcul du score Tian dans la population « récidive chirurgie »</i>	41
<u>Tableau n°14</u>	<i>Survie globale du groupe « récidive » : analyse univarié</i>	42
<u>Tableau n°15</u>	<i>Survie des études rétrospectives en fonction de la qualité de la cytoréduction</i>	46

## LEXIQUE

---

AGO ou AGO-OVAR	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie- Ovarian Cancer Group</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BRCA 1 et 2	<i>Breast cancer</i>
Ca 125	<i>carbohydrate antigen 125</i>
CARACO	Cancer de l'ovaire Avancé avec Randomisation des Curages pelviens et aOrtico-caves
CGFL	Centre Georges-François Leclerc
CHIPOR	Chimiothérapie hyperthermique intrapéritoneale pour le cancer de l'ovaire en récive
DESKTOP	<i>Descriptive Evaluation of Preoperative Selection Kriteria for Operability in recurrent Ovarian Cancer</i>
CNA	Chimiothérapie néo-adjuvante
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FIGO	<i>International federation of gynecology and obstetrics</i>
GOG	<i>Gynecologic Oncology Group</i>
NA	non adapté
TDM	tomodensitométrie
TEP scanner au 18 FDG	tomographie par émissions de positons au 18 fluorodesoxy-glucose

## INTRODUCTION

---

Le cancer de l'ovaire représente plus de 4000 cas en France, dont près des deux tiers diagnostiqué à un stade avancé (1). La survie à 5 ans tous stades confondus est de 50% environ et chute à moins de 30% lorsque l'on considère les stades avancés uniquement (2). Du point de vue histologique, 90% des tumeurs ovariennes se développent au dépend du tissu épithéliale et 80% d'entre elles sont représentés par les carcinomes papillaires séreux de haut grade. La grande majorité des cancers de l'ovaire, soit 70%, est diagnostiquée à un stade avancé à savoir à un stade III ou IV de la classification FIGO (2) (Annexe 1).

Les recommandations concernant la prise en charge initiale des cancers de l'ovaire à un stage avancé s'appuient sur la chimiothérapie à base de sels de platine (3) et une chirurgie standard, radicale voire supra-radical pour permettre une résection complète des lésions visibles (4,5).

Malgré un traitement optimal, 60% à 75% des patientes ayant une néoplasie épithéliale vont présenter au moins une récurrence (6,7). Contrairement au traitement initial, la prise en charge des récurrences des cancers de l'ovaire est moins standardisée, avec différentes lignes de traitement médical désormais disponibles et un rôle débattu de la chirurgie. En 1983, *Berek et al* (8) a été le premier auteur à envisager un traitement chirurgical des récurrences. Une récente méta-analyse de la Cochrane (6) retrouve un gain de survie chez les patientes traitées par chirurgie pour une récurrence. Cependant aucune étude prospective randomisée n'a permis de valider cette conduite à tenir. La sélection des patientes éligibles à un traitement chirurgical n'est pas standardisée.

L'objectif de cette étude est de faire un état des lieux des pratiques au Centre de Lutte Contre le Cancer Georges-François Leclerc et une synthèse des données publiées sur la prise en charge chirurgicale des récurrences de cancers de l'ovaire.

## MATERIEL ET METHODES

---

De Décembre 2003 à Juin 2012 ont été incluses toutes les patientes ayant présenté un cancer de l'ovaire à un stade avancé et traitées au centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc de Dijon. Les patientes ont été incluses lorsqu'elles présentaient un cancer ovarien de type papillaire séreux de haut grade, de stade IIIC ou IV de la classification de FIGO et dont la prise en charge a été réalisée au CGFL. Ont été exclues les patientes n'ayant pas été opérées durant leur traitement initial.

Les données ont été recueillies de façon rétrospective à l'aide du dossier médical informatisé utilisé au CGFL et comprenait les données cliniques, biologiques, radiologiques et l'ensemble des informations chirurgicales (compte rendu opératoire, compte rendu d'hospitalisation), et médicales (protocole de chimiothérapie) pour chaque patiente. Afin de juger de l'état général des patients, l'indice de l'OMS ou « *performance status* » a été utilisé (Annexe 2).

Pendant la période d'inclusion, l'équipe chirurgicale se composait de six chirurgiens expérimentés et habilités à traiter la pathologie carcinologique pelvienne, l'équipe médicale se composait de 3 oncologues médicaux dont l'activité était principalement orientée sur le cancer de l'ovaire.

La classification tumorale utilisée est celle de la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (Annexe 1). Seules les patientes présentant une maladie de stade FIGO III ou IV ont été incluses

La chirurgie initiale est classée selon trois groupes (9) :

- **chirurgie standard** qui comprend une hystérectomie, une annexectomie bilatérale, une omentectomie, une appendicectomie, des péritonectomies multiples simples dont la douglassectomie et les lymphadénectomies pelviennes et lombo-aortiques
- **chirurgie radicale** comprend la chirurgie standard et l'exérèse monobloc antérieure du rectum (chirurgie de Hudson).
- **chirurgie supra-radical** qui comprend la chirurgie standard ainsi des péritonectomies extensives dont les coupes diaphragmatiques, une cholécystectomie, une splénectomie, une résection de métastase capsulaire hépatique, une résection pancréatique ou des résections digestives multiples à l'exclusion de la résection antérieure du rectum seule.

La chirurgie de la prise en charge première pouvait être de deux types : soit initiale, soit après une chimiothérapie néo-adjuvante. Pour les patientes bénéficiant d'un traitement médical premier, la chirurgie est dite d'intervalle, si elle est encadrée par des cures de chimiothérapie. En effet, elles bénéficient de 3 à 4 cures avant chirurgie puis les cures restantes après chirurgie. Le traitement néoadjuvant peut également être réalisé en totalité avant la chirurgie, classiquement 6 cures.

L'objectif de cette chirurgie est d'être optimale c'est-à-dire sans résidu de carcinose visible appelé « CC0 », notion ayant remplacé celle de « R0 » pour résidu macroscopique. Le score de carcinose est défini en quatre catégories (10) :

- CC0 : pas de résidu
- CC1 : résidu  $\leq 2,5$  mm
- CC2 :  $2,5$  mm < résidu  $\leq 2,5$  cm
- CC3 : résidu >2,5 cm.

En pratique la notion utilisée est celle du CC0 obtenu ou non, plutôt que de coter la taille de la maladie qui n'a pu être réséquée.

La sensibilité aux chimiothérapies à base de sels de platines classe les patientes en trois catégories (11,12) :

- platino-réfractaires avec une progression pendant la première ligne de traitement à base de platines
- platino-résistantes avec une récurrence moins de 6 mois après la fin du traitement initial
- platino-sensible avec une récurrence, si elle a lieu, à plus ou à 6 mois de l'arrêt du premier traitement.

Afin de sélectionner au mieux les patientes éligibles à une chirurgie secondaire, certains auteurs ont créé des scores définis par des données cliniques, radiologiques et biologiques permettant ainsi de « prédire » la qualité de la cytoréduction secondaire. Parmi eux, le score AGO de l'essai DESKTOP OVAR Trial en 2006 réunit 3 critères : la présence d'ascite de volume inférieur à 500ml, un score OMS optimal à 0 et une chirurgie de prise en charge initiale complète. Si l'ensemble des critères sont réunis, le score est égal à 3 et donc positif. Ainsi une cytoréduction complète est obtenue chez 2/3 des patientes (13,14).

Un deuxième score (15,16) retient six facteurs pronostic (Annexe 3) : le statut OMS, la maladie résiduelle après la prise en charge initiale, le délai sans récurrence et la présence d'ascite, le dosage du Ca 125 initial et le stade FIGO. Ce score s'échelonne de 0 à 11,9 avec une limite fixée à 4,7. Si ce score est inférieur au *cut-off*, les patientes sont classées dans un groupe à bas risque et la cytoréduction est complète chez 55% de cette population. A l'opposé, le groupe dit à « haut risque » n'a que 20% de chance d'obtenir une chirurgie optimale. La pondération de chacun des facteurs de ce score est retrouvée en annexe.

Les données ont ensuite été analysées à l'aide du logiciel R (<http://lib.stat.cmu.edu/R/CRAN/>).

Les variables quantitatives tels que l'âge des patientes, l'index de masse corporelle, l'albuminémie, le taux de Ca 125 ont été décrites par la moyenne, ou la médiane (décrits comme des paramètres de position) et avec l'écart-type ou les extrêmes (décrits comme des paramètres de dispersion).

Les variables catégorielles tels que le statut ménopausique des patientes (ménopausées ou non), les antécédents familiaux de cancer de l'ovaire ou du sein ont été exprimées en valeur absolue du nombre de patientes concernées et en pourcentage. Ce pourcentage est calculé sur le nombre total de patientes concernées. Le taux de patientes traitées par chimiothérapie, ayant eu une stadification chirurgicale ou encore ayant récidivé leur pathologie a été exprimé sur le nombre de patientes pour qui ce traitement était indiqué *a priori*.

Par ailleurs, les données manquantes ont été supprimées du total des patientes pour calculer les pourcentages.

L'objectif de l'analyse analytique est de rechercher une association ou une différence significative entre des variables. Dans l'étude, les tests de Student, du Chi-2, et de Fisher ont été utilisés.

La comparaison d'une variable quantitative par rapport à un paramètre qualitatif, l'âge des patientes comparé au statut « récidive » notamment, utilise le test de T-Student. Il permet de comparer les moyennes dans les deux groupes, de déterminer s'il y a une différence significative. L'utilisation de ce test sous-entend que la variable en question suit une loi normale. Si les variables ne suivent pas une loi normale, des tests non paramétriques sont utilisés. Le test de Kolmogorov-Smirnov permet de déterminer si une variable suit une loi

normale. Si ce n'est pas le cas, la comparaison de ces variables utilisera des tests non paramétriques, de Mann-Withney-Wilcoxon par exemple.

Pour comparer deux proportions, deux fréquences, c'est le test du Chi-2 qui est utilisé. Le test permet d'affirmer une différence significative entre les proportions si le p est inférieur à 0,05. Pour pouvoir utiliser un test du Chi-2, tous les effectifs du tableau de contingence doivent être supérieurs à 5. Lorsque cette condition n'est pas respectée, un test de Fisher doit être utilisé. Lorsque les conditions de validité d'utilisation du Chi-2 ne sont pas réunies, un test exact de Fisher permet d'analyser un tableau de contingence. Ce test compare donc deux variables qualitatives. De même une valeur inférieure à 0,05 pour le « p » statue sur la significativité de la différence éventuellement observée.

Pour mettre en évidence les différents facteurs pronostiques, l'analyse a d'abord consisté à établir la relation de chaque variable avec la survie globale, sans récurrence et avec récurrence. Cette analyse dite « univariée » ne tient pas compte des autres facteurs et analyse l'effet d'une variable sur la survie.

## RESULTATS

---

De Décembre 2003 à Juin 2012, 82 patientes présentant une tumeur invasive ovarienne de type papillaire séreux de haut grade et de stade IIIC ou IV de la classification de FIGO ont été prises en charge au Centre Georges-François Leclerc. Cinquante-trois patientes soit 64,6% présentait des stades IIIC, 28 patientes des stades IV dont 21 patientes des stades IV limité à l'atteinte pleurale. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau n°1. La médiane de l'âge des patientes au diagnostic est de 62 ans (34-84) avec un indice de masse corporel médian de 22,6 kg/m<sup>2</sup>. Dans cette population, 23 patientes présentaient des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire et/ou du sein. Le statut OMS des patientes à la prise en charge initial est pour la totalité de la population inférieure à 2 avec une majorité de statut OMS à 0 (46,3%). Le bilan diagnostic initial comprend pour la totalité d'entre elles un dosage du Ca 125 dont le taux médian est de 894 UI/ml avec un minimum de 10 UI/ml et un maximum de 8073 UI/ml. Quarante-neuf patientes soit 59,7% des patientes présentaient une ascite au diagnostic. Seules 47 patientes soit 59,7% ont bénéficié d'une stadification chirurgicale : 68,1% par cœlioscopie et 31,9% par laparotomie.

Tableau n°1 : Caractéristiques de la population globale

<b>Population totale</b>	<b>N=82</b>
<b>Age, années (médiane, min-max)</b>	62 (34-84)
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup> (médiane, min-max)</b>	22,6 (14,9-42,5)
<b>OMS (N, %)</b>	
- 0	38 (46,3)
- 1	37 (45,1)
- 2	7 (8,5)
<b>Ménopause (N, %)</b>	63 (76,8)
<b>Antécédent familiaux (N, %)</b>	23 (28)
<b>Stade FIGO (N, %)</b>	
- IIC	53 (64,6)
- IV pleural	21 (25,6)
- IV autre	7 (8,5)
<b>Albuminémie, unité (médiane, min-max)</b>	35 (20-45)
<b>Ca 125 initial, UI/MI (médiane, min-max)</b>	894 (10-8073)
<b>Ascite au diagnostic</b>	49 (59,7)
<b>Stadification chirurgicale initiale</b>	47 (57,3)
- cœlioscopie	32 (68,1)
- laparotomie	15 (31,9)

La prise en charge chirurgicale est détaillée dans le tableau n°2.

Cinquante patientes ont eu un traitement médical premier par chimiothérapie néo-adjuvante et 32 patientes ont été opérées d'emblée. Pour les patientes dont la prise en charge chirurgicale a été différée au profit d'un traitement médical premier, 29 patientes soit 35,4% de ce sous-groupe ont bénéficié de 6 à 8 cures de chimiothérapie avant la chirurgie initiale et 21 patientes ont pu être opérées après 3 ou 4 cures. La chimiothérapie néo-adjuvante se composait en majorité de Carboplatine et de Paclitaxel, c'est le cas pour 47 patientes soit 92,1% de ce sous-groupe. Dix-sept patientes ont bénéficié d'une chirurgie standard, 50 patientes d'une chirurgie radicale et 15 d'une chirurgie supra radicale. Au total 67 patientes soit 81,7% ont bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction initiale complète.

Quatorze patientes soit 17% ont présenté des complications post opératoires. Huit complications étaient de grade III de la classification de Clavien et Dindo (Annexe 4) et six de grade I ou II : 4 concernaient une lymphocèle, 4 un hématome, 5 une fistule digestive et 3 des

complications infectieuses. Les complications ont nécessité chez 5 patientes une reprise chirurgicale ou un traitement radiologique pour 3 d'entre elles.

Soixante-trois patientes soit 73,8% de la population initiale ont eu une chimiothérapie adjuvante dont la majorité se compose de Carboplatine et Paclitaxel, deux patientes ont eu du Carboplatine associé à du Docétaxel et 1 patiente du Paclitaxel seul.

*Tableau n°2 : Détails de la prise en charge chirurgicale initiale de la population totale*

<b>Population totale N=82</b>	<b>N(%)</b>
<b>Chimiothérapie néo-adjuvante</b>	51 (62,1)
- Paclitaxel Carboplatine	47 (92,1)
- Docétaxel Carboplatine	2 (3,9)
- Paclitaxel	1 (2)
- Carboplatine Paclitaxel Interferon	1 (2)
<b>Chirurgie</b>	
- Première	32 (39)
- Intervalle	21 (25,6)
- Clôture	29 (35,4)
<b>Chirurgie</b>	
- Standard	17 (20,7)
- Radicale	50 (60,9)
- Supra-radical	15 (18,3)
<b>Appendicectomie</b>	23 (28)
<b>Résection digestive</b>	53 (64)
- Colique	28 (34,1)
- Rectale	17 (20,7)
- Grêle	8 (2,4)
<b>Geste hépatique</b>	3 (3,6)
<b>Splénectomie</b>	2 (2,4)
<b>Cholécystectomie</b>	2 (2,4)
<b>Omentectomie</b>	78 (95,1)
- Infragastrique	61(74,3)
- Infracolique	17(20,7)
<b>Curage pelvien</b>	59 (71,9)
<b>Curage lombo-aortique</b>	54 (65,8)
<b>Coupole diaphragmatique</b>	59 (71,9)
<b>Cytoréduction complète</b>	
- Oui	67 (81,7)
- Non	15 (18,3)

A noter que certaines patientes ont été incluses dans le protocole de recherche clinique CARACO (Cancer de l'ovaire Avancé avec Randomisation des Curages pelviens et aOrtico-caves) ouverte aux inclusions depuis 2009. Les patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade FIGO III ou IV sont incluses en 2 groupes : lymphadénectomie lombo-aortique et pelvienne *versus* aucun geste ganglionnaire. Cette inclusion est faite en per opératoire excluant ainsi les patientes dont la chirurgie n'est pas CC0 ou si des adénopathies sont suspectes pendant la chirurgie. Certaines chirurgies ont donc été jugées optimales malgré l'absence de curage. Après ce traitement initial, 63 patientes ont présenté une récurrence soit 76,8%. Vingt-six patientes ont présenté une récurrence métastatique à distance, trente-sept patientes ont récidivé au niveau pelvien.

Le diagnostic de récurrence a été porté sur un faisceau d'arguments, le point d'appel est souvent le dosage biologique du marqueur sans manifestation clinique ou une image radiologique lors d'un examen de surveillance. Le Ca 125 augmenté a permis de faire le diagnostic chez 33 patientes soit (52,4%). Chez 11 patientes le diagnostic a été porté sur un scanner thoraco abdomino-pelvien de contrôle, 17 patientes ont présenté des signes cliniques évocateurs à savoir des douleurs pelviennes, une ascite ou un syndrome occlusif motivant d'autres investigations. Pour une patiente, la récurrence a été découverte en per opératoire au décours d'une chirurgie bénigne de cure d'événement.

Après la suspicion de récurrence, les examens réalisés pour compléter le diagnostic étaient différents pour les patientes de la cohorte étudiée. Une échographie abdomino-pelvienne, un scanner thoraco abdomino-pelvien et un TEP-scanner au 18-FDG étaient conjointement réalisés pour 4 patientes. La majorité des patientes ont bénéficié d'une échographie abdominopelvienne et d'un scanner thoraco abdomino-pelvien sans TEP-scanner, soit 11 patientes (17,4%). Un diagnostic de reprise évolutive pulmonaire et pleurale a été authentifié sur une radiographie pulmonaire, sans autre examen complémentaire pour une patiente. Neuf

patientes soit 14,2% du groupe « récurrence » ont eu une échographie abdomino-pelvienne portant le diagnostic de récurrence locorégionale ou à distance et n'ont pas eu d'autre investigation avant le début de la prise en charge.

Le délai de survenue de la récurrence était en moyenne de 20 mois, (avec une médiane de 16,5 mois) variant de 2,4 mois à 93,9 mois. La proportion de patiente présentant des pathologies dites platino-sensibles et platino-résistantes était respectivement de 92,1%, 7,9%. Dans notre cohorte, il n'y avait pas de progression sous traitement et donc pas de patientes dites platino-réfractaires.

Sur 63 patientes ayant présentées une récurrence, 55 patientes soit 87,3%, ont été traitées par chimiothérapie et 8 patientes ont bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction secondaire. Le délai de survenue de la récurrence était de 20 mois pour l'ensemble de la population décrite. Les patientes étaient en majorité en bon état général avec un statut OMS majoritaire à 1 pour 31 patientes, à 0 pour 27 patientes et à 2 pour cinq patientes.

Les populations des groupes « récurrence » *versus* « pas de récurrence » étaient comparables en termes d'âge, de statut OMS, d'albuminémie initiale et du taux de Ca 125 au diagnostic avec une différence non significative. Le stade FIGO est en revanche différent. En effet, on retrouve plus de patientes avec un stade IV initial dans le groupe « récurrence » ( $p=0,01$ ). L'ensemble de ces caractéristiques est détaillé dans le tableau n° 3.

Tableau n°3 : Comparaison des caractéristiques générales de la population : groupe récidive versus groupe « non récidive »

	Récidive N (%)	Pas de Récidive N (%)	p
	N = 63 (76,8)	N = 19 (23,2)	
<b>Age au diagnostic</b>	62 (34-82)	62 (49-84)	0,35
<b>FIGO</b>			
- IIC	37 (58,7)	17 (89,5)	0,01
- IV	26 (41,3)	2 (10,5)	
<b>OMS</b>			
- 0	27 (42,9)	11(57,9)	
- 1	31 (49,2)	6 (31,6)	0,4
- 2	5 (7,9)	2 (10,5)	
<b>Albuminémie initiale g/L</b>	39 (23-45)	40 (31-43)	0.42
<b>Stadification chirurgicale</b>	37 (58,7)	10	
- Laparotomie	13 (35,1)	2 (20)	
- Cœlioscopie	24 (64,9)	8 (80)	
<b>Ca 125 initial UI/MI (médiane, min-max)</b>	767,5(10-8073)	1246(18-8000)	0.48

Concernant la prise en charge initiale, 30,2% de la population ayant récidivé (19 patientes) a bénéficié d'une chirurgie première à savoir. Dans le groupe n'ayant pas récidivé, la proportion était significativement plus importante avec 68,4% de chirurgie initiale ( $p=0,006$ ). Concernant la qualité de la cytoréduction, la chirurgie a été complète dans 77,8% des cas du groupe « récidive » *versus* 94,7% dans le groupe n'ayant pas présenté de récidive sans différence statistiquement significative. Le type de chirurgie était en majorité et dans les deux groupes une chirurgie radicale sans différence statistique. Le nombre de cures de chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante était similaire dans les deux groupes. Cette prise en charge est résumée dans le tableau n°4.

Tableau n°4 : Comparaison de la prise en charge initiale de la population : groupe « récidive » versus groupe « non récidive »

	Récidive N (%)	Pas de récidive N (%)	p
<b>Chirurgie</b>			0,006
- Première	19 (30,2)	13 (68,4)	
- Différée/CNA	44 (69,8)	6 (31,6)	
<b>Chirurgie</b>			0,17
- Complète	49 (77,8)	18 (94,7)	
- Incomplète	14 (22,2)	1 (5,3)	
<b>Chirurgie</b>			0,30
- Standard	11 (17,5)	6 (31,6)	
- Radicale	41 (65)	9 (47,4)	
- Supra-radical	11 (17,5)	4 (21)	
<b>Nombre de cures</b>	6 (1-22)	5,5 (4-7)	0,95

La survie globale de cette cohorte était de 42,2 mois avec une médiane de survie sans récidive de 16,5 mois. En analyse univariée, la platino-sensibilité était le facteur pronostic majeur de survie globale avec une médiane de survie à 51 mois pour les patientes platino-sensible *versus* 28,2 mois ( $p < 0,0001$ ) pour les patientes platino-résistantes. En revanche, le stade FIGO et la qualité de la cytoréduction première ne semblaient pas être des facteurs pronostics de survie globale. L'âge des patientes au diagnostic modifie la survie globale avec une erreur alpha à 0.004.

En termes de survie sans récidive, le facteur pronostic majeurs semblait être la chirurgie première. En effet la médiane de survie sans récidive chez les patientes opérée d'emblée était de 42,8 mois *versus* 14,8 mois ( $p < 0,001$ ) chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie après chimiothérapie néo-adjuvante. Avec une importance moindre, l'âge des patientes ainsi que le stade FIGO influençaient la survie sans récidive. Ces données sont résumées dans le tableau n°5.

Tableau n°5 : Survie globale et survie sans récurrence : analyse univariée

Groupe ou variable	n	Survie globale				Survie sans récurrence			
		médiane de survie (mois)	HR	95 % IC	p	médiane de survie (mois)	HR	95 % IC	p
<b>Population totale</b>	82	42,2				16,5			
Chirurgie première	31	51,2	2,79	1,37-5,66	<b>0,003</b>	42,8	3,33	1,89-5,85	<b>&lt;0,001</b>
Chimiothérapie néo-adjuvante	51	39,8				14,7			
Age, années	82	-	1	0,98-1,03	<b>0,004</b>	-	1	0,98-1,02	<b>0,002</b>
Stade IIIC	54	65,4	1,49	0,8-02,77	0,2	18,2	2,18	1,32-3,59	<b>0,002</b>
Stade IV	28	50,1				12,4			
Chirurgie incomplète	15	50,1	0,62	0,29-1,27	0,18	15,4	0,63	0,35-1,15	0,13
Chirurgie complète	67	68,3				17			
Ca 125	80	-	1	0,99-1	<b>0,066</b>	-	1	0,99-1	0,8
« Platine-sensible »	58	51	0,14	0,05-0,42	<b>&lt;0,001</b>	16			
« Platine-résistante »	5	28,2				3,67			

HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance

Les patientes ayant présenté une récurrence ont donc bénéficié de 2 types principaux de traitement : la chimiothérapie et la chirurgie secondaire. En effet 84,1% de la population a bénéficié d'un traitement par chimiothérapie soit 53 patientes. Deux patientes de la cohorte « récurrence » ont refusé tout traitement qu'il soit médical ou chirurgical de la récurrence soit 3,2% de la population. L'âge médian du sous-groupe « traitement médical » était de 62 ans, celui du groupe « chirurgie » de 53 ans. La différence n'est pas statistiquement significative. Les statuts OMS des 2 groupes étaient comparables avec une majorité de « *performance status* » coté à 1 au moment du diagnostic initial. Le stade FIGO était en majorité de stade IIIC à savoir 52,8% dans le groupe traité médicalement et 87,5% dans le groupe chirurgie. Le taux médian de Ca 125 était respectivement de 823,5 UI/L et 384 UI/L dans le groupe « chimiothérapie » *versus* « chirurgie », sans différence statistiquement significative. Pour la chirurgie initiale, le geste a été radical pour la majorité des patientes qu'elle que soit le groupe

36 patientes dans le groupe chimiothérapie et pour 4 patientes dans le groupe « chirurgie ». La cytoréduction a été complète pour 75,5% des patientes traitées par chimiothérapie et 87,5% dans le deuxième groupe sans différence statistique. Toutes les patientes ont présenté une récurrence avec un délai moyen de 18,3 mois pour le groupe « chimiothérapie » et 20,8 mois pour le groupe « chirurgie ». Ce délai définit la platino-sensibilité, ce qui représente la majorité des patientes : 90,6% des patientes traitées médicalement et 100% des patientes chirurgicales. Ces résultats sont résumés dans le tableau n°6.

*Tableau n°6 : Comparaison des caractéristiques générales de la population récidive : groupe chimiothérapie versus groupe chirurgie*

	<b>Traitement médical</b> <b>N = 53 (84,1%)</b>	<b>Traitement chirurgical</b> <b>N = 8 (12,7%)</b>	<b>p</b>
<b>Age, années (médiane)</b>	53 (84,1)	8 (12,7)	
<b>Age, années (médiane)</b>	62 (34-82)	53 (36-79)	0,25
<b>OMS</b>			0,84
- 0	23 (43,4)	3 (37,5)	
- 1	26 (49,1)	5 (62,5)	
- 2	4 (7,5)	0 (0)	
<b>Stade FIGO</b>			0,84
- IIIc	28 (52,8)	7 (87,5)	
- IV	25 (47,2)	1 (12,5)	
<b>Ca 125 initiale, (médiane, min-max)</b>	823,5 (10-8073)	384 (139-4248)	0,45
<b>Chirurgie initiale</b>			0,62
- Standard	8	2	
- Radicale	36	4	
- Supra-radical	9	2	
<b>Cytoréduction initiale</b>			0,67
- Complète	40 (75,5)	7 (87,5)	
- Incomplète	13 (24,5)	1 (12,5)	
<b>Platino-sensibilité</b>			1
- Platino-sensible	48 (90,6)	8 (100)	
- Platino-résistant	5 (9,4)	0	
- Platino-réfractaire	0	0	

Concernant la récurrence, le diagnostic a été réalisé dans 58,8% des cas par une augmentation du Ca 125, 11,8% par un examen radiologique et 27,5% cliniquement, dans le groupe « chimiothérapie ». Pour le groupe traité par chirurgie, le diagnostic a été fait pour 4 patientes par une imagerie de contrôle, trois par une augmentation du Ca 125 et une de manière fortuite lors d'une chirurgie pour une pathologie bénigne.

On ne retrouve aucune différence significative ( $p=0,45$ ) avec le groupe « chirurgie ». Leur prise en charge est détaillée plus loin. Le taux de Ca 125 à la récurrence est plus élevé dans le groupe traité par chimiothérapie avec un taux moyen à 890 UI/L *versus* 140 UI/L pour le groupe chirurgie. Le type de récurrence est en majorité locorégional pour les deux groupes. La comparaison des 2 groupes est réalisée dans le tableau n°7.

*Tableau n°7 : Détail de la récurrence : Comparaison des groupes « chimiothérapie » versus « chirurgie »*

	Traitement médical N = 53	Traitement chirurgical N = 8	p
<b>Diagnostic de la récurrence</b>			
- Biologique	30 (58,8)	3 (37,5)	0,45
- Clinique	14 (27,5)	0 (0)	
- Imagerie	6 (11,8)	4 (50)	
- Autre	1 (1,9)	1(12,5)	
<b>Age au diagnostic de récurrence</b>			
<b>Statut OMS à la récurrence</b>			0,35
- 0	22 (61,1)	5 (62,5)	
- 1	13 (36,1)	2 (25)	
- 2	0 (0)	1 (12,5)	
- 3	1 (2,8)	0 (0)	
<b>Type de récurrence</b>			0,35
- Locorégionale	29	4	
- A distance	24	3	
<b>CA 125 à la récurrence (médiane, min-max)</b>	890	140	0,027

Dans la population traitée par chimiothérapie seule, 90,6% présentait une pathologie platino sensible (i.e. récurrence avec un délai supérieur à 6 mois), 9,4% avait une pathologie platino résistante et aucune platino-réfractaire. La médiane de l'intervalle libre sans récurrence est dans ce groupe de 16 mois pour les platino sensible et 3,7 mois pour les platino résistantes. Les

protocoles en majorité utilisés sont la reprise de l'association Carboplatine-Paclitaxel soit pour 20 patientes, l'association Carboplatine-Doxorubicine liposomal pégylée pour 18 patientes du Melphalan pour 2 patientes ou de l'association Topotecan Gemcitabine pour 3 d'entre elles. Les 8 patientes traitées par chimiothérapie ont bénéficié de différents traitements après inclusion dans des protocoles de recherche clinique à savoir le Patupilone dans le protocole ARGACY ou l'association Gemcitabine- Lénalidomide dans le protocole REV.

Les 8 patientes traitées par chirurgie pour une récurrence ont développé initialement un carcinome papillaire séreux de haut grade. Sept d'entre elles présentaient un stade IIIC et une patiente a été diagnostiquée stade IV de la classification FIGO devant une métastase hépatique. La présentation clinique était similaire avec la découverte de masse pelvienne et d'une carcinose péritonéale sur des douleurs abdomino-pelvienne. Les caractéristiques de ces patientes sont résumées dans le tableau n°8. Les 8 patientes avaient un âge médian au diagnostic de 53 ans (45-79). Le statut OMS était pour toute les patientes  $\leq 1$ . Une seule patiente présentait une authentique mutation délétère du gène BRCA 1 pour lequel elle bénéficiait d'une surveillance rapprochée. Quatre patientes sur les huit de ce groupe n'ont pas eu la recherche de mutation.

*Tableau n°8 : Détail de la récurrence : Comparaison des groupes « chimiothérapie » versus « chirurgie »*

	Age (Année)	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	Ménopause	OMS	Stade FIGO	Mutation BRCA	Albuminémie (g/L)
<b>g/l</b>	46	17	non	0	IIIC	NA	37
<b>Patiente n°2</b>	64	21	oui	1	IIIC	non	35
<b>Patiente n°3</b>	53	26	oui	1	IIIC	non	NA
<b>Patiente n°4</b>	53	34	oui	0	IIIC	NA	40
<b>Patiente n°5</b>	51	21	non	0	IIIC	non	38
<b>Patiente n°6</b>	62	25	oui	1	IIIC	NA	NA
<b>Patiente n°7</b>	79	22	oui	1	IV	NA	NA
<b>Patiente n°8</b>	45	20	non	1	IIIC	oui	36

Pour la prise en charge initiale, deux patientes ont bénéficié d'une chirurgie première, les trois autres patientes ont eu une chirurgie après 3 cures de chimiothérapie. L'exploration chirurgicale permettant le diagnostic d'une pathologie inextirpable, a été réalisée chez 2 patientes par cœlioscopie puis chez la troisième patiente par laparotomie. En effet, cette patiente présentait comme antécédent des laparotomies itératives ne permettant pas une cœlioscopie première.

Toutes les patientes de ce sous-groupe ont bénéficié d'une chimiothérapie par Paclitaxel et Carboplatine à raison de 6 cures soit adjuvantes, soit 3 cures néo-adjuvantes suivi de la chirurgie puis 3 à 6 cures post opératoire. La chirurgie initiale ou d'intervalle a été jugée complète pour sept des huit patientes dont le détail figure dans le tableau n°9. Pour une patiente, la cytoréduction a été jugée complète malgré la réalisation d'une hystérectomie subtotale, l'anatomie de la patiente ne permettait pas une chirurgie optimale. Pour les mêmes raisons, elle n'a pas bénéficié d'une lymphadénectomie ilio-obturatrice. La chirurgie initiale n'a pas été complète pour une patiente avec la persistance de lésion résiduelle < 2cm inextirpable. Cette même patiente n'a donc ni eu de curage pelvien ni de curage lombo-aortique. Six patientes ont eu une chirurgie dite standard et deux une chirurgie supra-radical. Parmi ces deux dernières patientes, une a bénéficié d'une cholécystectomie, une colectomie gauche associée une résection antérieure du rectum. La chirurgie supra-radical de la deuxième patiente a nécessité une métastasectomie hépatique.

Tableau n°9 : Caractéristiques de la prise en charge initiale de la population « récurrence chirurgie »

	CNA	Chirurgie	Type	Curage	Cytoréduction	Détails
<b>Patiente n°1</b>	oui	Intervalle	Standard	oui	CC0	
<b>Patiente n°2</b>	non	Première	Supra-radical	oui	CC0	Colectomie gauche Résection antérieure rectale cholécystectomie
<b>Patiente n°3</b>	oui	Intervalle	Standard	oui	CC0	
<b>Patiente n°4</b>	oui	Intervalle	Standard	oui	CC0	Pas de curage pelvien Hystérectomie sub totale
<b>Patiente n°5</b>	non	Première	Standard	oui	CC0	
<b>Patiente n°6</b>	oui	Clôture	Standard	oui	CC0	
<b>Patiente n°7</b>	oui	Intervalle	Supra-radical	oui	CC0	Métastastectomie hépatique
<b>Patiente n°8</b>	oui	Intervalle	Standard	non	CC2	

Le diagnostic de récurrence a été porté par une augmentation isolée du Ca 125 pour trois patientes. Quatre patientes ont présenté une récurrence authentifiée sur un scanner thoraco abdomino-pelvien de surveillance. Pour une patiente, la découverte d'une récurrence au niveau des muscles grand droit a été diagnostiquée en per opératoire d'une cure d'événement.

Toutes les patientes en excluant la découverte per opératoire ont été explorées par un TEP-scanner au 18-FDG. Six patientes ont eu un scanner abdomino-pelvien et 4 patientes une échographie abdomino-pelvienne. En effet, la patiente n°6 ayant présenté une récurrence inguinale n'a pas eu de scanner thoraco abdomino-pelvien dans la mesure où l'échographie inguinale permettait le diagnostic précis de la localisation métastatique et le TEP-scanner innocentait une localisation autre à distance.

La localisation était unique pour la moitié des patientes soit quatre, au nombre de 2 pour une patiente et multiple pour 2 patientes.

Concernant leur topographie, il s'agissait pour deux patientes de localisation inguinale unique, de localisation péritonéale pour trois patientes, pariétale pour deux patientes notamment en regard d'orifice de drainage ou de trocart de cœlioscopie. Une patiente présentait des localisations métastatiques multiples dont pulmonaire et hépatique et une volumineuse masse pelvienne symptomatique réfractaire au traitement médical.

Pour deux patientes (patiente n°2 et patiente n°6) la prise en charge chirurgicale n'a été réalisée qu'à la deuxième ou troisième récurrence après plusieurs traitements médicaux antérieurs. Pour la patiente n°2, la première récurrence a été traitée par 6 cures de Carboplatine-Paclitaxel, tout comme la deuxième récurrence. Pour la patiente n°6, la première récurrence a été traitée par Carboplatine-Doxorubicine liposomale pégylée puis par Gemcitabine et Eloxatine du fait d'une mauvaise tolérance du premier traitement. La chirurgie n'interviendra que pour la deuxième récurrence. Pour les six autres patientes, la chirurgie a été le traitement de la première récurrence avec ou non une chimiothérapie en amont.

En effet, six patientes ont bénéficié d'un traitement « néo-adjuvant » préparant la chirurgie de récurrence. Pour trois d'entre elle, un traitement par Carboplatine et Paclitaxel a été introduit. Pour deux patientes il s'agissait d'un traitement par Doxorubicine liposomal pégylée et pour la patiente n°4 un traitement associant Carboplatine et Doxorubicine liposomal pégylée a été entrepris. L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau n°10. A noter que deux patientes (patiente n°1 et n°8) participaient à l'étude en cours CHIPOR et ont bénéficié dans ce cadre, d'une chimiothérapie « néo-adjuvante ». La patiente n°1 a poursuivi sa prise en charge au centre de lutte contre le cancer de Villejuif : l'institut Gustave Roussy et la patiente n°8 au centre de lutte contre le cancer de Lyon le Centre Léon Bérard.

Tableau n°10 : Caractéristiques de la prise en charge oncologique du groupe « récurrence chirurgie »

	N° récurrence	Chimiothérapie récurrence antérieure	CNA	Type	Nombre de cure	Protocole
<b>Patiente n°1</b>	1	NA	oui	Paclitaxel Carboplatine	6	CHIPOR
<b>Patiente n°2</b>	3	Paclitaxel Carboplatine	oui	Doxorubicine liposomal pégylée	3	
<b>Patiente n°3</b>	1	NA	non	NA	Na	NA
<b>Patiente n°4</b>	1	NA	oui	Carboplatine Doxorubicine liposomal pégylée	6	
<b>Patiente n°5</b>	1	NA	non	NA	NA	NA
<b>Patiente n°6</b>	2	Carboplatine Doxorubicine liposomal pégylée puis Gemcitabine Eloxatine	oui	Doxorubicine liposomal pégylée	3	
<b>Patiente n°7</b>	1	NA	oui	Paclitaxel Carboplatine	6	
<b>Patiente n°8</b>	1	NA	oui	Paclitaxel Carboplatine	5	CHIPOR

NA : non adapté

La prise en charge chirurgicale a permis une cytoréduction complète pour la majorité des patientes soit cinq patientes (62,5%). Le détail des différentes chirurgies est résumé dans le tableau n°11. La patiente n°1 devait bénéficier initialement d'une chimiothérapie intra-péritonéale hyperthermique mais malgré le bilan préopératoire et une chimiothérapie « néo-adjuvante », la carcinose péritonéale diffuse ne permettait pas une chirurgie complète.

La patiente n°4 présentait une récurrence pariétale en regard d'un orifice de drainage. Une chirurgie pariétale avec reconstruction par une prothèse intra-péritonéale a été réalisée mais la récurrence englobait l'insertion du muscle large ne permettant pas son exérèse complète.

La patiente n°8 a pu avoir une chirurgie de cytoréduction complète associée à une chimiothérapie intra-péritonéale hyperthermique dans le cadre de l'essai CHIPOR.

La patiente n°7 a bénéficié d'une chirurgie d'exérèse pelvienne malgré un statut polymétastatique hépatique et pulmonaire, la maladie pelvienne étant très symptomatique.

Tableau n° 11 : Caractéristiques de la prise en charge chirurgicale des récidives

	N° récidive	Localisation	Nombre de site	Cytoréduction	Voie d'abord	Geste chirurgical
<b>Patiente n°1</b>	1	Péritonéale	diffus	Incomplète	Laparotomie	CHIPOR : tumeur inextirpable
<b>Patiente n°2</b>	3	Inguinale	1	Complète	Direct	curage inguinal
<b>Patiente n°3</b>	1	Pariétale	1	Complète	Laparotomie	exérèse nodule unique
<b>Patiente n°4</b>	1	Pariétale	1	Incomplète	Laparotomie	exérèse nodule
<b>Patiente n°5</b>	1	Péritonéale	2	Complète	Cœlioscopie	exérèses nodules
<b>Patiente n°6</b>	2	Inguinale	1	Complète	Direct	Exérèse adenopathie inguinale
<b>Patiente n°7</b>	1	Pelvienne hépatique pulmonaire	multiple	Incomplète	Laparotomie	Pelvectomie postérieur Hartmann
<b>Patiente n°8</b>	1	Péritonéale Ganglionnaire	2	Complète	Laparotomie	CHIPOR

Pour les quatre patientes ayant présenté une récidive péritonéale, trois ont été opérées par laparotomie médiane puis une par cœlioscopie. La voie d'abord directe a été réalisée pour l'exérèse des localisations inguinales soit pour deux patientes. Les deux patientes ayant présenté des récidives pariétales ont également eu une laparotomie itérative.

Les suites opératoires ont été simples pour sept patientes. La patiente n°7 a présenté un saignement en regard des veines pré-sacrées important en per opératoire estimées à environ 2 litres compensées par des transfusions itératives. L'hémostase a été réalisé en per opératoire par la mise place d'un *packing* hémostatique nécessitant pour son retrait une reprise chirurgicale au deuxième jour post opératoire.

Suite à la chirurgie de récurrence, trois patientes ont eu un traitement adjuvant : par Carboplatine-Paclitaxel pour l'une, Carboplatine-Paclitaxel-Bevacizumab pour l'autre puis Carboplatine-Docétaxel pour la patiente n°3. Trois patientes ont nécessité une surveillance seule sans traitement adjuvant. La patiente n°8 a bénéficié d'une chimiothérapie intra-péritonéale hyperthermique. Une radiothérapie externe inguinale a été entreprise chez la patiente n°6 dont la récurrence était uniquement ganglionnaire inguinale gauche.

Afin de guider la prise en charge de la récurrence carcinologique, des scores permettant de prédire la cytoréduction totale de la chirurgie ont été décrits par *Harter et al* en 2006 (13) pour le score AGO et le score de *Tian* en 2012 (14). Ces scores ont été calculés pour notre population et les résultats sont soumis dans les tableaux 12 et 13. Au total la moitié des patientes ont un score AGO à 3 soit positif.

*Tableau n°12 : Calcul du score AGO dans la population « récurrence chirurgie »*

	OMS récurrence		Ascite récurrence		Chirurgie première		Score total
	N	Score	Présence	Score	Complete	Score	
<b>Patiente n°1</b>	0	1	Non	1	Oui	1	3
<b>Patiente n°2</b>	2	0	Non	1	Oui	1	2
<b>Patiente n°3</b>	0	1	Non	1	Oui	1	3
<b>Patiente n°4</b>	1	0	Non	1	Oui	1	2
<b>Patiente n°5</b>	0	1	Non	1	Oui	1	3
<b>Patiente n°6</b>	0	1	Non	1	Oui	1	3
<b>Patiente n°7</b>	1	0	Non	1	Oui	1	2
<b>Patiente n°8</b>	0	1	Non	1	Non	0	2

Pour le score Tian, si le score est inférieur à 4,7/11,9, la patiente se situe dans un groupe à bas risque ayant le plus de chance d'avoir une chirurgie secondaire complète, soit 55%. C'est le cas pour 6 patientes. Les patientes n°1 et n°6 ont un score à 5, prédisant une réussite de la chirurgie secondaire à 20%. Le détail du score est résumé dans le tableau n°13.

Tableau n°13 : Calcul du score Tian dans la population « récurrence chirurgie »

	FIGO		Délai récurrence		OMS récurrence		Ascite récurrence		Chirurgie première		Ca125 récurrence		Score total
	stade	score	Délai	score	OMS	Score	Présence	Score	Complete	Score	dosage	score	
<b>Patiente n°1</b>	IIIC	0.8	14.7	2.4	0	0	Non	0	Oui	0	698	1.8	5
<b>Patiente n°2</b>	IIIC	0.8	16.6	0	2	2.4	Non	0	Oui	0	95	0	3,2
<b>Patiente n°3</b>	IIIC	0.8	16.6	0	0	0	Non	0	Oui	0	11	0	0,8
<b>Patiente n°4</b>	IIIC	0.8	9.7	2.4	1	0	Non	0	Oui	0	43	0	3,2
<b>Patiente n°5</b>	IIIC	0.8	48	0	0	0	Non	0	Oui	0	7	0	0,8
<b>Patiente n°6</b>	IIIC	0.8	15.8	2.4	0	0	Non	0	Oui	0	250	1.8	5
<b>Patiente n°7</b>	IV	0.8	14.8	2.4	1	0	Non	0	Oui	0	17	0	3,2
<b>Patiente n°8</b>	IIIC	0.8	30.3	2.4	0	0	Non	0	Non	1.5	6	0	3,9

La survie globale de ce groupe « récurrence » était de 41,1 mois. Le stade FIGO, le traitement médical néo-adjuvant ou le taux de Ca 125 à la récurrence ne sont pas identifiés comme facteurs pronostic indépendant dans notre série. Au contraire, plus les patientes étaient jeunes au diagnostic de récurrence et meilleure était leur survie. De même que pour la population totale, la platino-sensibilité reste un facteur pronostic important avec une médiane de survie à 51 mois pour les patientes platino-sensible *versus* 28,2 mois dans la population résistante aux sels de platines.

En ce qui concerne le traitement de la récurrence en analyse univariée, il semble malgré l'effectif restreint que le traitement chirurgical réserve un meilleur pronostic que le traitement

médicale avec une médiane de survie de 92,3 mois dans le groupe « chirurgie » *versus* 44,8 mois dans le groupe « chimiothérapie ». On retrouve ces données dans le tableau n°14.

Tableau n°14 : Survie globale du groupe « récidive » : analyse univariée

Groupe ou variable	n	Survie globale			
		médiane de survie (mois)	HR	95 % IC	p
<b>Groupe récidive</b>	61	41,1			
Prise en charge chirurgicale	8	92,3	8,01	1,82-35,1	<b>0,0016</b>
Prise en charge médicale	53	44,8			
Age	61	-	1,01	0,98-1,04	<b>1,27e-05</b>
Stade IIIC	35	42,4	0,98	0,52-1,84	0,95
Stade IV	26	44,8			
Chirurgie première	17	60,7	1,44	0,7-2,94	0,32
Chimiothérapie néo-adjuvante	44	45,8			
Ca 125 à la récidive	60	-	1	1,0-1,0	0,066
« Platine-sensible »	56	51	0,14	0,04-0,43	<b>5,29e-05</b>
« Platine-résistante »	5	28,2			

Les trois facteurs essentiels en analyse univariée influençant la survie globale sont : le *timing* de la chirurgie initiale avec un meilleur pronostic des chirurgies première, l'âge jeune des patientes et la platino-sensibilité de la tumeur. En analyse multivariée, il semble dans cette cohorte que le caractère platino-sensible de la récidive soit un facteur pronostic plus important que la chirurgie initiale avec un  $p=0,001$ .

## DISCUSSION

---

La prise en charge chirurgicale des récidives de cancer de l'ovaire reste débattue : d'une part du fait de l'hétérogénéité des prises en charge initiale et d'autre part du fait de sensibilités différentes aux traitements initiaux. La synthèse de *Jayson et al* (2) tend à démontrer à travers une revue de la littérature que le traitement chirurgical est une alternative fiable à la prise en charge des récidives.

Notre population comprend 82 patientes présentant toutes un carcinome papillaire séreux de haut grade ce qui, d'après la littérature, correspond à 70% de la totalité des tumeurs de l'ovaire. Pour des raisons d'homogénéisation de la série, les types histologiques rares de l'épithélium ovarien, du stroma ou des cordons sexuels ont été exclus permettant ainsi d'analyser des prises en charge et des évolutions tumorales dont les réponses sont comparables. Cependant la majorité des études traitant de la prise en charge des récidives de cancer de l'ovaire étudie sans distinction tous les types histologiques tumoraux(17). En effet malgré les réponses au traitement potentiellement différent, le traitement initial comprend deux volets distincts et complémentaires pour toutes les tumeurs épithéliales : la chirurgie qui se doit d'être complète et une chimiothérapie classiquement à base de Carboplatine et de Paclitaxel (18). La chirurgie initiale ou d'intervalle doit être totale sans résidu tumoral. En effet il a été démontré pour la prise en charge initiale que le volume du résidu tumoral après la chirurgie initiale impactait sur la survie globale (19) (20).

Partant de ce postulat, *Berek et al* en 1983 (8) ont envisagé un traitement chirurgical itératif pour traiter les récidives de cancer de l'ovaire. De nombreuses études rétrospectives retrouvaient une amélioration de la survie globale chez les patientes dont la récidive est traitée par chirurgie (1,6,21). Cependant aucune étude randomisée, prospective n'assoit ces

hypothèses. Plusieurs questions restent à discuter : comment faire le diagnostic de la récurrence, quand la traiter et comment sélectionner les patientes pour lesquelles le traitement chirurgical sera bénéfique.

Les patientes ayant présenté un cancer de l'ovaire de stade avancé et ayant eu une prise en charge initiale optimale nécessitent une surveillance rapprochée : clinique et biologique par un dosage du Ca 125 tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 mois la 3<sup>ème</sup> année et enfin tous les 6 mois pendant 2 ans selon l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO). Les examens d'imagerie ne sont à réaliser que si l'examen clinique ou les marqueurs tumoraux étaient anormaux (22). Les recommandations locales du réseau de cancérologie de Bourgogne (23), actualisées de 2013, préconisent tous les 4 à 6 mois la réalisation d'un examen clinique, d'un dosage du Ca 125 si celui-ci était élevé à la prise en charge initiale, et d'une imagerie (TDM thoraco-abdomino-pelvien ou TEP scanner au 18 FDG en fonction de l'imagerie initiale). Le diagnostic de récurrence dans notre population a été porté majoritairement sur l'augmentation du Ca 125. Pour 14 de ces patientes, c'est le scanner de surveillance qui fait le diagnostic mais la quasi-totalité avait une augmentation préalable des marqueurs tumoraux. Une seule récurrence a été découverte de manière fortuite en *per* opératoire.

Le délai entre le diagnostic de la récurrence et le traitement reste débattu. L'augmentation des marqueurs tumoraux précède de quelques mois la récurrence scannographique, qui elle-même devance la symptomatologie clinique (24,25). D'après la publication de *Rustin et al* en 2011(25), le diagnostic et le traitement précoce des récurrences n'augmentent pas la survie globale. En effet, dans cette étude, 1442 patientes ont été incluses. Soixante-dix pour cent des patientes ont récidivé et parmi elles, 20% n'avait pas d'élévation du Ca 125. La moitié de la population a donc été randomisée en deux groupes : traitement par chimiothérapie immédiat dès que le CA125 atteignait le double de la normale ou traitement différé dès l'apparition des signes cliniques évocateurs de récurrence. La médiane de survie était respectivement de 25,7

mois *versus* 27,1 mois, ce qui n'était pas différent statistiquement. Ce postulat est admis mais tiens compte d'un traitement uniquement médical de la récurrence. Dans cette série aucune patiente n'a fait l'objet d'une cytoréduction itérative. *Classe et al* (21) affirme que le traitement chirurgical précoce des récurrences permet une meilleure qualité de cytoréduction et moins de morbidité. Cependant aucun essai ne le démontre formellement. Une étude de *Flemming et al* en 2011 (26) étudie de façon rétrospective le cas de 74 patientes ayant une chirurgie de cytoréduction pour récurrence d'une tumeur épithéliale ovarienne : la survie globale est augmentée chez les patientes ayant une chirurgie complète. En comparant les 2 groupes : cytoréduction optimale et cytoréduction incomplète, le délai entre le diagnostic de la récurrence et la prise en charge chirurgicale est significativement différent avec un délai respectif de 5,3 semaines *versus* 16,4 ( $p=0,04$ ). Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement précoce de la récurrence, notamment dans le groupe « chirurgie ». Le dogme du traitement potentiellement différé n'étant recommandé que depuis 2011.

Dans notre série, pour réaliser le bilan « d'extension » de la récurrence carcinomateuse, seulement 4 patientes sur 63 soit 6,3% ont bénéficié de l'association d'une échographie abdomino-pelvienne, une scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'un TEP scanner au 18 FDG. Trois de ces patientes ont été prises en charge chirurgicalement. Chez 9 patientes, une échographie abdomino-pelvienne seule a été entreprise, ce qui peut paraître discutable. Dans notre cohorte, les examens morphologiques réalisés à la suspicion de récurrence n'étaient pas standardisés, et, même si aucune étude ne préconise vraiment un nombre et un type d'examens nécessaires au diagnostic de la récurrence, il serait certainement intéressant d'avoir un diagnostic précis de l'étendue des lésions, pour discuter d'une prise en charge chirurgicale en toute connaissance de cause.

Le facteur pronostic commun à la totalité des séries rétrospectives est la qualité de la chirurgie secondaire. En effet, la cytoréduction CC0 de la chirurgie de récurrence semble impacter de

façon significative la survie globale. La synthèse de ces études rétrospectives est résumée dans le tableau n°15. Dans notre cohorte, la cytoréduction de la chirurgie secondaire a été effective pour 6 patientes soit 87,5% des patientes, taux comparable à la littérature.

Tableau n°15 : Survie des études rétrospectives en fonction de la qualité de la cytoréduction

	N	Année inclusion	Taux de cytoréduction	Médiane de survie après chirurgie secondaire incomplète	Médiane de survie après chirurgie secondaire complète	p
	N		%	Mois	Mois	
<i>Ayhan et al(17)</i>	64	1990-2001	82,8	18	28	0,004
<i>Tian et al</i>	36/123	2002-2006	78,9	15,6	63,2	0,006
<i>Chi et al(27)</i>	157	1987-2001	41	27	56	0,001
<i>Petrillo et al(28)</i>	27/268	1995-2011	55,6			0,002
<i>Lee et al(29)</i>	185/975		75		49,9	0,001
<i>Gronlund et al(30)</i>	38/572	1994-2000	42	51,8	19,9	0,009
<i>Bristow et al(31)</i>	21/26	2002	71,4	25,5	61,2	<0,01
<i>Onda et al(32)</i>	44	1987-2000	59,1	20	52	0,0007
<i>Salani et al(33)</i>	55	1997-2005	74,5	7,2	50	0,0001
<i>Boran et al(34)</i>	67	1999-2011	53,7			
<i>Harter et al (13)</i>	267	2000-2003	76	19,7	45,2	0,0001
<i>Oksefjell et al(35)</i>	217/789	1985-2000	49	27,6	54	
<i>Güngör et al(36)</i>	44/75	1994-2003	77	9	19	0,005
<i>Zang et al (37)</i>	60	1986-1997	38	8	19	
<i>Tebes et al(38)</i>	85	1988-2004	86	17	30	

Afin de prédire au mieux la qualité de la chirurgie, des scores ont été réalisés à partir des facteurs pronostics évoqués dans les différentes séries. Seul le score AGO (13) et le score de *Tian* (16) ont été étudiés sur notre cohorte.

Dans notre population, parmi les huit patientes opérées en deuxième ligne, quatre d'entre elles avaient un score AGO positif et trois d'entre elles ont bénéficié d'une chirurgie optimale. Pour rappel, si l'ensemble des critères sont réunis, une cytoréduction complète est obtenue chez 2/3 des patientes (13,14).

Pour le score de *Tian* (16), seule deux patientes faisait partie de la population à « haut risque » de chirurgie incomplète, à savoir la patiente n°1 et la patiente n°6. Seule la première patiente a effectivement eu une chirurgie incomplète du fait d'une carcinose diffuse. Pour les patientes du groupe « bas risque », 4 patientes ont une chirurgie optimale et 2 une cytoréduction incomplète soit 66 % de chirurgie itérative de bonne qualité. Le score annonçait 55% de chirurgie complète. Ces scores paraissent intéressants mais nous n'avons pu les tester sur l'ensemble de la cohorte du fait de trop de données manquantes. Un de nos prochains objectifs est de les utiliser en pratique, de manière prospective, pour ensuite pouvoir conclure sur une autre série sur leurs valeurs prédictives.

Les scores AGO et *Tian* semble avoir des valeurs prédictives positives importantes (respectivement 82% et 80,3%) avec *a contrario* des taux de faux négatifs importants (respectivement de 68,5% et 55.6%)(39).

Dans certaines études rétrospectives (30,33), le nombre de site métastatique est un facteur pronostic de réussite de la chirurgie secondaire, facteur non pronostic pour *Harter et al* dans l'essai DESKTOP OVAR (13). Dans notre population, six patientes ne présentaient qu'une ou deux localisations métastatiques. Il semble évident que plus l'atteinte est diffuse, moins la chirurgie n'a sa place dans l'arsenal thérapeutique ; Cependant comme l'a montré *Vergote et al* en 2010 (20) pour la chirurgie intervallaire initiale, la cytoréduction peut s'envisager tout comme la première prise en charge en association avec le traitement médical. En effet, pour la prise en charge initiale des cancers de l'ovaire a un stade avancé, les recommandations de l'Institut National du Cancer en 2009 (40) préconise «un effort chirurgical initial, chaque fois que possible permettant une exérèse complète». *Vergote et al* démontre que la chirurgie initiale différée avec la mise en place d'une chimiothérapie néo-adjuvante n'impactait pas sur la survie globale et diminuait la morbi-mortalité chirurgicale. On peut éventuellement faire le parallèle avec la chirurgie secondaire. D'autant que les patientes ayant été traitées avec une

chimiothérapie dans les suites de leur chirurgie pour leur récurrence avaient un meilleur pronostic que les patientes avec une chirurgie seule dans l'essai DESKTOP OVAR (12).

Pour trois patientes, la récurrence était uniquement ganglionnaire, 2 inguinales et une lombos-aortique. Toutes ont eu une cytoréduction optimale, ce qui est retrouvé dans la littérature (41). Dans notre population, six patientes sur huit ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Cependant, pour deux d'entre elles la chimiothérapie a été réalisée dans le cadre du protocole CHIPOR. Les quatre patientes suivantes ont bénéficié d'une chirurgie car la maladie était réfractaire au traitement oncologique médical. Au total, la patiente n°5 a été opérée en première intention avant d'évoquer un traitement de récurrence standard. La chirurgie a été considérée pour les patientes réfractaires au traitement médical comme un traitement de « dernière chance ».

La majorité des études rétrospectives les plus récentes retrouve un taux de complications de l'ordre de 20% (18,2% pour *Petrillo* en 2014 (28), 25.5% pour *Salani* en 2007 (33), 18.8% pour *Wei* en 2015(42)). Dans notre population, une patiente sur huit a nécessité une reprise chirurgicale. L'effectif ne permet pas de conclure à un véritable taux de complication (12,5% de complication de grade 3 mais sur 8 patientes opérées seulement) ; mais la littérature tend à assoir la faisabilité de la chirurgie avec un taux de mortalité de l'ordre de 0-5% en fonction des études (21).

La survie globale est impactée principalement par la qualité de la chirurgie, tant initiale que secondaire mais l'intervalle libre sans récurrence semble définir un important critère pronostic (28,33,38). En effet, il définit la platino-sensibilité de la maladie et donc son agressivité (11). Dans notre cohorte, toutes les patientes de la cohorte chirurgicale avaient des pathologies platino sensible avec délai de récurrence compris entre 9.7 et 48 mois. Aucune patiente de la cohorte n'est platino-réfractaire. En effet, ces patientes sont définies comme ayant une rechute

très précoce inférieure à 3 mois ou progressant sous traitement de première ligne. En pratique ces patientes ne sont pas incluses dans notre cohorte parce qu'elles n'ont pas bénéficié de chirurgie initiale. Du fait de l'agressivité de la pathologie, elles n'ont pas eu accès à une chirurgie d'emblée et d'autant moins à une chirurgie après chimiothérapie néo-adjuvante. Dans notre série comme dans la littérature, le facteur pronostic essentiel semble être la sensibilité aux platines. En effet ce facteur semble plus important que la chirurgie initiale.

En ce qui concerne la chimiothérapie, les protocoles utilisés en première ligne sont homogènes dans toute la cohorte et conforme aux recommandations. Il en est de même pour les traitements de deuxième lignes : les associations Carboplatine-Doxorubicine liposomale pégylée et Carboplatine-Paclitaxel sont majoritairement utilisés.

D'après les recommandations de Saint Paul de Vence de 2012 (23) : les patientes dont le délai de récurrence est supérieur à 12 mois peuvent bénéficier d'une association à base de Carboplatine-Paclitaxel (43), Carboplatine-Gemcitabine ou de la Carboplatine-Doxorubicine liposomale pégylée (44) avec l'ajout ou non de Bevacizumab. Dans notre cohorte : six patientes ont bénéficié d'une thérapie ciblée par Bevacizumab. Chez les patientes dont la récurrence apparaît moins de 6 mois avant la fin du traitement, l'association Carboplatine-Gemcitabine ou Carboplatine-Doxorubicine liposomale pégylée sont préférées.

L'essai OCEAN (45) confirme la possibilité d'utiliser le bevacizumab en première ligne chez les patientes présentant une première récurrence platino-sensible. Pour les pathologies platino-résistantes, l'essai AURELIA (46) permet de valider son utilisation. Dans notre série, les patientes ont été incluses jusqu'en 2012 expliquant ainsi la faible utilisation de ces thérapeutiques maintenant devenue courantes.

Dans notre cohorte la médiane de survie globale est de 45,2 mois, comparable aux données de la littérature. Pour les stades III et IV, la médiane de survie à 10 ans est respectivement de 21% et inférieur à 6% (2)

La revue de la Cochrane de 2010 (47) tentait une méta-analyse afin de valider la chirurgie comme une arme thérapeutique fiable au traitement des récidives de cancer de l'ovaire. Cependant la revue de la littérature n'a permis de dégager aucun article fiable comparant la chirurgie secondaire *versus* un traitement standard par chimiothérapie. Il est donc nécessaire afin de valider la chirurgie comme faisable et bénéfique que des essais prospectifs avec des niveaux de preuves élevés soit entrepris. Deux essais majeurs sur le sujet sont en cours : l'essai DESKTOP III comparant deux traitements de récidives : chimiothérapie seule *versus* chimiothérapie associée à une chirurgie ; l'essai GOG 213, randomisant la chirurgie comme traitement de la récidive puis randomisant la chimiothérapie avec l'association ou non de bevacizumab.

Deux patientes du groupe chirurgie ont été incluses dans le protocole CHIPOR. En effet au même titre que la carcinose d'origine digestive, la chimiothérapie intra-péritonéale est une alternative prometteuse de l'arsenal thérapeutique du cancer de l'ovaire. Peu d'étude valide cette prise en charge dans les récidives de cancer de l'ovaire. C'est pourquoi ce protocole clinique a été instauré. Les patientes éligibles bénéficient de 6 cures de chimiothérapie suivie d'une chirurgie de cytoréduction. Si celle-ci est considérée comme complète CC0, une randomisation per opératoire permet la réalisation ou non d'une chimiothérapie intra-péritonéale. Les inclusions sont en cours et les résultats nous permettrons ainsi d'ajouter ou non cette alternative thérapeutique à la prise en charge de la récidive.

Les perspectives d'avenir sont essentiellement tournées vers la biologie moléculaire et les thérapies ciblées. A l'instar du Trastuzumab dans le traitement du cancer du sein surexprimant

le récepteur HER2, des thérapies ciblées ont été évaluées dans le traitement du cancer de l'ovaire. Seule l'anti-VEGF (45,46), le Bevacizumab est utilisé en pratique courante.

Des thérapies d'avenirs tels que l'Olaparib ont fait l'objet de plusieurs études randomisées prospectives. En effet, l'Olaparib est un inhibiteur de PARP (poly ADP-ribose polymérase). L'étude prospective randomisée de *Ledermann et al* (48) étudie sur une cohorte de 265 patientes platino-sensibles, l'administration d'Olaparib ou de placebo de maintenance après une chimiothérapie standard de type Carboplatine-Paclitaxel. La survie globale n'est pas statistiquement différente dans les deux groupes mais la survie sans progression est plus importante dans le groupe Olaparib avec respectivement une médiane à 8,4 mois versus 4,8 mois ( $p < 0.001$ ). Une récente étude d'*Oza et al* (49) confirme cette augmentation dans un groupe traité par Carboplatine-Paclitaxel-Olaparib avec maintenance par Olaparib *versus* chimiothérapie seule. La survie globale n'est toujours pas impactée par l'association à l'Olaparib.

En ce qui concerne les pathologies platino-résistantes, les inhibiteurs de tyrosine kinase ont été récemment étudiés dans la prise en charge des récidives de cancer de l'ovaire. Ainsi *Marchetti et al* (50) fait une revue complète de la littérature sur leur utilisation dont les résultats sont très hétérogènes. L'avenir sera probablement de pouvoir prédire quelles sont les patientes répondeuses à ce type de traitement par la cartographie génotypique de la maladie et ainsi de faire un traitement véritablement « personnalisé » pour chaque patiente et chaque tumeur.

## CONCLUSION

---

Dans notre série, 63 patientes (76,8%) ont présenté une récurrence. Parmi ces patientes, seule 15,9% des patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical dont 2 dans le cadre d'un protocole de recherche clinique sur la chimiothérapie hyperthermique. Ce faible taux de prise en charge chirurgicale est dû à l'absence de recommandation formelle et de validation de cette arme thérapeutique.

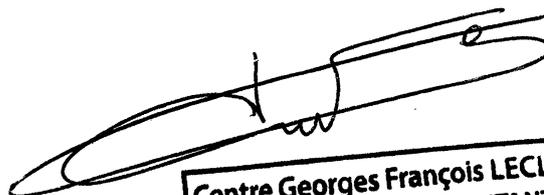
Le traitement médical est certes le gold standard de la prise en charge des récurrences de cancer de l'ovaire mais la chirurgie semble avoir sa place. En effet la revue de la littérature conforte la faisabilité du geste avec un taux de morbi-mortalité acceptable. Même si les séries restent hétérogènes, il semble que pour des patientes sélectionnées, la survie globale soit améliorée par la chirurgie associée à un traitement médical. Loin de remplacer la chimiothérapie qui s'étoffe actuellement pour les différentes lignes de traitement en situation de récurrence, la chirurgie doit se discuter pour les récurrences localisées accessibles à un traitement local. Deux essais prospectifs randomisés DESKTOP III et GOG 213 devraient pouvoir répondre aux questions posées à savoir : la chirurgie dans le traitement de la récurrence améliore-t-elle la survie des patients ? Quels sont les facteurs pronostics permettant la sélection des patientes pour lesquelles cette thérapeutique sera la plus bénéfique.

Vu et permis d'imprimer  
Dijon, le 4 Mars 2016  
Le Doyen



Pr. F. HUET

Le Président du Jury,



**Centre Georges François LECLERC**  
**Professeur Charles COUTANT**  
Directeur Adjoint chargé de l'Enseignement  
Responsable du département de chirurgie

## ANNEXE

### Annexe 1 : Classification FIGO (23)

Catégorie T	Catégorie N	Catégorie M	Stade FIGO	DEFINITIONS
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2)
T1a	N0	M0	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire, pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade IC	Tumeur limitée a un ou deux ovaires avec soit rupture capsulaire soit tumeur à la surface de l'ovaire, soit cellules maligne présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou 2 ovaires avec extyention pelvienne
T2a	N0	M0	Stade IIA	Extension et ou greffe utérine et/ou tubaires sans cellules malignes péritonéales
T2b	N0	M0	Stade IIB	Extension a d'autre organes pelviens; sans cellules malignes péritonéale
T2c	N0	M0	Stade IIC	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéale
T3	Et/ou N1	M0	Stade III	Tumeur intéressant 1 ou 21 ovaires, avec extension péritonéale microscopique confirmée en dehors du petit bassin et/ou existence d'une atteinte ganglionnaire régionale
T3a	N0	M0	Stade IIIA	Métastase péritonéale microscopique en dehors du petit bassin
T3b	N0	M0	Stade IIIB	Métastase péritonéale macroscopique en dehors du petit bassin $\leq 2$ cm dans leur plus grande dimension
T3c	Et/ou N1	M0	Stade IIIC	Métastase péritonéale extra-pelvienne $< 2$ cm dans leur plus grande dimensions et/ou atteinte ganglionnaire régionale
Tout T	Tout N	M1	Stade IV	Métastase à distance (à l'exclusion des métastases péritonéale)

Annexe 2 : Statut OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité <50% du temps.	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps.	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Annexe 3 : Score de Tian (16)

Tian et al	0	0,8	1,5	1,8	2,4	3,0
FIGO	I/II	III/IV				
Cytoréduction chirurgie première	0		>0			
Délai récidive	≥16				<16	
Ca 125	≤105			>105		
OMS	0-1				2-3	
Ascite	absent					présent

Annexe 4 : classification de Clavien et Dindo (51)

GRADE	DEFINITIONS
1	Toute déviation des suites post-opératoires sans utilisation de médicaments ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique
2	Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale
3	A Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale
	B Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale.
4	A Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs du à une dysfonction d'un seul organe
	B Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs du à une dysfonction multiorganique
5	Décès du patient

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Philippe A-C, Ferron G, Martinez A, Pomel C. Prise en charge chirurgicale des rechutes des tumeurs épithéliales de l'ovaire. EMC - Gynécologie. janv 2011;6(4):1-7.
2. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. Lancet Lond Engl. 11 oct 2014;384(9951):1376-88.
3. du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. janv 2016;17(1):78-89.
4. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. Gynecol Oncol. déc 1994;55(3 Pt 2):S91-6.
5. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med. 9 mars 1995;332(10):629-34.
6. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD008765.
7. Ozols RF. Recurrent ovarian cancer: evidence-based treatment. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mars 2002;20(5):1161-3.
8. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. Obstet Gynecol. févr 1983;61(2):189-93.
9. Pomel C, Jeyarajah A, Oram D, Shepherd J, Milliken D, Dauplat J, et al. Cytoreductive surgery in ovarian cancer. Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc. 2007;7:210-5.
10. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir. déc 1999;384(6):576-87.
11. Markman M, Hoskins W. Responses to salvage chemotherapy in ovarian cancer: a critical need for precise definitions of the treated population. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. avr 1992;10(4):513-4.

12. Markman M. Optimal management of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* déc 2009;19 Suppl 2:S40-3.
13. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* déc 2006;13(12):1702-10.
14. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2011;21(2):289-95.
15. Tian W-J, Jiang R, Cheng X, Tang J, Xing Y, Zang R-Y. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol.* 1 mars 2010;101(3):244-50.
16. Tian W-J, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol.* févr 2012;19(2):597-604.
17. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Aksan G, Celik NY, Dursun P, et al. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2006;194(1):49-56.
18. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2005;16 Suppl 8:viii7-12.
19. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* oct 1975;42:101-4.
20. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2 sept 2010;363(10):943-53.
21. Classe J-M, Catala L, Marchal F, Ferron G, Dravet F, Pioud R, et al. [Locoregional recurrence of ovarian cancer: the place of surgery]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2004;91(11):827-32.
22. Aebi S, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mai 2008;19 Suppl 2:ii14-6.
23. Réseau régional de cancérologie de Bourgogne. *Référentiels OncoBourgogne.* 2013.

24. van der Burg ME, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. juill 1990;1(4):301-2.
25. Rustin G, van der Burg M, Griffin C, Qian W, Swart AM. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet Lond Engl*. 29 janv 2011;377(9763):380-1.
26. Fleming ND, Cass I, Walsh CS, Karlan BY, Li AJ. CA125 surveillance increases optimal resectability at secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1 mai 2011;121(2):249-52.
27. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 1 mai 2006;106(9):1933-9.
28. Petrillo M, Pedone Anchora L, Tortorella L, Fanfani F, Gallotta V, Pacciani M, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with isolated platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol*. août 2014;134(2):257-61.
29. Lee CK, Lord S, Grunewald T, Gebiski V, Hardy-Bessard A-C, Sehouli J, et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: analysis of the CALYPSO trial. *Gynecol Oncol*. janv 2015;136(1):18-24.
30. Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Høgdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. févr 2005;31(1):67-73.
31. Bristow RE, Gossett DR, Shook DR, Zahurak ML, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Recurrent micropapillary serous ovarian carcinoma. *Cancer*. 15 août 2002;95(4):791-800.
32. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer*. 28 mars 2005;92(6):1026-32.
33. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Armstrong DK, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*. 15 févr 2007;109(4):685-91.
34. Boran N, Hizli D, Yilmaz S, Turan T, Celik B, Karabuk E, et al. Secondary cytoreductive surgery outcomes of selected patients with paclitaxel/platinum sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 15 sept 2012;106(4):369-75.
35. Oksefjell H, Sandstad B, Tropé C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. févr 2009;20(2):286-93.
36. Güngör M, Ortaç F, Arvas M, Kösebay D, Sönmezer M, Köse K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. avr 2005;97(1):74-9.

37. Zang R-Y, Li Z-T, Tang J, Cheng X, Cai S-M, Zhang Z-Y, et al. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer*. 15 mars 2004;100(6):1152-61.
38. Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, Tebes CC, Martino MA, Hoffman MS. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. sept 2007;106(3):482-7.
39. van de Laar R, Massuger LFAG, Van Gorp T, Int'Hout J, Zusterzeel PLM, Kruitwagen RFPM. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. mai 2015;137(2):210-5.
40. Recommandation professionnelles. Cancer d'ovaire. Traitement chirurgical. Institut National du Cancer;
41. Uzan C, Morice P, Rey A, Pautier P, Camatte S, Lhommé C, et al. Outcomes after combined therapy including surgical resection in patients with epithelial ovarian cancer recurrence(s) exclusively in lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. juill 2004;11(7):658-64.
42. Wei P, Zhang W, Li X, Li L, Cui Y, Du X, et al. Evaluation of prognostic factors for secondary cytoreductive surgery in Chinese patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1066-72.
43. Parmar MKB, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye J-F, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet Lond Engl*. 21 juin 2003;361(9375):2099-106.
44. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2010;28(20):3323-9.
45. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2012;30(17):2039-45.
46. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2014;32(13):1302-8.
47. Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007822.

48. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 12 avr 2012;366(15):1382-92.
49. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RHJ, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2015;16(1):87-97.
50. Marchetti C, Palaia I, De Felice F, Musella A, Donfrancesco C, Vertechy L, et al. Tyrosine-kinases inhibitors in recurrent platinum-resistant ovarian cancer patients. *Cancer Treat Rev.* janv 2016;42:41-6.
51. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.