



HAL
open science

Chirurgie d'intervalle versus chirurgie retardée pour les cancers de l'ovaire de stade avancé

Laure-Emilie Rebstock

► **To cite this version:**

Laure-Emilie Rebstock. Chirurgie d'intervalle versus chirurgie retardée pour les cancers de l'ovaire de stade avancé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01770774

HAL Id: hal-01770774

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770774>

Submitted on 28 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2013

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Laure-Emilie REBSTOCK

le 21 octobre 2013

**« CHIRURGIE D'INTERVALLE VERSUS CHIRURGIE RETARDEE
POUR LES CANCERS DE L'OVAIRE DE STADE AVANCE »**

Examineurs de la thèse :

M. GUILLEMIN	Professeur	Président
M. JUDLIN	Professeur	Juge
M. MARCHAL	Professeur	Juge
Mme KAMINSKY	Docteur en médecine	Juge

2013

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Laure-Emilie REBSTOCK

le 21 octobre 2013

**« CHIRURGIE D'INTERVALLE VERSUS CHIRURGIE RETARDEE
POUR LES CANCERS DE L'OVAIRE DE STADE AVANCE »**

Examineurs de la thèse :

M. GUILLEMIN	Professeur	Président
M. JUDLIN	Professeur	Juge
M. MARCHAL	Professeur	Juge
Mme KAMINSKY	Docteur en médecine	Juge



**Président de l'Université de Lorraine :
 Professeur Pierre MUTZENHARDT
 Doyen de la Faculté de Médecine :
 Professeur Henry COUDANE**

**Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
 Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
 Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
« <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
 Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
 Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
 Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
 Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET
 Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET
 Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
 Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
 Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de notre jury de thèse, à nos Maîtres, qui sont pour nous des références dans leurs domaines et des modèles :

A notre Président de jury,

Monsieur le Professeur François GUILLEMIN

Professeur de Cancérologie

Que nous remercions pour nous avoir fait l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury.

Le semestre de formation au sein de votre établissement nous a permis de découvrir la richesse et l'éthique de la chirurgie oncologique. Il restera pour nous un modèle d'exercice, de rigueur et de conscience professionnels.

Nous espérons être à la hauteur de vos exigences dans l'exercice de notre profession.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Nous vous sommes reconnaissante d'avoir participé à notre formation et espérons être à la hauteur de vos attentes dans notre pratique future au sein de votre région.

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL, Directeur de thèse

Professeur de Cancérologie

Nous vous remercions pour votre aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse.

Ce semestre passé au sein de votre équipe nous aura permis de découvrir un attrait particulier pour la discipline de chirurgie oncologique et en faire une spécialisation complémentaire.

Votre disponibilité, votre réactivité et votre réflexion nous ont enrichie tout au long de ce travail. Que ce dernier soit l'occasion pour nous de vous témoigner notre reconnaissance et notre admiration.

Madame, le Docteur Marie-Christine KAMINSKY

Docteur en Médecine

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail et de compléter notre réflexion médicale autour de cette problématique.

Aux **Docteurs Emmanuel DESANDES, Philippe RAUCH** et **Naoual BAKRIN**

qui ont également participé à la construction de notre travail par leurs réflexions, leurs conseils et leur aide.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre reconnaissance et notre gratitude.

A tous ceux qui ont participé tout au long de notre cursus à notre formation par leurs compétences, leur gentillesse, leurs conseils et leurs encouragements. Ils resteront un modèle d'enseignement et de compagnonnage dans la transmission et l'apprentissage de notre profession.

A toutes les équipes des différents services de Gynécologie-Obstétrique, de Chirurgie et d'Oncologie où nous avons eu la chance de nous former dans la bonne humeur. Les sages-femmes, les infirmières, les aides-soignantes, les secrétaires, les brancardiers et tout le personnel médical et paramédical (pour être sûre de ne pas en oublier !) qui nous a croisé et aidé à être meilleure tant sur le plan médical que sur le plan humain.

A notre famille : merci pour votre soutien quotidien tout au long de nos études et de la rédaction de ce travail.

A nos amis pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de notre formation.

A tous les patients qui nous ont permis d'apprendre et nous ont enrichi.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	16
I INTRODUCTION	18
II GENERALITES	19
II.1 CANCER DE L'OVAIRE	19
II.1.1 Epidémiologie.....	19
II.1.2 Physiopathologie.....	20
II.1.3 Classification.....	23
II.1.4 Prise en charge des cancers de l'ovaire de type épithélial.....	24
II.1.4.1 Bilan initial	24
II.1.4.2 Traitement.....	26
II.1.4.3 Surveillance	28
II.1.4.4 Pronostic	29
II.1.4.5 Dépistage	29
II.2 CANCER DE L'OVAIRE DE STADE AVANCE	30
II.2.1 Evaluation de la résécabilité.....	30
II.2.2 Prise en charge chirurgicale.....	31
II.2.2.1 Définitions	31
II.2.2.2 Techniques chirurgicales	33
II.2.2.3 Intérêt d'une chirurgie de réduction tumorale complète.....	34
II.2.2.5 Intérêt de traiter l'étage sus-mésocolique.....	38
II.2.2.6 Complications.....	39
II.2.3 Place de la chimiothérapie néoadjuvante	41
III MATERIEL ET METHODES	45
III.1 RECRUTEMENT DES PATIENTES	45
III.2 PRISE EN CHARGE DES PATIENTES	45
III.3 RECUEIL DES DONNEES	46
III.4 ANALYSE DES DONNEES.....	46
IV RESULTATS.....	48
IV.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	48
IV.2 BILAN INITIAL.....	49
IV.3 CARACTERISTIQUES TUMORALES.....	50
IV.4 COMPLEXITE THERAPEUTIQUE.....	50
IV.5 EFFICACITE THERAPEUTIQUE	51
IV.6 MORBIDITE THERAPEUTIQUE	55
IV.7 ANALYSE MULTIVARIEE	57

V DISCUSSION.....	58
V.1 INTERET PRONOSTIQUE D'UNE CHIRURGIE POST CHIMIOThERAPIE	58
V.2 MORBIDITE CHIRURGICALE	59
V.3 MOMENT OPTIMAL DE LA CHIRURGIE.....	60
V.4 PREDICTION DE LA RESECABILITE	61
V.5 CRITIQUES	63
VI CONCLUSION	65
ANNEXES.....	66
<i>Annexe 1 Incidence et mortalité du cancer de l'ovaire en France.</i>	<i>66</i>
<i>Annexe 2 Incidence standardisée sur l'âge du cancer de l'ovaire dans le monde.</i>	<i>67</i>
<i>Annexe 3 Mortalité standardisée sur l'âge du cancer de l'ovaire dans le monde.</i>	<i>67</i>
<i>Annexe 4 Classification OMS des tumeurs de l'ovaire (2003).</i>	<i>68</i>
<i>Annexe 5 Classification FIGO (2002) et correspondance avec la classification TNM (2009) des tumeurs épithéliales de l'ovaire.</i>	<i>69</i>
<i>Annexe 6 Modèle de compte-rendu opératoire de cœlioscopie exploratrice.....</i>	<i>70</i>
<i>Annexe 7 Scores de Fagotti et de Fagotti modifié pour la coelioscopie.....</i>	<i>72</i>
<i>Annexe 8 Peritoneal Cancer Index de Sugarbaker.....</i>	<i>73</i>
<i>Annexe 9 Score d'Eisenkopp.....</i>	<i>74</i>
<i>Annexe 10 Score de cytoréduction tumorale de Sugarbaker.</i>	<i>75</i>
<i>Annexe 11 Voies de drainage lymphatiques de l'ovaire.</i>	<i>76</i>
<i>Annexe 12 Feuille de recueil.....</i>	<i>77</i>
<i>Annexe 13 Indice de performance OMS.</i>	<i>79</i>
<i>Annexe 14 Score de complexité chirurgicale d'Aletti.....</i>	<i>80</i>
<i>Annexe 15 Classification des complications selon Clavien.....</i>	<i>81</i>
<i>Annexe 16 Questionnaire de qualité de vie QLQ-C30, version 3.....</i>	<i>82</i>
<i>Annexe 17 Questionnaire de qualité de vie QLQ-OV28.....</i>	<i>84</i>
BIBLIOGRAPHIE.....	86

LISTE DES ABREVIATIONS

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

BRCA = *Breast Research Cancer Antigen*

MMR = *MisMatch Repair*

MSH 2 = *MutS Homolog 2*

MLH 1 = *MutL Homolog 1*

PTEN = *Phosphatase and TENsin homolog*

LH = Hormone Lutéinisante

FSH = Hormone Folliculaire Stimulante

TILT = Lésion Tubaire Intra-épithéliale en Transition

STIC = Carcinome Séreux Intra-épithélial Tubaire

JTP = Jonction Tubo-Péritonéale

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

TEP = Tomographie par Emission de Positons

CA 125 = *Carbohydrate Antigen 125*

CA 19.9 = *Carbohydrate Antigen 19.9*

ACE = Antigène Carcino-Embryonnaire

PPS = Plan Personnalisé de Soins

RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ETP = Education Thérapeutique Personnalisée

AUC = *Area Under the Curve*

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

PCI = *Peritoneal Cancer Index*

CAR-CASE = *CARCinomatosis Auto Scoring systEm*

ASA = American Society of Anesthesiologists

CCR = Completeness of Cancer Resection Score

HR = Hazard Ratio

EORTC = Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer

USC = Unité de Soins Continus

IMC = Indice de Masse Corporelle

ATCD = AnTéCéDents

SG = Survie Globale

SSP = Survie Sans Progression

IC = Intervalle de Confiance

SAS = Surgical Apgar Score

ERCC1 = Excision Repair-Cross Complementation group 1

HE4 = Human Epididymis protein 4

I INTRODUCTION

Le cancer épithélial de l’ovaire est le plus grave des cancers gynécologiques, avec une survie faible à cinq ans, estimée à 37 % tous stades confondus. Véritable « tueur silencieux » en raison d’un diagnostic presque toujours tardif, il n’existe cependant aucun test de dépistage satisfaisant. Près de deux tiers des cancers de l’ovaire sont découverts à des stades avancés (stades III et IV de la classification FIGO) responsables en grande partie du mauvais pronostic de cette pathologie.

À ces stades, le traitement du cancer de l’ovaire repose sur 2 principes : une chirurgie de réduction tumorale et une chimiothérapie contenant un sel de platine associée ou non à un anti-angiogénique. La chronologie de cette thérapeutique est encore mal codifiée. Le dogme de la chirurgie complète avec résidu tumoral nul demeure l’objectif prioritaire de la prise en charge chirurgicale des cancers de l’ovaire (1). En effet, seules les patientes dont le résidu post-chirurgical est nul peuvent espérer une survie dépassant les 50 % à 5 ans. La survie des patientes dépend donc des possibilités de réduction tumorale et, en conséquence, de la compétence de l’équipe chirurgicale à la réaliser (2).

La chimiothérapie néoadjuvante est apparue comme une alternative à la chirurgie première particulièrement lorsqu’une chirurgie complète n’est pas réalisable. La place de la chimiothérapie néoadjuvante étant établie, y a-t-il un réel intérêt pronostique à réaliser une chirurgie secondaire, laquelle, avec quelle morbidité et à quel délai ?

L’objectif principal de notre étude était alors d’étudier l’impact du nombre de cures de chimiothérapie néoadjuvante sur la survie globale et sans progression des cancers de l’ovaire de stade avancé de type épithélial avant chirurgie d’exérèse. La complexité, l’efficacité et la morbidité du traitement chirurgical étaient analysés comme objectifs secondaires.

II GENERALITES

II.1 Cancer de l'ovaire

II.1.1 Epidémiologie (3) (4)

Les registres de cancers sont des structures permettant de collecter tous les nouveaux cas de cancer dans une zone géographique donnée de manière continue et exhaustive. En France, les données d'incidence pour le cancer de l'ovaire proviennent de 9 départements couverts par un registre appartenant au réseau FRANCIM, tous qualifiés par le Comité National des Registres : le Bas-Rhin, le Calvados, le Doubs, le Haut-Rhin, l'Hérault, la Manche, la Somme et le Tarn.

Avec 4 488 et 4 427 nouveaux cas estimés en 2000 et 2008 en France métropolitaine, le cancer de l'ovaire se situe au 7^e rang des cancers féminins derrière le cancer du sein, du côlon, du poumon, de la thyroïde, de l'endomètre et les lymphomes non hodgkiniens et représente 3,1 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme. Ce cancer est responsable de 3 508 et 3 114 décès par an en 2000 et 2008 correspondant au 5^e rang des décès féminins par cancer derrière le cancer du sein, du côlon, du poumon et du pancréas, il représente 5,1 % de l'ensemble des décès par cancer chez la femme. L'incidence et la mortalité du cancer de l'ovaire ont légèrement augmenté entre 1980 et 2000. Les taux moyens annuels d'évolution étaient respectivement de +0,55 % et +0,93 %. Après 2000, la diminution sensible de l'incidence et de la mortalité par cancer de l'ovaire est renforcée par les chiffres de 2008. Estimées initialement à 10,7 et à 6,3 pour 100 000, l'incidence et la mortalité standardisées sur l'âge sont respectivement de 7,7 et de 4,2 pour 100 000 (Annexe 1). Le risque de développer ce cancer et d'en décéder a diminué pour les cohortes nées entre 1930 et 1950, correspondant exactement au début de la prise de la contraception orale. Enfin, les progrès de la chimiothérapie avec l'introduction des sels de platine dans les années 1980 puis des taxanes dans les années 1990 et la diversité des traitements de 2^e ligne depuis les années 2000 sont les éléments qui concourent à une meilleure survie.

En 2000, l'âge médian au diagnostic était de 65 ans avec un taux d'incidence augmentant régulièrement de 15 à 74 ans pour atteindre un taux de 43 pour 100 000, de même pour le taux de mortalité jusqu'à 69 pour 100 000 à 85 ans. Dès 75 ans, la mortalité devient supérieure à l'incidence.

Il semble exister un gradient Nord-Sud avec des taux d'incidence plus élevés dans les départements situés au Nord en France. L'incidence standardisée sur l'âge varie de 8,7 (Europe du Sud) à 12,1 (Europe du Nord) pour 100 000 (moyenne estimée à 9,6 pour 100 000). La mortalité standardisée sur l'âge varie de 4,2 (Europe du Sud) à 6,6 (Europe du Nord) pour 100 000 (moyenne estimée à 5,3 pour 100 000).

Dans le monde, le cancer de l'ovaire représente 3,7 % des cancers de la femme (6^e rang) avec 225 484 nouveaux cas et 140 153 décès en 2008. Il est responsable de 4,2 % des décès par cancer (7^e rang). L'incidence et la mortalité standardisées sur l'âge sont respectivement de 6,3 et 3,8 pour 100 000 (Annexes 2 et 3).

Le cancer de l'ovaire est une maladie des pays développés. Son incidence (9,4 pour 100 000) y est plus élevée que dans les pays en voie de développement (5 pour 100 000). La mortalité standardisée sur l'âge est respectivement de 5,1 et 3,1 pour 100 000.

Les différents stades se répartissent de la façon suivante : 19 % pour les formes localisées (stade I), 7 % pour les formes d'extension régionale (stade II) et 67 % pour les formes plus avancées (stades III et IV). Il n'y a pas de différence de distribution selon la race. Le taux de survie à cinq ans dans les formes localisées est de 93 %, aussi bien chez les femmes blanches que chez les femmes afro-américaines. En revanche, ces taux sont respectivement de 72 % et 59 % dans les formes d'extension régionale et de 31 % et 23 % dans les stades avancés. Ces différences suggèrent les difficultés d'accès à des soins de qualité pour les ethnies les moins favorisées, altérant ainsi le pronostic.

II.1.2 Physiopathologie (4) (5) (6) (7)

Plusieurs théories ont été jusque-là proposées en mettant l'accent sur l'ovaire lui-même et son épithélium de surface aux rôles fonctionnels complexes et doué de propriétés de plasticité et de différenciation. Depuis peu, de nouvelles théories fondées sur des études immuno-histochimiques se développent en insistant sur la trompe qui aurait un rôle prépondérant dans la genèse du cancer de l'ovaire.

Théorie génétique

La prédisposition héréditaire à développer un cancer de l'ovaire concerne 10 % des cancers de l'ovaire. Le risque étant de 1,4 à 1,7 %, il passe à 5 % en cas de prédisposition génétique (un antécédent au premier degré) et ces patientes développeront un cancer dix années plus tôt. Le diagnostic de forme familiale peut être évoqué si on observe trois cas de cancer de l'ovaire ou cancer de l'ovaire et du sein au sein de la même branche familiale. Le type histopathologique est volontiers épithélial, avec une prédominance de cancers sévères de haut grade. Les mutations génétiques les plus fréquentes concernent les gènes BRCA 1 ou BRCA 2 (*Breast Research Cancer Antigen*), avec un risque de cancer de l'ovaire oscillant entre 28 à 60 % et 11 à 27 % respectivement. Ces mutations sont sources d'instabilité chromosomique, auxquelles devront s'ajouter un deuxième évènement pour déclencher le processus de cancérisation selon la théorie classique du two-hits phenomenon. Des instabilités microsatellitaires sont également retrouvées dans les syndromes de Lynch I et II avec perte ou

mutations des gènes du système de réparation des mésappariements (*MisMatch Repair* ou MMR : MSH2, MLH1) aboutissant finalement à d'autres événements délétères comme des pertes d'hétérozygotie ou mutations au niveau de gènes suppresseurs de tumeurs (en particulier PTEN). Concernant les cancers sporadiques, même si ces deux gènes sont rarement mutés dans les cancers sporadiques, leur fonction est bien souvent altérée (perte d'hétérozygotie, inactivation ou encore hyperméthylation du promoteur concernant jusqu'à 82 % des cas en fonction des études) source de perturbations d'expression d'autres gènes.

Théorie de l'ovulation incessante

Chaque ovulation crée un traumatisme mineur sous forme d'une rupture au niveau de la surface épithéliale. Au cours du processus de cicatrisation, des kystes d'inclusion d'épithélium ovarien peuvent se former dans le stroma et ainsi, soumis à des facteurs de croissance cellulaires ou hormonaux, être à l'origine d'une prolifération puis de la transformation néoplasique. Plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque relatif de cancer de l'ovaire augmente significativement entre 2 à 4,5 fois en cas de durée d'ovulation supérieure à 35 ans par rapport aux patientes ayant une vie ovulatoire inférieure à 25 ans, avec une augmentation du risque de 6 % pour chaque année ovulatoire supplémentaire.

Théorie hormonale

Pour la théorie des gonadotrophines ce mécanisme s'expliquerait par une hyperstimulation de l'épithélium ovarien de surface par les œstrogènes et/ou leurs précurseurs, sous l'effet d'une concentration élevée et persistante de LH et FSH et après interruption du rétrocontrôle négatif. L'exposition persistante aux gonadotrophines s'accompagnerait secondairement d'une élévation de la concentration en œstrogènes. Cette théorie s'appuie sur la mise en évidence expérimentale de récepteurs aux gonadotrophines au niveau des cellules tumorales.

Les androgènes sont synthétisés par les cellules de la thèque de l'ovaire et sont présents dans le liquide folliculaire. En post-ménopause, l'ovaire conserve sa faculté à produire des androgènes et présente d'ailleurs des récepteurs spécifiques aux androgènes physiologiquement. On retrouve ainsi une concentration élevée d'androsténone chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire.

À l'inverse des œstrogènes, la progestérone a un rôle protecteur du cancer de l'ovaire : toute situation s'accompagnant d'une insuffisance lutéale avec hyperœstrogénie relative serait donc à risque. L'expression des récepteurs à la progestérone est diminuée au niveau des cellules tumorales et leurs présences interviendraient dans divers mécanismes d'inhibition de la prolifération tumorale et d'induction d'apoptose, sous l'action de la progestérone.

Théorie de l'inflammation pelvienne chronique

Elle se fonde sur le rôle protecteur de la ligature tubaire et de l'hystérectomie (empêchant l'exposition aux germes irritants du tractus génital) et sur les facteurs de risque représentés par différents agents responsables d'inflammation telles que l'endométriose, l'exposition au talc et l'asbestose.

Théorie de l'hyperactivité stromale

Pendant une ovulation normale, l'hyperactivité stromale agit sur la réparation du traumatisme ovulatoire grâce à une prolifération épithéliale. La plupart des cellules stromales entrent ensuite en apoptose. Or, certaines de ces cellules pourraient persister, d'autant plus qu'il y a ovulation, et favoriser une prolifération épithéliale anarchique.

Théorie des résidus Müllériens

Le système müllérien est situé anatomiquement près du hile de l'ovaire et contient histologiquement les structures tubulaires adjacentes au rete testis, et celles localisées dans les régions paratubaires et para-ovariennes. Ces structures sont recouvertes d'un épithélium müllérien et représentent probablement un résidu embryologique des canaux müllériens proximaux (invagination de l'épithélium cœlomique), précurseurs de l'épithélium tubaire, de l'endomètre, et de l'endocol. La relation étroite unissant le développement de l'épithélium de surface de l'ovaire et l'épithélium müllérien peut sans aucun doute expliquer l'acquisition de caractéristiques fonctionnelles et architecturales müllériennes lors de la cancérogénèse ovarienne et donc, les similitudes existant entre les différents types de cancers de l'ovaire et les tumeurs épithéliales müllériennes : tumeurs séreuses papillaires (similitudes avec l'épithélium tubaire), tumeurs mucineuses (similitudes avec l'épithélium endocervical), tumeurs endométrioïdes (similitudes avec l'épithélium endométrial). L'épithélium de revêtement ovarien et le mésothélium ayant une origine embryologique commune, certaines carcinomes péritonéales pourraient ainsi survenir sur ovaires indemnes et/ou après ovariectomie prophylactique.

Théorie tubaire

La présence d'anomalies tubaires dans près de 50 % des cas faisait suspecter l'origine tubaire dans la cancérogénèse ovarienne. Ces anomalies ont été découvertes en raison de l'étude des pièces opératoires suite aux annexectomies prophylactiques réalisées dans le cadre d'une mutation des gènes BRCA, en notant la présence d'une « signature p53 » en immunohistochimie. D'après ces constatations, un modèle séquentiel de carcinogénèse séreuse tubaire a été suggéré. La première étape, phase d'expansion, consiste en l'apparition d'anomalies

tubaires dysplasiques et de mutation du p53. La deuxième objective l'apparition de lésion tubaire intraépithéliale en transition (TILT) correspondant à une phase d'expansion et de prolifération. Enfin le carcinome séreux intraépithélial tubaire (STIC) correspond à une phase d'expansion, de prolifération et de transformation maligne. Le pavillon tubaire est plus fréquemment touché car il possède une large surface de revêtement épithélial, une proximité anatomique avec la surface de l'ovaire (agents oxydants libérés lors de l'ovulation) et constitue une zone de jonction entre le revêtement müllerien et le revêtement épithélial d'origine cœlomique.

La jonction entre l'épithélium tubaire et le revêtement péritonéal (JTP) de la séreuse tubaire a aussi été étudiée comme un site préférentiel de métaplasie à cellules transitionnelles et des îlots de Walthard. Les tumeurs mucineuses et de Brenner pourraient alors prendre naissance à partir de la métaplasie à cellules transitionnelles.

Toutes ces explications physiopathologiques nous permettent de distinguer des facteurs protecteurs et des facteurs de risque des cancers ovariens :

- Facteurs protecteurs : multiparité, allaitement (supérieur à 18 mois), oestroprogestatifs de synthèse, hystérectomie, ligature tubaire, exposition solaire, vitamine D
La multiparité réduit le risque de cancer de l'ovaire de 15 à 20 %, la prise de plus de 5 ans de contraceptifs oraux le diminue de 50 %, la ligature tubaire et l'hystérectomie l'abaissent jusqu'à 80 %. (7)
- Facteurs de risque : mutation BRCA et MMR, infertilité, traitement hormonal de la ménopause, endométriose, diabète, exposition aux aromatiques

La stimulation ovarienne augmenterait le risque de tumeur borderline selon Van Leeuwen et al. (8). L'environnement hyperglycémique propice au développement cellulaire explique que le diabète soit un facteur de risque. Les facteurs de risque restant discutés sont le syndrome des ovaires polykystiques, l'obésité et le tabagisme.

II.1.3 Classification (5) (6)

Les tumeurs de l'ovaire sont caractérisées par plusieurs types histologiques et des potentiels de malignité variables (Annexe 4). Les tumeurs épithéliales ou tumeurs du revêtement ovarien représentent 65 % de l'ensemble des tumeurs et plus de 85 % des tumeurs malignes de l'ovaire de l'adulte. Les types sont séreux (54 %), mucineux (9 %), endométrioïdes (15 %), à cellules claires (5 à 10 %), à cellules transitionnelles (Brenner) ou indifférenciés. Les tumeurs germinales représentent 15 % à 20 % des tumeurs de l'ovaire. Les types ayant un profil malin sont les dysgerminomes (séminomes), les tumeurs du sinus endodermique, les carcinomes embryonnaires, les choriocarcinomes et les tératomes

immatures. Les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels représentent 6 % des tumeurs de l'ovaire et se composent des tumeurs stromales et de la granulosa. Enfin l'ovaire peut héberger des tumeurs de type lymphome, sarcome ou mélanome.

Les tumeurs épithéliales de l'ovaire sont classées selon la classification TNM de 2009 et la classification FIGO de 1995 révisée en 2002 (Annexe 5).

Tous les prélèvements adressés en anatomopathologie sont décrits : pièce d'ovariectomie, de salpingectomie, d'hystérectomie, l'annexe controlatérale, l'appendice, l'épiploon, les ganglions pelviens et lombo-aortiques, les biopsies péritonéales et le liquide péritonéal.

La tumeur est décrite macroscopiquement par sa taille, son poids, son aspect, la présence de végétations endo et/ou exokystiques, la présence de rupture capsulaire et d'un point de vue microscopique par son type histologique et son grade de différenciation.

II.1.4 Prise en charge des cancers de l'ovaire de type épithélial

II.1.4.1 Bilan initial (7)

Les objectifs sont multiples : établir le diagnostic, déterminer le stade de la maladie, rechercher des comorbidités et des contre-indications aux traitements, annoncer le diagnostic. Le cancer de l'ovaire est une maladie longtemps asymptomatique, rendant le diagnostic clinique précoce difficile. Les symptômes peuvent être alors un inconfort ou des douleurs abdomino-pelviennes, un météorisme abdominal, des pertes vaginales, des métrorragies, des leucorrhées ou une hyrorrhée après la ménopause. De façon plus aspécifique, des symptômes de compression abdomino-pelvienne (troubles du transit, subocclusion, faux-besoins, symptômes urinaires comme des impériosités ou une pollakiurie, veineux comme un œdème d'un membre inférieur ou une phlébite, sciatalgie), une dyspnée, une douleur thoracique ou une altération de l'état général peuvent révéler la maladie. Au stade tardif, le diagnostic repose sur la découverte d'un syndrome tumoro-ascitique, avec altération de l'état général, masse ovarienne, ascite et carcinose péritonéale. Il peut également s'agir d'une masse annexielle, découverte fortuitement lors d'une échographie systématique

Lors de la suspicion d'une tumeur d'origine ovarienne maligne le bilan diagnostique comprend une anamnèse, un examen clinique, un bilan d'imagerie et un bilan biologique avec le dosage des marqueurs tumoraux Ca 125, Ca 19.9, ACE. La ponction d'un épanchement pleural pour analyse cytologique et une évaluation oncogériatrique (âge > 70 ans) pourront éventuellement être réalisées.

L'examen clinique doit être complet puis focalisé sur l'examen abdominal, comportant palpation hépatique et recherche d'une ascite. L'examen pelvien précise les caractéristiques

de la masse pelvienne. Une importance particulière doit être portée au toucher vaginal et rectal pour apprécier l'envahissement pelvien (carcinose péritonéale, envahissement rectal).

L'échographie abdominopelvienne et endovaginale est l'examen radiologique de première intention à effectuer devant toute tumeur ovarienne. Elle donne des arguments échographiques évocateurs de malignité, parmi lesquels le diamètre maximal de la lésion et de la composante solide, la présence d'ascite, la présence de flux dans la projection papillaire, l'irrégularité de la paroi interne du kyste, l'importance de la composante solide de la masse et enfin la richesse de la vascularisation. Elle permet également d'apprécier l'ovaire controlatéral, de rechercher une carcinose péritonéale ou une atteinte hépatique. L'IRM abdomino-pelvienne permet une caractérisation fine de la tumeur. En outre, elle offre une exploration du pelvis, bien meilleure que celle du scanner abdomino-pelvien. En revanche, ce dernier associé au scanner thoracique, constitue actuellement l'examen de référence du bilan d'extension. Il évalue les localisations péritonéales (avec une attention particulière sur le péritoine pelvien, le mésentère, les gouttières pariéto-coliques, coupes diaphragmatiques et le petit épiploon), la présence d'adénomégalies pelviennes ou aortiques, l'atteinte de l'appareil digestif, ainsi que l'existence de métastases viscérales. Le scanner permet également d'évaluer les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage, notamment une compression extrinsèque sur les voies excrétrices urinaires. Cependant, il ne permet pas de définir la nature de la carcinose : de surface, rétractile, nodulaire, plane, diffuse ou hémorragique. Le TEP scanner est en option en cas de doute d'extension supra diaphragmatique ou à la recherche d'une lésion digestive primitive. En effet, 5 à 10% des lésions ovariennes sont des métastases de cancers digestifs. Il apparaît intéressant dans la recherche de métastases à distance pour les stades avancés mais est encore en cours d'évaluation.

Une cœlioscopie première peut être réalisée à visée diagnostique par une annexectomie unilatérale et/ou par une biopsie et/ou cytologie péritonéale, avec examen extemporané et pour évaluer la résecabilité de la maladie tumorale, en prenant soin de disposer les orifices de trocart sur la ligne médiane. Au terme de cette première étape diagnostique, si la chirurgie de cytoréduction complète paraît envisageable, on procède au traitement et à la stadification chirurgicale.

Présentation du dossier

La chirurgie carcinologique gynécologique et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements disposant d'une autorisation pour l'activité de soins « traitement du cancer » selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R-6123-87 du code de santé publique, incluant des critères d'agrément définis par l'Institut National du Cancer. Les conditions à remplir regroupent une activité minimale annuelle de 20 interventions, réunir les 6 critères de qualité transversale (dispositif d'annonce, concertation pluridisciplinaire, respect des référentiels de bonne pratique, remise d'un programme personnalisé de soins, accès aux soins complémentaires et d'accompagnement des malades, accès aux innovations et à la

recherche clinique), passage obligé en RCP pré-opératoire qui discute et valide l'indication opératoire en présence du chirurgien qui opérera la patiente, apprécie l'adéquation du plateau technique à l'intervention prévue et à la continuité des soins ainsi qu'un accès à la cœliochirurgie.

Le dossier doit systématiquement être présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire permettant de discuter d'un complément de bilan diagnostique si nécessaire, de la prise en charge thérapeutique et de l'éventuelle inclusion dans un essai clinique.

Une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés.

L'ensemble des éléments concernant la prise en charge de la patiente est consigné dans le plan personnalisé de soins (PPS).

L'éducation thérapeutique (ETP) vise à accompagner la patiente dans l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé de la patiente, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

II.1.4.2 Traitement

Chirurgie

En cas de tumeur opérable d'emblée, le traitement initial doit être chirurgical avec une réduction tumorale macroscopiquement complète. Une laparotomie médiane doit être réalisée permettant l'exploration de la cavité abdomino-périnéale avec prélèvement du liquide péritonéal et réalisation de biopsies péritonéales. Pour les formes limitées aux ovaires le protocole standard comprend une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, la résection des ligaments lombo-ovariens, une omentectomie supracolique, une appendicectomie, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique bilatérale et la résection des orifices de trocart en cas de cœlioscopie antérieure avec suspicion de contamination. Pour le cas particulier des femmes jeunes désireuses de grossesse, pour les stades IA de grade 1 hors tumeur à cellules claires, chez une femme compliant à une surveillance régulière et prolongée, il est possible de réaliser une chirurgie conservatrice regroupant une annexectomie unilatérale, une omentectomie supracolique, une appendicectomie, un curetage endo-utérin, un curage pelvien et lombo-aortique et une biopsie de l'ovaire controlatéral en cas de lésion suspecte. En cas de formes avec extension au-delà des ovaires, au protocole standard s'ajoute une réduction tumorale complète pouvant comprendre une ou plusieurs résections digestives, des péritonectomies, une résection diaphragmatique, une splénectomie, une hépatectomie. Le compte-rendu opératoire doit préciser l'état et la taille des lésions résiduelles avant la cytoréduction et à la fin de la chirurgie (score de Sugarbaker).

Chimiothérapie

Le schéma recommandé associe un sel de platine, le cisplatine 75 mg/m² ou le carboplatine AUC 5, au paclitaxel 175 mg/m², administré toutes les 3 semaines, pour 6 à 9 cures. Le traitement complémentaire doit être envisagé le plus rapidement possible après la chirurgie (4 à 6 semaines).

Les cancers épithéliaux ovariens sont relativement chimiosensibles. Un grand nombre de cytotoxiques a même démontré une efficacité en monochimiothérapie. La prise en charge de cette maladie a été bouleversée d'une part par l'introduction des sels de platine dans les années 1970 puis d'autre part, par la venue, vingt ans plus tard, du paclitaxel (9). Ces éléments doivent rentrer en compte dans l'analyse des données de la littérature en fonction des dates de publication et/ou des dates de recensement des patientes.

Les premières molécules à être utilisées sont les alkylants dans les années 1970 avec le melphalan et le cyclophosphamide entre autres, avec comme effet secondaire principal le risque d'induction de leucémie secondaire aiguë. L'association du cisplatine montrait un gain significatif de survie de 40 % à 2 ans dans les années 1980. Aucune différence significative n'est observée en termes d'efficacité concernant les deux sels de platine, mais la facilité d'administration du carboplatine en fait un médicament de choix pour le traitement ambulatoire. On observe cependant avec le carboplatine une plus grande toxicité hématologique mais une moindre toxicité extra-hématologique. Suite à l'arrivée du paclitaxel en 1996, une étude montrait que l'association cisplatine-paclitaxel apportait un bénéfice significatif en termes de réponse clinique, de survie sans récurrence et survie globale par rapport à l'association cisplatine-cyclophosphamide (9).

Une chimiothérapie est instaurée pour les situations suivantes (référentiel Oncolor) :

- Stade IA ou IB grade 3, tumeur à cellules claires, stade IC, IIA : 3 à 6 cures post-opératoires
- Stade IIB, IIC, III en résection complète, stade IV : 6 à 9 cures post-opératoires
- Inopérabilité d'emblée : 3 cures pré-opératoires puis évaluation clinico-radio-biologique puis poursuite de la chimiothérapie avec deuxième évaluation à 6 cures ou chirurgie en fonction de la réponse
- Stades IA ou IB grade 2 : chimiothérapie à discuter en RCP

La chimiothérapie intra-péritonéale a montré une amélioration significative de la survie globale et sans progression pour les cancers ovariens de stade avancé au prix d'une importante toxicité (fièvre, infection, douleur, toxicité digestive sévère). La dose optimale, le timing et le mécanisme d'administration doivent encore être étudiés (10).

La chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale consiste en une administration de soluté de chimiothérapie (cisplatine) immédiatement après le geste chirurgical de cytoréduction maximal avant la création d'adhérences, pour traiter la maladie infra-clinique résiduelle. Les mécanismes d'action sont la synergie de l'hyperthermie et de la chimiothérapie

favorisant l'effet tumoricide, la mise en présence de concentrations élevées d'antimitotiques au contact des tissus tumoraux résiduels avec un passage systémique limité. Les complications notées sont la toxicité hématologique, rénale et surtout la morbi-mortalité post-opératoire. L'essai CHIPOR, premier essai prospectif randomisé, a pour but d'évaluer l'efficacité de ce procédé en cas de récurrence (11). Les meilleurs résultats sont obtenus avec une homogénéité de la température et un bain de la totalité des surfaces viscérales donc par la technique « à ventre ouvert » (technique du « Coliseum » de Sugarbaker) permettant au chirurgien d'effectuer un brassage manuel continu mais avec le problème de l'exposition du personnel soignant. Cette technique doit être réalisée au sein de centres spécialisés (12).

L'angiogénèse tumorale et les thérapeutiques ciblées font également l'objet d'investigations dans les cancers ovariens. L'Avastin® possède une AMM pour les cancers de l'ovaire de stade IIIB, IIIC et IV lors d'une chimiothérapie adjuvante. Mais son utilisation en phase néoadjuvante reste limitée aux protocoles de recherche.

A noter, le cancer de l'ovaire n'est pas une tumeur radiosensible, ne laissant pas de place à la radiothérapie abdomino-pelvienne dans son traitement.

II.1.4.3 Surveillance (7)

Les modalités de surveillance post-thérapeutique d'une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire en rémission complète après traitement initial ne sont pas clairement définies. La surveillance sera adaptée en fonction du risque histologique et du risque de récurrence. Les récurrences sont habituelles, allant de 5 à 55 %, même dans les stades précoces. Il convient alors de réaliser une surveillance régulière. Le rythme de la surveillance est de tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5^e année, ensuite annuelle à vie. Elle pourra être alternée entre le médecin traitant, le gynécologue médical et l'équipe spécialisée ayant réalisé le traitement. En l'absence de signe d'appel, la surveillance repose sur l'examen clinique général et pelvien, associé à un dosage du Ca 125. Ce marqueur est à ce jour le plus sensible et le plus spécifique. Une normalisation du Ca 125 en cours de traitement constitue un facteur pronostique mais n'est pas synonyme de l'absence de reliquat tumoral. Une réascension revêt en revanche un caractère péjoratif, traduisant une reprise évolutive dans plus de 95 % des cas et pouvant précéder de plusieurs mois l'apparition des signes cliniques. En cas de signes d'appel, il convient de réaliser un scanner abdomino-pelvien associé à une imagerie thoracique. En cas de normalité, on réalisera une échographie abdominopelvienne. La tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose est une technique d'imagerie qui possède un important potentiel diagnostique et dont le développement est indiscutable en cancérologie. Cet examen aura très probablement un rôle majeur à jouer pour la détection des récurrences occultes ou non, au regard de la faible sensibilité de l'imagerie conventionnelle.

En cas de traitement conservateur, la surveillance est basée sur l'examen clinique, le dosage des marqueurs et une échographie abdominopelvienne systématique. Celle-ci doit être

régulière et une annexectomie controlatérale associée éventuellement à une hystérectomie sera envisagée après l'obtention des grossesses désirées ou après 40 ans en l'absence de grossesse.

La réalisation d'une mammographie annuelle est préconisée. Une hormonothérapie substitutive oestro-progestative, à la dose minimale active et si la patiente est symptomatique, peut être proposée en l'absence de contre-indications et de mutation BRCA1-BRCA2.

II.1.4.4 Pronostic (7)

Le pronostic du cancer de l'ovaire reste très sombre du fait de l'extension tumorale au moment du diagnostic et de l'efficacité limitée des traitements dans les formes étendues.

Environ deux tiers des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé. Le taux de survie tous stades confondus est de 73,5 % à 1 an et de 37 % à 5 ans (EUROCARE 2003), passant de 83,5 % pour les stades IA à 14,3 % pour les stades IV. Les facteurs pronostiques actuellement reconnus sont le volume du reliquat tumoral après la chirurgie initiale (13) (14) (15) (16) (17) (18), le grade histologique (18) (19), le stade d'extension FIGO (18) (19) (20) (21) (22) et la présence d'ascite (15) (19) (20). Aussi l'âge (15) (18) (19) (21), l'état général de la patiente (21), la période durant laquelle le traitement a été réalisé (19) (22), le type histologique (19), le volume tumoral préopératoire important (21), la présence de carcinose péritonéale (21) interviennent également dans le pronostic.

II.1.4.5 Dépistage

Ce constat de mauvais pronostic des cancers de l'ovaire pose la question de la mise en place d'un dépistage. L'échographie pelvienne est de nos jours un acte couramment pratiqué chez les femmes pour de multiples raisons, cela permet parfois le diagnostic fortuit de cancer ovarien débutant. Mais le rôle direct de cette pratique sur la mortalité par cancer de l'ovaire est méconnu et de ce fait non recommandé comme technique de dépistage.

II.2 Cancer de l'ovaire de stade avancé

II.2.1 Evaluation de la résecabilité (2) (23)

Pour les cancers de l'ovaire de stades avancés, une cœlioscopie première si possible s'impose comme le meilleur outil pour l'évaluation de la résecabilité initiale. L'exploration chirurgicale initiale est exhaustive et vise à inspecter de façon systématique l'ensemble de la cavité abdominale : la lésion ovarienne et le côté atteint, son diamètre, la présence de végétations, l'aspect du péritoine en regard, les adhérences ; le respect ou non de l'utérus ; l'aspect de l'ovaire controlatéral à la recherche d'une atteinte macroscopique, d'une surface irrégulière ou douteuse et le cul-de-sac de Douglas. On explore le reste de la cavité abdominale comprenant l'étage sus et sous méso-colique, on déroule l'ensemble de l'intestin grêle et on ouvre l'arrière cavité des épiploons. On prend soin de regarder les deux coupes diaphragmatiques, son examen exhaustif est bien souvent difficile à moins d'utiliser un optique souple. Une exploration de qualité nécessite de mobiliser le lobe droit du foie. On réalise des biopsies dirigées sur toute zone suspecte et/ou à l'aveugle (au minimum 5 : cul-de-sac de Douglas, péritoine vésical, gouttière pariéto-colique droite et gauche, coupole diaphragmatique droite). Dans les stades I apparents, les prélèvements péritonéaux faits à titre systématique sont positifs dans 7 % des cas sur le diaphragme, 5 % sur l'épiploon, 10 % sur le reste du péritoine. Enfin, 20 % des cytologies péritonéales sont positives dans les stades I et II (24). La fiabilité de la laparoscopie est fonction de l'expérience et de la qualité de l'exploration. Elle doit être suivie d'un compte-rendu opératoire détaillé (Annexe 6), essentiel pour la prise en charge thérapeutique. Des outils d'aide à la stadification sont disponibles comme le score de Fagotti (Annexe 7), le Peritoneal Cancer Index (PCI) de Sugarbaker (Annexe 8) ou le score d'Eisenkopp (Annexe 9) afin d'établir une cartographie de la carcinose. Les scores de Fagotti et d'Eisenkopp constituent des scores de prédiction de la résecabilité et le PCI permet une description précise de la carcinose en la localisant et la pondérant. Les patientes ayant un score de Fagotti ≥ 8 ou un score de Fagotti modifié ≥ 4 ont un risque élevé de résection incomplète. La survie d'un score PCI ≤ 10 serait supérieure à celle d'un score > 10 .

De plus, des logiciels sont en cours d'élaboration permettant de faciliter la réalisation de la stadification, améliorer l'élaboration d'un score pronostique, faciliter l'élaboration du compte rendu opératoire pour améliorer le suivi de la patiente et la transmission d'informations entre professionnels de santé, harmoniser les pratiques, faciliter le processus décisionnel de prise en charge et faciliter la création d'une base de données patientes pour la recherche clinique. Par exemple, les Hôpitaux Civils de Lyon développent le logiciel CAR-CASE (*CARCinomatosis Auto Scoring systEm*) dans une démarche de standardisation d'un compte-rendu opératoire type, d'évaluation de l'étendue et notification des facteurs de résecabilité de la carcinose péritonéale grâce aux calculs automatiques des différents scores

(PCI, Fagotti, Eisenkop) et de réalisation d'une fiche de liaison permettant d'optimiser les relations entre le bloc opératoire et le service d'anatomopathologie.

Les inconvénients imputés à la cœlioscopie sont les risques de rupture tumorale, les métastases sur orifices de trocart (10-20 %), une exploration incomplète et l'absence de perception palpatoire. Cependant le risque de métastase est limité par le positionnement systématique des trocarts sur la ligne médiane afin d'en permettre la résection ultérieure sans sacrifice pariétal. Cette chirurgie mini-invasive reste sûre et efficace, permettant une durée d'hospitalisation plus courte, un rétablissement plus rapide, un retour de transit accéléré et une mise en route de la chimiothérapie plus rapide (25).

Critères de non résécabilité

Des anciens critères scanographiques de non résécabilité ont été définis par Nelson et al. (26). Ce sont l'atteinte splénique, les nodules mésentériques supérieurs à 2 cm, l'atteinte de la capsule ou du hile du foie, du diaphragme, des ganglions supra-rénaux et de la plèvre.

Actuellement, on peut dégager trois facteurs limitants :

- L'intestin grêle : il est nécessaire de distinguer l'atteinte du péritoine du mésentère de l'intestin sans infiltration des pédicules mésentériques de l'atteinte infiltrante du mésentère (dissection vasculaire impossible) et l'atteinte de surface du grêle d'une atteinte infiltrante au-delà de la séreuse (exérèse segmentaire nécessaire). Il faut pouvoir sauvegarder le maximum d'intestin grêle (minimum 1,5 m) avec l'essentiel du côlon, une stomie définitive ou un grêle court sont à proscrire.
- Le pédicule hépatique : en cas d'atteinte massive au niveau du tronc porte, de l'artère hépatique ou du cholédoque ; ou s'il existe une atteinte sous forme de carcinose infiltrant le hile ou la scissure hépatique.
- Le confluent cavo-sus-hépatique : cette atteinte est difficile à évaluer par laparoscopie.

Les coupes diaphragmatiques sont fréquemment envahies et ces lésions sont pratiquement toujours résecables. En cas d'atteinte pleurale, la chirurgie ne doit pas systématiquement être refusée car cette atteinte est en règle générale sensible à la chimiothérapie. En effet les stades IV pleuraux sont traités comme les stades IIIC.

II.2.2 Prise en charge chirurgicale

II.2.2.1 Définitions (2) (23)

Chirurgie de régularisation

Elle correspond soit à une chirurgie de totalisation après chirurgie conservatrice une fois les grossesses obtenues ou à plus de 40 ans ; soit à une chirurgie de restadification après chirurgie d'urgence ou réajustement du diagnostic à l'examen anatomopathologique définitif par rapport à l'examen extemporané ou après chirurgie réalisée par opérateurs non expérimentés dans un centre non agréé.

Cette intervention est indispensable car il existe une sur-stadification pour 25 % à 35 % des patientes après cette chirurgie complémentaire. Ce changement de stade peut être lié à la découverte d'une atteinte extra-ovarienne histologique non décelable lors de l'examen macroscopique : atteinte ganglionnaire ou le plus souvent atteinte péritonéale et/ou épiploïque. Ce changement de stade est fondamental car il peut modifier le traitement post-chirurgical et impliquer la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante qui n'aurait pas été administrée en l'absence de stadification correcte. Lors de la réintervention chirurgicale de restadification, une cytologie péritonéale, une omentectomie, une appendicectomie, des biopsies péritonéales, une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique, et éventuellement une hystérectomie avec annexectomie controlatérale doivent être réalisées.

Cette chirurgie de régularisation peut être réalisée immédiatement dans un centre de référence avant le début de la chimiothérapie, de manière faisable et réussie selon Grabowski et al. (27).

Chirurgie de « second regard »

On appelle, par définition, une intervention de « second regard » une réintervention de principe réalisée après une chirurgie de cytoréduction initiale optimale suivie d'une chimiothérapie (au minimum six cures). Elle est donc réalisée à la fin de la séquence thérapeutique. Elle ne se conçoit qu'en l'absence de toute poursuite évolutive clinique, biologique (marqueurs) ou radiologique à la fin de la chimiothérapie. Cette chirurgie doit comporter une exploration minutieuse de l'ensemble de la cavité abdomino-pelvienne, un lavage péritonéal pour examen cytologique et des prélèvements péritonéaux systématiques. Cette intervention peut être réalisée classiquement par laparotomie ou par cœlioscopie. Toutefois, l'exhaustivité de l'exploration abdominale par cœlioscopie semble moins bonne que par laparotomie, car il existe très souvent des adhérences sévères. Néanmoins, la cœlioscopie pourrait être intéressante car, en cas de carcinose évidente lors de l'exploration laparoscopique, elle éviterait une laparotomie systématique. Celle-ci serait alors réservée aux échecs de la cœlioscopie (adhérences trop sévères pour permettre la réalisation des temps initiaux de la cœlioscopie - insufflation ou mise en place des trocarts - ou pour permettre une exploration complète de la cavité abdomino-pelvienne). L'intérêt de cette chirurgie de contrôle de principe est remis en question car elle n'a pas montré son bénéfice en termes de survie. Elle est donc pratiquement abandonnée par toutes les équipes. Le *second look* ne doit être réalisé que dans le cadre de protocoles thérapeutiques. En revanche, dans les cas où la

chirurgie initiale n'a pas été complète (absence de lymphadénectomie lombo-aortique), cette chirurgie de « second regard » permet de réaliser les lymphadénectomies pelvienne et lombo-aortique. En effet, la chimiothérapie semble peu active sur les métastases ganglionnaires. Les ganglions peuvent être les seuls sites où il existe de la tumeur résiduelle lors de cette chirurgie de contrôle. Néanmoins, le bénéfice thérapeutique de cette chirurgie ganglionnaire réalisée lors du « second regard » reste discuté. Pourtant, en pratique, nous continuons à réaliser cette chirurgie ganglionnaire de clôture dans cette indication particulière.

Chirurgie des récidives

Le traitement chirurgical des récidives reste discuté. Néanmoins, celui-ci pourrait avoir un intérêt chez des patientes jeunes en bon état général, pouvant bénéficier d'une résection complète des lésions, ayant un intervalle long entre la fin du traitement initial et la récurrence et pouvant bénéficier d'une chimiothérapie de rattrapage après cette chirurgie. De manière consensuelle ce type de chirurgie doit être envisagé en cas de rechute localisée survenant plus de 12 mois après le traitement initial. L'essai Desktop III devrait répondre à la question de la place de la chirurgie dans les récidives de cancer de l'ovaire (essai de phase 3, randomisé comparant l'efficacité d'une chimiothérapie associée ou non à une chirurgie de cytoréduction maximale, chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire en rechute, sensible aux sels de platine).

Chirurgie initiale, d'intervalle, retardée et de clôture

Le type de chirurgie peut aussi être défini par la séquence thérapeutique employée : chirurgie initiale ou chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante. Soit elle est réalisée après 3 cures de chimiothérapie, on parle alors de chirurgie d'intervalle et une chimiothérapie adjuvante est poursuivie pour 3 cures ; soit elle est réalisée après 6 cures de chimiothérapie et on définit alors le terme de chirurgie de clôture (sans chimiothérapie adjuvante) et le terme de chirurgie retardée (avec ou sans chimiothérapie adjuvante).

Ces subtilités sémantiques sont importantes afin d'étudier la littérature.

II.2.2.2 Techniques chirurgicales

Dans les cancers de l'ovaire dits « avancés », il faut distinguer les cancers ovariens limités au pelvis et à l'épiploon ou aux ganglions, pour lesquels des gestes chirurgicaux standards suffisent à obtenir une résection complète, des cancers pour lesquels les actes opératoires de cytoréduction sont techniquement plus complexes. Cette complexité peut être isolée ou associative.

La chirurgie standard comporte une annexectomie bilatérale avec hystérectomie totale extra-fasciale, emportant le péritoine de la fossette sous ovarienne ainsi que le péritoine du cul-de-sac de Douglas. Le pédicule lombo-ovarien est largement disséqué après repérage systématique de la portion lombaire de l'uretère. L'omentectomie totale est systématique, l'épiploon étant le siège de métastases infracliniques dans 10 à 30 % des cas. L'omentectomie totale au ras de la grande courbure gastrique doit être réalisée. L'appendicectomie est conseillée car des métastases sont observées dans 23 % des cas (tous stades confondus) et principalement dans les grades II et III ou les tumeurs mucineuses. Enfin les curages pelviens et lombo-aortiques s'associent ou non à des péritonectomies simples.

La chirurgie radicale comporte en plus des éléments sus-cités, l'exérèse monobloc de l'utérus, des 2 ovaires, du péritoine pelvien et du recto-sigmoïde correspondant à l'intervention de Hudson ou pelvectomie postérieure.

La chirurgie supra-radical associe à la chirurgie radicale des péritonectomies étendues avec exérèse d'une pastille diaphragmatique, l'exérèse de plaques de carcinose sur la capsule hépatique, la dissection du pédicule hépatique avec cholécystectomie, l'exérèse monobloc de la rate, de la queue du pancréas et de l'omentum et des exérèses digestives autres que le recto-sigmoïde.

La revue Cochrane de 2011 (28), comparant la chirurgie supra-radical et standard, recensait des études de faible niveau de preuve mais suggérait que la chirurgie supra-radical pouvait entraîner une meilleure survie. Elle était basée uniquement sur l'étude d'Aletti et al. (16), mettant en évidence une différence significative de la survie globale à 5 ans 46 % versus 13 % ($p < 0,001$) dans le sous-groupe ASA 1-2. La mise en évidence de différence pour la survie sans progression, la qualité de vie et la morbidité était incertaine.

II.2.2.3 Intérêt d'une chirurgie de réduction tumorale complète

La chirurgie des carcinoses péritonéales ovariennes, est une chirurgie complexe mais dont l'intérêt thérapeutique pour les patientes est majeur. La balance bénéfices-risques doit être correctement évaluée avant de débiter l'intervention d'exérèse qui doit idéalement obtenir un résidu nul (taille définie par celle du plus petit nodule tumoral laissé en place).

On classe la qualité de la chirurgie réalisée comme :

- complète quand le résidu tumoral macroscopique postopératoire est nul
- optimale quand le résidu tumoral est inférieur ou égal à 1 cm (2 cm dans les séries plus anciennes)
- sub-optimale lorsqu'elle laisse un résidu supérieur à 1 cm (2 cm dans les séries plus anciennes)
- palliative quand aucun geste d'exérèse ne peut être réalisé

Selon le score de cytoréduction de Sugarbaker (CCR : *Completeness of Cancer Resection Score*) permettant une standardisation du discours, CC-0 correspond à un résidu nul, CC-1 à un résidu de moins de 2,5 mm, CC-2 entre 2,5 mm et 2,5 cm et CC-3 au-delà de 2,5 cm (Annexe 10). En 2004, Stoeckle et al. (19) proposaient que le nombre de nodules constituait un meilleur élément pronostique que la taille pour définir le statut de chirurgie optimale.

La méta-analyse de Bristow et al. (13), portant sur 53 études publiées entre 1989 et 1998 représentant 6 885 patientes, a montré que le facteur le plus déterminant sur la survie est la cytoréduction chirurgicale maximale. En effet, une augmentation de 10 % de la proportion de patiente, pour lesquelles une cytoréduction maximale a été réalisée, est associée à une augmentation de la durée de survie médiane de 5,5 % ($p < 0,001$). De même dans l'étude d'Eisenkop et al. (14) portant sur 408 patientes et les études d'Aletti et al. (16) (17) recensant 194 patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade IIIC, le résidu tumoral est apparu comme un facteur pronostique indépendant statistiquement significatif pour la survie ($p = 0,001$). Chi et al. (15) ont rapporté une différence de survie médiane globale significative ($p < 0,01$) entre les trois catégories suivantes : pas de résidu versus résidu ≤ 1 cm versus résidu > 1 cm. Selon l'étude de Dubois et al. (1), un gain sur la survie globale et sur la survie sans progression était obtenu entre la chirurgie optimale et complète (risque relatif de 2,7 et 2,52 respectivement) et entre la chirurgie sub-optimale et optimale (risque relatif de 1,34 et 1,36 respectivement).

La revue Cochrane de 2011 (29), basée sur 11 études rétrospectives portant sur la chirurgie première optimale, montrait une augmentation significative de la survie globale et sans progression dans le groupe chirurgie complète. Les taux de chirurgie complète et optimale étaient de 28,1 % et 59,4 % respectivement avec une grande variabilité selon les séries (pour Eisenkop (14) 86 % et 96 %). Le risque relatif de décès et de progression de la maladie d'une chirurgie optimale ou sub-optimale par rapport à une chirurgie complète était respectivement de 2,2 ; 6,23 et 1,96 ; 2,36.

Le résidu tumoral apparaît comme un facteur indépendant pour la survie des patientes (niveau de preuve B2). Les meilleures chances de survie prolongée sont conférées aux patientes dont l'exérèse chirurgicale est initiale et complète (niveau de preuve B2).

Depuis le début des années 2000, le taux de résection optimale rapporté dans les études ne cesse d'augmenter. En effet, l'équipe de Chi et al. (30) rapporte un taux de cytoréduction optimale passant de 45 % en 2000 à 80 % en 2009 au sein de la même équipe.

Concernant le cas particulier des personnes âgées (≥ 70 ans), Fotopoulou et al. (31) montrait un bénéfice en terme de survie globale lors de la réalisation d'une chirurgie radicale permettant d'obtenir une chirurgie complète. L'augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire (40,6 % et 6 % respectivement) doit cependant être considérée et requiert une prise en charge post-opératoire multidisciplinaire. De même pour l'équipe de Fanfani (32), les personnes âgées peuvent supporter une chirurgie radicale et supra-radical avec un taux de chirurgie complète de 60,6-62,5 %. Wright et al. (33) démontrent à leur tour, sur 3 991

patientes âgées de plus de 65 ans avec un stade III-IV, que 72 % initient leur traitement par chimiothérapie adjuvante dans les 6 semaines post-opératoires, 24 % entre 6 et 12 semaines et 4 % à plus de 12 semaines. La chirurgie de cytoréduction extensive et les complications post-opératoires sont significativement associées à un délai d'initiation de la chimiothérapie mais n'augmente pas les chances d'omission d'une telle thérapeutique.

Centres de référence

Le taux de « réussite » d'une réduction tumorale complète ou optimale est variable selon les séries et les opérateurs. Il varie de 20 % chez les non-spécialistes à près de 90 % pour les équipes entraînées (13). Selon Skirnisdottir et al. (18) le type de chirurgiens est apparu comme un facteur pronostique indépendant significatif sur les résultats de la chirurgie. En effet, un résidu tumoral < 2 cm a été obtenu dans 36 % des cas par un chirurgien gynécologue spécialisé en oncologie versus 4 % par un chirurgien généraliste. De plus les patientes ont tendance à survivre plus longtemps si elles sont traitées par des chirurgiens gynécologues spécialisés en oncologie (34).

Une étude française recensant 527 patientes sur 7 centres de référence en oncologie gynécologique (35) montrait une chirurgie de cytoréduction complète pour 71 % des patientes (74 % après chimiothérapie néoadjuvante et 65 % après chirurgie première) avec 23 % de chirurgie supra-radical. Le rapport d'Eisenkop et al. (36) sur 163 patientes avec un stade IIIC, montrait une chirurgie maximale pour 85,3 % et optimale pour 13,5 %. Le taux de survie à 5 ans était de 48 %. Une omentectomie, une résection digestive, une pelvectomie postérieure, une chirurgie diaphragmatique, une lymphadénectomie rétropéritonéale, une colostomie, une péritonectomie et une résection viscérale de l'abdomen supérieur ont été réalisés respectivement dans 100 %, 19,6 %, 52,1 %, 41 %, 93 %, 3 %, 89 % et 19 % des cas, démontrant la variété des techniques chirurgicales employées afin d'obtenir un traitement optimal. L'intention et l'habileté à réaliser ce traitement chirurgical agressif pour réséquer la maladie intra-péritonéale sont corrélées à l'entraînement, les compétences, l'expérience et la bonne volonté du chirurgien. Le taux respectable de résection optimale a été fixé arbitrairement à 75 %, suggéré par des groupes de chirurgiens favorisant ce type de chirurgie (37).

L'étude de Bristow et al. de 2010 (38) étudiait le volume annuel de procédures chirurgicales pour cancer de l'ovaire. Sur 45 929 patientes, la survie globale était significativement meilleure pour les centres de haut et très haut volume de cas traités et le taux de chimiothérapie néoadjuvante ou de chirurgie seule étaient significativement plus faibles. Aussi une autre étude de Bristow et al. (39) montre une réduction de 69 % du taux de mortalité hospitalière lorsque les patientes sont prises en charge dans des centres experts. A contrario, l'étude de Phippen et al. (40), recensant 48 patientes, montrait qu'avec une bonne observance des *guidelines*, un taux de chirurgie optimale et des taux de survie similaires peuvent être observés avec des institutions de faible volume comparés aux centres de référence, ne justifiant alors pas la centralisation des cas selon cette équipe.

L'opérabilité dépend de l'âge de la patiente, des comorbidités, de la localisation des métastases, du statut OMS, du stade (41) et des compétences de l'équipe chirurgicale (42) selon Vergote et al.

II.2.2.4 Intérêt des lymphadénectomies

Les lymphadénectomies pelvienne et lombo-aortique permettent de réaliser l'exérèse de 35 à 40 ganglions en moyenne. Les rares complications per-opératoires (3-4,3 %) sont des plaies vasculaires intéressant la veine rénale gauche, la veine cave ou l'aorte voire exceptionnellement une plaie urétérale, digestive ou du nerf obturateur. En postopératoire, des hémorragies peuvent survenir liées fréquemment à un lâchage de suture d'un pédicule lombo-ovarien, un saignement secondaire d'une veine lombaire ou sur le site de d'hystérectomie. Les lymphocèles sont les complications les plus fréquentes (5 à 10 %), elles doivent être évoquées en cas de douleurs, d'hyperthermie, de troubles du transit et sont traitées par ponction-drainage radiologique ou chirurgical (23). La durée opératoire, les pertes sanguines et les transfusions sont significativement supérieures dans le bras curage lombo-aortique (43), néanmoins le taux de complications tardives directement liées à la lymphadénectomie est parfaitement acceptable (6 %) (44).

La lymphadénectomie se justifie dans les cas de chirurgie à résidu nul et/ou de masse ganglionnaire macroscopique. En effet, lorsqu'il persiste un reliquat résiduel péritonéal, la réalisation d'une chirurgie ganglionnaire n'apporte probablement pas de gain sur la survie car le risque de récurrence est alors essentiellement au niveau péritonéal (44).

L'extension ganglionnaire est très fréquente dans les cancers de l'ovaire de stade avancé (70 %) dont 50 % ayant des métastases ganglionnaires de moins de 1 cm (non repérables en imagerie ou à la palpation) d'où l'intérêt diagnostique (44). L'étude de la prévalence des ganglions métastatiques dans le cancer épithélial avancé de l'ovaire montre que l'atteinte des ganglions est essentiellement pelvienne et aortique (Annexe 11). Panici et al. (45), Pereira et al. (46), Fournier et al. (47), sur un total de 892 patientes montrent une répartition anatomique de l'atteinte ganglionnaire suivante : 10 à 14 % en pelvien seul, 17 à 22 % en aortico-cave seul et 40 à 60 % au niveau de ces deux étages. Ces informations anatomiques montrent qu'il n'y a aucune logique à ne réaliser qu'un curage limité au pelvis ou à la région aortico-cave. La chirurgie sélective ganglionnaire basée sur la taille et la palpation per-opératoire des ganglions n'est pas efficace pour sélectionner les ganglions potentiellement envahis dans un but de chirurgie ganglionnaire ciblée (46). Les facteurs influençant l'envahissement ganglionnaire sont le stade de la maladie, le grade histologique, le type histologique (indifférenciées, séreuse, à cellules claires), l'importance du volume tumoral intra-péritonéal et le nombre de ganglions prélevés (48).

Dans l'étude de Chan et al. (49), portant sur 13 918 patientes avec un stade avancé, l'augmentation du nombre de ganglions métastatiques (1, 2-5 et > 5) correspondait à une altération de la survie globale à cinq ans (40 %, 37 % et 36,5 % respectivement). Les auteurs ont montré que la survie globale à cinq ans augmentait proportionnellement au nombre de ganglions prélevés, indépendamment de l'âge, du grade, du nombre de ganglions métastatiques et du stade de la maladie. Pour un nombre de ganglions prélevés entre 1, 2-5, 6-10, 11-20 et supérieur à 20, la survie globale à cinq ans passe respectivement de 36,9 ; 45 ; 47,8 ; 48,7 et 51 % ($p=0,023$). Le curage ganglionnaire aurait donc à la fois un rôle pronostique et thérapeutique. De même pour Rouzier et al. (50), les taux de survie spécifique à 5 ans étaient de 37, 62 et 71 %, dans les groupes sans lymphadénectomie, avec une lymphadénectomie de 1-9 ganglions et de plus de 10 ganglions respectivement ($p<0,001$). Pour Aletti et al. (51), avec 219 patientes, le curage associé à une chirurgie optimale par rapport à un simple échantillonnage ont une survie à 5 ans de 50 % versus 33 %. Selon la seule étude randomisée prospective multicentrique de Panici et al. (45), il existe un impact significatif de la réalisation d'une lymphadénectomie systématique aortique et pelvienne sur la survie médiane sans progression des patientes (29,4 mois versus 22,4 mois, $p=0,022$), néanmoins elle n'a pas d'impact significatif sur la survie médiane globale (niveau de preuve B1). Le rôle thérapeutique est évoqué par des mécanismes multiples : stadification correcte, optimisation du traitement, exérèse de micrométastases, exérèse des clones cellulaires résistants à la chimiothérapie, meilleure cytoréduction (48). L'étude d'Abe et al. (52) montrait que la lymphadénectomie systématique avait un bénéfice en terme de survie globale et sans progression en cas de cancer macroscopiquement confiné au pelvis et pour le type histologique à cellules claires, mais pas de différence significative pour les stades avancés avec chirurgie optimale (56 cas).

Le protocole CARACO (53) est un essai randomisé prospectif français, multicentrique, ouvert aux inclusions depuis 2009, conçu pour déterminer la balance bénéfice-risque de la réalisation des curages ganglionnaires dans la prise en charge du cancer de l'ovaire de stade avancé.

II.2.2.5 Intérêt de traiter l'étage sus-mésocolique

Traiter l'étage sus-mésocolique permet d'augmenter de façon significative le taux de chirurgie optimale de 50 à 76 % (54) ; ce qui amène un bénéfice de plus de 10 % sur la survie globale (13). La réalisation d'une chirurgie diaphragmatique est apparue comme un facteur pronostique indépendant sur la survie ($p=0,0009$) selon l'étude d'Aletti (17). Pour Tsolakidis et al. (55), la chirurgie diaphragmatique améliore la survie avec une morbidité acceptable et gérable. Après 2001, des taux plus importants de traitement de l'étage sus-mésocolique (38 % versus 0 %, $p<0,001$) sont observés dans l'étude de Chi et al. (30) avec une chirurgie optimale, une survie sans progression et globale à 5 ans significativement supérieure (80 % versus 46 %, $p<0,01$; 31 % versus 14 %, $p=0,01$; 47 % versus 35 %, $p=0,03$ respectivement). Mais dans une autre étude l'année suivante, Chi et al. (56) montrent que les chirurgies

extensives sus-mésocoliques entraîneraient un taux de complications majeures de 22 % (grade III-V) et donc une augmentation de la morbidité et du délai d'initiation de la chimiothérapie.

La péritonectomie diaphragmatique, la cholécystectomie, l'omento-splénectomie ne sont pas des freins à la chirurgie de réduction tumorale.

II.2.2.6 Complications

Les complications sont directement liées à l'importance des exérèses effectuées. En conséquence, la chirurgie supra-radical est grevée d'une morbidité dominée par les complications infectieuses et hémorragiques. Le taux global de complications varie entre 10 % et 20 % selon la radicalité du geste et l'état nutritionnel de la patiente en pré-opératoire.

Les complications post-opératoires survenant après toute chirurgie sont les maladies thrombo-emboliques veineuses, l'infection, l'hémorragie, l'infarctus du myocarde, l'occlusion intestinale, les plaies viscérales, la fistule et les complications cicatricielles (57). Les complications des lymphadénectomies regroupent les plaies vasculaires (intéressant la veine rénale gauche ou la veine cave), les hémorragies (liées fréquemment à un lâchage de suture d'un pédicule lombo-ovarien, un saignement secondaire d'une veine lombaire ou sur le site de d'hystérectomie), les lymphocèles (5 à 10 % des cas devant être évoquées en cas de douleurs, d'hyperthermie, de troubles du transit et traitées par ponction-drainage radiologique ou chirurgical), le lymphoedème (régressant par drainage lymphatique manuel et/ou contention). La suture digestive lors de la procédure de Hudson peut se compliquer d'une fistule secondaire. Le risque est faible 3 à 5 % et une stomie de protection ne diminue pas ce risque mais prévient le risque de péritonite. Les fistules urétérales sont très rares (moins de 1 %) et peuvent être dues à une dévascularisation de la portion pelvienne du fait de la dissection. Elles sont curables par des techniques de radiologie interventionnelle (néphrostomie et/ou endoprothèse urétérale).

La revue Cochrane de 2011 (29) étudiait entre autres les études d'Aletti (16), d'Eisenkop (14) et de Chi (15) sur la chirurgie optimale première des cancers de l'ovaire de stade avancé. Elle retrouvait une durée moyenne/médiane d'intervention entre 180 et 210 minutes (40-750), une perte de sang médiane entre 500 et 850 mL (20-7500), une durée d'hospitalisation médiane de 10 jours (0-93), une mortalité post-opératoire dans les 30 jours de 1,5 à 2,5 %. Salani et al. (58) retrouvait un taux de complications majeures post-opératoires de 29,4 % et une mortalité post-opératoire de 1,9 % (seulement dans le groupe chirurgie optimale). Uniquement dans cette étude, le taux de complications majeures post-opératoires était plus élevé lorsque de multiples résections digestives étaient réalisées (47,1 % versus 20,6 %). L'étude de Raffi et al. (59), sur 180 patientes avec chirurgie première (40 %) ou chimiothérapie néoadjuvante (60 %), retrouvait 33 % de complications et 11 % de complications majeures dont 90 % avaient nécessité une réintervention chirurgicale. Un décès post-opératoire était notifié.

La mortalité post-opératoire est estimée entre 0,3 et 5,7 % (60), les principales causes sont les complications chirurgicales (24 %) par hémorragie ou infection, pulmonaires (18 %), cardio-vasculaires (13 %) et thrombo-emboliques (11 %) (61) (62).

Les facteurs de risque majeurs de complications septiques sont la durée de la chirurgie, l'importance des gestes réalisés, la présence de matériel étranger et l'immunodépression (60).

Cette morbidité peut être minimisée par une préparation et un monitoring pré-, per- et post-opératoire intensif :

- Pré-opératoire : correction de troubles métaboliques, nutritionnels (la prescription d'une immunonutrition dans les 10 jours précédents la chirurgie diminue significativement la morbidité post-opératoire), d'une anémie éventuelle, ponction d'ascite ou pleurale évacuatrice, préparation colique systématique (régime sans résidus, solutés per os et lavements rectaux), traitement anticoagulant et antibiothérapie systématiques
- Per-opératoire : nécessité d'une surveillance hémodynamique stricte (pression artérielle sanglante, capnographie et si besoin monitoring de la saturation veineuse en oxygène), éviter l'hypothermie, compenser les pertes sanguines, maintenir la diurèse, corriger les troubles d'hémostase (fibrinolyse et thrombopénie fréquentes), respect des mesures d'hygiène standard,
 - pour les anastomoses digestives : hémostase soignée, absence de traction et bonne vascularisation des segments coliques,
 - pour les lymphadénectomies : utilisation de clips, électrofusion ou dissection ultrasonique, utilisation d'éponge de collagène recouverte de fibrinogène et de thrombine, administration d'analogues de la somatostatine,
 - pour la chirurgie diaphragmatique : mise en place d'un drain pleural en cas d'ouverture pleurale large, d'épanchement pleural abondant récidivant ou de geste diaphragmatique bilatéral
- Post-opératoire : compensation des pertes et lutte contre l'hypovolémie, ventilation artificielle jusqu'au réchauffement complet, hyperalimentation parentérale à partir de J1 et transfusion si nécessaire. La durée et les modalités de l'hyperalimentation parentérale dépendent des facteurs nutritionnels biologiques pré-opératoires. L'aspiration digestive est retirée à J2 en l'absence de suture digestive, dès la reprise du transit en cas d'anastomose digestive ; l'ascite éventuelle est compensée jusqu'à J2 voire J3 ; le traitement anticoagulant est systématique. Cette réhabilitation postopératoire précoce rapide, appelée *fast tracking* par les auteurs anglo-saxons, diminue de manière très significative la morbidité péri-opératoire de ces interventions.

La chimiothérapie possède elle aussi des effets indésirables qui rendent parfois nécessaire d'adapter les doses ou de changer de molécules. La réaction allergique peut se manifester sous forme de flush, d'hyper ou d'hypotension, de dyspnée, de fièvre, de frissons,

de douleurs abdominales, dorsales ou des membres, de rash cutané, de nausées, de vomissements et plus rarement de choc anaphylactique. Les troubles hématologiques regroupent la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie. Une neutropénie non fébrile régresse habituellement en 7 jours, en cas de fièvre une bi-antibiothérapie probabiliste est nécessaire voire une hospitalisation en cas de signe de gravité. Des troubles digestifs à type de nausées, vomissements et diarrhée, des neuropathies périphériques, une alopécie, une toxicité rénale, hépatique, cardiaque, une mycose ou une mucite peuvent aussi être retrouvés.

Une étude australienne sur le coût médical des cancers de l'ovaire datant de 2010 (63) retrouvait un coût de 4,1 millions de dollars en 2008 pour 85 femmes pendant environ 2,5 ans avec un coût significativement supérieur pour les stades III-IV et en cas de complication chirurgicale ou d'effet indésirable de la chimiothérapie ($p < 0,01$).

II.2.3 Place de la chimiothérapie néoadjuvante (2) (23)

Les complications postopératoires doivent être évitées au maximum pour ne pas risquer de retarder la mise en route de la chimiothérapie adjuvante (deuxième élément-clé pronostique du traitement des cancers de l'ovaire). C'est la constatation de ce taux important de complications qui a introduit le concept de chirurgie d'intervalle (réalisée après trois ou quatre cures de chimiothérapie ayant pour but de réduire les volumes tumoraux et donc la radicalité chirurgicale), chez les patientes ayant une carcinose très importante. Cette chirurgie dite « d'intervalle » se doit d'être également complète avec obtention d'un résidu nul en fin d'intervention afin d'améliorer le pronostic de la patiente.

Les raisons justifiant une chimiothérapie néoadjuvante sont nombreuses : diminution de la taille et de l'extension tumorale pour espérer une résection complète plus faisable, amélioration de l'état général, début immédiat en ambulatoire par rapport à une chirurgie première qui retarderait le début du traitement par chimiothérapie et ne serait pas forcément optimale. Cependant les points négatifs à prendre en considération sont : le délai d'ablation de la maladie tumorale pouvant impacter sur la survie, la création de fibrose rendant plus difficile la cytoréduction complète, la possibilité de chimiorésistance après chirurgie si trop de cycles sont effectués. En effet, selon Wright et al. (33), la chirurgie de cytoréduction extensive et les complications post-opératoires retardent significativement la chimiothérapie mais n'augmentent pas le risque de renoncement à celle-ci. Selon Hofstetter et al. (64), l'allongement du délai d'initiation de la chimiothérapie est significativement associé au statut OMS, à la radicalité de la chirurgie et aux complications per-opératoires ($p < 0,001$) et ce délai constitue un facteur pronostique significatif de la survie globale en analyse multivariée (≤ 28 jours versus > 28 jours, HR=1,73, $p=0,022$). N'étant pas un facteur pronostique lorsque la chirurgie est complète, il en constitue un dans la sous-population possédant un résidu tumoral en fin d'intervention (HR=2,24, $p=0,031$). A l'inverse, pour Mahner et al. (65), un délai

augmenté entraînait une diminution significative de la survie globale seulement dans le groupe avec chirurgie complète (HR=1,087, p=0,038).

Cette stratégie fait suite à l'essai de l'EORTC publié en 1995 par Vanderburg et al. (66). Les patientes qui présentaient une carcinose initiale jugée non résécable tiraient bénéfice d'une cytoréduction secondaire si elle était optimale. Cet essai associé à celui de Mac Guire et al. avec l'introduction des taxanes (67) ont conduit les équipes à proposer une chimiothérapie de première intention, dès lors que la chirurgie était jugée trop lourde. Il est vrai que cette attitude permet à certaines patientes, présentant une carcinose péritonéale d'origine ovarienne très chimio-sensible, de ne pas subir lors de la chirurgie intermédiaire de gestes aussi important que ceux qui auraient été réalisés de première intention (68). Le problème est que l'on ne connaît pas l'impact sur la survie globale d'une telle approche.

L'étude de Rauh-Hain et al. (69), portant sur 242 stades IV, montrait une chirurgie optimale plus fréquente en cas de chimiothérapie néoadjuvante (27 % versus 7,5 %, p<0,001), sans différence significative au niveau de la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule ou la chirurgie première. Everett et al. (70) obtiennent les mêmes conclusions avec un plus grand taux de chirurgie optimale pour la chimiothérapie néoadjuvante (86 % versus 54 %, p<0,001). Le taux d'admissions en soins intensifs et le taux de complications étaient plus élevé en cas de chirurgie première (12 % versus 0 %, p=0,01 et 27 % versus 15 %, p=0,08 respectivement) (69).

Selon la méta-analyse de Bristow et al. (22) publiée en 2006 incluant 21 études publiées entre 1985 et 2005 avec un total de 835 patientes, une augmentation de 10 % de la proportion de patientes recevant un traitement par chimiothérapie à base de taxanes est associée à une augmentation de la durée de survie médiane de 1,6 mois (p<0,005). Néanmoins, il a été observé qu'après trois cycles de chimiothérapie préopératoire, chaque cycle supplémentaire était associé de manière significative à une diminution de la durée de survie médiane des patientes de 4,1 mois (p=0,046).

La revue Cochrane de 2012 (71), comparant chimiothérapie versus chirurgie première, retenait une seule étude multicentrique (EORTC 55971) sur 59 institutions entre 1998 et 2006 regroupant 670 femmes avec un stade IIIC-IV avec des localisations extra-pelviennes de plus de 2 cm au bilan initial. Aucune différence significative n'a été notée entre la chimiothérapie néoadjuvante avec chirurgie d'intervalle versus chirurgie première pour la survie globale et sans progression. Par ailleurs la morbidité chirurgicale (grade III-IV) était significativement plus élevée dans le groupe chirurgie première en ce qui concerne les hémorragies, les infections et les maladies thrombo-emboliques. Dans le sous-groupe de tumeur extra-pelvienne de moins de 5 cm, la chirurgie première améliorait la survie globale ; à l'inverse pour le sous-groupe de stade IV, la chimiothérapie première permettait une survie plus longue.

Une étude différente étudiant la qualité de vie, produite par Greimel et al. (72), démontrait que la survie et la qualité de vie étaient similaires dans les groupes chimiothérapie

néoadjuvante et chirurgie première, mais aussi qu'une meilleure qualité de vie était associée à une meilleure survie.

En conclusion, il n'existe pas de différences en terme de survie médiane globale et survie sans récurrence entre la réalisation d'une cytoréduction d'emblée et la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalle (niveau de preuve B2). Il faut cependant noter que les études prospectives comparatives sont de faible effectif et les études rétrospectives comparatives ont un biais de sélection. En l'absence de résultats des essais en cours, la chirurgie première permettant une cytoréduction maximale constitue toujours le traitement standard des cancers de l'ovaire de stade avancé et la chimiothérapie néoadjuvante apparaît comme une alternative raisonnable pour les stades IIIc-IV permettant d'augmenter le taux de chirurgie complète mais ne se traduit pas par une augmentation de la survie.

Sélection des patientes

Il paraît alors de façon évidente qu'il est nécessaire de sélectionner les patientes pouvant bénéficier préférentiellement d'une chimiothérapie néoadjuvante. Vergote et al. (42) proposent les critères suivants :

- tumeur de plus de 2 cm autour de l'artère mésentérique supérieure ou derrière le pédicule hépatique
- métastases intra-hépatiques ou métastases extra-abdominales (exclusion des adénopathies inguinales et supra-claviculaires)
- altération de l'état général (ex. plus de 80 ans)
- résections digestives de plus de 1,5 m
- chirurgie complète difficile (ex. plus d'une résection digestive, plus de 4h d'intervention)

Selon Morice et al. (25), la chimiothérapie première devrait être proposée en cas de :

- altération de l'état général
- ganglions sus-claviculaires volumineux
- stade IV pleural important avec un épanchement majeur
- envahissement massif du pédicule hépatique avec atteinte de la veine porte
- envahissement massif du mésentère
- envahissement du pédicule mésentérique supérieur
- envahissement massif du péritoine et du muscle de la coupole diaphragmatique nécessitant une résection de plus de 10 cm² avec mise en place d'une prothèse
- envahissement massif rétrohépatique
- envahissement massif de l'estomac
- envahissement massif de la partie distale du pancréas nécessitant une spléno pancréatectomie élargie
- envahissement massif de l'arrière cavité des épiploons

- envahissement massif des ganglions lombo-aortiques supra-rénaux
- métastases parenchymateuses synchrones excepté une seule localisation hépatique ou splénique
- exérèse nécessitant une résection de plus de deux segments digestifs
- exérèse du rectosigmoïde et de la rate sauf si une résection complète peut être obtenue avec ces deux éléments
- exérèse du rectosigmoïde ou d'un autre segment digestif et une résection importante du péritoine d'une coupole diaphragmatique
- opérateurs insuffisamment expérimentés
- anesthésistes-réanimateurs réticents
- intervention en urgence sans préparation au préalable
- structures hospitalières non adaptées

Les interdictions de la chirurgie sont la cystectomie totale et la stomie définitive.

La chirurgie d'intervalle, en cas de carcinose très avancée, semble s'imposer comme une option voire comme un standard. Il n'en reste pas moins que la chirurgie des tumeurs ovariennes est une chirurgie opérateur-dépendante (et donc expérience dépendante) et que les critères de résécabilité peuvent varier selon l'expérience du chirurgien et/ou des équipes prenant en charge les patientes (25).

III MATERIEL ET METHODES

III.1 Recrutement des patientes

Les patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé (stades FIGO III et IV) ont été recensées au sein de l'Institut de Cancérologie de Lorraine, de manière rétrospective, du 01/01/1997 au 31/12/2009, permettant d'obtenir une population de 114 patientes. La borne inférieure a été sélectionnée pour obtenir une certaine homogénéité du traitement chimiothérapeutique, l'année 1996 constituant le début de l'utilisation des taxanes. La borne supérieure a été déterminée afin de disposer de 3 ans de recul pour étudier la survie des patientes. Le recrutement des patientes et le recueil de données ont pu être réalisés grâce à la base de données statistiques et l'informatisation de tous les dossiers des patientes (courriers, compte-rendus opératoires et résultats anatomopathologiques) de l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Seules les patientes présentant une tumeur épithéliale invasive de l'ovaire ayant bénéficié d'une chimiothérapie première associée ou non à une chirurgie ont été incluses, permettant de regrouper des patientes ayant une prise en charge similaire. Les autres types histologiques de tumeur ovarienne ont alors été exclus (tumeurs germinales, du stroma et des cordons sexuels, mixtes et autres tumeurs rares de l'ovaire), de même que les tumeurs ovariennes secondaires et les autres types de chirurgie secondaire comme la chirurgie de régularisation (totalisation après traitement conservateur, restadification après traitement non adapté), chirurgie de second regard et chirurgie des récidives.

Trois groupes ont alors pu être définis : le groupe 1 avec chimiothérapie exclusive (n=52), le groupe 2 avec chirurgie d'intervalle ayant eu lieu après 3 à 4 cures de chimiothérapie (n=29) et le groupe 3 avec une chirurgie retardée après au moins 5 cures de chimiothérapie associée ou non à une reprise de la chimiothérapie post-opératoire (n=33, dont 10 avec chirurgie de clôture).

III.2 Prise en charge des patientes

Le bilan initial comprenait dans la plupart des cas un interrogatoire ; un examen clinique permettant d'apprécier la masse tumorale, l'ascite, la carcinose, le statut ganglionnaire et métastatique ; un dosage du marqueur tumoral Ca 125 et une imagerie par échographie, scanner voire IRM abdomino-pelvienne afin de caractériser la masse ovarienne et évaluer son extension loco-régionale. Le diagnostic était établi soit par ponction d'un épanchement (péritonéal ou pleural) soit par chirurgie première exploratrice (cytologie péritonéale, biopsie, omentectomie, appendicectomie, annexectomie unilatérale). Une stadification initiale était alors établie aboutissant au stade TNM et FIGO. La raison du recours à une chimiothérapie première n'était pas toujours bien documentée et les principales raisons retrouvées étaient la présence d'une volumineuse masse, l'enclavement pelvien, la

carcinose et/ou l'ascite importante, le statut métastatique et la contre-indication à toute chirurgie. Le protocole de chimiothérapie consensuel consistait en l'administration de carboplatine (AUC 5) et paclitaxel (175 mg/m²) toutes les trois semaines pour une durée de 3 à 6 cures en fonction de la réponse thérapeutique. Le bilan intermédiaire habituellement réalisé à 3 cures comprenait un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un dosage du marqueur Ca 125. Par la suite, une chirurgie était entreprise avec reprise de la chimiothérapie en fonction du nombre de cures instauré en pré-opératoire et du traitement chirurgical. Celui-ci constituait habituellement en une hystérectomie totale extra-fasciale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie totale, une appendicectomie, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique, une exérèse des ligaments lombo-ovariens et des lésions de carcinose macroscopiques (péritonectomies et exérèses viscérales si nécessaire), avec un objectif de résection complète autant que possible. Un compte-rendu opératoire détaillé était réalisé mais le calcul du score de Sugarbaker n'était pas calculé. La surveillance était poursuivie en général tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement à vie, à l'aide d'un examen clinique et biologique associés ou non à une imagerie (scanner thoraco-abomino-pelvien et/ou PET scanner).

III.3 Recueil des données

Notre feuille de recueil (Annexe 12) regroupait les caractéristiques médicales des patientes : statut OMS (Annexe 13), indice de masse corporelle, antécédents médicaux, chirurgicaux, cancérologiques, obstétricaux, familiaux, statut ménopausé ; les composantes du bilan initial, le mode de diagnostic, la classification TNM et FIGO (Annexe 5), le ou les critères de non résecabilité ; la séquence thérapeutique en détail, la complexité chirurgicale selon le score d'Aletti (Annexe 14), le résidu post-opératoire selon le score de cytoréduction de Sugarbaker (Annexe 10), les résultats anatomopathologiques, la durée de séjour en Unité de Soins Continus (USC), les complications de la chimiothérapie et de la chirurgie précoces et tardives (plus de 30 jours après la chirurgie) selon la classification de Clavien (Annexe 15). A la date des dernières nouvelles le statut vivant-décédé et évolutif étaient notifiés. La récurrence était considérée comme une progression de la maladie à plus de 6 mois de la fin du traitement et la poursuite évolutive comme une progression de la maladie à moins de 6 mois de la fin du traitement. La récurrence était objectivée par l'imagerie ou l'ascension du marqueur Ca 125 sur 2 prélèvements successifs.

III.4 Analyse des données

Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives caractérisant les patientes, leur tumeur et leur prise en charge étaient décrites en fréquence et pourcentage. Les variables quantitatives caractérisant les patients, leur tumeur et leur prise en charge étaient décrites en moyenne (+ ou - écart-type) et en médiane (valeur minimale et maximale). Les variables

qualitatives étaient comparées selon les groupes thérapeutiques (G1_CT ; G2_CHIR_INTERVB et G3_CHIR_RETARD) en utilisant le test du Chi-deux. Les variables quantitatives étaient comparées selon les groupes thérapeutiques (G1_CT ; G2_CHIR_INTERVB et G3_CHIR_RETARD) en utilisant l'analyse de variance (ANOVA).

L'évaluation de la survie reposait sur : la survie globale (décès toute cause confondue) et la survie sans progression (décès dû au cancer ou à son traitement ou survenue d'une progression de la maladie). La survie était étudiée par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison de plusieurs courbes de survie selon les groupes thérapeutiques (G1_CT ; G2_CHIR_INTERVB et G3_CHIR_RETARD) était réalisée par le test du logrank.

L'effet pronostique des différentes variables étudiées était estimé par le risque relatif (RR) et son intervalle de confiance à 95% en utilisant le modèle de Cox. Toutes les analyses statistiques étaient effectuées en utilisant le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., 2011). Les tests étaient considérés comme significatifs avec une valeur du p inférieure à 0.05.

IV RESULTATS

IV.1 Caractéristiques de la population

Notre population de 114 patientes était caractérisée par un âge médian de 67 ans (25-91) avec une moyenne de 66,5 ans ($\pm 12,1$), un statut OMS à 2-3 dans 38,6 % des cas, un indice de masse corporelle médian de 26,7 kg/m² (16,1-62,5) avec une moyenne de 27,3 kg/m² ($\pm 7,9$), la présence d'antécédents médicaux (hypertension artérielle, diabète, troubles cognitifs) dans 49,3 %, chirurgicaux (chirurgie abdominale) dans 44,1 %, cancérologiques dans 17,4 % des cas (cancer du sein dans 2 cas sur 3). Ces différentes caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1.

	Effectif	Pourcentage
Age > 70 ans	49	43
OMS 2-3	22	38,6
IMC > 28,5 kg/m ²	18	17,7
ATCD médicaux	33	49,3
ATCD chirurgicaux	30	44,1
ATCD cancérologiques	12	17,4
ATCD familiaux	21	31,3
Multiparité	38	69,1
Statut ménopausé	93	91,2
Mutation BRCA	9	7,9

Tableau 1 Caractéristiques de la population (N=114).

Une différence significative était observée entre le groupe 1 et les groupes 2-3 pour les caractéristiques suivantes : âge > 70 ans ($p=0,0002$), OMS 2-3 ($p=0,0198$), présence d'antécédents médicaux ($p=0,0115$). L'âge moyen était de 71,8 ans ($\pm 11,8$) dans le groupe 1 par rapport à 60,9 ans ($\pm 10,4$) dans le groupe 2 et 63,1 ans (± 11) dans le groupe 3, la différence entre les 3 groupes était significative ($p<0,0001$).

Dans le groupe 3, on observait plus de patientes âgées de plus de 70 ans avec plus d'antécédents médicaux par rapport au groupe 2 qui comportait plus de statut OMS à 2-3 mais sans différence significative objectivée.

IV.2 Bilan initial

Les motifs de consultation étaient variés, on observait des signes locaux directs (76 %) : augmentation du volume abdominal, douleurs abdominales, métrorragies ; des signes de compression (41,7 %) : troubles du transit, signes fonctionnels urinaires, œdèmes des membres inférieurs ; des signes généraux (56,3 %) : asthénie, amaigrissement, maladie thrombo-embolique veineuse, hyperthermie ; des signes en faveur d'une localisation métastatique (27,1 %) : dyspnée, douleur osseuse, adénopathies et parfois la découverte était fortuite (3,1 %).

L'examen clinique retrouvait une masse pelvienne (31,3 %), un épanchement pleural (41 %) et souvent une ascite (79,5 %).

Le taux de Ca 125 médian était de 1400 UI/L (63-146 600) avec une moyenne de 4746 UI/L ($\pm 16607,9$).

Le bilan d'imagerie objectivait une masse ovarienne (73,9 %), une ascite (70,5 %), une carcinose péritonéale (76,1 %) et plus rarement une localisation ganglionnaire (29,5 %) ou métastatique (44,3 %).

Le diagnostic était obtenu par chirurgie (30,8 %) : urgence ou exploratrice ; ponction d'épanchement pleural ou péritonéal (62,5 %) ; biopsie de nodule, d'adénopathie ou de métastase (14,4 %). Dans les cas de chirurgie première à visée exploratrice, la coelioscopie était réalisée moins fréquemment que la laparotomie (32,1 % versus 67,9 %). Une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales, une biopsie annexielle, une biopsie de l'épiploon, une omentectomie, une annexectomie unilatérale, une appendicectomie et/ou une cholécystectomie pouvaient être réalisés afin d'établir le diagnostic.

Au total, au terme de ce bilan, une ascite était retrouvée dans 79,8 % des cas et une carcinose péritonéale dans 74,6 % des cas.

Concernant la stadification, le stade T3, N1 et M1 était retrouvé dans 65,4 %, 49,4 % et 48,2 % des cas respectivement. Le stade FIGO IIC était observé pour 42,5 % et le stade IV pour 48,7 % des patientes soit un total de 91,2 %.

Les éléments de non résecabilité étaient locaux (2,9 %) : volumineuse masse, enclavement du pelvis ; régionaux (50,5 %) : carcinose, ascite, gâteau épiploïque, atteinte ganglionnaire ; métastatiques (41,7 %) ou dus à une caractéristique du patient (4,9 %) : comorbidités, altération de l'état général ou évènement intercurrent.

Le taux de Ca 125, le stade FIGO et la présence d'ascite n'étaient pas différents dans les 3 groupes d'étude de manière significative. Seule la présence de carcinose était retrouvée de manière plus fréquente dans le groupe 2 ($p=0,0129$).

IV.3 Caractéristiques tumorales

Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome séreux +/- papillaire (59,9 %) et les autres types étaient : l'adénocarcinome mucineux (1,8 %), la tumeur épithéliale indifférenciée (1,8 %) et indéterminée (36,6 %). La tumeur ovarienne était peu ou pas différenciée dans 41,2 %, de grade 3 dans 58,3 % et bilatérale dans 65,9 % des cas.

Le grade inconnu de la tumeur et l'unilatéralité étaient plus fréquents dans le groupe 1 ($p=0,0029$ et $p=0,0257$ respectivement).

IV.4 Complexité thérapeutique

Les patientes étaient traitées d'emblée au centre de cancérologie dans la plupart des cas (85,1 %). En première ligne, 97,3 % des patientes bénéficiaient d'une chimiothérapie première à base de carboplatine. Le protocole carboplatine et paclitaxel était institué dans 56,8 % des cas, le carboplatine seul pour 25,2 % et une chimiothérapie par carboplatine associant un autre produit (taxotere, endoxan, gemzar, vepeside) pour 15,3 % des patientes. Les autres produits utilisés lors d'une ligne ultérieure pour toxicité ou absence de réponse étaient nombreux devant l'absence de protocole établi pour ces situations (adriblastine, epirubicine, caelyx, hycantin, lapatinib, oxaliplatine, alkeran, cisplatine, chloraminophène, navelbine, bleomycine, patupilone, hexastat). Les protocoles de chimiothérapie adjuvante étaient encore plus hétérogènes avec l'association carboplatine-paclitaxel pour 64,7 %, carboplatine +/- autre produit pour 19,6 % et autre protocole pour 15,7 % des patientes. Le nombre de cures moyen et médian au total était de 6,2 ($\pm 3,8$) et 6 (1-19) pour le groupe 1, 6,9 ($\pm 1,6$) et 6 (6-12) pour le groupe 2, 9,9 ($\pm 5,0$) et 9 (6-32) pour le groupe 3. En préopératoire, le nombre de cures moyen et médian était de 3,4 ($\pm 0,5$) et 3 (3-4) pour le groupe 2 et 6,7 ($\pm 2,1$) et 6 (5-15) pour le groupe 3 ; de même en postopératoire, 3,6 ($\pm 1,8$) et 3 (2-9) pour le groupe 2 et 3,5 ($\pm 4,3$) et 3 (0-22) pour le groupe 3.

La chirurgie était toujours réalisée par laparotomie médiane, xipho-pubienne ou médiane à cheval. Elle comprenait dans la majeure partie des cas des biopsies péritonéales (91,5 %), une cytologie péritonéale (71,2 %), une hystérectomie totale extra-fasciale (84,7 %), une annexectomie bilatérale (100 %) et une omentectomie (89,8 %) ; parfois une appendicectomie (44,1 %), un curage pelvien (57,6 %), un curage lombo-aortique (22 %), des résections digestives (35,6 %) dont une intervention de Hudson (27,1 %) ; rarement une chirurgie diaphragmatique (1,7 %), une cholécystectomie (1,7 %) et/ou une douglasectomie (1,7 %). Le score d'Aletti moyen et médian était de 4,9 ($\pm 1,8$) et 4 (3-10) et 42,4 % des interventions avaient un score de complexité à 2 et 5,1 % à 3.

Une chimiothérapie autre que par carboplatine et paclitaxel était significativement plus utilisée pour le groupe 1 ($p < 0,0001$).

Au sein du groupe 3, on constatait moins de résections digestives, d'interventions d'Hudson et un taux plus faible d'intervention ayant un score de complexité à 2-3, sans différence significative avec le groupe 2 ($p=0,57$; $p=0,41$; $p=0,37$ respectivement).

IV.5 Efficacité thérapeutique

Concernant le résidu tumoral, un score CC-0 était observé dans 43,9 % et CC-1 dans 24,6 % des cas, soit une résection optimale avec un résidu inférieur à 2,5 mm dans 68,5 % des cas. La stérilisation tumorale était obtenue pour 7 %, la persistance d'une masse tumorale classée ypT3C pour 59,3 % et un statut ganglionnaire négatif pour 41,9 % des patientes.

Le délai moyen et médian pour la survie globale étaient de 29,2 mois ($\pm 26,4$) et 20,6 mois (0,7-123,2) et pour la survie sans progression de 17,3 mois ($\pm 21,1$) et 12,5 mois (0,7-123,2) respectivement. La survie globale (SG) à 1 an et 5 ans étaient de 76,4 % et 31,3 % respectivement et la survie sans progression (SSP) de 59,8 % et 8,4 % respectivement. La survie globale et sans progression à 1 an et 5 ans étaient respectivement de :

- Groupe 1 : SG 52,6 % - < 12 % et SSP 38 % - < 8 %
- Groupe 2 : SG 86,2 % - 51,6 % et SSP 72,4 % - 11,4 %
- Groupe 3 : SG 100 % - 34,1 % et SSP 77,6 % - < 6 %

Au sein de notre population, on pouvait observer un taux de réévolution de la maladie de 54,4 %. Il s'agissait de poursuite évolutive ou de récurrence pour 41,7 % et 58,3 % des patientes respectivement.

Aux dernières nouvelles, le statut était évolutif pour 87,6 % des patientes vivantes et 57 % étaient décédées. La cause de décès était en rapport avec la pathologie tumorale dans 91,5 % des cas mais jamais en post-opératoire (délai de 30 jours).

On retrouvait une différence significative pour la survie globale ($p < 0,0001$) (Figure 1) mais pas de différence significative pour la survie sans progression ($p=0,0739$) (Figure 2) entre les 3 groupes étudiés. Si l'on compare groupe 1 versus groupe 2/3, on retrouve une différence significative au niveau de la survie globale ($p < 0,0001$) (Figure 3) et de la survie sans progression ($p=0,02$) (Figure 4).

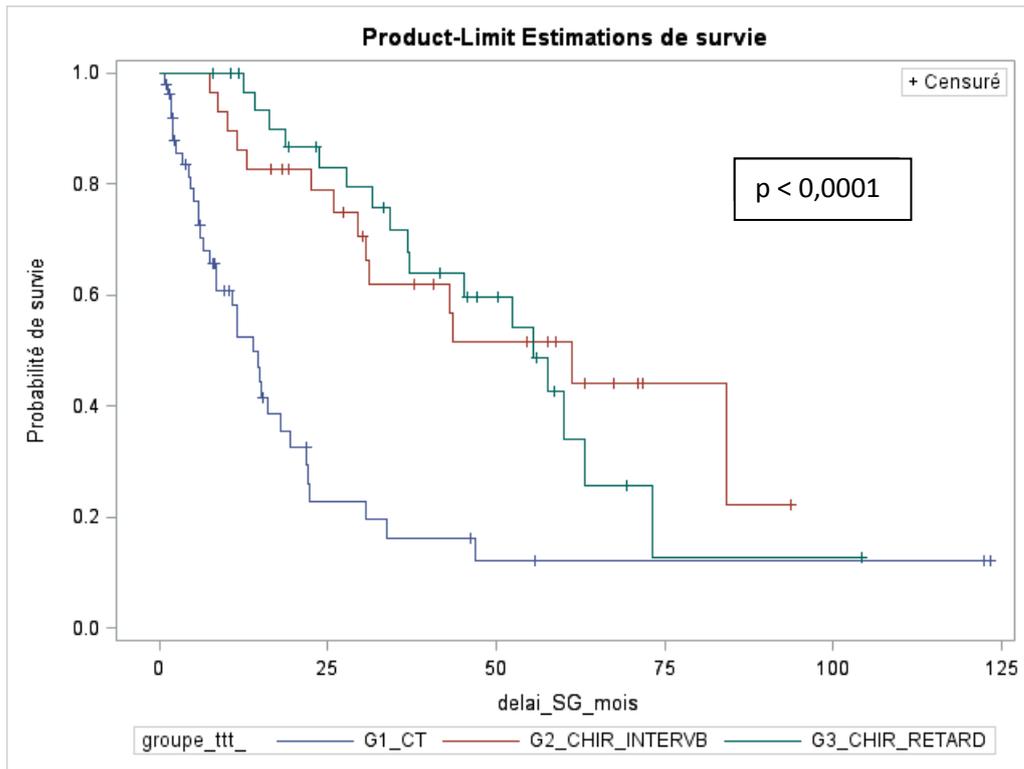


Figure 1 Survie globale des patientes présentant un cancer de l’ovaire de stade avancé traité par chimiothérapie pour les groupes 1, 2, 3.

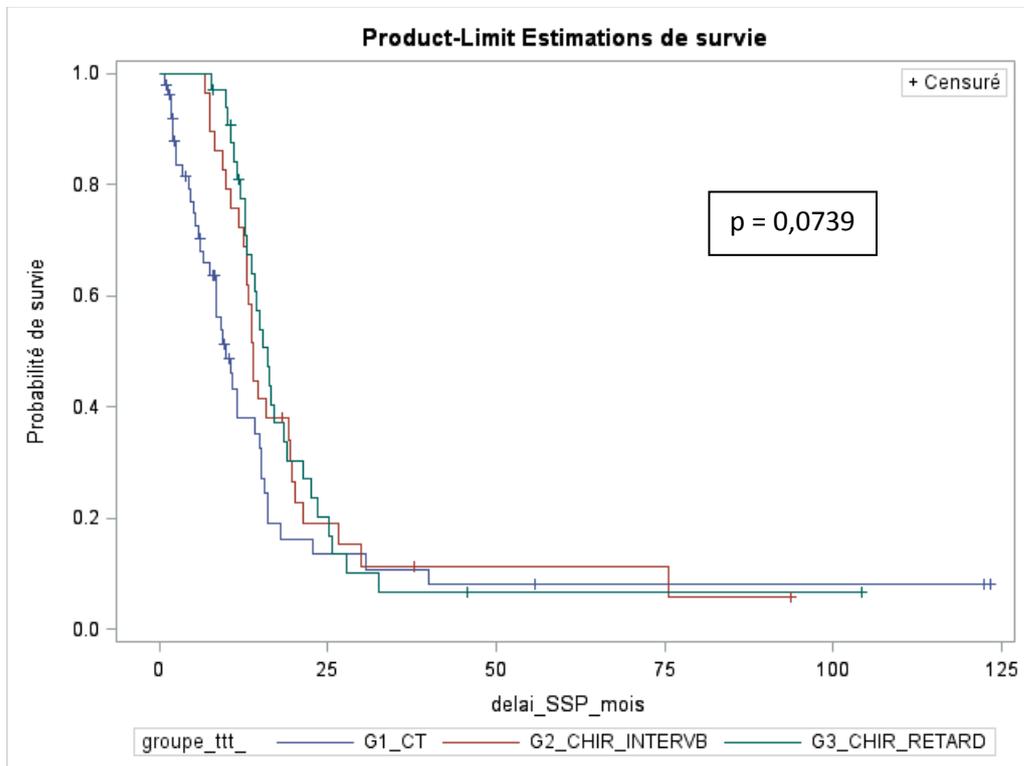


Figure 2 Survie sans progression des patientes présentant un cancer de l’ovaire de stade avancé traité par chimiothérapie pour les groupes 1, 2, 3.

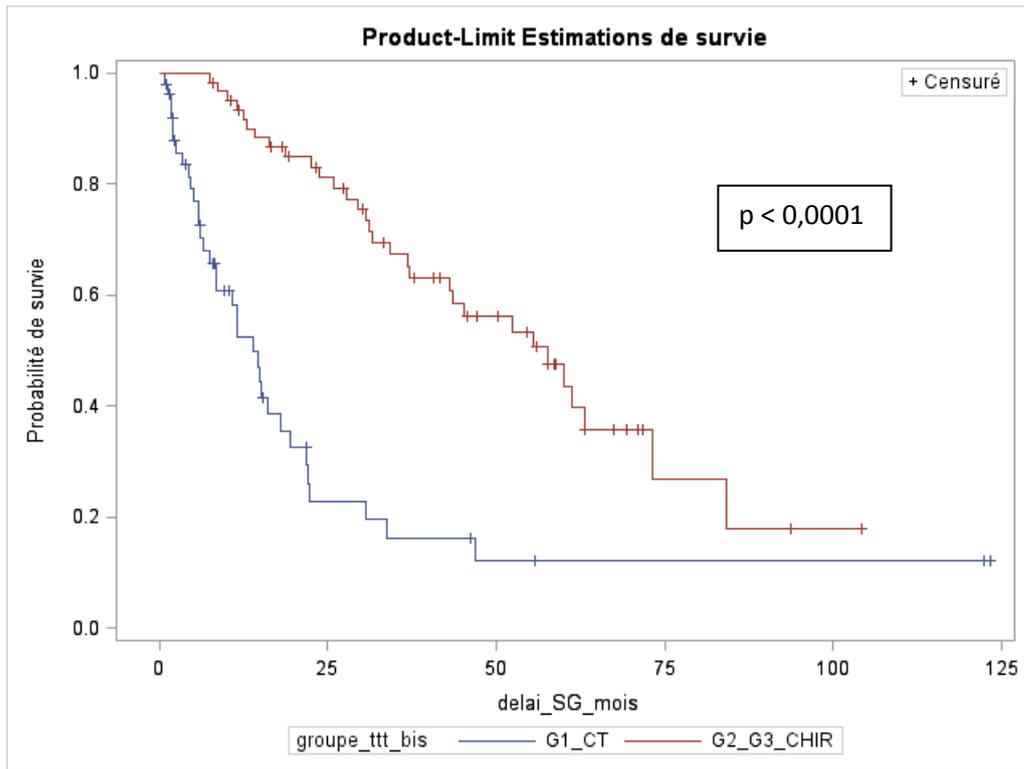


Figure 3 Survie globale des patientes présentant un cancer de l’ovaire de stade avancé traité par chimiothérapie exclusive versus chimiothérapie + chirurgie.

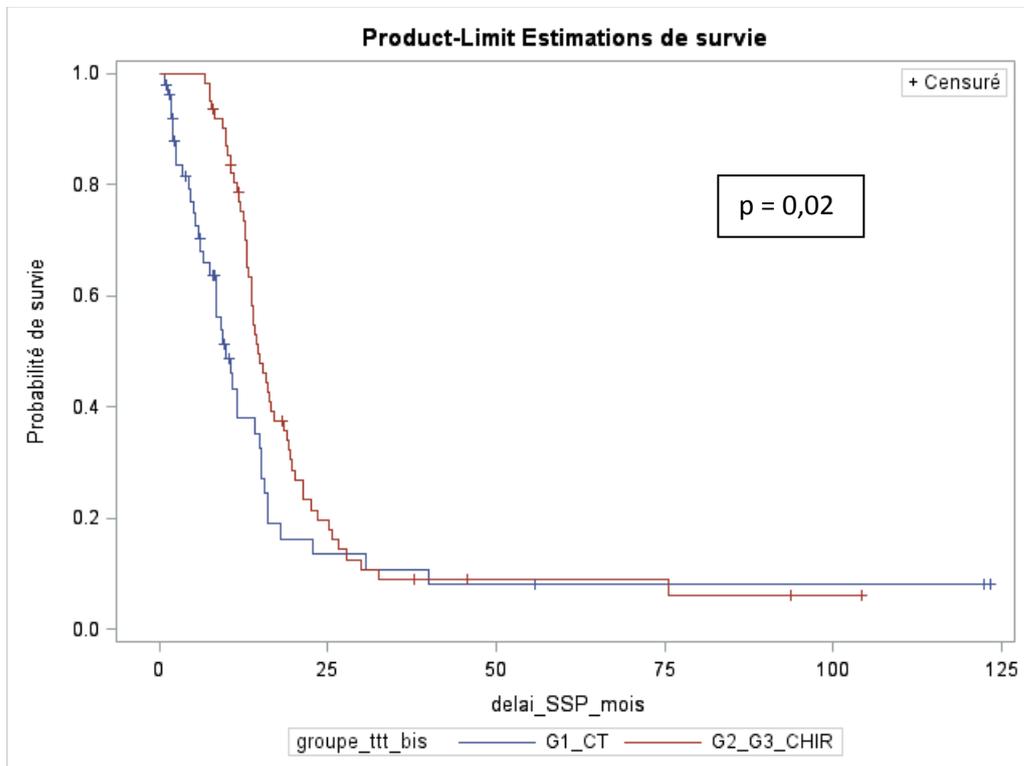


Figure 4 Survie sans progression des patientes présentant un cancer de l’ovaire stade avancé traité par chimiothérapie exclusive versus chimiothérapie + chirurgie.

Lors de la comparaison de survie entre le groupe 1 et les groupes 2/3 avec résidu tumoral CC-2, on ne retrouve pas de différence significative pour la survie globale ($p=0,08$) et sans progression ($p=0,67$). Mais on retrouve une différence significative entre les groupes 2/3 avec résidu tumoral CC-0/1 versus CC-2, pour la survie globale ($p=0,0006$) (Figure 5) et la survie sans progression ($p=0,03$) (Figure 6).

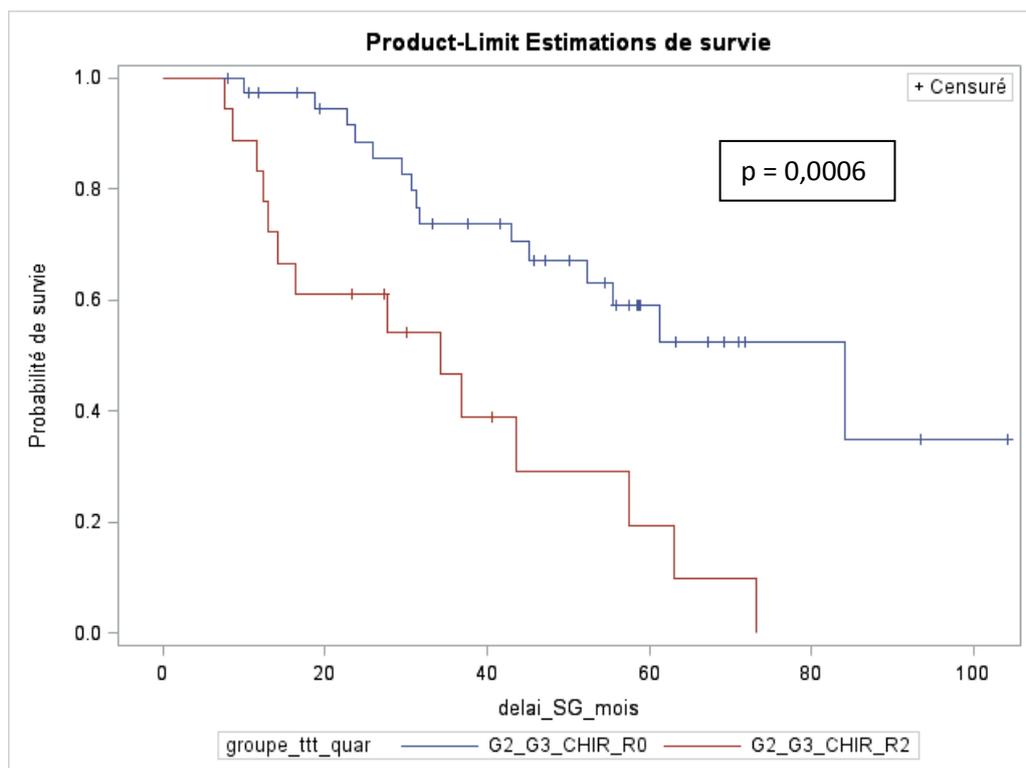


Figure 5 Survie globale des patientes présentant un cancer de l’ovaire de stade avancé traité par chimiothérapie + chirurgie : résidu tumoral CC-0/1 versus CC-2.

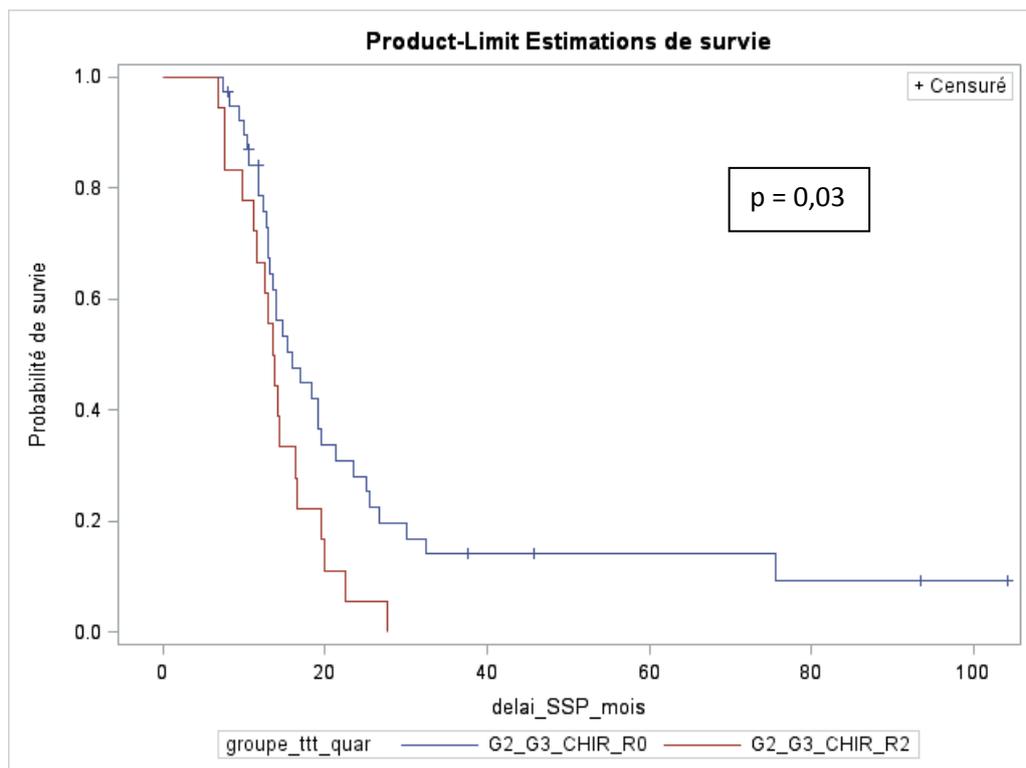


Figure 6 Survie sans progression des patientes présentant un cancer de l’ovaire stade avancé traité par chimiothérapie + chirurgie : résidu tumoral CC-0/1 versus CC-2.

Par ailleurs, on n’observe pas de différence significative entre les groupes 2 et 3 pour l’obtention de la stérilisation tumorale ($p=0,35$), d’un statut ganglionnaire négatif ($p=0,33$), d’un résidu tumoral classé CC-0 ou CC-1 ($p=0,88$) ou la persistance d’une tumeur classée ypT3C ($p=0,10$).

IV.6 Morbidité thérapeutique

La durée moyenne et médiane du séjour en USC était de 8,2 jours ($\pm 3,2$) et 8 jours (3-21) respectivement.

Le taux de complications de la chimiothérapie était de 76 %, regroupant : allergie (22,4 %), cytopénie (81,6 %), nausées et vomissements (71,1 %), neuropathie (43,4 %), alopecie (14,5 %), infection ou thrombose du port-à-cath (9,2 %), septicémie (2,6 % des complications). Aucune complication cardiologique, pulmonaire, rénale, digestive ou neurologique de grade III-IV n’a pu être observée.

Le taux de complications immédiates de la chirurgie était de 26,3 % soit 15 patientes, regroupant : transfusion (33,3 %), infection urinaire (26,7 %), reprise chirurgicale (20 %), hémopéritoine (20 %), plaie digestive ou urinaire (13,3 %), confusion (13,3 %), choc

allergique (6,7 %), abcès de paroi (6,7 %), occlusion (6,7 % des complications soit une patiente) ; donc 3 complications de grade III (5,3 %).

Le taux de complications tardives de la chirurgie était de 5,3 % soit 3 patientes : l'une présentant une occlusion sur lymphocèle, l'autre une occlusion nécessitant une reprise chirurgicale et la dernière une lymphocèle justifiant une pose de JJ ; donc 2 complications de grade III (3,5 %).

Pour le groupe 3, on retrouvait des séjours en USC plus courts, moins de complications de la chimiothérapie et de la chirurgie immédiate. Mais on ne retrouvait aucune différence significative entre les groupes 2 et 3 pour les durées de séjour en USC ≥ 9 jours ($p=0,51$), les complications de la chimiothérapie ($p=0,06$), les complications de la chirurgie immédiates ($p=0,11$) et tardives ($p=0,57$). Dans les groupes 2 et 3, on retrouvait une différence significative de survie globale et sans progression pour les patientes sans complications chirurgicales versus avec complications chirurgicales avec $p=0,0357$ (Figure 7) et $p=0,0036$ (Figure 8) respectivement.

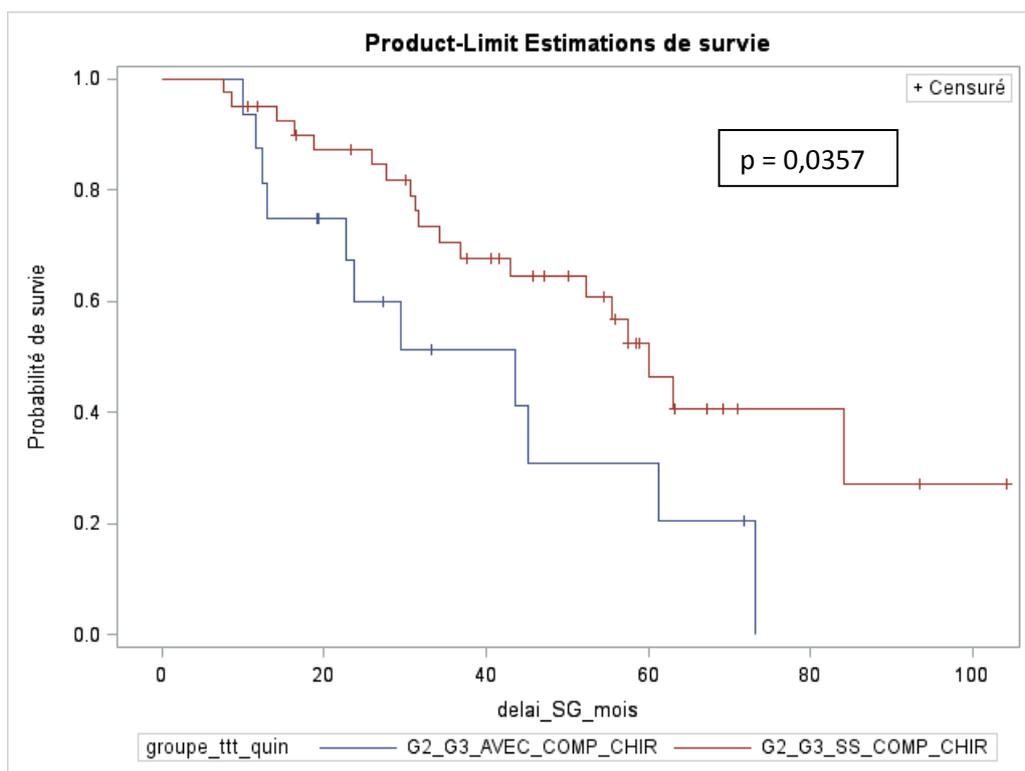


Figure 7 Survie globale des patientes présentant un cancer de l'ovaire stade avancé traité par chimiothérapie + chirurgie : avec complications chirurgicales versus sans complications chirurgicales.

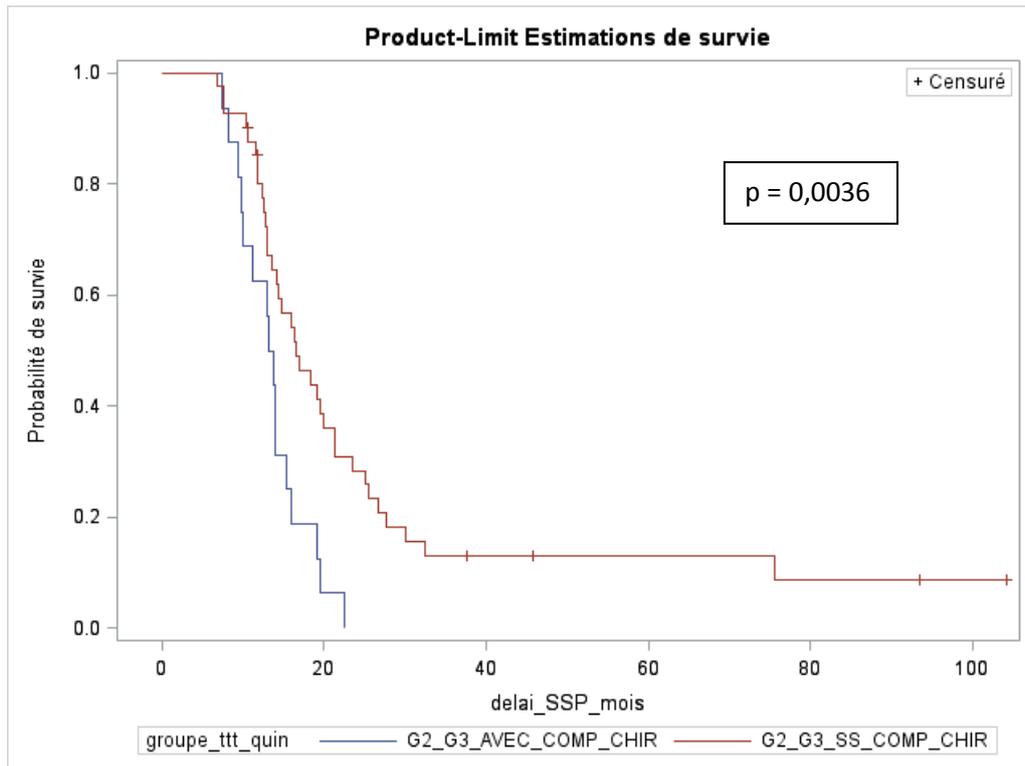


Figure 8 Survie sans progression des patientes présentant un cancer de l’ovaire stade avancé traité par chimiothérapie + chirurgie : avec complications chirurgicales versus sans complications chirurgicales.

IV.7 Analyse multivariée

En analyse univariée, les patientes du groupe 1 ont 3.6 fois [IC 95 % : 2,2-6,0] plus de risque de décéder ($p < 0,001$) et 1.6 fois [IC 95 % : 1,1-2,5] plus de risque d’avoir une évolution de la maladie que celles du groupe 2/3 ($p = 0,02$)

Si l’on prend en compte les facteurs d’ajustement significatifs que sont l’âge, le statut OMS et la présence d’antécédents médicaux, on obtient en analyse multivariée que les patientes du groupe 1 ont 5.7 fois [IC 95 % : 1,4-23,2] plus de risque de décéder que celles du groupe 2/3 ($p = 0,01$), ce résultat n’est plus significatif pour la survie sans progression ($p = 0,72$).

V DISCUSSION

Dans notre deuxième chapitre, nous avons conclu que l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante est légitime comme alternative lorsque la chirurgie première n'est pas réalisable et qu'une chirurgie de cytoréduction complète est nécessaire. Les questions résiduelles sont : y a-t-il un réel intérêt pronostique à réaliser une chirurgie secondaire en cas de chimiothérapie première pour ces stades avancés ? Quelle morbidité entraîne-t-elle et à quel délai est-il préférable de la réaliser ? Enfin est-il possible de prédire véritablement la résecabilité afin de pouvoir sélectionner les patientes pouvant bénéficier d'une chirurgie ?

V.1 Intérêt pronostique d'une chirurgie post chimiothérapie

Dans notre étude, la survie globale était significativement diminuée en cas de chimiothérapie seule par rapport aux groupes comprenant chimiothérapie néoadjuvante associée à une chirurgie ($p < 0,0001$), de même que la survie sans progression ($p = 0,02$). De plus la chirurgie doit être nécessairement au minimum optimal (CC-0/1) pour observer une différence significative au niveau de la survie. Cependant, le groupe ayant bénéficié d'une chimiothérapie seule constituait un groupe plus fragile au niveau de l'âge > 70 ans ($p = 0,0002$), du statut OMS 2-3 ($p = 0,0198$) et des comorbidités ($p = 0,0115$). Ceci explique partiellement le fait que ces patientes n'ont pu bénéficier de la chirurgie. En analyse multivariée lorsque l'on prend en compte ces facteurs confondants, la survie globale était toujours significativement diminuée ($p = 0,01$). Au niveau des caractéristiques tumorales, pour le stade FIGO, le taux de Ca 125 et la présence d'ascite, on ne retrouvait pas de différence significative dans les trois groupes étudiés. On observait même moins de carcinose ($p = 0,0129$) et plus de tumeur unilatérale ($p = 0,0257$) dans le groupe chimiothérapie seule. Par ailleurs, les protocoles de chimiothérapie étaient plus hétérogènes dans ce groupe, ce qui s'explique par l'adaptation thérapeutique nécessaire pour cette population plus fragile et les changements fréquents de produit dus à la progression de la maladie sans chirurgie.

Lors de l'analyse de la littérature, la chirurgie d'« intervalle » était fréquemment définie comme une seconde intervention après une chirurgie première non maximale associée à une chimiothérapie adjuvante. En effet, Ma et al. (73) ont recensé 136 stades IIIC-IV ayant bénéficié d'une chirurgie première avec chimiothérapie adjuvante et les ont classés rétrospectivement en 3 groupes : A chirurgie optimale, B chimiothérapie seule après chirurgie suboptimale et C chirurgie d'« intervalle » après chirurgie suboptimale. La chirurgie d'« intervalle » avait peu d'effet sur l'amélioration de la survie (pas de différence significative entre B et C), mais ils notaient une augmentation de la survie sans progression lorsque cette chirurgie était optimale. Ils concluent alors que ce type de chirurgie est une alternative pour

les patientes porteuses de cancer de l'ovaire de stade avancé ne pouvant bénéficier d'une chirurgie optimale dans certains hôpitaux locaux. De la même manière, la revue Cochrane de 2013 (74) portait sur 3 études recensant au total 781 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie suboptimale première pour un cancer de l'ovaire de stade avancé et comparant la chimiothérapie seule à la chirurgie d'« intervalle » associée à une chimiothérapie d'induction et adjuvante. Les études de Redman (75) et Van der Burg (66) publiées respectivement en 1994 et 1995 ne comportaient pas de taxanes dans l'arsenal thérapeutique. Dans ces mêmes études, sur 357 femmes opérées par un chirurgien généraliste, une diminution significative du risque de décès était observée en cas de chirurgie d'« intervalle » (RR=0,68). L'étude de Rose de 2004 (76), quant à elle, avec 424 patientes opérées initialement par des chirurgiens gynécologues spécialisés en cancérologie, n'a pas montré de différence significative sur la survie globale et sans progression. On note par ailleurs une diminution de la toxicité neurologique dans le groupe chirurgie d'« intervalle » (RR=0,62).

Peu d'études observent l'intérêt d'une chirurgie après chimiothérapie première pour les cancers de l'ovaire de stade avancé. Dans l'étude de Rauh-Hain et al. (69), portant sur 242 stades IV, une chirurgie optimale était plus fréquente en cas de chimiothérapie néoadjuvante (27 % versus 7,5 %, $p < 0,001$), sans différence significative au niveau de la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule ou la chirurgie première.

V.2 Morbidité chirurgicale

Notre étude a montré un taux important de complications de grade I-II liées à la chimiothérapie (76 %) et aucune complication de grade III-IV. Pour la chirurgie, 26,3 % des patientes présentaient des complications précoces et seulement 5,3 % des complications tardives avec des reprises chirurgicales dans 1 cas sur 5 et 2 cas sur 3 respectivement. Aucun décès post-opératoire n'a pu être observé. La survie globale et sans progression était significativement diminuée en cas de complications chirurgicales ($p=0,0357$ et $p=0,0036$ respectivement).

La revue Cochrane de 2012 (71), comparant chimiothérapie versus chirurgie première, basée sur l'étude multicentrique EORTC 55971, ne montrait aucune différence significative pour la survie globale et sans progression. Par ailleurs la morbidité chirurgicale (grade III-IV) était significativement plus élevée dans le groupe chirurgie première en ce qui concerne les hémorragies, les infections et les maladies thrombo-emboliques. De même, Rauh-Hain et al. (69) avaient un taux d'admissions en soins intensifs et un taux de complications plus élevé en cas de chirurgie première (12 % versus 0 %, $p=0,01$ et 27 % versus 15 %, $p=0,08$ respectivement). L'étude de Raffi et al. (59), sur 180 patientes, montrait un taux de complications supérieur en cas de chirurgie première (RR=2,17), de même pour les groupes chirurgie radicale (RR=2,05), chirurgie digestive (RR=3,4), recto-sigmoïdectomie (RR=3,5). Il existait moins de complications majeures après chirurgie digestive dans le groupe chimiothérapie première (13 % versus 32 %). Pour Aletti et al. (77), un sous-groupe de

patientes caractérisé par une dissémination tumorale initiale élevée, un statut OMS et nutritionnel bas et un âge ≥ 75 ans, avec un effort chirurgical élevé pour aboutir à une chirurgie maximale, serait associé à une morbidité de 36,6 % avec un bénéfice en termes de survie limité.

Des scores permettent actuellement de prédire le taux de complications post-opératoires. Pour Aletti et al. (78), ce taux est corrélé au type de résection effectué, un score de complexité chirurgical < 4 , entre 4 et 7, > 7 est associé à un risque relatif de complications de 1 ; 1,09 ; 3,68 respectivement. Le Surgical Apgar Score (SAS) étudie les paramètres hémodynamiques de la patiente au cours de l'intervention (perte sanguine, pression artérielle moyenne minimale, fréquence cardiaque minimale). Un SAS 1-2 et 3-4 correspondent à un taux de complications de 33,3 % et 48 % respectivement. C'est le premier facteur prédictif de complication (OR=7,4) devant l'IMC, les co-morbidités, le stade de la maladie ou le statut ASA (79).

Le risque de complications lié au nombre d'exérèses chirurgicales doit être pris en considération lors du choix de la stratégie thérapeutique. En effet la morbidité peut impacter la survie en raison du retard à l'initiation de la chimiothérapie ou directement par l'altération de l'état général induite. C'est pourquoi il est nécessaire de pouvoir sélectionner au mieux les patientes pouvant bénéficier d'une chirurgie première et de les préparer à la chirurgie.

V.3 Moment optimal de la chirurgie

Lorsque l'on comparait la chirurgie d'intervalle et la chirurgie retardée, on n'observait aucune différence significative concernant l'efficacité (survie globale et sans progression, stérilisation tumorale, statut ganglionnaire négatif et résidu tumoral CC-0/1), la complexité chirurgicale (taux de résection digestive, d'intervention d'Hudson et score de complexité chirurgical) et la morbidité thérapeutique (séjour en USC, complications de la chimiothérapie et de la chirurgie). Cependant on retrouve une certaine tendance à une complexité chirurgicale moindre et par voie de conséquence une morbidité thérapeutique moindre dans le groupe chirurgie retardée. Cette absence de significativité pourrait être due au faible effectif de ces groupes. Par ailleurs on observe une exposition à la chimiothérapie plus importante dans le groupe chirurgie retardée avec un nombre de cures total médian significativement supérieur (9 cures versus 6 cures dans le groupe chirurgie d'intervalle) et un nombre de cures post-opératoire médian identique (3 cures). En effet la chirurgie de clôture était rarement réalisée (n=10/114), la séquence la plus fréquente étant chimiothérapie-chirurgie-chimiothérapie, peu importe le nombre de cures pré-opératoire.

Pour Fanfani et al. (32), concernant des patientes âgées avec un stade IIIC-IV, le groupe 65-75 ans avait une meilleure survie globale et sans récurrence après chirurgie première que chirurgie d'intervalle. Le groupe ≥ 75 ans avait un taux de chirurgie complète plus

important en cas de chirurgie d'intervalle, mais pas de différence significative en termes de survie en fonction du moment de la chirurgie.

Selon la méta-analyse de Bristow et al. (22) publiée en 2006 incluant 21 études publiées entre 1985 et 2005 avec un total de 835 patientes, il a été observé qu'après trois cycles de chimiothérapie pré-opératoire, chaque cycle supplémentaire était associé de manière significative à une diminution de la durée de survie médiane des patientes de 4,1 mois ($p=0,046$). De même Colombo et al. (80) montrent une survie amoindrie pour les patientes recevant plus de 4 cycles de chimiothérapie pré-opératoire.

L'étude de Stoeckle et al. (81) portait sur 647 patientes divisées en 4 groupes : 1-chirurgie d'intervalle précoce après 3,6 cycles en moyenne (5 %), 2-tardive après 6,3 cycles en moyenne (16 %), 3-chirurgie première (69 %) et 4-chimiothérapie seule (10 %). La chirurgie complète était obtenue plus fréquemment en cas de chirurgie d'intervalle tardive (58 % versus 36 %, $p=0,03$) sans différence significative au niveau de la survie. L'étude étant rétrospective, les caractéristiques tumorales étaient meilleures dans le groupe chirurgie première (patientes plus jeunes et stade moins élevé) et à l'inverse moins bonnes dans le groupe chimiothérapie seule par rapport au reste de la population. Ils retrouvaient une tendance à une augmentation de la survie globale en faveur de la chirurgie tardive sans différence significative (37 versus 22 mois, $p=0,09$) et un taux de résection supérieur. Par ailleurs aucune différence en termes de survie n'était observée entre le groupe chirurgie première et chirurgie d'intervalle, malgré les meilleures caractéristiques ce qui renforce le principe de chimiothérapie néoadjuvante. La randomisation de la chirurgie d'intervalle en précoce ou tardive dépendait du protocole par période et non de la réponse à la chimiothérapie, on notait une amélioration significative de la médiane de survie en fonction de l'année de traitement (1980-1989 : 19, 1990-1999 : 30, 2000-2007 : 40 mois, $p=0,001$). Les arguments en faveur de la chirurgie tardive sont : les taux de chirurgie complète plus élevés, une plus grande intensité de traitement due à l'absence d'interruption du traitement post-opératoire, les facteurs pro-apoptotiques montrent une plus grande efficacité au sein de la tumeur et dans le liquide d'ascite après 6 cures que 3 (82).

V.4 Prédiction de la résécabilité

Dans notre étude, les objections à une chirurgie première étaient variées : volume tumoral important ou enclavement tumoral, dissémination régionale ou métastatique, fragilité de la patiente. Lors de la collecte de données, ces éléments étaient difficiles à retrouver voire non documentés. Il paraît alors important de sélectionner au mieux les patientes pouvant bénéficier d'une chirurgie complète première (celle-ci ayant le meilleur pronostic), dans la mesure où elle induit une morbidité restant acceptable.

L'examen clinique est peu informatif sur la possibilité de traitement chirurgical premier. Néanmoins il apporte les éléments suivants : appréciation de l'état général (statut

OMS, co-morbidités, état nutritionnel), recherche de ganglion sus-claviculaire. La palpation abdominale et les touchers pelviens peuvent objectiver une carcinose importante par la perception de nodules, cela ne constitue pas une contre-indication à la chirurgie première. Néanmoins une localisation étendue au niveau du septum recto-vaginal (pouvant justifier une amputation abdomino-périnéale en cas de chirurgie initiale), une localisation métastatique sur les orifices de drainage ou de trocart d'apparition rapide (démontrant une certaine agressivité biologique tumorale) ou l'occlusion intestinale révélatrice (souvent associée à une carcinose non résécable d'emblée) peuvent orienter pour une chimiothérapie première (25). A noter cependant que l'occlusion constitue une contre-indication à la chimiothérapie et la résolution de cet épisode aigu est alors nécessaire pour débiter la thérapeutique.

Le taux de Ca 125 est élevé dans plus de 90 % des cancers de l'ovaire de stade avancé. Selon Chi et al. (83), une chirurgie optimale avait pu être réalisée chez 73 % des patientes avec un taux de Ca 125 < 500 UI/mL versus 22 % lorsqu'il était > 500 UI/mL. La détermination du seuil à 500 UI/mL avait une sensibilité de 78 % et une spécificité de 73 %. Le taux de faux positifs était de 27 %, donc près d'un tiers des patientes ne pourraient bénéficier d'une chirurgie optimale avec cette méthode. Selon Vorgias et al. (84), une chirurgie optimale était réalisée dans 84 % des cas versus 14,6 % pour le même seuil de 500 UI/mL, avec une sensibilité-spécificité de 78,5-89,6 % et un taux de faux-positifs et faux-négatifs de 15 et 16 %. En fait, un taux de Ca 125 supérieur à 500 UI/mL nécessite des chirurgies plus extensives notamment à l'étage sus-mésocolique et serait alors un prédicteur de l'extension de la maladie plus que de sa résécabilité (85).

L'étude d'Eltabbakh et al. (86) montrait une association significative entre le stade IIIC-IV, le taux de Ca 125 > 500 UI/mL, l'ascite > 1000 mL, le type anatomopathologique séreux ($p < 0,001$) et l'expression p53 forte ($p = 0,003$) et l'échec de la réalisation d'une chirurgie complète.

Pour Salani et al. (87), son étude s'est basée sur les critères suivants : ascite > 1000 mL, adénopathie para-aortique supra-rénale, extension de la carcinose péritonéale, extension de l'atteinte épiploïque à la rate, atteinte parenchymateuse hépatique, infiltration du pédicule hépatique, atteinte diaphragmatique de plus de 1 cm. Une chirurgie optimale a pu être réalisée dans 95 % des cas lors de l'atteinte d'un site et 80 % pour 5 sites. Par ailleurs le taux de Ca 125 et d'albumine ne montraient pas d'association significative avec la réalisation d'une chirurgie complète.

L'examen radiologique le plus étudié est le scanner. Sa capacité à détecter des implants tumoraux serait situé entre 60 et 90 % (85). Selon l'étude initiale de Nelson (26), les critères de non résécabilité étaient des nodules de plus de 2 cm au niveau de la surface du foie, de l'insertion de l'épiploon, de la rate, du péritoine et du lit vésiculaire ; avec une sensibilité-spécificité de 92-73 %. Deux autres études ont produit une analyse statistique complexe avec une régression logistique pour identifier les critères les plus fiables, malheureusement l'utilisation de ces scores est limitée dans la pratique clinique du fait de leur complexité et du facteur radiologue-dépendant. Le score de Byrom et al. (88) incluait 2 critères radiologiques (envahissement mésentérique et présence d'un gâteau épiploïque) et 2 critères cliniques (âge

et taux de Ca 125) ; et le score de Bristow et al. (89) analysait les constatations radiologiques en 13 points différents. L'IRM serait équivalente au scanner (85). Le TEP scanner serait plus utilisé dans l'évaluation de récurrence et il permettrait la découverte de métastases extra-abdominales non suspectées pour 37 % des patientes (85).

Lors de la chirurgie d'évaluation initiale, la mise en évidence d'une carcinose diffuse à petits grains, térébrante ne permet pas une résection optimale dans de bonnes conditions. Le scanner est meilleur que la cœlioscopie pour l'évaluation des métastases intra-parenchymateuses profondes, des ganglions rétro-péritonéaux, des localisations extra-abdominales, de l'arrière cavité des épiploons ou de la portion rétro-hépatique de la coupole, mais moins efficace pour l'exploration des différents quadrants du péritoine (25). Le score de Fagotti et al. (90), avec un seuil à 8, aurait une valeur prédictive positive et négative de 100 % et 70 % de chirurgie optimale, une opération non nécessaire serait alors réalisée dans 30 % des cas.

Les nouvelles pistes de l'évaluation de la non résectabilité sont l'augmentation de la protéine ERCC1 (91), du taux plasmatique d'HE4 pouvant être associé au taux de Ca 125 en pré-opératoire (92) et l'expression du p53 (86).

La sélection des patientes doit tenir compte des critères d'opérabilité et de résectabilité pour chaque patiente. L'association de l'examen clinique, de l'imagerie (scanner thoraco-abdomino-pelvien), de la biologie (marqueur tumoral Ca 125) et de la cœlioscopie exploratrice permet la meilleure évaluation de la résectabilité d'après les dernières recommandations de Saint Paul de Vence de 2012. Il n'existe pas encore de score miracle à l'heure actuelle mais tous ces éléments doivent rentrer en compte dans la prise de décision qui doit être constituée au cas par cas après discussion avec la patiente au cours de réunion de concertation pluridisciplinaire. Le choix de la stratégie thérapeutique doit alors constituer un bon équilibre entre l'augmentation de la survie et la morbidité thérapeutique. Une meilleure sélection des patientes permettrait d'éviter la réalisation de laparotomies blanches.

V.5 Critiques

Cette étude n'est pas en mesure de répondre à toutes nos questions du fait de plusieurs biais. D'abord cette étude est rétrospective ne permettant pas une sélection des patientes de manière aléatoire. Le choix du groupe étant laissé au libre arbitre du médecin en charge de chaque patiente. La décision d'inclure dans un groupe pouvait être motivée par les protocoles en cours pendant cette période, les comorbidités, l'apparition d'une pathologie résectable, ... On retrouve une proportion importante de diagnostic histologique de nature indéterminée (36,6 %) ce qui s'explique par l'absence de cœlioscopie à visée exploratrice systématique associée à des biopsies. Ensuite cette population comporte seulement 114 patientes dont 62 patientes avec une chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante. La faible puissance de cette étude ne nous permet pas de déterminer de manière exacte le moment optimal pour réaliser la

chirurgie. De ce fait il est prévu d'augmenter le nombre de patientes incluses par la réalisation d'une étude multicentrique avec le CHU de Strasbourg-Hautepierre. Ce projet nous permettrait alors une plus grande précision dans nos conclusions.

VI CONCLUSION

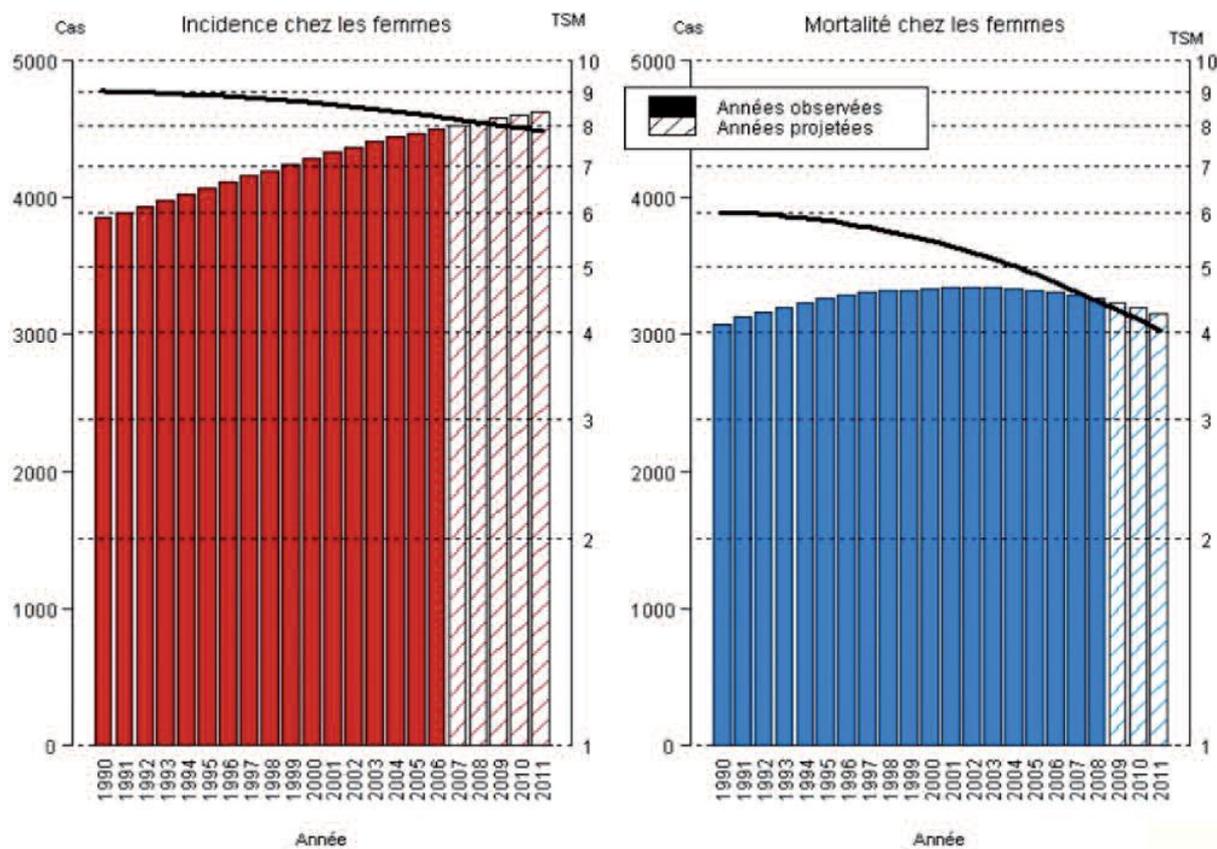
Le traitement des cancers de l'ovaire de stade avancé correspond à une chirurgie première complète puis une chimiothérapie adjuvante. Si cette séquence thérapeutique n'est pas réalisable, une chimiothérapie néoadjuvante associée à une chirurgie d'intervalle doit être effectuée.

Cette étude nous permet alors d'affirmer que pour les cancers de l'ovaire de stade avancé, il existe un réel bénéfice à réaliser une chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante lorsque la pathologie tumorale n'est pas résécable dans un premier temps, seulement si la chirurgie est optimale (CC-0 ou CC-1), la morbidité de cette chirurgie paraissant acceptable. En ce qui concerne le délai optimal de la chirurgie, notre étude ne permet pas de conclure mais on observe une tendance à une diminution de la complexité et de la morbidité thérapeutique sans diminution de la survie dans le groupe chirurgie retardée. Une augmentation de la puissance de notre étude par la collaboration avec le CHU de Haute-pierre nous permettra probablement de conclure. La prédiction de la résécabilité de la maladie reste encore une des grandes difficultés concernant la prise en charge de cette maladie. Enfin la réalisation d'une étude prospective constituerait la meilleure procédure pour déterminer le moment optimal de la chirurgie.

La qualité de vie est un facteur encore trop peu étudié dans la littérature et pourtant primordial. Difficile à quantifier et plus contraignant à obtenir comme marqueur par rapport à l'étude de la survie, il serait l'élément essentiel à en croire la majorité des patientes permettant de guider le choix de la prise en charge thérapeutique la plus adaptée. Un questionnaire de qualité de vie comme le QLQ-C30 version 3 (Annexe 16) a été élaboré en 1995 par l'EORTC et regroupe 30 items s'intéressant aux dimensions physique, psychologique, relationnelle, émotionnelle,... Une adaptation de ce questionnaire a été réalisée spécifiquement pour le cancer de l'ovaire en 2003 (Annexe 17). Ce type de questionnaire devrait être plus utilisé dans nos études et faire partie intégrante de l'évaluation d'un traitement.

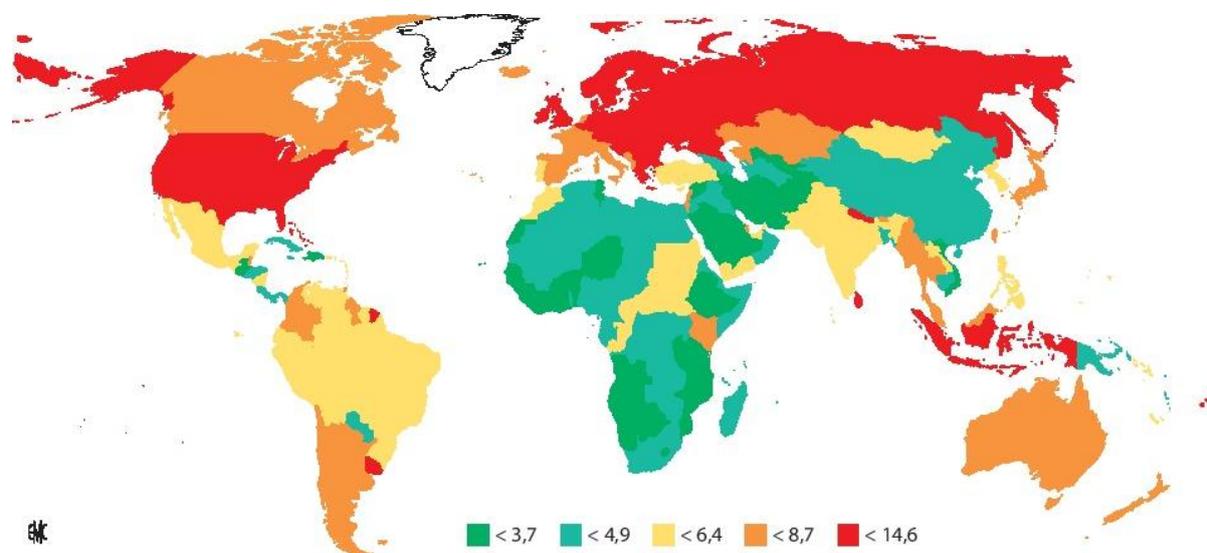
ANNEXES

Annexe 1 Incidence et mortalité du cancer de l'ovaire en France.

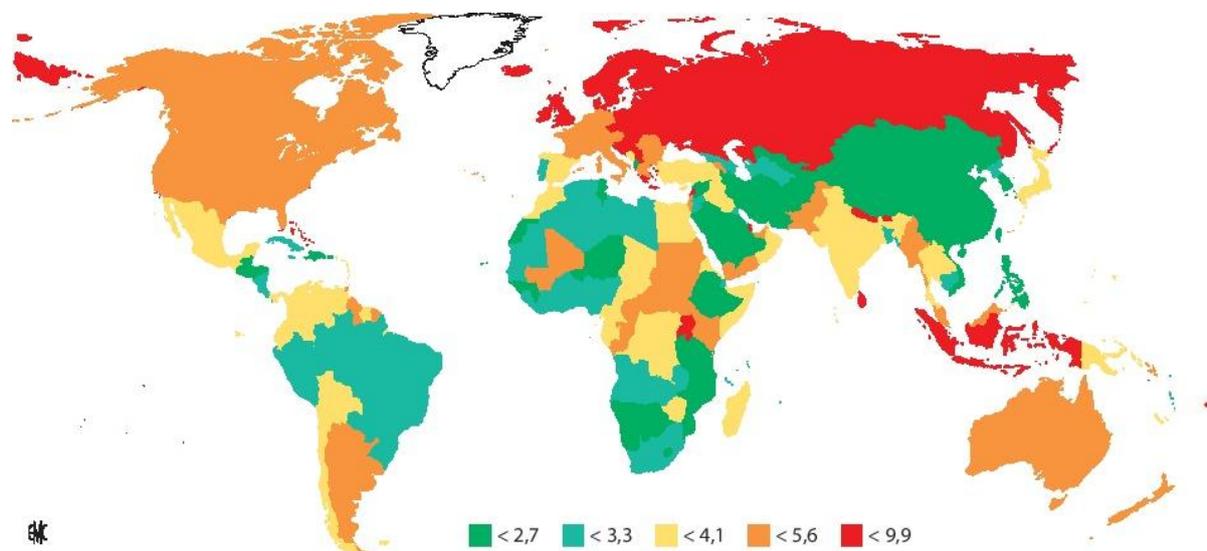


Evaluation du nombre de cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbe, échelle logarithmique) pour le cancer de l'ovaire chez la femme en France de 1990 à 2011.

Annexe 2 Incidence standardisée sur l'âge du cancer de l'ovaire dans le monde.



Annexe 3 Mortalité standardisée sur l'âge du cancer de l'ovaire dans le monde.



Annexe 4 Classification OMS des tumeurs de l'ovaire (2003).

Tumeurs épithéliales

Elles représentent la majorité des tumeurs primitives de l'ovaire (55 % des tumeurs ovariennes et 80 à 87 % des tumeurs malignes de l'ovaire).

- Séreuses
- Mucineuses
- Endométrioïdes
- A cellules claires
- A cellules transitionnelles
- Epithéliales mixtes
- Indifférenciées.

Pour chacune de ces catégories, il existe des tumeurs bénignes, malignes et borderline (à malignité limite).

Tumeurs germinales

Elles représentent 30 % des tumeurs primitives de l'ovaire dont 95 % sont des tératomes matures (kystes dermoïdes).

- Tératomes
- Tumeurs non tératomateuses
- Tumeurs germinales mixtes

Tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels et tumeurs stéroïdes

Elles représentent 8 % des tumeurs primitives de l'ovaire.

- Tumeurs du stroma gonadique
- Tumeurs des cordons sexuels
- Tumeurs à cellules stéroïdes

Tumeurs mixtes des cordons sexuels et germinales

- Gonadoblastome
- Tumeur mixte des cordons sexuels et des cellules germinales

Tumeurs du rete ovarii

- Adénome
- Adénocarcinome

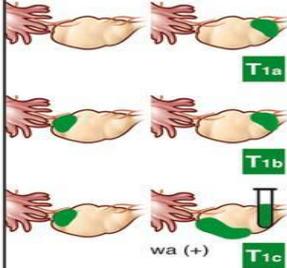
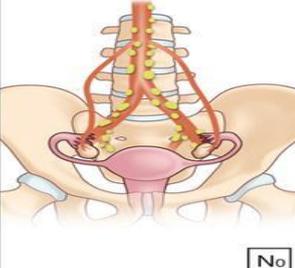
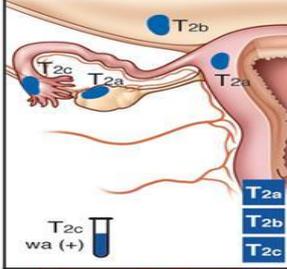
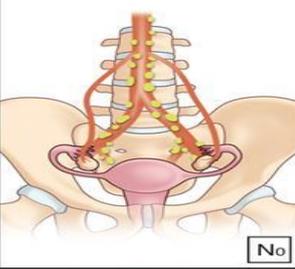
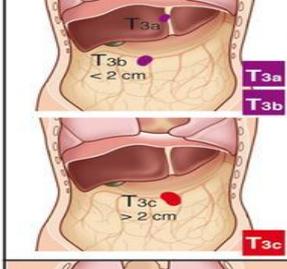
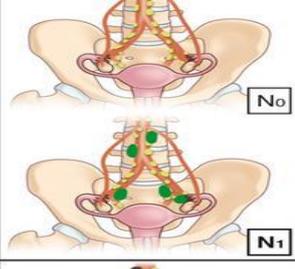
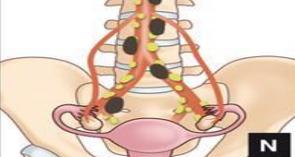
Autres

- Carcinome à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- Carcinome hépatoïde
- Carcinome adénoïde kystique
- FATWO (tumeur Wolffienne)
- Paragangliome
- Myxome
- Lymphomes
- Tumeurs conjonctives

Tumeurs secondaires

Elles représentent 6 à 10 % des tumeurs de l'ovaire.

Annexe 5 Classification FIGO (2002) et correspondance avec la classification TNM (2009) des tumeurs épithéliales de l'ovaire.

	Définition			Description
	FIGO	TNM		
	I	T1N0M0		Tumeur limitée aux ovaires ; pas de cellules malignes ganglionnaires régionales
	IA	T1aN0M0		Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte ; pas de tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal
	IB	T1bN0M0		Tumeurs des deux ovaires ; capsules intactes ; pas de tumeur à la surface des ovaires ; pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal
	IC	T1cN0M0		Tumeur d'un ou deux ovaires avec rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ; ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
	II	T2N0M0		Tumeur d'un ou deux ovaires étendue au pelvis avec ou sans implants
	IIA	T2aN0M0		Extension et/ou implants sur l'utérus et/ou aux trompes ; pas de cellule maligne dans l'ascite ou le lavage péritonéal
	IIB	T2bN0M0		Extension aux autres tissus pelviens, pas de cellule maligne dans l'ascite ou le lavage péritonéal
	IIC	T2cN0M0		Extension pelvienne (T2a ou T2b) avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
	III	T3		Tumeur d'un ou deux ovaires avec métastase péritonéale confirmée au microscope au-delà du pelvis et/ou adénopathie métastatique régionale
	IIIA	T3aN0M0		Métastase péritonéale microscopique au-delà du pelvis
	IIIB	T3bN0M0		Métastase macroscopique au-delà du pelvis de 2 cm ou moins en plus grande dimension
	IIIC	T3c et/ou N1		Métastase macroscopique de plus de 2 cm en plus grande dimension et/ou adénopathie métastatique régionale
	IV	M1		Métastase à distance (autre que métastase péritonéale)

Annexe 6 Modèle de compte-rendu opératoire de cœlioscopie exploratrice.

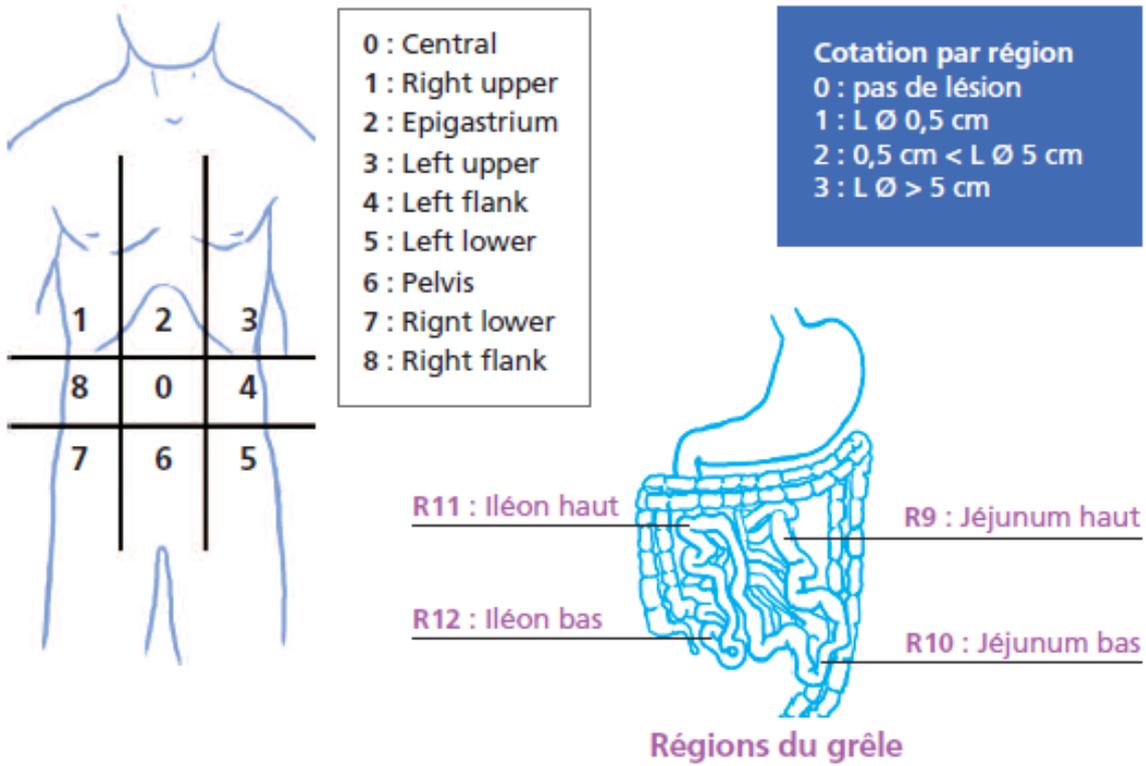
Coelioscopie exploratrice	Open coelioscopie	Palmer
Trocarts	Nombre : - FID Oui Non - FIG Oui Non - sus pubien Oui Non - autre.....	
EXPLORATION		
- Ascite - Quantité (mL)	Oui	Non
mL	
- Carcinose péritonéale	Oui	Non
o Douglas	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Péritoine pré vésical	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Gouttière pariéto-colique droite	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Gouttière pariéto-colique gauche	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Coupole diaphragmatique droite	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Coupole diaphragmatique gauche	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Paroi abdominale antérieure	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Mésentère	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Foie	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Rate	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Pédicule hépatique	Oui ≤ 2 cm	>2 cm Non
o Rétraction du mésentère	Oui	Non
- Masses annexielles	Oui	Non
o Droite (taille)	Oui	Non cm
o Gauche (taille)	Oui	Non cm
	Végétations exophytiques Oui Non	
	Description autre :	
- Atteinte digestive	Oui	Non
o Rectum	Oui	Non
o Colon gauche	Oui	Non
o Colon transverse	Oui	Non
o Colon droit	Oui	Non
o Grêle	Oui	Non
o Estomac	Oui	Non
- Carcinose épiploïque	Oui	Non
- Gâteau épiploïque	Oui	Non
Constatations autres	
GESTES RÉALISÉS		
Cytologie péritonéale	Oui	Non
Biopsie péritonéale		
Cul de sac vésico-utérin	Oui	Non
Cul de sac de Douglas	Oui	Non
Gouttière pariéto-colique D	Oui	Non
Gouttière pariéto-colique G	Oui	Non
Coupole diaphragmatique D	Oui	Non
Coupole diaphragmatique G	Oui	Non

GESTES RÉALISÉS	
Epiploon	Oui Non
Mésentère	Oui Non
Autres
Annexectomie(s)	
Unilatérale	Oui Non
Bilatérale	Oui Non
Rupture capsulaire perop	Oui Non
Examen extemporané
Autres gestes réalisés	A préciser :
Drainage(s)	Oui Non
	A Préciser :
Stade FIGO « chirurgical »	
Score Fagotti	
Transfusion Durée	Oui Non Nombre culots globulaires : Nombre PFC : heures

Annexe 7 Scores de Fagotti et de Fagotti modifié pour la coelioscopie.

	Score de Fagotti	Score de Fagotti modifié
Carcinose péritonéale Carcinose extensive et ou carcinose non réséquable	2	0
Carcinose de la coupole diaphragmatique Infiltration du muscle et/ou nodules confluents sur plus de 50 % de la surface	2	0
Carcinose du mésentère Atteinte de la racine du mésentère et/ou nodules infiltrant le mésentère et/ou atteinte non éligible à une destruction par coagulation	2	2
Carcinose épiploïque Atteinte de la grande courbure gastrique	2	2
Atteinte du tube digestif Atteinte nécessitant une résection digestive et/ou miliaire carcinomateuse du grêle	2	0
Infiltration de l'estomac	2	2
Métastases hépatiques	2	2

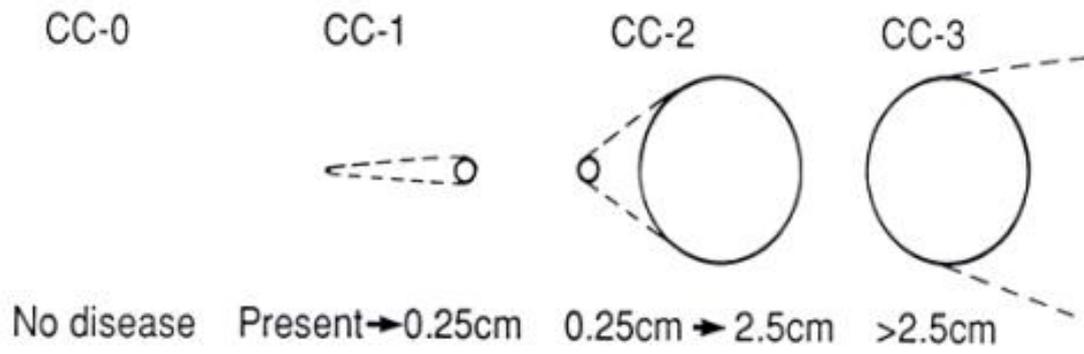
Annexe 8 Peritoneal Cancer Index de Sugarbaker.



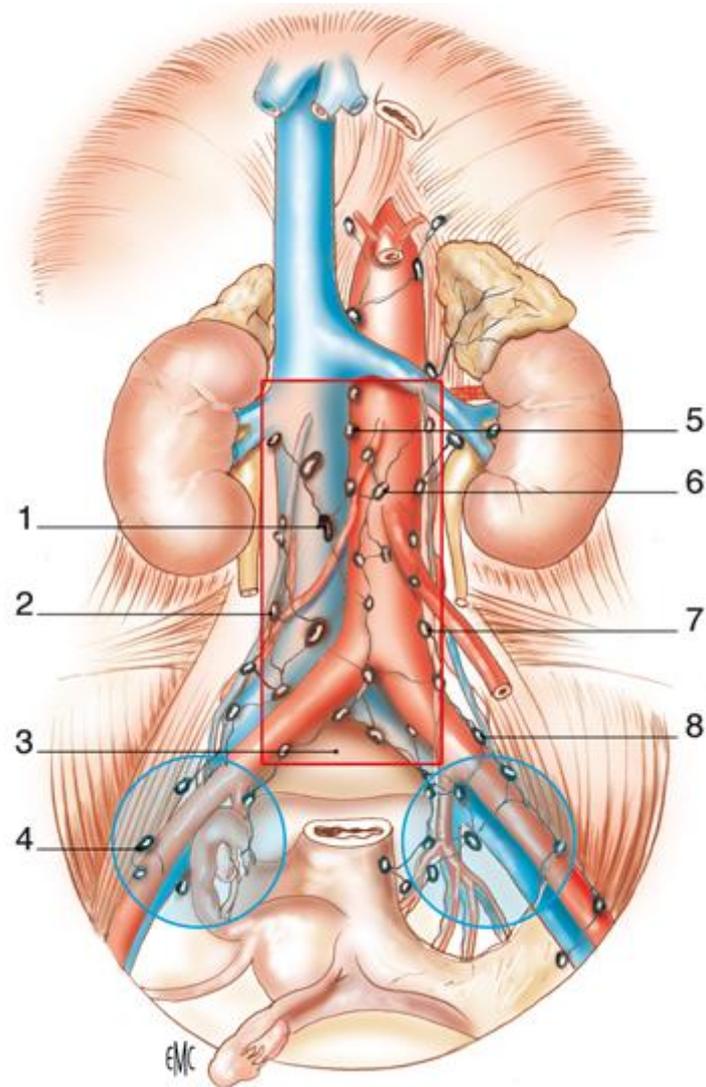
Annexe 9 Score d'Eisenkop.

<p>Quadrant supérieur droit (diaphragme, capsule glisson, pédicule hépatique, péritoine pré-rénal, duodénum)</p> <p>Pas de maladie 0</p> <p>Implants < 50 % de la surface diaphragmatique 1</p> <p>Implants > 50 % de la surface diaphragmatique 2</p> <p>Envahissement du muscle diaphragmatique, de la capsule hépatique, du péritoine pré-rénal, du pédicule hépatique ou du duodénum 3</p>		
<p>Quadrant supérieur gauche (épiploon, ligament gastro-colique, estomac, rate, colon transverse, ligament spléno-colique, surface hépatique gauche et diaphragme gauche)</p> <p>Pas de maladie 0</p> <p>Atteinte de l'épiploon infra-colique 1</p> <p>Atteinte de l'épiploon infra-colique et gastro-colique 2</p> <p>Atteinte contigue de la rate, de l'estomac, du colon transverse, du ligament spléno-colique, de la surface hépatique gauche ou du diaphragme 3</p>		
<p>Pelvis (organes génitaux, péritoine pelvien, cul de sac de Douglas, péritoine pré-vésical et séreuse recto-sigmoïde)</p> <p>Maladie annexielle isolée 0</p> <p>Implants métastatiques macroscopiques du péritoine pelvien (cul de sac de Douglas, péritoine pré-vésical, séreuse recto-sigmoïde) 1</p> <p>Maladie extensive confluyente du péritoine pelvien 2</p> <p>Pelvis gelé 3</p>		
<p>Rétropéritoine</p> <p>Pas de ganglions positifs ou micrométastase 0</p> <p>Ganglions positifs, le plus gros ≤ 1 cm 1</p> <p>Ganglions positifs, le plus gros > 1 cm 2</p> <p>Atteinte ganglionnaire massive 3</p>		
<p>Quadrant central</p> <p>Pas de maladie visible 0</p> <p>≤ 50 implants métastatiques 1</p> <p>> 50 implants métastatiques 2</p> <p>Implants confluentes ou maladie extensive intéressant le grêle ou le mésentère 3</p>		
	TOTAL	

Annexe 10 Score de cytoréduction tumorale de Sugarbaker.



Annexe 11 Voies de drainage lymphatiques de l'ovaire.



1 : précave, 2 : latérocave, 3 : promontoire ou présacré, 4 : iliaque externe, 5 : interaorticocave, 6 : préaortique, 7 : latéroaortique, 8 : iliaque primitif.

Annexe 12 Feuille de recueil.

Caractéristiques des patientes	
<p>N° dossier :</p> <p>Date de naissance : / /</p> <p>BMI = kg/m²</p> <p>OMS =</p> <p>Tabac = PA</p> <p>ATCD : - med : <input type="checkbox"/> diabète <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> tr cognitifs <input type="checkbox"/> ?</p> <p>- chir : <input type="checkbox"/> HT <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> annexectomie <input type="checkbox"/> appendicectomie <input type="checkbox"/> salpingite <input type="checkbox"/> chir abdo <input type="checkbox"/> ?</p>	<p>- gynobst : <input type="checkbox"/> HPV <input type="checkbox"/> IST <input type="checkbox"/> SOPK <input type="checkbox"/> endométriose <input type="checkbox"/> infertilité <input type="checkbox"/> inducteur ovulation <input type="checkbox"/> KO <input type="checkbox"/> ?</p> <p>- <input type="checkbox"/> COP, durée : ans <input type="checkbox"/> ?</p> <p>- G P <input type="checkbox"/> ?</p> <p>- <input type="checkbox"/> MP, âge : ans, <input type="checkbox"/> THS, durée : ans <input type="checkbox"/> ?</p> <p>- familiaux : <input type="checkbox"/> sein <input type="checkbox"/> ovaire <input type="checkbox"/> colon <input type="checkbox"/> ?</p> <p>- <input type="checkbox"/> mutation recherchée : <input type="checkbox"/> BRCA 1 <input type="checkbox"/> BRCA 2 <input type="checkbox"/> Lynch</p>
Diagnostic	
<p>Motif de consultation : <input type="checkbox"/> douleur abdomino- pelvienne <input type="checkbox"/> métrorragies/leucorrhées/hydrorrhée <input type="checkbox"/> augmentation de volume abdo <input type="checkbox"/> troubles du transit <input type="checkbox"/> SFU <input type="checkbox"/> OMI <input type="checkbox"/> MTEV <input type="checkbox"/> sciatalgie <input type="checkbox"/> dyspnée <input type="checkbox"/> asthénie <input type="checkbox"/> amaigrissement <input type="checkbox"/> hyperthermie <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> autre</p> <p>Examen clinique : <input type="checkbox"/> masse <input type="checkbox"/> ascite <input type="checkbox"/> épanchement pleural <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> autre</p> <p>Type examen complémentaire : <input type="checkbox"/> Ca 125 <input type="checkbox"/> écho <input type="checkbox"/> TDM <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> PET scan <input type="checkbox"/> ?</p> <p>Ca 125 : date / / , taux</p> <p>Signes radio : <input type="checkbox"/> masse ovarienne <input type="checkbox"/> controlatéral <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> ascite <input type="checkbox"/> carcinose <input type="checkbox"/> ?</p>	<p>Date du diagnostic : / /</p> <p>Age : ans</p> <p>Méthode : <input type="checkbox"/> coelio explo <input type="checkbox"/> laparo explo <input type="checkbox"/> ponction ascite <input type="checkbox"/> ponction pleurésie <input type="checkbox"/> chir urgence <input type="checkbox"/> biopsie méta <input type="checkbox"/> biopsie péritonéale <input type="checkbox"/> biopsie ganglionnaire</p> <p><input type="checkbox"/> chir première : <input type="checkbox"/> cyto P <input type="checkbox"/> biopsie P <input type="checkbox"/> biopsie annexe <input type="checkbox"/> omentectomie <input type="checkbox"/> biopsie omentum <input type="checkbox"/> annexectomie unilatérale <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> autre</p> <p>T N M</p> <p>FIGO :</p> <p>Élément de non résécabilité : <input type="checkbox"/> masse volumineuse <input type="checkbox"/> enclavement pelvis <input type="checkbox"/> carcinose importante <input type="checkbox"/> ascite importante ou renvlt rapide <input type="checkbox"/> gateau epiploïque <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> comorbidités <input type="checkbox"/> AEG ou grabataire <input type="checkbox"/> évt intercurrent <input type="checkbox"/> délai chir <input type="checkbox"/> ?</p>

Traitement	
<input type="checkbox"/> PEC initiale au centre Séquence thérapeutique : <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> CT 1 </div> <div style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> CT 2 </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 30%;"> - début - fin - produit - nombre de cures </div> <div style="width: 30%; border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; height: 100px;"></div> <div style="width: 30%;"></div> </div> Complications CT : <input type="checkbox"/> allergie <input type="checkbox"/> cytopénie <input type="checkbox"/> nausée/vomissement <input type="checkbox"/> neuropathie <input type="checkbox"/> alopécie <input type="checkbox"/> III/IV <input type="checkbox"/> PAC <input type="checkbox"/> septicémie <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> autre	<input type="checkbox"/> Chir : date / / Incision : <input type="checkbox"/> xyphopubienne <input type="checkbox"/> médiane à cheval <input type="checkbox"/> sous ombilicale <input type="checkbox"/> Pfan Opérateur : Type : <input type="checkbox"/> HT <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> CP <input type="checkbox"/> BP <input type="checkbox"/> app <input type="checkbox"/> CP <input type="checkbox"/> CLA <input type="checkbox"/> grele <input type="checkbox"/> colon <input type="checkbox"/> rectum <input type="checkbox"/> sigmoïde <input type="checkbox"/> estomac <input type="checkbox"/> hudson <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> diaphragme <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> autre Score Aletti : Résidu : CC- , taille mm Pertes sanguines : cc Durée séjour en réa : jours Complications chir immédiates : <input type="checkbox"/> plaie vasculaire <input type="checkbox"/> digestive <input type="checkbox"/> urinaire <input type="checkbox"/> transfusion <input type="checkbox"/> reprise chir <input type="checkbox"/> choc allergique <input type="checkbox"/> abcès paroi <input type="checkbox"/> hémopéritoine <input type="checkbox"/> IU <input type="checkbox"/> occlusion <input type="checkbox"/> confusion <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> autre Complications chir tardives : <input type="checkbox"/> transfusion <input type="checkbox"/> infection <input type="checkbox"/> occlusion <input type="checkbox"/> MTEV <input type="checkbox"/> lymphocèle <input type="checkbox"/> reprise chir <input type="checkbox"/> éventration <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> autre
Caractéristiques tumorales	
Anapath : Différenciation : Grade : Côté :	<input type="checkbox"/> T+ <input type="checkbox"/> T- <input type="checkbox"/> N+ <input type="checkbox"/> N- / <input type="checkbox"/> ?+ <input type="checkbox"/> ?- ypT N M
Suivi	
DDN : / / Etat : <input type="checkbox"/> vivant <input type="checkbox"/> décédé Evolutivité : <input type="checkbox"/> non évolutif <input type="checkbox"/> évolutif Cause de décès : <input type="checkbox"/> cancer <input type="checkbox"/> postop <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> ? Dernier Ca 125 : date / / Taux :	<input type="checkbox"/> Réévolu tion : date / / Type : <input type="checkbox"/> récurrence <input type="checkbox"/> progression Localisation : <input type="checkbox"/> local <input type="checkbox"/> régional <input type="checkbox"/> méta Traitement : <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> chir <input type="checkbox"/> RT <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> autre Nombre de réévolu tion :
Commentaires	

Annexe 13 Indice de performance OMS.

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

Annexe 14 Score de complexité chirurgicale d'Aletti.

Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale	1 point	
Omentectomie	1 point	
Curage pelvien	1 point	
Curage lombo-aortique	1 point	
Péritonectomie (abdomen)	1 point	
Résection grêle	1 point	
Résection colique	2 points	
Résection hépatique	2 points	
Stripping ou résection diaphragme	2 points	
Splénectomie	2 points	
Résection colo-rectale	3 points	
	TOTAL	

Groupe score de complexité	Points
1 (bas)	≤ 3
2 (intermédiaire)	4-7
3 (élevé)	≥ 8

Annexe 15 Classification des complications selon Clavien.

Grade I	<ul style="list-style-type: none">• Pas de traitement (sauf antipyrétique, antiémétique, analgésique, diurétique, électrolytes, physiothérapie)• Problème de paroi traité au lit du malade• Durée de séjour < 2 x DMS normale
Grade II	<ul style="list-style-type: none">• Traitement médical autre que ceux du grade I• Transfusions – alimentation parentérale sont incluses dans le grade II
Grade III	Traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique – lésions iatrogènes sans perte de fonction, <ul style="list-style-type: none">• IIIa : pas d’anesthésie générale (drainage radiologique...),• IIIb : traitement nécessitant une anesthésie générale
Grade IV	Complication menaçant la vie (incluant le système nerveux central), nécessitant un transfert en USI ou réanimation ou perte de fonction définitive <ul style="list-style-type: none">• IVa : défaillance d’un organe,• IVb : défaillance multiviscérale
Grade V	Décès

Suffixe "d": si le patient souffre d'une complication au moment de quitter l'hôpital, le suffixe "d" (pour disability ou infirmité) est ajouté au grade respectif de la complication. Ce suffixe indique la nécessité d'un suivi pour évaluer complètement la complication.

Annexe 16 Questionnaire de qualité de vie QLQ-C30, version 3.

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales:

--	--	--	--	--

Date de naissance (jour/mois/année):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gênée pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gênée dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipée?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Êtes-vous fatiguée?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous sentie irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous sentie déprimée?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvaise

Excellente

Annexe 17 Questionnaire de qualité de vie QLQ-OV28.

Les patientes rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, vous avez été affectée par l'un de ces symptômes ou problèmes, entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez-vous ressenti des crampes abdominales?	1	2	3	4
32. Avez-vous laissé échapper des selles sans le vouloir?	1	2	3	4
33. Avez-vous remarqué la présence de sang dans vos selles?	1	2	3	4
34. Avez-vous uriné plus fréquemment que d'habitude?	1	2	3	4
35. Avez-vous ressenti des douleurs ou une sensation de brûlure en urinant?	1	2	3	4
36. Avez-vous eu des pertes d'urine involontaires?	1	2	3	4
37. Avez-vous éprouvé des difficultés à vider votre vessie?	1	2	3	4
38. Avez-vous constaté un gonflement au niveau d'une de vos jambes, ou de vos deux jambes (oedèmes)?	1	2	3	4
39. Avez-vous ressenti des douleurs dans le bas du dos?	1	2	3	4
40. Avez-vous ressenti des picotements/un engourdissement et/ou une diminution de la sensibilité au niveau des mains ou des pieds?	1	2	3	4
41. Avez-vous ressenti une irritation ou des douleurs au niveau du vagin?	1	2	3	4
42. Avez-vous eu des pertes vaginales?	1	2	3	4
43. Avez-vous eu des saignements vaginaux?	1	2	3	4
44. Avez-vous eu des bouffées de chaleur et/ou des sueurs?	1	2	3	4
45. Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement?	1	2	3	4
46. Vous êtes vous sentie moins féminine du fait de votre maladie ou de votre traitement?	1	2	3	4
47. Votre corps vous a-t-il déplu?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours des quatre dernières semaines:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
48. Avez-vous eu peur que vos relations sexuelles soient douloureuses?	1	2	3	4
49. Avez-vous eu une activité sexuelle?	1	2	3	4

Ne répondez aux questions suivantes que si vous avez eu une activité sexuelle au cours des 4 dernières semaines :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
50. Avez-vous été gênée par une sécheresse vaginale durant vos rapports?	1	2	3	4
51. Avez-vous eu la sensation que votre vagin était devenu plus court?	1	2	3	4
52. Avez-vous eu la sensation que votre vagin était devenu plus étroit?	1	2	3	4
53. Avez-vous eu mal pendant les rapports?	1	2	3	4
54. L'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
55. Vous êtes-vous sentie ballonnée?	1	2	3	4
56. Avez-vous été gênée par des gaz?	1	2	3	4
57. Avez-vous perdu des cheveux?	1	2	3	4
58. Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux : La perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée?	1	2	3	4
59. La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel?	1	2	3	4
60. Avez-vous eu des picotements aux mains ou aux pieds?	1	2	3	4
61. Avez-vous eu les doigts ou les orteils engourdis?	1	2	3	4
62. Avez-vous ressenti une faiblesse des bras ou des jambes?	1	2	3	4
63. Avez-vous eu mal dans les muscles ou les articulations?	1	2	3	4
64. Avez-vous eu des problèmes d'audition?	1	2	3	4

BIBLIOGRAPHIE

1. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 15 mars 2009;115(6):1234-1244.
2. Pomel C, Dauplat J. Prise en charge chirurgicale des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. *J Chir Visc*. sept 2004;141(5):277-284.
3. Trétarre B, Remontet L, Ménégoz F, Mace-Lesec'h J, Grosclaude P, Buemi A, et al. Les cancers de l'ovaire : incidence et mortalité en France. *J Gynécol Obstét Biol Reprod*. avr 2005;34(2):154-161.
4. Brun J-L, Boubli B, Sasco AJ. Épidémiologie des tumeurs de l'ovaire. *EMC - Gynécologie*. avr 2012;7(2):1-9.
5. Chêne G, Penault-Llorca F, Raoelfils I, Bignon Y-J, Ray-Coquard I, Seffert P, et al. La cancérogenèse ovarienne : théories actuelles et passées. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. avr 2011;39(4):216-223.
6. Watkin E, Devouassoux-Shisheboran M. Trompe de Fallope : le côté obscur de la carcinogénèse pelvienne. *Ann Pathol*. oct 2011;31(5):345-352.
7. Bats A-S, Barranger E. Mise au point sur les cancers de l'ovaire. *J Gynécol Obstét Biol Reprod*. juill 2008;37(HS2):64-68.
8. Van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AMG, Lambalk CB, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod Oxf Engl*. déc 2011;26(12):3456-3465.
9. Lidouren G, Martin J. Place de la chimiothérapie de première ligne dans le cancer de l'ovaire. *Actual Pharm Hosp*. déc 2005;1(4):13-24.
10. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD005340.
11. Bakrin N, Glehen O, Golfier F. CHIP et cancer de l'ovaire : en finir avec les préjugés. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. janv 2012;40(1):1-3.
12. Elias D, Honoré C, Dumont F, Goéré D. Traitement chirurgical à visée curative des carcinomes péritonéaux. *EMC - Tech Chir - Appar Dig*. août 2012;7(3):1-11.

13. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2002;20(5):1248-1259.
14. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin W-CM, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. août 2003;90(2):390-396.
15. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. nov 2006;103(2):559-564.
16. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. janv 2006;107(1):77-85.
17. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. févr 2006;100(2):283-287.
18. Skírnisdóttir I, Sorbe B. Prognostic factors for surgical outcome and survival in 447 women treated for advanced (FIGO-stages III-IV) epithelial ovarian carcinoma. *Int J Oncol*. mars 2007;30(3):727-734.
19. Stoeckle E, Paravis P, Floquet A, Thomas L, Tunon de Lara C, Bussièrès E, et al. Number of residual nodules, better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. oct 2004;14(5):779-787.
20. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poyner EA, Aghajanian C, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. déc 2006;103(3):1083-1090.
21. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*. juill 2007;106(1):69-74.
22. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. déc 2006;103(3):1070-1076.
23. Morice P, Uzan C, Gouy S. Chirurgie des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. *EMC - Tech Chir - Gynécol* 2009:1-16 [Article 41-555].

24. Leblanc E, Querleu D, Narducci F, Chauvet MP, Chevalier A, Lesoin A, et al. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors. *Semin Surg Oncol.* août 2000;19(1):36-41.
25. Morice P, Leblanc E, Narducci F, Pomel C, Pautier P, Chevalier A, et al. Chirurgie initiale ou d'intervalle dans les cancers de l'ovaire de stade avancé ? État de la question en 2004 et critères de sélection des patientes. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* janv 2005;33(1-2):55-63.
26. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1993;11(1):166-172.
27. Grabowski JP, Harter P, Hils R, Lorenz D, Kaub C, Barinoff J, et al. Outcome of immediate re-operation or interval debulking after chemotherapy at a gynecologic oncology center after initially incomplete cytoreduction of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* juill 2012;126(1):54-57.
28. Ang C, Chan KKL, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4):CD007697.
29. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD007565.
30. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* juill 2009;114(1):26-31.
31. Fotopoulou C, Savvatis K, Steinhagen-Thiessen E, Bahra M, Lichtenegger W, Sehouli J. Primary radical surgery in elderly patients with epithelial ovarian cancer: analysis of surgical outcome and long-term survival. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* janv 2010;20(1):34-40.
32. Fanfani F, Fagotti A, Salerno MG, Margariti PA, Gagliardi ML, Gallotta V, et al. Elderly and very elderly advanced ovarian cancer patients: does the age influence the surgical management? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* déc 2012;38(12):1204-1210.
33. Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, Burke WM, Lu Y-S, Lewin SN, et al. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* oct 2012;120(4):871-881.
34. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Trelli S, Tropé C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2006;16 Suppl 1:11-17.
35. Luyckx M;Leblanc E;Filleron T;Morice P;Darai E;Classe JM;Ferron G;Stoeckle E;Pomel C;Vinet B;Chereau E;Bergzoll C;Querleu D. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day

practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer*. 1 oct 2012;22(8):1337-1343.

36. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. mai 1998;69(2):103-108.
37. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol*. févr 2007;104(2):480-490.
38. Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol*. sept 2010;118(3):262-267.
39. Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DK. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecol Oncol*. déc 2009;115(3):334-338.
40. Phippen NT, Barnett JC, Lowery WJ, Miller CR, Leath CA 3rd. Surgical outcomes and national comprehensive cancer network compliance in advanced ovarian cancer surgery in a low volume military treatment facility. *Gynecol Oncol*. 16 juill 2013;
41. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2011;29(31):4076-4078.
42. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. 2011 *Eur Multidiscip Cancer Congr Educ Book*. sept 2011;47, Supplement 3(0):S88-S92.
43. Villet R. Contre le curage lomboaortique systématique dans la prise en charge des cancers de l'ovaire. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. nov 2007;35(11):1170-1171.
44. Morice P, Zafrani Y, Uzan C, Narducci F, Leblanc E. Faut-il arrêter les curages lomboaortiques systématiques dans les cancers de l'ovaire ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. nov 2007;35(11):1167-1169.
45. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 20 avr 2005;97(8):560-566.
46. Pereira A, Magrina JF, Rey V, Cortes M, Magtibay PM. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. juin 2007;105(3):604-608.

47. Fournier M, Stoeckle E, Guyon F, Brouste V, Thomas L, MacGrogan G, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: sites and risk factors in a series of 355 patients. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* nov 2009;19(8):1307-1313.
48. Salet-Lizée D, Alsary S. Place du curage lombo-aortique et pelvien dans les cancers épithéliaux de l'ovaire. *J Chir Visc.* déc 2008;145(HS4):45-49.
49. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. *Br J Cancer.* 18 juin 2007;96(12):1817-1822.
50. Rouzier R, Bergzoll C, Brun J-L, Dubernard G, Selle F, Uzan S, et al. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 2010;117(12):1451-1458.
51. Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, Cliby WA. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2006;195(6):1862-1868.
52. Abe A, Furumoto H, Irahara M, Ino H, Kamada M, Naka O, et al. The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* oct 2010;36(5):1023-1030.
53. Classe J-M, Cerato E, Boursier C, Dauplat J, Pomel C, Villet R, et al. Impact des curages rétropéritonéaux sur la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé : le protocole CARACO. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mai 2011;40(3):201-204.
54. Chi DS, Franklin CC, Levine DA, Akselrod F, Sabbatini P, Jarnagin WR, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol.* sept 2004;94(3):650-654.
55. Tsolakidis D, Amant F, Van Gorp T, Leunen K, Neven P, Vergote I. The role of diaphragmatic surgery during interval debulking after neoadjuvant chemotherapy: an analysis of 74 patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mai 2010;20(4):542-551.
56. Chi DS, Zivanovic O, Levinson KL, Kolev V, Huh J, Dottino J, et al. The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. *Gynecol Oncol.* oct 2010;119(1):38-42.
57. Sharma S, Driscoll D, Odunsi K, Venkatadri A, Lele S. Safety and efficacy of cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer in elderly and high-risk surgical patients. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2005;193(6):2077-2082.
58. Salani R, Zahurak ML, Santillan A, Giuntoli RL 2nd, Bristow RE. Survival impact of multiple bowel resections in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a case-control study. *Gynecol Oncol.* déc 2007;107(3):495-499.

59. Raffi A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeghel G, et al. Multi-Center Evaluation of Post-Operative Morbidity and Mortality after Optimal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *PLoS One*. juill 2012;7(7):e39415.
60. Chéreau E, Ballester M, Lesieur B, Selle F, Coutant C, Rouzier R, et al. Complications de la chirurgie radicale des cancers de l'ovaire de stade avancé. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. janv 2011;39(1):21-27.
61. Gerestein CG, Damhuis RAM, de Vries M, Reedijk A, Burger CW, Kooi GS. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2009;45(16):2799-2803.
62. Gerestein CG, Damhuis RAM, Burger CW, Kooi GS. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. sept 2009;114(3):523-527.
63. Gordon LG, Scuffham PA, Beesley VL, Green AC, DeFazio A, Wyld DK, et al. Medical costs and outcomes for Australian women with ovarian cancer: a patient-level analysis over 2.5 years. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. juill 2010;20(5):757-765.
64. Hofstetter G, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Sehouli J, Cadron I, et al. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - Analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol*. 20 juill 2013;
65. Mahner S, Eulenburg C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2013;49(1):142-149.
66. 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):629-634.
67. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 4 janv 1996;334(1):1-6.
68. Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg*. déc 2003;197(6):955-963.
69. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, Goodman AK, Boruta DM 2nd, Horowitz NS, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. mars 2012;19(3):959-965.
70. Everett EN, French AE, Stone RL, Pastore LM, Jazaeri AA, Andersen WA, et al. Initial chemotherapy followed by surgical cytoreduction for the treatment of stage III/IV

- epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* août 2006;195(2):568-574; discussion 574-576.
71. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD005343.
 72. Greimel E, Kristensen GB, van der Burg MEL, Coronado P, Rustin G, Del Rio AS, et al. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 27 août 2013;
 73. Ma Y, Li Y, Cui H, Liang X, Tang Z, Li X, et al. [Re-evaluation of interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* mai 2012;47(5):355-360.
 74. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD006014.
 75. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* févr 1994;101(2):142-146.
 76. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med.* 9 déc 2004;351(24):2489-2497.
 77. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol.* janv 2011;120(1):23-28.
 78. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol.* oct 2007;107(1):99-106.
 79. Zigelboim I, Kizer N, Taylor NP, Case AS, Gao F, Thaker PH, et al. « Surgical Apgar Score » predicts postoperative complications after cytoreduction for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* mars 2010;116(3):370-373.
 80. Colombo P-E, Mourregot A, Fabbro M, Gutowski M, Saint-Aubert B, Quenet F, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* févr 2009;35(2):135-143.
 81. Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* déc 2011;159(2):407-412.

82. Dutta T, Sharma H, Kumar L, Dinda AK, Kumar S, Bhatla N, et al. Neoadjuvant chemotherapy for epithelial ovarian cancer--role of apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol.* oct 2005;56(4):427-435.
83. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* mai 2000;77(2):227-231.
84. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, Myriokefalitaki E, Katsoulis M, Kalinoglou N, et al. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol.* janv 2009;112(1):11-15.
85. Ibeanu OA, Bristow RE. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* janv 2010;20 Suppl 1:S1-11.
86. Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K, Morgan A. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* nov 2004;95(2):377-383.
87. Salani R, Axtell A, Gerardi M, Holschneider C, Bristow RE. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* févr 2008;108(2):271-275.
88. Byrom J, Widjaja E, Redman CWE, Jones PW, Tebby S. Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* avr 2002;109(4):369-375.
89. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer.* 1 oct 2000;89(7):1532-1540.
90. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol.* août 2006;13(8):1156-1161.
91. Lin F, Lin K, Xie X, Zhou C. Increased ERCC1 protein expression is associated with suboptimal debulking in advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* juin 2010;30(6):2447-2452.
92. Braicu EI, Fotopoulou C, Van Gorp T, Richter R, Chekerov R, Hall C, et al. Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients: results from the OVCAD study. *Gynecol Oncol.* févr 2013;128(2):245-251.

RESUME DE LA THESE

Introduction. Le cancer de l’ovaire est une pathologie de mauvais pronostic étant découverte fréquemment à un stade avancé. Le traitement consiste en une chirurgie de cytoréduction complète associée à une chimiothérapie. La chimiothérapie néoadjuvante constituant une alternative en cas d’impossibilité de chirurgie première, y a-t-il un réel intérêt pronostique à réaliser une chirurgie secondaire, laquelle, avec quelle morbidité et à quel délai ?

Matériel et méthodes. Les patientes porteuses d’un cancer de l’ovaire de type épithélial et de stade avancé (III-IV) étaient recensées au sein de l’Institut de Cancérologie de Lorraine, de manière rétrospective, du 01/01/1997 au 31/12/2009. Cent quatorze patientes ont bénéficié d’une chimiothérapie première. Trois groupes ont été constitués : chimiothérapie exclusive, chirurgie d’intervalle (après 3-4 cures) et chirurgie retardée (après 5 cures ou plus).

Résultats. En analyse multivariée (facteurs confondants : âge, OMS, comorbidités), les groupes 2/3 avaient une meilleure survie globale que le groupe 1 ($p=0,01$). On n’observe pas de différence significative concernant l’efficacité, la complexité et la morbidité chirurgicale entre les groupes 2 et 3.

Discussion. La chirurgie d’intervalle apporte un bénéfice en termes de survie quand le résidu tumoral est CC-0 ou CC-1 avec une morbidité acceptable. En ce qui concerne le délai optimal de la chirurgie, notre étude ne permet pas de conclure mais on observe une tendance à une diminution de la complexité et de la morbidité thérapeutique sans diminution de la survie dans le groupe chirurgie retardée.

TITRE EN ANGLAIS : Interval surgery versus delayed surgery for advanced ovarian cancer

MOTS CLEFS : cancer de l’ovaire, stade avancé, chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie d’intervalle, chirurgie retardée

THESE : MEDECINE SPECIALISEE Gynécologie-Obstétrique – année 2013

INTITULE ET ADRESSE :

Université de lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
