

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3  
FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE MEDECINE



**Thèse de Doctorat**

**En Vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales**

*PLACE DES REUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE DANS LA PRISE  
EN CHARGE DES CYSTADENOCARCINOMES DE L'OVAIRE :  
IMPACT DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES SUR LA SURVIE*

**Présentée par le :  
Docteur Dalal ZERROUK**

**Maitre assistante en Oncologie Médicale**

**Membres du jury**

<b>Pr Mohamed BOUAROUDJ</b>	<b>Président du Jury : Faculté de Médecine de Batna</b>
<b>Pr Taha FILALI</b>	<b>Directeur de thèse : Faculté de Médecine de Constantine</b>
<b>Pr Leila BEDDAR</b>	<b>Membre : Faculté de Médecine de Constantine</b>
<b>Pr Hassane MAHFOUF</b>	<b>Membre : Faculté de Médecine d'Alger</b>
<b>Pr Adda BOUNEDJAR</b>	<b>Membre : Faculté de Médecine de Blida</b>
<b>Pr Nadir BOUSSOUF</b>	<b>Membre : Faculté de Médecine de Constantine</b>

**Soutenue publiquement le : 23 Novembre 2020**



## Remerciements

---

À mon Directeur de Thèse, **Monsieur le professeur Taha FILALI**, qui m'a initié au monde de l'oncologie médicale, vous m'avez accompagné avec bienveillance durant toute cette période pour mener à terme ce manuscrit, que j'espère, est à la hauteur de vos espérances. J'ai de la chance de vous avoir comme encadreur, maître et médecin chef.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde estime et ma reconnaissance.

Je remercie les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail :

**Au Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Mohamed BOUAROUDJ**

Parce que l'oncologie gynécologique ne serait rien sans ses chirurgiens, merci pour votre collaboration, vos encouragements tout au long de cette thèse.

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

**Aux membres du Jury,**

**Madame le Professeur Leila BEDDAR,**

Vous me faites l'honneur d'évaluer cette thèse. Je sollicite votre expérience et vos compétences pour juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect.

**Professeur Hassane MAHFOUF,**

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger mon travail, que vous enrichissez par votre réflexion. Merci pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de mon grand respect.

**Monsieur le Professeur Adda BOUNADJAR**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de compléter la réflexion médicale autour de cette problématique.

Veillez trouver dans ce travail les marques de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

**Monsieur le Professeur Nadir BOUSSOUF,**

Ce fut un grand honneur de participer aux formations en méthodologie de la recherche que vous organisez avec bienveillance. J'ai apprécié vos conseils et votre disponibilité tout au long de ce travail de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Mes profonds remerciements aux Professeurs :

**Djeddi Hanane** médecin-chef du service d'oncologie médicale CLCC de Annaba,

**Dib Adlene** médecin-chef du service d'oncologie médicale CLCC de Sétif,

**Benbrahim Wassila** médecin-chef du service d'oncologie médicale CLCC de Batna,

Et au docteur **Benmerzoug Achraf** médecin-chef de l'unité d'oncologie médicale de  
l'EPH Ibn Sina d'Oum El Bouaghi.

Merci à vous d'avoir contribué à faire de ce travail un travail multicentrique, témoin de la volonté de travailler main dans la main au service de nos malades et de la recherche scientifique. Merci à vos formidables équipes qui m'ont accueilli les bras ouverts tout au long du chemin. Un grand merci aux Professeurs Nassima KOUADRI et Abdelaziz AMMARI.

J'espère avoir de nouvelles opportunités de réaliser d'autres études avec vous.

## Dédicaces

---

À nos malades,

Vos sourires, vos larmes, votre courage et votre foi resteront à tout jamais gravé dans ma mémoire. Merci de m'avoir tant appris, merci de m'avoir appris le vrai sens de la vie...

À mon papa qui me manque tant et sans qui je ne serai pas ce que je suis.

En te battant contre le cancer et pendant tes séances de chimiothérapies, tu me parlais de cette thèse, tu voulais tant me voir accomplir ce travail. Aujourd'hui, c'est grâce à ta force, à ta confiance et à ton amour que j'ai pu le faire ...paix à ton âme mon papa chéri.

À ma maman pour n'avoir jamais douté de moi, merci d'avoir été là, d'avoir toujours su me faire remonter grâce à ta force, ton amour et tes sacrifices.

.....Fière d'être votre fille.

À Nadji, mari aimant et compréhensif.

Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements.

À mes deux anges Ahmed Amine et Amir, vous êtes mon espoir et ma fierté.

À ma sœur Nawel, mes frères Imad et Walid. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenu, vous êtes un pilier important et solide que j'ai la chance d'avoir.

À toute ma famille.

À mes amies, merci de m'avoir encouragé pendant toutes ces années : Samiha, Asma, Ibtissam, Meryem, Ines, Lamia... et à tous mes amis

À Habiba. Il est bien agréable de t'avoir à l'horizon et de pouvoir t'appeler à l'aide dès que j'en éprouve le besoin ! Grand merci

À tous mes maitres qui m'ont enseigné la médecine puis l'oncologie.

Au personnel médical, paramédical et administratif du service d'oncologie du CHU Benbadis. C'est un réel plaisir au quotidien de travailler parmi vous.

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>xvi</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>xix</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>xxi</b>
<b>Liste des annexes</b> .....	<b>xxiii</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE</b> .....	<b>5</b>
<b>GENERALITES SUR LES CANCERS EPITHELIAUX DE L'OVAIRE</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Epidémiologie</b> .....	<b>5</b>
1.1 Epidémiologie descriptive .....	5
1.1.1 Incidence /Mortalité .....	5
1.1.2 Age .....	8
1.2 Epidémiologie analytique (Facteurs de risques).....	9
1.2.1 L'âge.....	9
1.2.2 L'ethnie / l'origine .....	9
1.2.3 Les antécédents familiaux .....	9
1.2.4 L'augmentation du nombre d'ovulations .....	10
1.2.5 Le mode de vie .....	10
1.2.6 Le traitement hormonal substitutif (THS).....	11
1.2.7 Les maladies gynécologiques associées au cancer de l'ovaire.....	11
1.3 Prévention et dépistage .....	11
1.3.1 Facteurs préventifs .....	11
1.3.1.1 La diminution du nombre d'ovulations.....	11
1.3.1.2 La ligature des trompes et l'hystérectomie .....	12
1.3.1.3 Prophylaxie pharmacologique.....	12
1.3.2 Dépistage.....	13
<b>2. Etude anatomo-pathologique</b> .....	<b>14</b>
2.1 Classification histologique du cancer de l'ovaire.....	14
2.2 Les Cancers épithéliaux de l'ovaire.....	15
2.2.1 Caractéristiques générales .....	15
2.2.1.1 Le sous-type séreux.....	15
2.2.1.2 Sous type endométrioïde .....	17

2.2.1.3	Le sous-type de cellules claires.....	18
2.2.1.4	Les tumeurs mucineuses .....	18
2.2.1.5	Tumeur de Brenner maligne .....	19
2.2.1.6	Carcinome indifférencié.....	19
2.2.1.7	Carcinome mixte .....	19
2.3	Grade histo-pronostique .....	19
2.4	Profil immunohistochimique .....	20
2.5	L'origine du cancer de l'ovaire : Les hypothèses.....	21
2.5.1	Les cellules de l'épithélium de surface de l'ovaire .....	21
2.5.2	Inclusion de kystes corticaux au sein de l'ovaire .....	21
2.5.3	Les cellules souches .....	22
2.5.4	Les théories impliquant les tissus avoisinants.....	22
<b>3.</b>	<b>L'apport de la biologie moléculaire.....</b>	<b>25</b>
<b>4.</b>	<b>Modes d'extension des cancers épithéliaux de l'ovaire .....</b>	<b>25</b>
<b>5.</b>	<b>Diagnostic et bilan initial d'un cancer de l'ovaire .....</b>	<b>26</b>
5.1	Présentation clinique.....	26
5.2	Valeur diagnostique des marqueurs sériques pour une masse annexielle suspecte... 27	
5.2.1	Valeur diagnostique de l'antigène CA125 .....	27
5.2.2	Valeur diagnostique du marqueur tumoral ACE.....	28
5.2.3	Valeur diagnostique du marqueur tumoral CA19 9 .....	29
5.2.4	Valeur diagnostique du dosage sérique de l'HE4 .....	30
5.2.5	Autre marqueurs .....	30
5.3	Valeur diagnostique des scores (cliniques et biologiques) pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie .....	30
5.4	Rôle de l'imagerie dans l'exploration d'une masse ovarienne suspectée d'être un cancer ovarien.....	31
5.5	Rôle d'un examen de pathologie per opératoire d'une masse ovarienne suspecte.....	34
5.5.1	L'examen extemporané .....	34
5.5.2	Prélèvements chirurgicaux cœlioscopiques (nombre, site, volume du prélèvement) .....	34
5.5.3	Examen cytologique versus histologique .....	34
5.5.4	Apport de l'immunohistochimie sur biopsie et cytobloc .....	35
5.5.5	Diagnostic sur microbiopsie à l'aiguille.....	35

5.5.6	Diagnostic anatomopathologique avant versus après chimiothérapie.....	36
<b>6.</b>	<b>Bilan d'extension.....</b>	<b>37</b>
6.1	Valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, échographie de contraste, doppler, scanner, IRM, TEP-TDM) pour mesurer l'extension du cancer de l'ovaire (charge tumorale).....	37
6.1.1	L'examen échographique .....	37
6.1.2	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne .....	37
6.1.3	PET-TDM.....	38
6.1.4	Imagerie par résonance magnétique de diffusion.....	39
<b>7.</b>	<b>Classification de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO)-TNM .....</b>	<b>40</b>
<b>8.</b>	<b>Traitement du cancer épithélial de l'ovaire.....</b>	<b>42</b>
8.1	Place des réunions de concertation pluri disciplinaires (RCP) dans la prise en charge des cancers ovariens .....	42
8.2	Traitement chirurgical .....	46
8.2.1	Evaluation de la résécabilité en pré opératoire.....	46
8.2.1.1	La valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, échographie de contraste, doppler, scanner, IRM, TEP-TDM) pour évaluer la résécabilité chirurgicale	46
8.2.1.2	La valeur des marqueurs tumoraux CA125, ACE, CA19,9, HE4 et nouveaux biomarqueurs pour prédire la résécabilité d'un cancer ovarien de stade avancé :	47
8.2.1.2.1	CA125 .....	47
8.2.1.2.2	CA125 /HE4 combiné.....	48
8.2.1.2.3	Nouveaux biomarqueurs .....	48
8.2.1.3	La place des scores descriptifs chirurgicaux (laparoscopiques/laparotomiques) dans le bilan pré- thérapeutique pour évaluer la résécabilité :	49
8.2.1.3.1	Place de la coelioscopie dans l'évaluation de la résécabilité complète ....	49
8.2.1.3.1.1	Score de Fagotti.....	51
8.2.1.3.1.2	Etudes de validation externe du score de Fagotti .....	51
8.2.1.3.1.3	Evaluation du score de Fagotti pour la faisabilité d'une chirurgie de cytoréduction complète .....	52
8.2.1.3.1.4	Reproductibilité de l'évaluation du score de Fagotti .....	52
8.2.1.3.1.5	Score de Fagotti en situation de chirurgie d'intervalle .....	53
8.2.1.3.1.6	Score de Fagotti modifié .....	54

8.2.1.3.1.7	Autre évaluation coelioscopique .....	54
8.2.1.3.2	Scores descriptifs laparotomiques.....	55
8.2.1.3.2.1	Peritoneal Cancer Index (PCI) .....	55
8.2.1.3.2.2	Score d'Eisenkop.....	56
8.2.1.3.2.3	Score d'Aletti .....	57
8.2.2	Modalités de la chirurgie du cancer de l'ovaire à un stade précoce .....	57
8.2.3	Place de la chirurgie mini-invasive dans la (re)stadification d'un cancer de l'ovaire au stade précoce.....	59
8.2.4	Traitement chirurgical des cancers ovariens avancés.....	60
8.2.5	Place des différentes lymphadénectomies (pelviennes, lombo-aortiques, du pédicule hépatique) dans le traitement des cancers avancés de l'ovaire.....	61
8.2.6	Le bénéfice d'une chirurgie initiale, d'intervalle ou de clôture dans les cancers de stade avancé.....	62
8.2.7	Bénéfice d'une voie d'abord par laparotomie versus mini-invasive pour les cancers de stade avancé en chirurgie initiale ou chirurgie d'intervalle ou de clôture .....	63
8.2.8	Nature et bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en cas de résidu tumoral macroscopique non nul en fin d'intervention .....	63
8.2.9	Les informations minimales qui doivent figurer dans un compte rendu opératoire d'une chirurgie pour cancer de l'ovaire.....	63
8.3	Traitements médicaux des cancers de l'ovaire .....	64
8.3.1	Les traitements médicaux adjuvants dans les cancers de l'ovaire.....	64
8.3.1.1	Stades précoces : stade FIGO I à IIA.....	64
8.3.1.1.1	Chimiothérapie adjuvante .....	65
8.3.1.1.1.1	Modalités de la chimiothérapie adjuvante.....	65
8.3.1.1.1.2	Durée de la chimiothérapie .....	67
8.3.1.1.2	Thérapies innovantes .....	67
8.3.1.2	Stades avancés : stades FIGO IIB-IV .....	68
8.3.1.2.1	Chimiothérapie systémique dans les cancers de l'ovaire de stade avancé	68
8.3.1.2.1.1	Protocoles de chimiothérapie .....	68
8.3.1.2.1.2	Les alternatives au schéma standard .....	69
8.3.1.2.1.3	Durée de la chimiothérapie .....	70
8.3.1.2.1.4	Chimiothérapie péri opératoire.....	70
8.3.1.2.1.5	Intervalle de temps entre la chirurgie de cytoréduction et la chimiothérapie.....	72

8.3.1.2.2	Thérapeutiques ciblées .....	73
8.3.1.2.2.1	Bevacizumab .....	73
8.3.1.2.2.2	Pazopanib .....	75
8.3.1.2.2.3	Nintedanib .....	75
8.3.1.2.2.4	Inhibiteurs PARP .....	75
8.3.1.2.3	Hormonothérapie .....	76
8.3.1.2.4	Immunothérapie .....	77
8.3.1.2.5	Nouvelles combinaisons ciblant la tumeur et le microenvironnement des tumeurs	79
<b>9.</b>	<b>Evaluation de la réponse thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante .....</b>	<b>80</b>
9.1	La valeur de l'imagerie pour évaluer la réponse thérapeutique après chimiothérapie néoadjuvante .....	80
9.2	Valeur des marqueurs CA125 et HE4 .....	81
<b>10.</b>	<b>La récurrence du cancer de l'ovaire.....</b>	<b>81</b>
10.1	Concept de la récurrence .....	81
10.2	Délai de survenue de la récurrence .....	82
10.3	Définition de la récurrence selon l'intervalle libre sans rechute .....	83
10.4	Sites de récurrence .....	84
<b>11.</b>	<b>Les outils du suivi après un cancer de l'ovaire : modalités diagnostiques de la récurrence et leur pertinence .....</b>	<b>84</b>
11.1	L'examen clinique .....	84
11.2	Le dosage sérique des marqueurs tumoraux .....	84
11.2.1	Pertinence du CA125 pour dépister une récurrence .....	84
11.2.2	Evolution du CA125 comme marqueur précoce de la récurrence .....	84
11.2.3	Pertinence de l'HE4 pour dépister une récurrence .....	84
11.3	L'imagerie .....	85
11.3.1	L'échographie abdomino-pelvienne .....	85
11.3.2	La tomodensitométrie (TDM) .....	85
11.3.3	IRM abdomino-pelvienne .....	85
11.3.4	Le PET-scan .....	86
11.3.5	La cytologie péritonéale .....	86
11.4	Prise en charge de la récurrence .....	86
<b>12.</b>	<b>Soins palliatifs et de fin de vie .....</b>	<b>88</b>
<b>13.</b>	<b>Pronostic.....</b>	<b>88</b>

13.1	Biomarqueurs tumoraux pronostiques.....	89
13.1.1	Biomarqueurs protéomiques pronostiques.....	89
13.1.2	Biomarqueurs sériques pronostiques.....	90
13.1.3	TILs et cancer de l’ovaire et pronostic.....	90
13.1.4	Mutation de BRCA.....	91
<b>DEUXIEME PARTIE.....</b>		<b>92</b>
<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>		<b>92</b>
CHAPITRE I : Protocole de l’étude.....		93
<b>1.</b>	<b>Les objectifs.....</b>	<b>94</b>
1.1	Objectif principal.....	94
1.2	Objectifs secondaires.....	94
<b>2.</b>	<b>Patientes et méthodes.....</b>	<b>94</b>
2.1	Type de l’étude.....	94
2.2	Durée de l’étude.....	94
2.3	Patientes et matériel.....	94
2.3.1	Matériel.....	94
2.3.2	Recrutement.....	95
2.3.3	Critères d’éligibilité.....	95
2.4	Recueil des données.....	95
2.5	Variables étudiées.....	96
2.6	Critères de jugement.....	98
2.7	Analyses statistiques.....	99
CHAPITRE II : RESULTATS.....		101
<b>1.</b>	<b>Caractéristiques de la population.....</b>	<b>102</b>
1.1	Provenance des patientes.....	102
1.1.1	Selon la spécialité du médecin traitant.....	102
1.1.2	Selon le secteur de suivi.....	103
1.2	Données anamnestiques.....	103
1.2.1	Age.....	103
1.2.2	Répartition des patientes selon les caractéristiques gynéco-obstétricales.....	104
1.2.3	Antécédents familiaux de cancers.....	105
1.3	Diagnostic.....	105
1.3.1	Circonstances de découvertes.....	105

1.3.2	Délai au premier examen.....	106
1.3.3	Examens radiologiques à visée diagnostique .....	107
1.3.4	Coté de l’ovaire atteint .....	107
1.3.5	Les marqueurs tumoraux .....	108
1.3.5.1	CA125 .....	108
1.3.5.2	ACE.....	108
1.3.5.3	CA19-9.....	108
1.3.6	Diagnostic histologique .....	109
1.4	Bilan d’extension (avant traitement) .....	109
1.5	Sites métastatiques.....	109
1.6	Données anatomopathologiques .....	110
1.6.1	Stade anatomopathologique .....	110
1.6.2	Type histologique .....	112
1.6.3	Grade histologique .....	112
1.7	Données thérapeutiques .....	113
1.7.1	Délais de prise en charge.....	113
1.7.1.1	Délai entre diagnostic et début du traitement .....	113
1.7.1.2	Les délais moyens de prise en charge entre les différentes séquences thérapeutiques.....	113
1.7.2	Modalités thérapeutiques initiales .....	114
1.7.3	Prise en charge chirurgicale .....	115
1.7.3.1	Spécialité et secteur de prise en charge chirurgicale.....	116
1.7.3.2	Chirurgie radicale.....	117
1.7.3.3	Résidu tumoral .....	117
1.7.4	Traitement systémique .....	118
1.7.4.1	Déroulement du traitement systémique .....	118
1.7.4.1.1	Modalité thérapeutique .....	118
1.7.4.1.2	Protocole thérapeutique .....	118
1.7.4.1.3	Nombre de cures de chimiothérapie .....	119
1.7.4.1.4	Nombre de cures de thérapie ciblée (bevacizumab) .....	120
1.7.4.1.5	Données de tolérance .....	120
1.7.4.1.6	Données d’efficacité thérapeutique.....	121
1.8	Suivi et évolution.....	122
1.8.1	Sensibilité aux sels de platine.....	122

1.8.2	Sites de la rechute.....	123
1.8.3	Traitement de la rechute.....	123
1.8.3.1	La chirurgie.....	123
1.8.3.2	La chimiothérapie ± thérapie ciblée.....	123
1.9	Evolution.....	124
<b>2.</b>	<b>Etude analytique.....</b>	<b>125</b>
2.1	Caractéristiques de la population générale et de la population de patientes opérées (chirurgie radicale).....	125
2.2	Caractéristiques de la population de patientes opérées et non opérées.....	126
2.3	Caractéristiques de la population en fonction du moment de la chirurgie.....	128
2.4	Caractéristiques de la population en fonction du résidu tumoral.....	129
2.5	Traitement systémique.....	131
2.5.1	Caractéristiques de la population générale.....	131
2.5.2	Modalité du traitement systémique.....	132
<b>3.</b>	<b>Analyses de survie.....</b>	<b>134</b>
3.1	Analyses de survie sans progression.....	134
3.1.1	Analyses de survie sans progression parmi l'ensemble de la population.....	134
3.1.2	Analyses univariées de survie sans progression parmi les patientes opérées ..	140
3.1.2.1	SSP de l'ensemble des patientes opérées.....	140
3.1.2.2	Analyses univariées de survie sans progression en fonction de la résection tumorale (résection optimale R0).....	143
3.1.2.3	Analyses univariées de survie sans progression en fonction de la résection tumorale résection (sub-optimale R1).....	145
3.1.3	Analyses univariées de survie sans progression pour les patientes ayant reçu un traitement systémique.....	147
3.1.3.1	Analyse de survie sans progression selon le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie.....	147
3.1.3.2	Analyses univariées de survie sans progression à 18 mois pour les patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie.....	147
3.1.3.3	Analyses univariées de survie sans progression en fonction du traitement systémique des malades de stade avancé.....	150
3.1.4	Analyses multivariées de survie sans progression.....	154
3.1.4.1	Analyse multivariée de survie sans progression parmi l'ensemble de la population	154
3.1.4.2	Analyse multivariée de survie sans progression parmi les patientes opérées	157

3.1.4.2.1	Analyse multivariée de SSP de l'ensemble des patientes opérées.....	157
3.1.4.2.2	Analyse multivariée de survie sans progression en fonction de la résection tumorale (résection optimale sans résidu -R0-).....	158
3.1.4.2.3	Analyse multivariée de survie sans progression en fonction de la résection tumorale (présence de résidu - R1-) .....	158
3.1.4.3	Analyse multivariée de survie sans progression pour les patientes ayant reçu un traitement systémique.....	159
3.1.4.3.1	Analyse multivariée de survie sans progression pour les patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie.....	159
3.1.4.3.2	Analyse multivariée de survie sans progression en fonction du traitement systémique des malades de stades avancés.....	159
3.2	Analyse de survie globale.....	163
3.2.1	Survie globale en fonction de l'âge.....	164
3.2.2	Survie globale en fonction du type histologique .....	165
3.2.3	Survie globale en fonction du grade histologique .....	166
3.2.4	Survie globale en fonction du stade de la maladie .....	167
3.2.5	Survie globale en fonction du taux initial du CA125.....	168
3.2.6	Survie globale en fonction de la prise en charge thérapeutique.....	169
3.2.6.1	Survie globale en fonction de la modalité thérapeutique initiale.....	169
3.2.6.2	Survie globale en fonction du statut chirurgical (opérée /non opérée) .....	170
3.2.6.3	Survie globale des malades opérées.....	171
3.2.6.4	Survie globale des patientes ayant reçu un traitement systémique .....	173
3.2.6.4.1	Analyse univariée.....	173
<b>1.</b>	<b>Données anamnestiques.....</b>	<b>179</b>
1.1	Age.....	181
1.2	Caractéristiques gynéco-obstétricales.....	182
1.2.1	Ménarche .....	182
1.2.2	Parité.....	182
1.2.3	Contraception orale .....	182
1.2.4	Traitement hormonal de l'infertilité.....	183
1.2.5	Statut génital.....	183
1.3	Antécédents familiaux de cancers .....	183
<b>2.</b>	<b>Données diagnostiques.....</b>	<b>184</b>
2.1	Circonstances de découverte .....	184
2.2	Délai au premier examen.....	185

2.3	Examens radiologiques à visée diagnostique .....	185
2.4	Coté de l’ovaire atteint .....	185
2.5	Les marqueurs tumoraux .....	186
2.5.1	CA125 .....	186
2.5.2	CA 19-9 et ACE .....	186
2.6	Diagnostic histologique .....	187
2.7	Bilan d’extension (avant traitement) .....	188
2.8	Sites métastatiques.....	188
<b>3.</b>	<b>Données anatomopathologiques .....</b>	<b>189</b>
3.1	Stade anatomopathologique.....	189
3.2	Type histologique .....	189
3.3	Grade histologique.....	190
<b>4.</b>	<b>Données thérapeutiques.....</b>	<b>191</b>
4.1	Délai entre diagnostic et traitement .....	191
4.2	Prise en charge chirurgicale.....	191
4.2.1	Spécialité et secteur de prise en charge chirurgicale .....	193
4.2.2	Chirurgie radicale .....	194
4.2.3	Résidu tumoral .....	195
4.3	Délai moyen entre chirurgie et chimiothérapie .....	198
4.4	Traitement systémique.....	198
4.4.1	Protocole thérapeutique.....	198
4.4.2	Nombre de cures de chimiothérapie .....	199
4.5	Données de tolérance .....	200
4.5.1	Toxicité hématologique.....	200
4.6	Données d’efficacité thérapeutique .....	201
<b>5.</b>	<b>Suivi et évolution .....</b>	<b>202</b>
5.1	Sensibilité aux sels de platine .....	202
5.2	Sites de la rechute .....	204
5.3	Traitement de la rechute .....	204
<b>6.</b>	<b>Analyses de survie .....</b>	<b>207</b>
6.1	Analyses de survie parmi l’ensemble de la population .....	207
6.1.1	Analyse de survie sans progression parmi l’ensemble de la population .....	207
6.1.2	Analyse de survie globale parmi l’ensemble de la population.....	209

6.2	Analyses de survie parmi les patientes opérées.....	210
6.2.1	SSP de l'ensemble des patientes opérées .....	210
6.2.2	Survie globale des malades opérées .....	215
6.2.3	Analyses de survie sans progression en fonction de la résection tumorale.....	216
6.3	Analyses de survie pour les patientes ayant reçu un traitement systémique .....	216
6.3.1	Analyse de SSP des patientes ayant reçu un traitement systémique .....	216
6.3.1.1	Analyse de SSP en fonction du délai d'initiation de la chimiothérapie....	216
6.3.1.2	Analyses de survie sans progression pour les patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie .....	217
6.3.1.3	Analyses de survie sans progression en fonction du traitement systémique des malades de stades avancés .....	220
6.3.2	Analyse de survie globale pour les patientes ayant reçu un traitement systémique	222
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>225</b>
	<b>PERSPECTIVES.....</b>	<b>232</b>
	<b>DÉCLARATION D'INTÉRÊTS .....</b>	<b>236</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>237</b>

## Liste des abréviations

<i>ADN</i>	<i>Acide désoxyribonucléique</i>
<i>AMM</i>	<i>Autorisation de Mise sur le Marché</i>
<i>ARID1A</i>	<i>L'AT-rich interactive domain containing protein 1A</i>
<i>ACE</i>	<i>Antigène carcino-embryonnaire</i>
<i>ASR</i>	<i>Age-standardized rates</i>
<i>ASCO</i>	<i>American society of clinical oncology</i>
<i>AUC</i>	<i>Aire sous la courbe</i>
<i>AGO-OVAR</i>	<i>Arbeitsgemeinschaft Gyna'kologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group</i>
<i>BRCA</i>	<i>BReast Cancer</i>
<i>CA125</i>	<i>Antigène tumoral 125</i>
<i>CA19-9</i>	<i>Antigène carbohydrate 19-9</i>
<i>CD44</i>	<i>Cluster of differentiation 44</i>
<i>CCS</i>	<i>Completeness of Cytoreduction Score : échelle de description du résidu tumoral en fin de chirurgie</i>
<i>CTNNB1</i>	<i>Catenin <math>\beta</math>1</i>
<i>CK7</i>	<i>Cytokeratin 7</i>
<i>CK20</i>	<i>Cytokeratin 20</i>
<i>CLCC</i>	<i>Centre de Lutte Contre le Cancer</i>
<i>CHU</i>	<i>Centre Hospitalier et Huniversitaire</i>
<i>CEO</i>	<i>Cancer Epithélial de l'Ovaire</i>
<i>CHIP</i>	<i>Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale</i>
<i>CLA</i>	<i>Curage Lombo-Aortique</i>
<i>CP</i>	<i>Curage Pelvien</i>
<i>CPH-I</i>	<i>Indice de Copenhague</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>Cyclin dependent kinase inhibitor 2A</i>
<i>DM</i>	<i>Donnée manquante</i>
<i>ECOG</i>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<i>EpCAM</i>	<i>epithelial cell adhesion molecule</i>
<i>EGFR</i>	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
<i>EORTC</i>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<i>ESO</i>	<i>l'épithélium de surface ovarien</i>
<i>EPH</i>	<i>Etablissement Public Hospitalier.</i>
<i>FIGO</i>	<i>Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique</i>
<i>FSH</i>	<i>Hormone folliculo-stimulante</i>
<i>GOG</i>	<i>Gyneco Oncology Group</i>
<i>GCIG</i>	<i>Gynecologic Cancer Inter-Group</i>
<i>GINECO</i>	<i>groupe de recherche clinique académique spécialisé en cancérologie gynécologique</i>
<i>HE4</i>	<i>Protéine épидidyme humaine 4</i>
<i>HBOC</i>	<i>Hereditary breast and ovarian cancer syndrome</i>
<i>HIPEC</i>	<i>Hyperthermia intraperitoneal chemotherapy</i>
<i>hMSH</i>	<i>Human Mutant S Homologue</i>

<i>hMLH</i>	<i>Human Mutant L Homologue</i>
<i>HNPPC</i>	<i>Human Non Polyposis Colorectal Cancer</i>
<i>HNF1-β</i>	<i>Hepatocyte nuclear factor 1 homeobox beta</i>
<i>HER2</i>	<i>Human growth factor receptor 2</i>
<i>HGSOC</i>	<i>High grade serous ovarian carcinoma</i>
<i>HR</i>	<i>Hazard Ratio</i>
<i>HSP</i>	<i>Hoechst side population</i>
<i>IC</i>	<i>intervalle de confiance</i>
<i>ICON</i>	<i>International Collaborative Ovarian Neoplasm Group</i>
<i>IOTA</i>	<i>International Ovarian Tumor Analysis group</i>
<i>IMC</i>	<i>Indice de Masse Corporelle</i>
<i>IL</i>	<i>Interleukine</i>
<i>IRM</i>	<i>Imagerie par Résonance Magnétique</i>
<i>IGF1R</i>	<i>Insulin-like growth factor receptor 1</i>
<i>IHC</i>	<i>Immunohistochimie</i>
<i>IDH</i>	<i>Indice de développement humain</i>
<i>KRAS</i>	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene</i>
<i>LH</i>	<i>Hormone lutéinisante</i>
<i>LION</i>	<i>Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms</i>
<i>ml</i>	<i>Millilitre</i>
<i>m<sup>2</sup></i>	<i>Mètre carré</i>
<i>MUC16</i>	<i>Mucin-16</i>
<i>MMR</i>	<i>MisMatch Repair</i>
<i>NCI</i>	<i>National Cancer Institute(Amérique)</i>
<i>NfκB</i>	<i>Nuclear factor-kappa B</i>
<i>NI</i>	<i>non indiqué</i>
<i>NEJM</i>	<i>New England Journal of Medecine</i>
<i>OCT4A-POU5F1</i>	<i>Octamer binding transcription factor 4/POU domain class 5 transcription factor 1</i>
<i>OMS</i>	<i>Organisation mondiale de la santé</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>OC</i>	<i>observations censurées</i>
<i>PARP</i>	<i>Poly [ADP-ribose] polymérase</i>
<i>PCI</i>	<i>Peritoneal Cancer Index</i>
<i>PAX 8</i>	<i>Paired box gene 8</i>
<i>PARP</i>	<i>Poly [ADP-ribose] polymérase</i>
<i>PIK3CA</i>	<i>phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
<i>PIK3R1</i>	<i>Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1</i>
<i>PI3K</i>	<i>Phosphatidyl Inositol-3 Kinase</i>
<i>PTEN</i>	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
<i>P53</i>	<i>Tumor protein 53</i>
<i>ROMA</i>	<i>Risk of Ovarian Malignancy Algorithm</i>
<i>ROC</i>	<i>Receiver-operating characteristic</i>
<i>R0</i>	<i>Aabsence de résidu tumoral nul en fin de chirurgie</i>
<i>R1</i>	<i>Présence d'un résidu tumoral en fin de chirurgie</i>
<i>RCP</i>	<i>Réunion de Concertation Pluridisciplinaire</i>
<i>SEER</i>	<i>Le programme « Surveillance, épidémiologie et résultats finaux (Amérique)»</i>
<i>SEMEP</i>	<i>Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive</i>

<i>STIC</i>	<i>Carcinome séreux tubaire in situ</i>
<i>SMARCA4</i>	<i>SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 4</i>
<i>SSP</i>	<i>Survie sans progression</i>
<i>SG</i>	<i>Survie globale</i>
<i>TDM</i>	<i>Tomodensitométrie</i>
<i>TEP</i>	<i>Tomographie par Emission de Positons</i>
<i>TNM</i>	<i>Tumor Nodes Metastases(classification)</i>
<i>THS</i>	<i>Traitement hormonal substitutif</i>
<i>TILs</i>	<i>Les lymphocytes infiltrant les tumeurs</i>
<i>UI</i>	<i>Unité Internationale</i>
<i>USA</i>	<i>United State of America</i>
<i>VPP</i>	<i>Valeur prédictive positive</i>
<i>VPN</i>	<i>Valeur prédictive négative</i>
<i>VPI</i>	<i>Valeur prédictive index</i>
<i>VEGF</i>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
<i>WFDC2</i>	<i>WAP four-disulfide core domain</i>
<i>WT1</i>	<i>Wilms tumor protein 1</i>

## Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau I :	Fréquences du cancer de l’ovaire rapportées dans le premier Atlas cancer 2014-2016 (Réseau EST et Sud-Est Des Registres du Cancer 2014-2016) [21] .....	8
Tableau II :	Critères immunohistochimiques requis pour permettre le diagnostic des différents sous-types histologiques de cancers épithéliaux de l’ovaire [88–90] .....	21
Tableau III :	Synthèse de la valeur diagnostique du CA125 d’après les travaux de Montagnana et al [122]. ....	28
Tableau IV :	Score de risque basé sur les Simple Rules [138] .....	32
Tableau V :	ADNEX MR score system[144] .....	33
Tableau VI :	Classifications FIGO 2018 et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l’ovaire, trompes et péritonéales primitives .....	41
Tableau VII :	Récapitulatif des survies selon le résidu et le type de chirurgie première ou intervallaire [267,270] .....	62
Tableau VIII :	Principaux essais de phase III réalisés dans les stades précoces ayant utilisé une chimiothérapie à base de sels de platine [279].....	65
Tableau IX :	Principaux essais de phase III réalisés dans les stades précoces ayant utilisé une chimiothérapie à base de sels de platine [279].....	67
Tableau X :	Principaux essais réalisés dans les stades avancés en 1re ligne avec le bevacizumab. ....	74
Tableau XI :	Provenance des malades selon la spécialité du médecin traitant .....	102
Tableau XII :	Antécédents gynécologiques des patientes.....	104
Tableau XIII :	Répartition de la population d’étude selon les circonstances de découverte clinique .....	106
Tableau XIV :	Répartition du taux du CA125 selon le stade de la maladie .....	108
Tableau XV :	Gestes réalisés pour obtenir le diagnostic histologique .....	109
Tableau XVI :	Répartition de la cohorte selon la réalisation du bilan d’extension pré thérapeutique.....	109
Tableau XVII :	Répartition des stades en fonction des centres de recrutement .....	111
Tableau XVIII :	Répartition des tumeurs selon le type histologique.....	112
Tableau XIX :	Délais entre les différentes séquences thérapeutiques.....	113
Tableau XX :	Secteur et spécialité de prise en charge chirurgicale .....	117
Tableau XXI :	Les différents actes chirurgicaux d’exérèse.....	117
Tableau XXII :	Modalités de la chimiothérapie.....	118
Tableau XXIII :	Description des sites de la première récurrence tumorale .....	123
Tableau XXIV :	Evolution de la cohorte .....	124
Tableau XXV :	Caractéristiques de la population générale et de la population des patientes opérées.....	125
Tableau XXVI :	Caractéristiques de la population des patientes opérées et non opérées .....	127
Tableau XXVII :	Caractéristiques de la population en fonction du moment de la chirurgie, pourcentages calculés parmi les patientes opérées .....	128
Tableau XXVIII :	Résidu tumoral selon le taux initial du CA125 .....	129
Tableau XXIX :	Caractéristiques de la population en fonction du résidu tumoral .....	130
Tableau XXX :	Les caractéristiques de la population générale et de la population ayant reçu un traitement systémique .....	131
Tableau XXXI :	Caractéristiques des patientes selon la modalité du traitement systémique .....	133
Tableau XXXII :	Survie sans progression parmi l’ensemble de la population d’étude.....	139
Tableau XXXIII :	Survie sans progression des patientes opérées .....	142
Tableau XXXIV :	Survie sans progression des patientes opérées R0.....	144
Tableau XXXV :	Survie sans récurrence des patientes opérées R1 .....	146
Tableau XXXVI :	Taux de SSP selon le délai d’introduction de la chimiothérapie après la chirurgie.....	147
Tableau XXXVII :	Survie sans progression en fonction du traitement systémique pour les stades précoces ....	149
Tableau XXXVIII :	Analyses univariées de survie sans progression en fonction du traitement systémique pour les stades avancés.....	154

<i>Tableau XXXIX : Analyses multivariées de survie sans progression à 18 mois en utilisant le modèle de COX en fonction de la résection tumorale (résection optimale sans résidu).....</i>	<i>158</i>
<i>Tableau XL : Analyses multivariées de survie sans progression à 18 mois en utilisant le modèle de COX en fonction de la résection tumorale (présence de résidu - R1-).....</i>	<i>158</i>
<i>Tableau XLI : Analyses multivariées de survie sans progression à 18 mois pour les patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie.....</i>	<i>159</i>
<i>Tableau XLII : Taux de survie globale selon les tranches d'âge.....</i>	<i>164</i>
<i>Tableau XLIII : Taux de survie globale en fonction du type histologique.....</i>	<i>165</i>
<i>Tableau XLIV : Taux de survie globale en fonction du grade histologique.....</i>	<i>166</i>
<i>Tableau XLV : Taux de survie globale selon le taux initial du CA125.....</i>	<i>168</i>
<i>Tableau XLVI : Taux de survie globale en fonction de la modalité thérapeutique initiale.....</i>	<i>169</i>
<i>Tableau XLVII : Taux de survie globale en fonction du statut chirurgical.....</i>	<i>170</i>
<i>Tableau XLVIII : Taux de SG pour les patientes opérées.....</i>	<i>172</i>
<i>Tableau XLIX : Taux de SG en fonction du protocole du traitement systémique.....</i>	<i>174</i>
<i>Tableau L : Moyennes et médianes pour la durée de survie globale en fonction du protocole du traitement systémique.....</i>	<i>174</i>
<i>Tableau LI : Taux de SG en fonction du protocole du traitement systémique pour les stades avancés.....</i>	<i>175</i>
<i>Tableau LII : Survies globales des patientes ayant reçu un traitement systémique.....</i>	<i>177</i>
<i>Tableau LIII : Les caractéristiques générales de notre cohorte comparativement à celles des autres études choisies.....</i>	<i>181</i>
<i>Tableau LIV : Circonstances de découverte cliniques de notre cohorte comparativement à celles des autres études choisies.....</i>	<i>184</i>
<i>Tableau LV : Comparaison des résultats pour le coté de l'ovaire atteint.....</i>	<i>185</i>
<i>Tableau LVI : Comparaison de la répartition des sites métastatiques.....</i>	<i>188</i>
<i>Tableau LVII : Comparaison de l'extension tumorale (stades FIGO) après l'analyse anatomopathologique... </i>	<i>189</i>
<i>Tableau LVIII : Comparaison de la Répartition des tumeurs selon le type histologique.....</i>	<i>190</i>
<i>Tableau LIX : Comparaison de la Répartition des tumeurs selon le grade histologique.....</i>	<i>191</i>
<i>Tableau LX : Les différents actes chirurgicaux d'exérèse.....</i>	<i>195</i>
<i>Tableau LXI : Comparaison des toxicités du traitement systémique.....</i>	<i>200</i>
<i>Tableau LXII : Comparaison de l'évaluation après traitement systémique.....</i>	<i>201</i>
<i>Tableau LXIII : Comparaison des résultats en fonction de la sensibilité aux sels de platine.....</i>	<i>203</i>
<i>Tableau LXIV : Description des sites de la première récurrence tumorale.....</i>	<i>204</i>

## Liste des figures

Figures	Titres	Pages
Figure 1 :	<i>Incidence mondiale du cancer des ovaires en 2018.....</i>	5
Figure 2 :	<i>Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus courants en 2018 chez les femmes. Source: GLOBOCAN 2018 [1].....</i>	6
Figure 3 :	<i>Incidence mondiale du cancer de l'ovaire tous âges confondus [17].....</i>	6
Figure 4 :	<i>Diagrammes en barres des taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge dans les régions à indice de développement humain (IDH) élevé/très élevé par rapport aux régions à IDH faible/moyen(GLOBOCAN 2018) [1].....</i>	7
Figure 5 :	<i>Les localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes – Alger 2017[19].....</i>	7
Figure 6 :	<i>Types du cancer de l'ovaire et leurs précurseurs [56].....</i>	14
Figure 7 :	<i>Coupe histologique des quatre principaux sous-types du cancer épithélial de l'ovaire (Coloration à l'hématoxyline/éosine)[26]......</i>	15
Figure 8 :	<i>Caractéristiques histologiques et génomiques des carcinomes ovariens séreux de haut grade [70]..</i>	17
Figure 9 :	<i>Synthèse de la cancérogénèse ovarienne : de la théorie à la biologie moléculaire, adapté de Vaughan [105].....</i>	24
Figure 10 :	<i>Peritoneal Cancer Index (PCI) dans le cancer de l'ovaire.....</i>	56
Figure 11 :	<i>Concept de maladie résiduelle.....</i>	82
Figure 12 :	<i>Histoire naturelle des cancers de l'ovaire.....</i>	83
Figure 13 :	<i>Principaux facteurs pronostics des cancers ovariens.....</i>	89
Figure 14 :	<i>Répartition des patientes par service de suivi.....</i>	102
Figure 15 :	<i>Répartition des malades par tranches d'âge.....</i>	103
Figure 16 :	<i>Répartition des patientes selon la parité.....</i>	105
Figure 17 :	<i>Délai au premier examen.....</i>	106
Figure 18 :	<i>Répartition des malades selon les explorations radiologiques a visée diagnostique.....</i>	107
Figure 19 :	<i>Coté de l'ovaire atteint.....</i>	107
Figure 20 :	<i>Marqueurs tumoraux avant traitement.....</i>	108
Figure 21 :	<i>Répartition des sites métastatiques.....</i>	110
Figure 22 :	<i>Répartition des stades anatomopathologiques de l'ensemble des patientes de l'étude.....</i>	110
Figure 23 :	<i>Répartition des stades anatomo-pathologiques selon l'importance de l'extension tumorale.....</i>	111
Figure 24 :	<i>Répartition des patientes selon le grade histologique de la tumeur.....</i>	112
Figure 25 :	<i>Diagramme de flux (modalités thérapeutiques initiales).....</i>	114
Figure 26 :	<i>Diagramme de flux (prise en charge chirurgicale).....</i>	115
Figure 27 :	<i>Répartition des patientes selon le secteur et la spécialité de prise en charge chirurgicale.....</i>	116
Figure 28 :	<i>Protocoles du traitement systémique.....</i>	119
Figure 29 :	<i>Nombre de cures de chimiothérapie.....</i>	119
Figure 30 :	<i>Toxicités hématologiques et leurs grades respectifs.....</i>	120
Figure 31 :	<i>Evaluation de l'efficacité du traitement systémique.....</i>	121
Figure 32 :	<i>Répartition des malades selon l'intervalle libre sans rechute.....</i>	122
Figure 33 :	<i>Traitement systémique de la première rechute.....</i>	124
Figure 34 :	<i>Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression parmi l'ensemble de la population.....</i>	134
Figure 35 :	<i>Courbe de Kaplan Meyer de survie en fonction du stade de la maladie.....</i>	135
Figure 36 :	<i>Courbe de Kaplan Meyer de survie en fonction de la modalité thérapeutique initiale.....</i>	135
Figure 37 :	<i>Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression en fonction du statut chirurgical.....</i>	136
Figure 38 :	<i>Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression en fonction du taux initial du CA125.....</i>	137
Figure 39 :	<i>Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression en fonction des grades histologiques.....</i>	138
Figure 40 :	<i>Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression des malades opérées.....</i>	140
Figure 41 :	<i>Courbe de Kaplan Meyer de SSP des patientes opérées en fonction du stade de la maladie.....</i>	140
Figure 42 :	<i>Courbe de Kaplan Meyer de SSP des patientes opérées en fonction du résidu tumoral.....</i>	141

Figure 43 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP (patientes opérées R0) en fonction de la spécialité de l'opérateur .....	143
Figure 44 : Courbe de Kaplan Meyer de survie sans récurrence (patientes opérées R0) en fonction du stade de la maladie.....	143
Figure 45 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP des patientes opérées R1 .....	145
Figure 46 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du type de traitement systémique pour les stades précoces .....	148
Figure 47 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du traitement systémique des malades (stade avancé) .....	150
Figure 48 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction de la modalité de traitement systémique pour les stades avancés.....	151
Figure 49 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du nombre de cures pour les stades avancés .....	151
Figure 50 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction de la survenue de thrombopénie suite au traitement systémique pour les stades avancés .....	152
Figure 51 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du grade de toxicités.....	152
Figure 52 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction de l'évaluation de la réponse au traitement systémique pour les stades avancés.....	153
Figure 53 : Risque de progression selon le stade de la maladie pour l'ensemble de la cohorte (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX).....	155
Figure 54 : Risque de progression selon le statut chirurgical pour l'ensemble de la cohorte (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX).....	156
Figure 55 : Risque de progression selon le grade histologique pour l'ensemble de la cohorte (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX).....	156
Figure 56 : Risque de progression selon le résidu tumoral pour l'ensemble des malades opérées.....	157
Figure 57 : Risque de progression selon la modalité du traitement systémique en cas de stade avancé de la maladie.....	160
Figure 58 : Risque de progression selon le nombre de cure en cas de stade avancé de la maladie (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX).....	161
Figure 59 : Risque de progression selon la survenue de thrombopénie en cas de stade avancé de la maladie (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX).....	161
Figure 60 : Risque de progression selon la réponse au traitement systémique en cas de stade avancé de la maladie.....	162
Figure 61 : Courbe de Kaplan Meyer de survie globale (ensemble de la cohorte) .....	163
Figure 62 : Courbe de Kaplan Meyer de survie globale en fonction du type histologique.....	166
Figure 63 : Courbe de Kaplan Meyer de survie globale en fonction du type histologique.....	167
Figure 64 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du stade de la maladie .....	167
Figure 65 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du taux initial du CA125.....	168
Figure 66 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction de la modalité thérapeutique initiale .....	169
Figure 67 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du statut chirurgical .....	170
Figure 68 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du type de chirurgie .....	171
Figure 69 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du secteur de chirurgie .....	171
Figure 70 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) En fonction du résidu post opératoire .....	172
Figure 71 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction de la modalité de chimiothérapie.....	173
Figure 72 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du protocole de chimiothérapie. ....	174
Figure 73 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du protocole de chimiothérapie pour les stades avancés.....	175
Figure 74 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du nombre de cures de chimiothérapie. ....	176
Figure 75 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction de l'évolution sous traitement.....	176

## Liste des annexes

*Annexe 1 : Axes stratégique du plan cancer 2015-2019*

*Annexe 2 : Axe numéro 4 du plan cancer 2015-2019*

*Annexe 3 : Classifications FIGO et TNM*

*Annexe 4 : Classification des tumeurs ovariennes (OMS)*

*Annexe 5 : Score de Fagotti*

*Annexe 6 : Score de Fagotti modifié*

*Annexe 7 : Le score PCI (Peritoneal Cancer Index)*

*Annexe 8 : Le score d'Eisenkop*

*Annexe 9 : Le score d'Aletti*

*Annexe 10 : Score CCS (Score évaluant la taille du résidu tumoral en fin de chirurgie)*

*Annexe 11 : Catégories de Makar*

*Annexe 12 : Résultats des principaux essais cliniques randomisés de phase III chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade IIB-IV*

*Annexe 13 : Résultats des principaux essais cliniques randomisés de phase III évaluant la chimiothérapie péri-opératoire*

*Annexe 14 : Performance status selon l'Organisation Mondiale de la Santé  
Échelle ECOG /OMS*

*Annexe 15 : Cahier De Recueil Des Données*

## Introduction générale

Le cancer de l'ovaire est un problème de santé publique important qui, malgré son incidence peu élevée, reste le cancer gynécologique le plus mortel. Chaque année dans le monde, 240 000 femmes sont diagnostiquées et 184 799 meurent par ce cancer (1.9% de tous les décès par cancer) [1].

C'est la cinquième cause de décès par cancer chez la femme dans les pays développés et la septième dans le monde. Ceci s'explique par le caractère longtemps asymptomatique de la pathologie qui reste diagnostiquée dans 75% des cas à un stade avancé [2–4].

En Algérie, selon les données du registre du cancer d'Alger (2017), le cancer de l'ovaire occupe le 5<sup>ème</sup> rang des cancers féminins avec une incidence de 8,4/10<sup>5</sup>f.

À ce jour, il n'existe pas de moyens efficaces de dépistage ou de détection précoce de cette maladie, mais de nouvelles approches de diagnostic précoce et de prévention qui tirent parti de la génomique moléculaire sont en cours d'élaboration [4].

Le traitement du cancer de l'ovaire a évolué au cours des 50 dernières années vers une approche fondée sur des données probantes ; qui intègre une chirurgie optimale et la thérapie systémique avec la spécificité des sous-types histologiques; elle a également évolué pour offrir un algorithme bien développé de soins intégrés et multidisciplinaires [2].

Les décisions relatives au traitement sont fonction du stade et de la biologie de la maladie, des traitements antérieurs et des comorbidités. À l'heure actuelle, la seule possibilité de guérison se situe au traitement primaire, et l'efficacité dépend du stade et de l'histologie [2].

En outre, l'accent a été mis sur la chirurgie car la cytoréduction optimale est l'un des plus importants prédictors de survie, et des études antérieures ont révélé qu'une cytoréduction chirurgicale optimale améliore la survie dans les cas de maladie à un stade avancé [5]. Cet objectif est aujourd'hui consensuel et est devenu le standard du traitement chirurgical des cancers de l'ovaire [4,5] .

Le paclitaxel plus cisplatine a été introduit comme traitement de première ligne du cancer de l'ovaire, et offre de meilleurs résultats de survie que les régimes à base de cyclophosphamide [6]. Par la suite, la chimiothérapie à base de platine a été améliorée avec des analogues moins toxiques et équivalents, le carboplatine [7,8], et le paclitaxel plus carboplatine est devenu le *gold standard* du traitement du cancer des ovaires, avec l'ajout du bevacizumab chez les patientes dont l'état résection est sub-optimal et pour un stade avancé de la maladie.

Une amélioration majeure de la thérapie de maintenance a été constatée en incorporant les inhibiteurs de PARP, qui ont été approuvés dans un cadre récurrent et récemment en première ligne chez des femmes présentant des mutations BRCA1/BRCA2 [2].

La maladie à un stade précoce est guérissable chez 90 % des femmes, même chez celles qui présentent des sous-types histologiques plus agressifs [9,10] ; en soulignant l'importance de la détection précoce et un traitement spécialisé en temps utile. Malheureusement, la majorité des femmes sont encore diagnostiquées tardivement, ce qui est associée à un mauvais pronostic et à une survie à 5 ans plus faible (29 %) [11]. En outre, 70 à 90 % des femmes à un stade avancé de la maladie récidivent dans les 18 mois suivant le diagnostic [12–14].

Pour améliorer la survie dans cette maladie, l'accès à des soins appropriés et fondés sur des données probantes est nécessaire. Les efforts visant à mieux comprendre et caractériser les différents types de CEO (cancer épithélial de l'ovaire) ont été mis à profit dans de nouvelles thérapies, engendrant une transition vers de nouvelles normes de soins. Des essais stratifiés contemporains évaluent les combinaisons de chimiothérapie, des agents ciblés et l'immunothérapie pour affiner la précision des traitements en fonction des facteurs prédictifs individuels [2].

Aujourd'hui, la prise en charge des cancers de l'ovaire, pour être de qualité, doit être multidisciplinaire. En effet, au delà des compétences du chirurgien ou de l'oncologue, ce sont également les données anatomo-pathologiques et radiologiques qui contribuent à l'amélioration des résultats. Chacun des intervenants apporte des éléments fondamentaux pour une prise en charge la plus adaptée possible à la situation de chaque patiente.

A l'état actuel des connaissances, la sélection adéquate des patientes éligibles à une chimiothérapie neoadjuvante est délicate et justifie pleinement l'importance de la discussion de chaque situation clinique au cours des RCP (réunions de concertation pluridisciplinaire). Il a été démontré dans d'autres pathologies néoplasiques que la discussion de la stratégie thérapeutique avant une chirurgie radicale améliorait la conformité globale aux référentiels de la prise en charge [15].

Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires sont aujourd'hui considérées non seulement comme le lieu de la discussion diagnostique et thérapeutique, ayant pour but de standardiser les prises en charge et d'améliorer le suivi du patient, mais aussi comme un vecteur d'échanges de grande valeur pédagogique entre les professionnels, permettant également d'effectuer une analyse du bénéfice/risque et de la qualité de vie pour le patient. En oncologie, l'instauration et la systématisation des RCP ont des conséquences positives pour les patients et pour les équipes qui les prennent en charge.

Dans le même temps, le caractère multidisciplinaire reste un défi, car il nécessite une coordination des soins, une prise de décision efficace, une bonne communication et la participation active des parties prenantes, y compris les patients et tous les professionnels.

Afin d'améliorer l'impact des RCP sur la prestation des soins de santé et les résultats sanitaires, les facteurs susmentionnés devraient être pris en compte par les gestionnaires pour améliorer le travail d'équipe au sein de leur organisation [15].

En Algérie, aucune étude évaluant l'impact des stratégies thérapeutiques sur la survie dans le cancer épithélial de l'ovaire n'a été publiée.

À partir de ce contexte, nous formulons la question de recherche suivante :

Quel est l'impact des différentes stratégies thérapeutiques du cancer épithélial de l'ovaire sur la survie sans progression des malades ?

À côté de ce questionnement, se posent d'autres interrogations, à savoir, les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et pronostiques de notre population d'étude.

Pour répondre à ces questions, après avoir effectué une revue de la littérature sur le sujet, nous avons mené une étude observationnelle prospective portant sur des patientes traitées pour cancer épithélial de l'ovaire et pour avoir des résultats plus pertinents et représentatifs, nous avons opté pour un travail multicentrique regroupant les différents centres de lutte contre le cancer (CLCC) de l'Est algérien (Constantine, Annaba, Sétif, Batna) et l'unité d'oncologie médicale de l'EHS (établissement hospitalier spécialisé) Ibn Sina de la wilaya d'Oum el Bouaghi.

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

Ce manuscrit de thèse s'articulera en 3 parties :

- La première sera une revue bibliographique traitant du cancer épithélial des ovaires et de ses problématiques associées. Il en découle, l'hypothèse de recherche ainsi que les différents objectifs de notre étude.
- La deuxième partie sera consacrée aux travaux de recherches. Ces derniers seront présentés sur trois volets :
  - Une analyse descriptive de notre cohorte, le but étant de définir les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, ainsi que les particularités liées à au traitement et à l'évolution de la maladie.
  - S'en suivra une étude analytique, qui visera à montrer le lien existant entre les paramètres pertinents de notre évaluation, à savoir les paramètres épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et de prise en charge thérapeutique.
  - Le dernier volet est consacré à l'étude de survie (survie sans progression et survie globale) en étudiant les différents facteurs pronostiques qui y sont rattachés.
- La dernière partie sera une discussion des résultats obtenus et une synthèse du travail accompli. Elle permettra de mettre en perspective les résultats de cette thèse avec les enjeux de recherche fondamentale et clinique dans le cadre du cancer des ovaires et présenter les perspectives futures découlant du présent projet.

## PREMIERE PARTIE

### GENERALITES SUR LES CANCERS EPITHELIAUX DE L'OVAIRE

#### 1. Epidémiologie

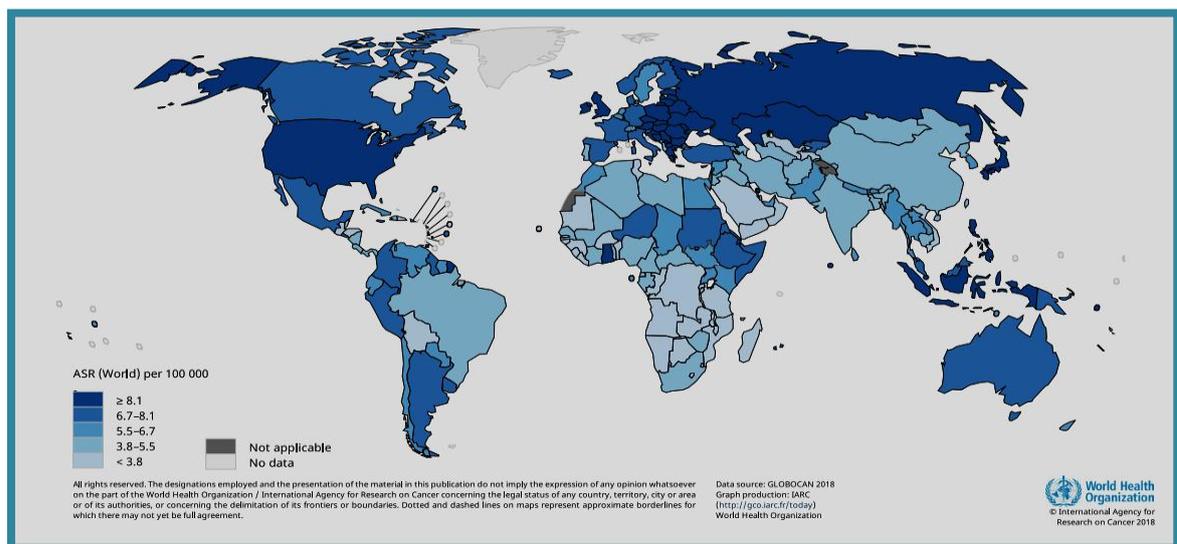
##### 1.1 Epidémiologie descriptive

###### 1.1.1 Incidence /Mortalité

En 2018, le cancer de l'ovaire était le septième cancer le plus fréquent dans le monde chez les femmes, avec environ 240 000 nouveaux cas [16].

Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé), chaque année, 225 500 cas de cancer des ovaires seront diagnostiqués et 140 200 patientes succomberont à cette maladie, qui représente la 7<sup>ème</sup> forme de cancer la plus fréquente et la 8<sup>ème</sup> cause des décès liés au cancer chez les femmes dans le monde entier [17,18].

Le nombre de décès par an selon les données du GLOBOCAN 2018 est estimé à 184 799 décès (1.9% de tous les décès par cancer) [1]. L'Asie est le continent avec le plus grand nombre de cas dénombrés (figures 1,3) et également où il est recensé le plus de décès. Dans les pays occidentaux, le cancer de l'ovaire est la cinquième cause de mortalité liée au cancer chez les femmes [18].



**Figure 1 : Incidence mondiale du cancer des ovaires en 2018.**

ASR (*Age-standardized rates*): indique le taux standardisé pour l'âge [2]

Selon les données de l'institut national du cancer américain (*national center institute-NCI*) le nombre des nouveaux cas estimés en 2020 est de 21,750 (1,2% de tous les nouveaux cas de cancer), avec une mortalité estimée à 13,940 (2,3% de tous les décès par cancer)[11,16].

Lorsque l'on examine tous les types de cancers, le cancer de l'ovaire est le onzième type le plus fréquent chez les femmes, la cinquième principale cause de décès par cancer chez les femmes et, comme mentionné auparavant, le cancer gynécologique le plus mortel [16].

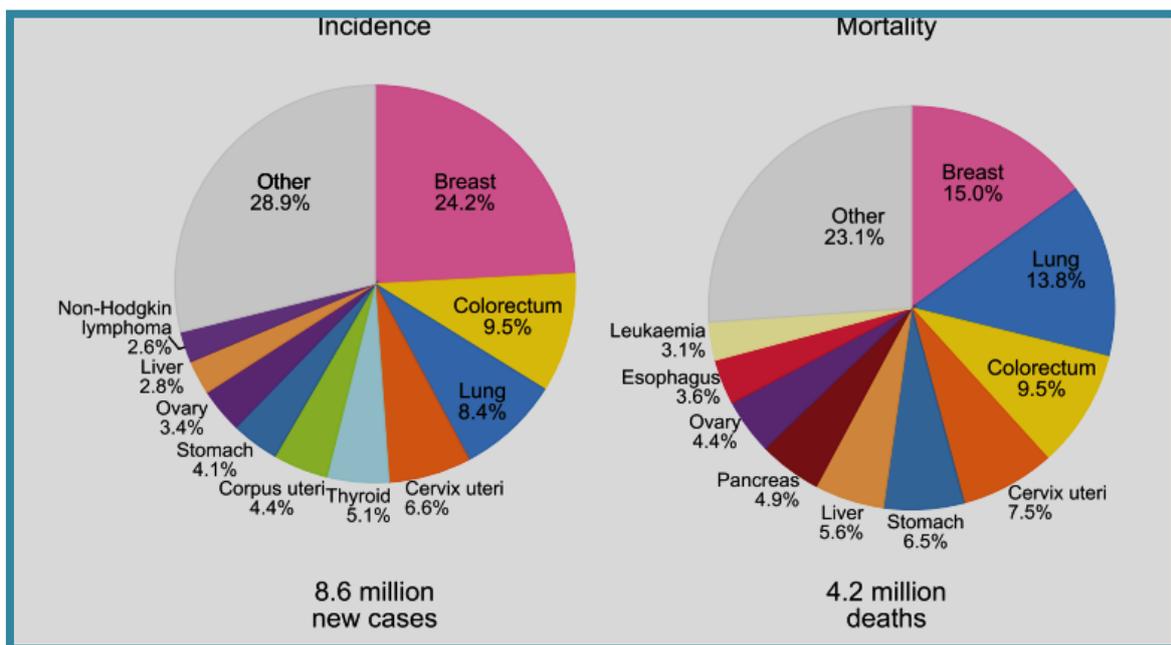


Figure 2 : Répartition des cas et des décès pour les 10 cancers les plus courants en 2018 chez les femmes. Source: GLOBOCAN 2018 [1]

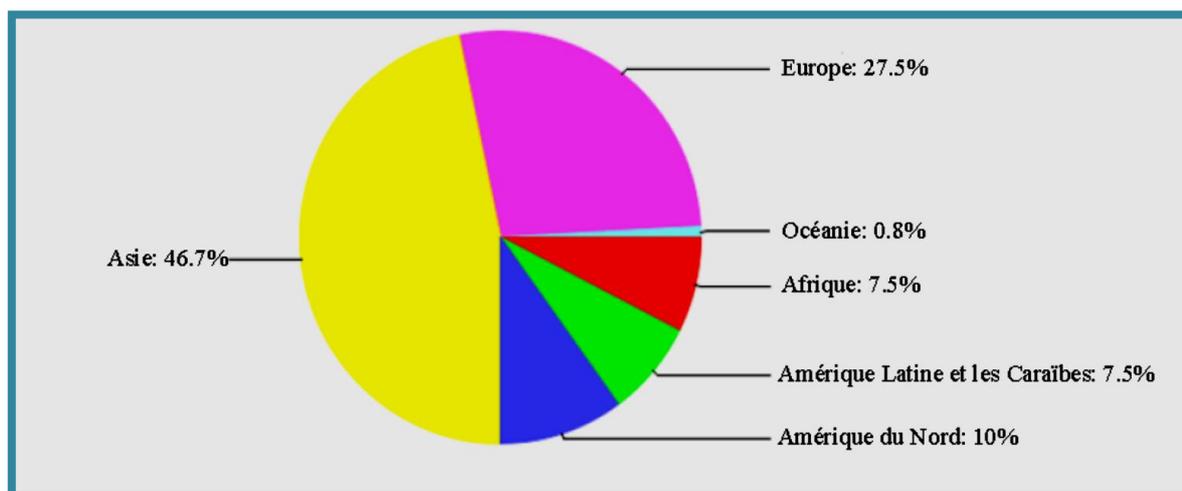
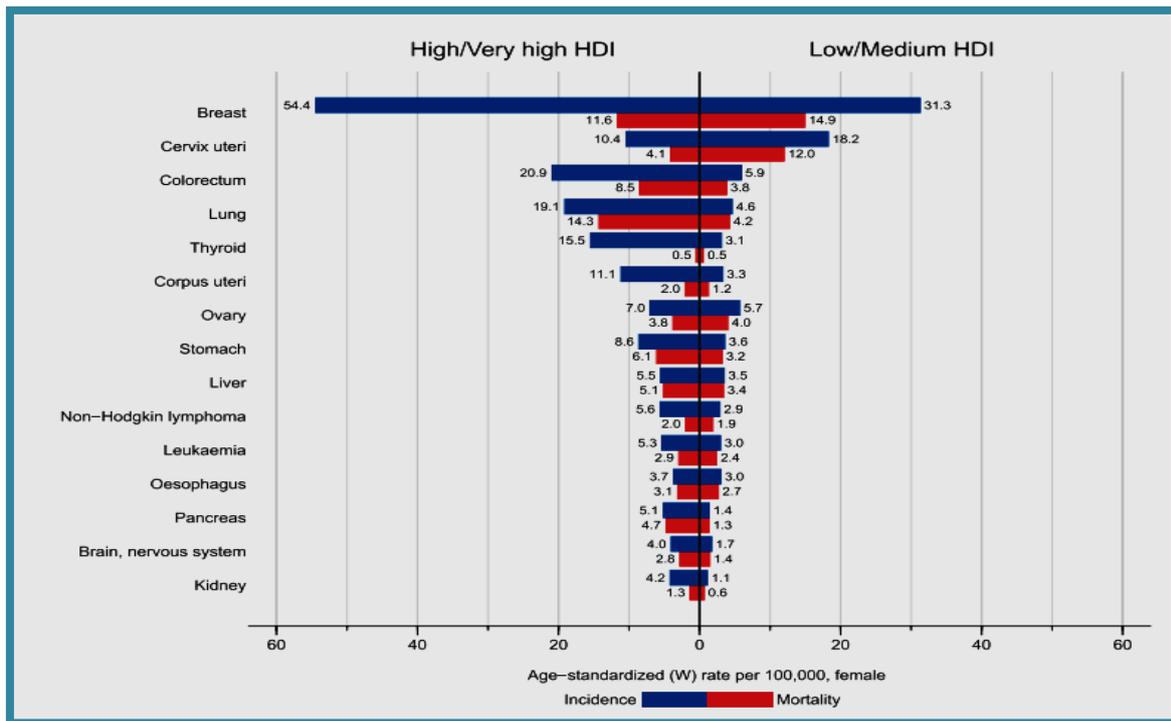
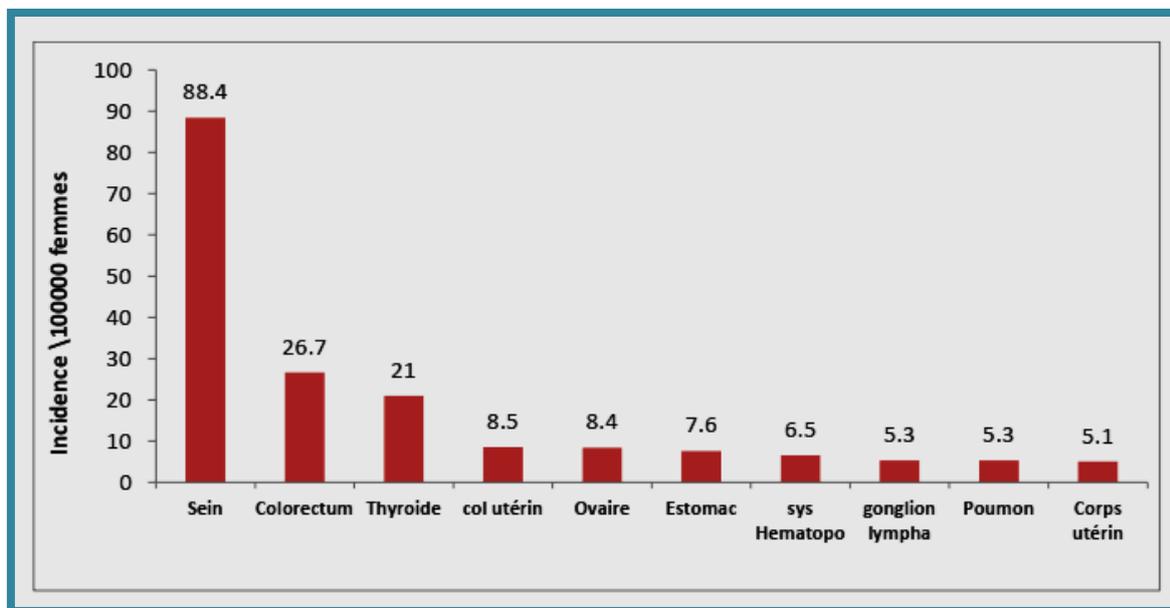


Figure 3 : Incidence mondiale du cancer de l'ovaire tous âges confondus [17]



**Figure 4 : Diagrammes en barres des taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge dans les régions à indice de développement humain (IDH) élevé/très élevé par rapport aux régions à IDH faible/moyen(GLOBOCAN 2018) [1]**

En Algérie, selon les données du registre du cancer d'Alger (2017), le cancer de l'ovaire occupe le 5<sup>ème</sup> rang des cancers féminins avec une incidence de 8,4/10<sup>5</sup>f (figure5)[19].



**Figure 5 : Les localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes – Alger 2017[19]**

À Constantine, l'incidence de ce cancer est de  $3,7/10^5$ f (registre du cancer de Constantine 2014) [20].

Le tableau (I) rapporte la fréquence du cancer de l'ovaire dans les régions de l'Est et Sud-Est algérien d'après les données du premier Atlas cancer 2014-2016 (Réseau Est et Sud-Est des registres du cancer 2014-2016).

**Tableau I : Fréquences du cancer de l'ovaire rapportées dans le premier Atlas cancer 2014-2016 (Réseau EST et Sud-Est Des Registres du Cancer 2014-2016) [21]**

Wilaya	Fréquence du cancer de l'ovaire	Rang
Jijel	5,1%	3
Constantine	4%	4
Batna	3,5%	7
Skikda	4,6%	3
Biskra	2,7%	8
Ouargla	3%	7
Oum El Bouaghi	5,6%	3

Ces chiffres, pris ensemble, soulignent le statut du cancer de l'ovaire comme source importante de morbidité et de mortalité dans la population mondiale.

Alors que les taux de survie pour un certain nombre de tumeurs solides se sont considérablement améliorés au cours des 50 dernières années, une récente méta-analyse s'appuyant sur les données de survie de nombreux pays a conclu que la survie globale à 5 ans du cancer des ovaires est restée pratiquement inchangée depuis 1980 [22].

### 1.1.2 Age

Le cancer des ovaires est rare chez les jeunes femmes, en particulier celles de moins de 30 ans; le risque augmente avec l'âge, avec un pic d'incidence après 50 ans et un âge moyen au diagnostic entre 50 et 70 ans [23,24].

C' est la deuxième plus fréquente tumeur maligne après le cancer du sein chez les femmes de plus de 40 ans, en particulier dans les pays développés [25].

## 1.2 Epidémiologie analytique (Facteurs de risques)

---

### 1.2.1 L'âge

Le cancer de l'ovaire est rare chez les jeunes femmes, en particulier de moins de 30 ans; le risque augmente avec l'âge, l'occurrence augmentant considérablement après l'âge de 50 ans et le diagnostic se fait en moyenne entre 50 et 70 ans [16,16].

Si les jeunes femmes(moins de 45 ans) ne sont néanmoins pas épargnées, l'incidence chez ces patientes a fortement diminué, probablement due à l'augmentation du nombre de jeunes femmes prenant une contraception orale [26].

### 1.2.2 L'ethnie / l'origine

Il a également été démontré que certaines origines ethniques ont un risque accru de développer un cancer de l'ovaire, en particulier les juives, les canadiennes d'origine françaises, les néerlandaises et les islandaises [27].

### 1.2.3 Les antécédents familiaux

L'historique familial du cancer de l'ovaire et/ou du sein est un autre facteur significatif, cette hérédité représente 5 à 15% des cas [28].

Deux principaux types de prédisposition héréditaire du cancer de l'ovaire ont été largement documentés. Le plus important, représentant 90% des patientes atteintes du cancer ovarien héréditaire, est caractérisé par des mutations germinales des gènes *Breast Cancer 1 (BRCA1)* / *Breast Cancer 2 (BRCA2)*. Pour une femme ayant une mutation *BRCA1*, le risque de cancer de l'ovaire épithélial est de 39 à 46% et, avec une mutation *BRCA2*, il est de 12 à 20% [27,29–33].

Ce lien génétique, connu sous le nom de syndrome héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire (*hereditary breast and ovarian cancer syndrome –HBOC-*), doit être envisagée si une femme a un parent immédiat avec un diagnostic de cancer de l'ovaire ou du sein avant l'âge de 50 ans. À l'âge de 70 ans, 10% à 40% des porteurs de ces des mutations génétiques développeront des tumeurs malignes ovariennes.

Le syndrome de Lynch est également lié au cancer des ovaires, bien qu'il soit moins fréquent [24]. C'est une maladie génétique autosomique dominante dans laquelle il s'agit d'une mutation génétique (mutation constitutionnelle sur un des gènes du système *MisMatch Repair*–MMR-, système de réparation de mésappariements de l'ADN : MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 ou EPCAM) qui expose à un risque de certains cancers, en particulier le cancer colorectal, mais qui augmente également le risque d'autres malignités, y compris le cancer de l'ovaire [34].

En cas de prédisposition au syndrome de Lynch, un suivi clinique est recommandé qui débute à l'âge adulte et est avant tout centré sur la surveillance colique (coloscopies avec chromo endoscopie à l'indigo carmin tous les 1 à 2 ans à partir de 20–25 ans) et gynécologique (suivi annuel à partir de 30–35 ans comprenant un examen clinique, une échographie pelvienne et des prélèvements de l'endomètre pour examen anatomopathologique).

Les cas index identifiés (patients susceptibles d'être porteurs d'un syndrome de Lynch) doivent être adressés en consultation d'oncogénétique en vue de la réalisation d'une analyse génétique constitutionnelle qui seule permet de confirmer le syndrome en cas de mutation d'un gène MMR (*MisMatch Repair*). Des tests génétiques ciblés sur la mutation identifiée sont ensuite proposés dans la famille (tests « pré-symptomatiques »)[35]. Une hystérectomie avec annéxectomie bilatérale est proposée aux femmes prédisposées au syndrome de Lynch vers l'âge de 45 ans après accomplissement du projet parental [35].

#### **1.2.4 L'augmentation du nombre d'ovulations**

L'ovulation entraîne des lésions de l'ovaire propices au développement du cancer de l'ovaire. Ainsi, la puberté précoce, la nulliparité et la ménopause tardive peuvent être des facteurs de risque dus à l'augmentation du nombre d'ovulations [36].

#### **1.2.5 Le mode de vie**

L'alimentation (consommation accrue de viande, de beurre), l'obésité, l'utilisation de talc, la cigarette (uniquement pour le cancer ovarien mucineux) favoriseraient l'apparition de dommages à l'ADN (acide désoxyribonucléique) impliquant ainsi l'apparition de cellules cancéreuses [36]. Quelques études ont montré un lien entre l'alimentation riche en fibres alimentaires et sa corrélation avec la prévalence des cancers de l'ovaire [37].

Huang et al [37]., ont mené une étude qui a montré qu'une consommation accrue de les fibres alimentaires entraîne une réduction significative de l'incidence des cancers des ovaires qu'une diminution du risque de cancer épithélial de l'ovaire est liée à une alimentation riche en soja.

De faibles niveaux de vitamine D ont été associés à un risque accru de développer un cancer de l'ovaire [38].

### **1.2.6 Le traitement hormonal substitutif (THS)**

Le THS est prescrit pour minimiser les effets de la ménopause. Cependant depuis quelques années, des études ont établi un lien entre le THS et le cancer de l'ovaire. Une revue de 52 études épidémiologiques a clairement montré une augmentation significative d'environ 50% de risque de développer un cancer de l'ovaire lorsque les femmes reçoivent un traitement hormonal d'une durée de 6 ans. Ils observent également que le risque diminue lorsque la durée du THS diminue [39].

### **1.2.7 Les maladies gynécologiques associées au cancer de l'ovaire**

Des maladies telles que l'endométriose, le syndrome des ovaires poly kystiques et les maladies pelviennes inflammatoires ont été pointées comme facteur de risque du cancer de l'ovaire [36,40,41].

Les cancers épithéliaux de l'ovaire associés à l'endométriose ont tendance à se développer chez les femmes plus jeunes et avoir un meilleur pronostic [24]. Cependant, il n'y a aucune preuve qui montre que l'ablation des lésions d'endométriose diminuera les risques d'une femme de développer un cancer de l'ovaire [24].

## **1.3 Prévention et dépistage**

---

### **1.3.1 Facteurs préventifs**

#### **1.3.1.1 La diminution du nombre d'ovulations**

La contraception orale et la multiparité réduiraient le risque de développer un cancer de l'ovaire grâce à la diminution du nombre d'ovulations. L'effet du contraceptif oral est validé pour une prise de contraception d'une durée minimum de cinq ans. L'effet peut être d'une durée de 10 à 20 ans après l'arrêt de la pilule [26,40].

Des études ont également montré que l'allaitement diminuerait le risque de cancer de l'ovaire *via* l'inhibition de sécrétion des gonadotrophines (FSH- hormone folliculo-stimulante- et LH-hormone lutéinisante-) aboutissant à l'interruption de l'ovulation chez les femmes allaitantes [36].

### **1.3.1.2 La ligature des trompes et l'hystérectomie**

Les femmes qui ont eu une ligature des trompes ou une hystérectomie (ablation de l'utérus) ont un moindre risque de développer un cancer de l'ovaire [42,43].

Il existe des options de prévention chirurgicale pour les cancers de l'ovaire. L'une de ces options consiste à réduire les risques par une salpingo-ovariectomie bilatérale chez les patientes qui ont été jugés à risque élevé en raison de mutations génétiques identifiées, comme une mutation BRCA1. La salpingo-ovariectomie bilatérale est une chirurgie à risque minimal, mais elle s'accompagne d'effets secondaires postopératoires: sécheresse vaginale, diminution de la fonction sexuelle et même diminution de la capacité à avoir un orgasme [44,45]. Ces chirurgies prophylactiques ont sensiblement réduit l'incidence du cancer chez les porteuses de mutations BRCA jusqu'à 80% [24].

La ligature des trompes est également une option pour réduire considérablement le risque de cancer de l'ovaire, les résultats étant comparables à ceux des contraceptifs oraux [45]. Parce que la plupart des cancers de l'ovaire de haut grade proviennent de la trompe de Fallope, il est actuellement envisagé de retirer les trompes de Fallope lors d'une hystérectomie de routine pour réduire le risque de cancer de l'ovaire [44].

### **1.3.1.3 Prophylaxie pharmacologique**

Bien qu'il n'y ait pas de schéma thérapeutique définitif recommandé de prophylaxie pharmacologique, il y a eu des études contradictoires sur l'utilisation de l'aspirine (faible dose et dose standard) [24].

L'endométriose provoque une réponse inflammatoire qui favorise la cancérogenèse, il est donc raisonnable de conclure qu'un régime anti-inflammatoire fournirait des résultats positifs contre la formation de tumeurs [44].

### 1.3.2 Dépistage

Actuellement, il n'y a pas de dépistage de masse validé. Le CA 125 (Antigène tumoral 125) et l'échographie étaient associés à des faux négatifs et des résultats faussement positifs et n'étaient donc pas recommandés [46].

Un dépistage des populations à haut risque en vertu de la prédisposition héréditaire (mutations BRCA) est efficace, et il y a des efforts pour identifier génomiquement les patientes à haut risque dans les populations par les tests génomiques. De plus, les efforts sont en cours pour améliorer la stratégie de dépistage génomique [47].

Des biomarqueurs potentiels, tels que la protéine épидидyme humaine 4 (HE4) (une glycoprotéine sécrétée par les épithéliums mullériens de l'appareil reproducteur féminin), ont été testées en combinaison avec CA 125; un algorithme de risque de cancer de l'ovaire a été développé, et l'échographie trans vaginale a été évaluée [48,49], mais des études de confirmation plus importantes sont nécessaires.

Une approche potentielle consiste à analyser les profils de méthylation de l'ADN comme moyen de dépistage précoce des cancers épithéliaux de l'ovaire [50]. La méthylation de l'ADN des gènes suppresseurs de tumeurs sont couramment observés pendant le développement et la progression des cellules cancéreuses [51,52].

Pour aboutir à cette fin, la cartographie de la méthylation de l'ADN à l'échelle du génome spécifique au tissu [53] peut être utilisée pour faire la distinction entre l'ADN tumoral circulant et l'ADN normal. Différentes études sont en cours pour évaluer la méthylation de l'ADN comme outil de dépistage potentiel [50].

La stratégie de dépistage évolue également en fonction de la compréhension de la cancérogenèse du cancer de l'ovaire et des facteurs de risque potentiels.

## 2. Etude anatomo-pathologique

### 2.1 Classification histologique du cancer de l'ovaire

Le cancer des ovaires, comme son nom l'indique, prend naissance dans l'un ou les deux ovaires. Il peut avoir plusieurs origines cellulaires, les tumeurs des cellules germinales, les tumeurs du cordon sexuel et du stroma et les tumeurs de surface épithéliale[26] (figure 6) ; chacune de ces trois catégories comprend plusieurs sous-catégories en fonction de l'aspect cellulaire et moléculaire [26,54].

Les tumeurs épithéliales, décrites comme dérivées de la monocouche épithéliale de l'ovaire [55], sont les cancers ovariens les plus létaux et les plus fréquents (80%). Ce fort taux explique qu'ils soient les plus étudiés.

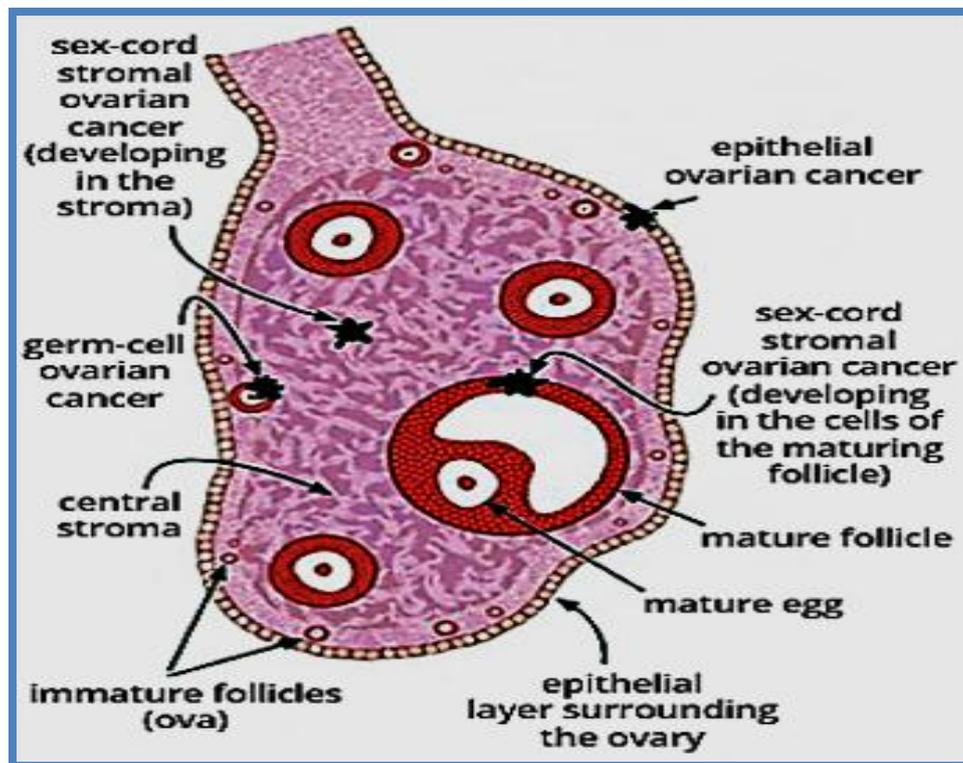
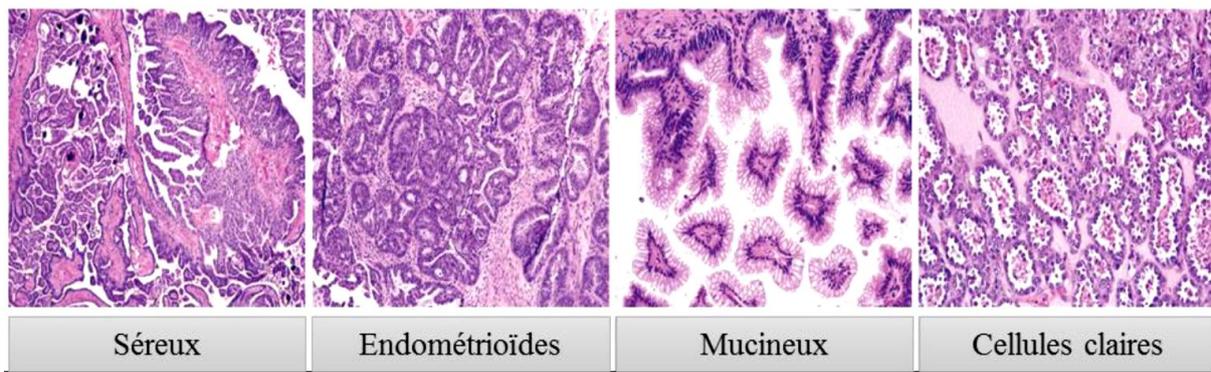


Figure 6: Types du cancer de l'ovaire et leurs précurseurs [56]

Ce travail de thèse, s'intéressera principalement aux cancers épithéliaux de l'ovaire.

## 2.2 Les Cancers épithéiaux de l'ovaire

Les CEOs sont hétérogènes et peuvent être divisés en quatre principaux sous-types ; les sous-types séreux (représentant 60-70%), endométrioïdes (10-20%), mucineux (5-20%) et de cellules claires (3-10%) avec des taux de survie à 5 ans respectivement ; de 20 à 35%, de 40 à 63%, de 40 à 69% et de 35 à 50% (figures 7) [57–59].



**Figure 7 : Coupe histologique des quatre principaux sous-types du cancer épithélial de l'ovaire (Coloration à l'hématoxyline/éosine)[26].**

Chacun de ces sous-types est génétiquement distinct avec des caractérisations moléculaires uniques et une susceptibilité aux agents chimio-thérapeutiques différente.

Les mécanismes sous-jacents à cette hétérogénéité restent encore mal documentés. Au cours des dernières années, la compréhension de la pathologie et de l'initiation des événements moléculaires dans les différents sous-types du CEO s'est considérablement améliorée [60,61].

Malgré cette hétérogénéité, nous ne différencions pas assez ces sous-types pour les traiter comme des groupes indépendants. Il est impératif pour les chercheurs et les cliniciens d'accroître les connaissances concernant les caractéristiques de ces sous-types du CEO.

### 2.2.1 Caractéristiques générales

#### 2.2.1.1 Le sous-type séreux

Représentant environ 65% des cancers épithéiaux de l'ovaire, c'est le plus fréquent et est considéré comme le plus létal [15].

Les tumeurs malignes ovariennes épithéliales (qui représentent la majorité des cancers de l'ovaire) sont divisées en deux catégories : le type I et les tumeurs de type II [62,63].

❖ Classification histo-moléculaire ou modèle dualiste

Depuis environ dix ans, les cancers épithéliaux ovariens ont été classés en deux types en fonction de leur profil génétique. Ces deux types ont des profils moléculaires, des présentations cliniques et même des pronostics différents [24,63].

→ Le type I : 10% [63].

Regroupe les tumeurs séreuses de bas grade, les tumeurs endométrioïdes, mucineuses et à cellules claires, et est caractérisé par la présence de mutations des gènes BRAF, KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene*) et PTEN (*phosphatase and tensin homolog*).

Ils ont tendance à prendre naissance dans les ovaires. Leur diagnostic se fait à un plus jeune âge comparativement au type II [64–66].

Les tumeurs de type I, ne sont pas aussi mortelles que celles de type II. On pense que les tumeurs sont causées par des cycles d'ovulation continus, l'inflammation et l'endométriose. Le fait d'avoir une endométriose augmente de 5 % à 15% le risque de cancer de l'ovaire chez la femme [44,55,67].

Beaucoup de ces cancers se présentent comme des maladies de stade précoce et ont généralement un pronostic plus favorable que ceux qui ne sont pas associés à l'endométriose, avec une survie sensiblement plus longue que les carcinomes de haut grade (ainsi que les types à cellules claires ou mucineuses) [24,63,68].

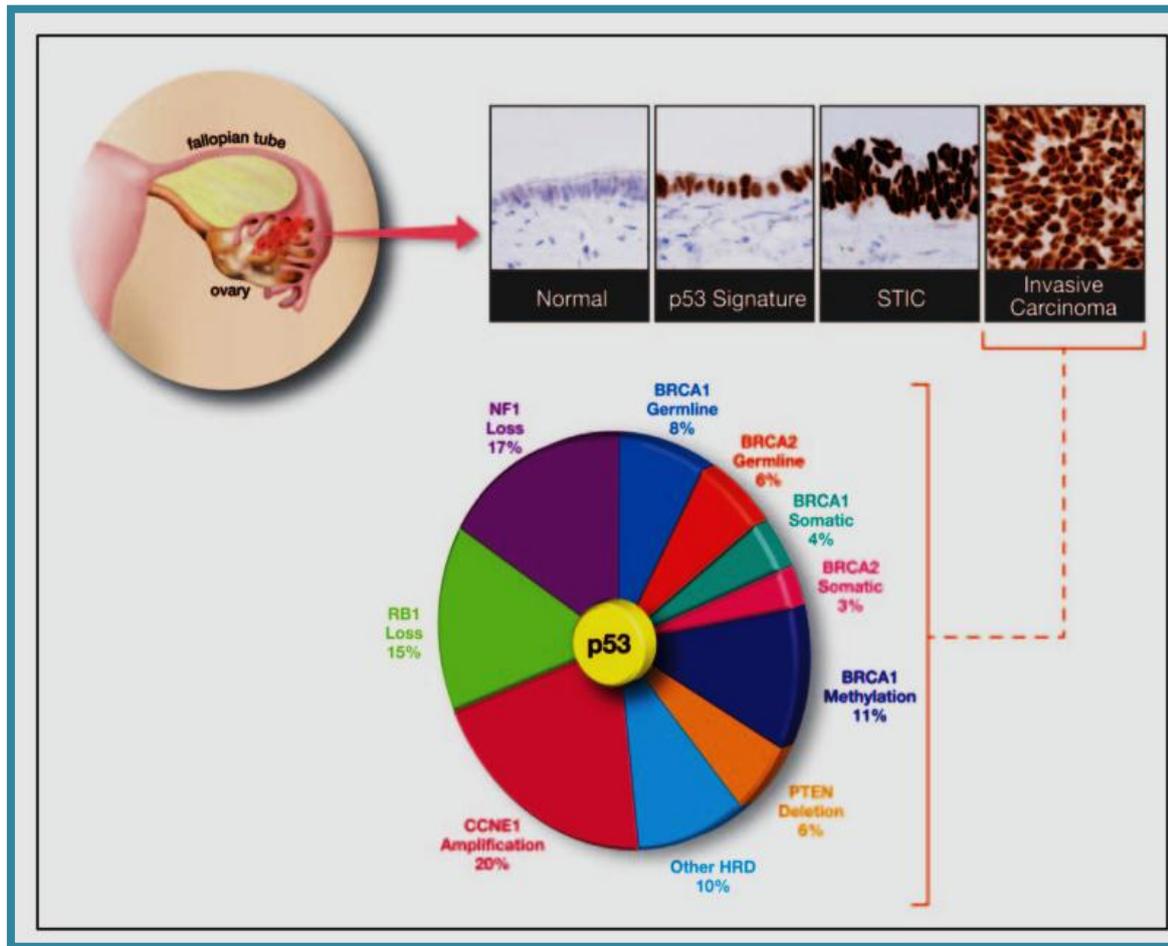
→ Le type 2 : représente 90%

Regroupe les cancers séreux de haut grade, et est caractérisé en général par la présence de mutations dans les gènes p53, BRCA1 ou BRCA2 [18,44].

Ils ont tendance à prendre naissance dans les trompes de Fallope, puis se propage aux ovaires ou au péritoine [66].

La majorité des HGSOC (*high grade serous ovarian carcinoma*) émergent de l'épithélium des trompes de Fallope par une série de lésions précurseurs qui ciblent la cellule sécrétoire [69] (figure 8).

Associés à un pronostic plus fatal, plus de 85% des femmes atteintes de ce type présentent des stades plus avancés de la maladie et un taux de mortalité sur 10 ans de 70% [64].



**Figure 8 : Caractéristiques histologiques et génomiques des carcinomes ovariens séreux de haut grade [70]**

### 2.2.1.2 Sous type endométrioïde

Le sous-type endométrioïde représente 10 à 20% , il est plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes âgées d'environ 50 ans [71]. Tout comme les CEOs séreux, les endométrioïdes sont classés de bas ou de haut grade [72].

On pense que les carcinomes endométrioides proviennent de l'endométriose et sont souvent diagnostiqués à un stade précoce, ce qui permet un pronostic meilleur [25]. Les EOC endométriaux se caractérisent par des mutations bien distinctes ; *PTEN* (*Phosphatase and tensin homolog*), *ARID1A* (*l'AT-rich interactive domain containing protein 1A*), *PIK3CA* (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*), *PIK3R1* (*phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1*), *CTNNB1* (*catenin  $\beta$ 1*) et *KRAS* [73].

Ce type histologique est chimio sensible, ce qui rend le traitement plus efficace.

### **2.2.1.3 Le sous-type de cellules claires**

Relativement peu fréquent, représente environ 5 à 10% des cancers épithéliaux de l'ovaire avec un taux de survie plus faible que les autres sous-types [74]. Au Japon, ce sous-type est bien plus fréquent (25% des CEOs) que dans les pays de l'ouest comme l'Amérique du Nord [75].

Les carcinomes à cellules claires sont similaires aux cancers endométrioides dans le sens qu'ils ont un bon pronostic. C'est parce qu'ils sont aussi souvent diagnostiqués à des stades précoces. Si le diagnostic est tardif ou si la maladie a progressé, le pronostic sera similaire à celui du sous type séreux ou endométrioides. Cela est dû en partie au fait que les cellules sont moins sensibles à la chimiothérapie à base de platine, ainsi qu'aux complications associées qui sont observées (thrombose et hypercalcémie paranéoplasique) [25,64,65,76] .

Une étude rétrospective de 20 cas de carcinomes ovariens avec un syndrome de Lynch avéré (confirmation d'une mutation germinale) a montré qu'il s'agit dans tous les cas, de carcinomes de type endométrioides ou à cellules claires. Aucun cas de carcinome séreux ou mucineux n'a été observé dans ce groupe. L'étude a été poursuivie de façon prospective sur deux ans recherchant une instabilité des microsatellites dans tous les cas de carcinomes ovariens non séreux (n = 48). L'instabilité des microsatellites a été observée dans 21 % des cas, toutes de type histologique endométrioides ou à cellules claires [77].

### **2.2.1.4 Les tumeurs mucineuses**

Le type de cancer épithélial le moins fréquent 5-10% des cas [55]. Le plus souvent diagnostiqué au stade I. L'histologie mucineuse peut être associée à des métastases provenant du tractus gastro-intestinal [78–80].

Les recherches suggèrent que de nombreux carcinomes ovariens peuvent provenir de l'extérieur des ovaires mais des questions demeurent quant à leur origine et leur progression (figure 9).

#### **2.2.1.5 Tumeur de Brenner maligne**

La tumeur est associée à un contingent de tumeur de Brenner bénigne ou borderline. L'invasion se fait sous la forme d'un carcinome avec un stroma à réaction desmoplastique, composé de cellules transitionnelles, avec des foyers malpighiens et mucineux. Il n'existe pas de grade actuellement établi de façon consensuelle.

#### **2.2.1.6 Carcinome indifférencié**

Cette tumeur maligne de haut grade est composée de plaque solide de cellules arrondies avec des atypies nucléaires sévères et des mitoses nombreuses [81,82]. Le carcinome indifférencié à petites cellules de type hypercalcémiant de l'ovaire est actuellement considéré comme une tumeur rhabdoïde, avec inactivation du gène SMARCA4(*SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 4*), plutôt qu'un véritable carcinome [76,83].

#### **2.2.1.7 Carcinome mixte**

La catégorie de carcinomes mixtes est une situation exceptionnelle (1,7 % des cas de carcinomes ovariens dans une étude morphologie de 871 carcinomes) [84]. Cette catégorie a été supprimée de la classification OMS 2014.

En effet, une étude rétrospective multicentrique sur 22 cas diagnostiqués comme carcinomes mixtes sur la morphologie ; a montré que l'utilisation de l'étude immunohistochimique et du profil moléculaire des tumeurs permet de réduire ce taux à moins de 1%, car malgré les aspects morphologiques variables, il existe une homogénéité sur le plan immunohistochimique entre le contingent majoritaire et les rares zones d'aspect morphologique différent [84].

### **2.3 Grade histo-pronostique**

---

L'examen anatomopathologique permet également de grader les tumeurs en différents groupes histo-pronostiques selon leur histologie initiale. Les grades sont définis en fonction de l'agressivité des cellules cancéreuses, c'est-à-dire de leur capacité à se multiplier, mais également en fonction de leurs similitudes avec une cellule saine.

Trois grades ont été définis afin de juger de l'agressivité du cancer :

- Le grade 1 correspond à des cellules cancéreuses qui se multiplient lentement et qui sont bien différenciées.
- Les tumeurs de grade 3 ont un pouvoir de division cellulaire important et présentent un risque élevé de se disséminer dans le corps humain.
- Le grade 2 est un grade intermédiaire avec peu de cellules différenciées et une agressivité modérée.

Pour le cancer épithélial séreux de l'ovaire, le grade 1 représente les cancers de bas grade, et les grades 2 et 3 correspondent aux cancers de haut grade[54].

## 2.4 Profil immunohistochimique

---

L'immunohistochimie a contribué à différencier les sous types histologiques. L'expression du WT1 (*Wilms tumor protein 1*) est spécifique des tumeurs séreuses (marquage nucléaire diffus dans 80 à 90% des cas). Il permet notamment de les distinguer des tumeurs endométrioïdes (WT1 négatives), ces 2 sous types pouvant avoir de grandes similitudes morphologiques en cas de tumeur indifférenciée [68].

Les carcinomes mucineux ovariens ont souvent une expression de type tumeur digestive avec un marquage diffus de CK7 (*Cytokeratin 7*), une expression de CK20 (*Cytokeratin 20*) et n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni le CA125 ni le WT1 [68].

Les carcinomes à cellules claires expriment dans 95% des cas le marqueur HNF1- $\beta$  (*hepatocyte nuclear factor 1 homeobox beta*) et n'expriment ni WT1 ni P53 [85].

Le profil immunohistochimique des tumeurs malignes de Brenner peut être de type urothélial (P63, GATA3, Uroplakin-III) dans les zones de tumeur de Brenner bénigne, mais l'expression de ces marqueurs tend à disparaître dans la zone carcinomateuse[86,87].

**Tableau II : Critères immunohistochimiques requis pour permettre le diagnostic des différents sous-types histologiques de cancers épithéliaux de l’ovaire [88–90]**

Type histologique	CK7+ (%)	CK20+ (%)	STATB+ (%)	PAX8+ (%)	RE+ (%)	RP+ (%)	WT1+ (%)	P53 profil muté <sup>a</sup> (%)	HNF1bêta+ (%)	Napsine+ (%)
Séreux HG	100	0	NC	98	80	30	92-96,7	93	2,9-7	1,5
Séreux BG	100	0	NC	100	96	50	98,4-100	0	NC	0
Mucineux	100	56	0	50-60	6	0	0-0,6	50-61,3	60	0-3,4
Endométrioïde	97	0	0	84	86	72-84,7	4	10-15	23,8-35	5,3-8,2
Séro-mucineux										
Cellules claires	100	0	NC	99	13	6	0-0,9	12	85,2-92	82-91,8

HG : haut grade ; BG : bas grade ; RE : récepteurs aux œstrogènes ; RP : récepteurs à la progestérone ; NC : non connu.  
<sup>a</sup> P53 profil muté : >60 % des noyaux +++ ou totalement négatif.

## 2.5 L’origine du cancer de l’ovaire : Les hypothèses

Depuis environ 150 ans, plusieurs hypothèses ont été proposées afin d’expliquer l’origine du cancer épithélial de l’ovaire mais à l’heure actuelle, aucune n’a été validée.

### 2.5.1 Les cellules de l’épithélium de surface de l’ovaire

En 1872, Spencer Wells suggère que le cancer de l’ovaire prend origine au niveau de l’épithélium de surface ovarien (ESO). Les cellules de l’ESO ressemblent à des cellules mésothéliales et partagent une origine embryologique commune avec l’épithélium Mullérien.

Les cellules tumorales ovariennes proviendraient de l’ESO peu différencié qui aurait subi des modifications moléculaires aboutissant à différents types de cellules tumorales ovariennes (séreux, endométrioïdes, cellules claires, mucineux).

Cette hypothèse a été soutenue par Cheng et al. qui ont montré, *in vivo* et *in vitro*, que les cellules de l’ESO ont la capacité de se différencier en cellules cancéreuses ovariennes [91,92].

### 2.5.2 Inclusion de kystes corticaux au sein de l’ovaire

En 1971, Fathalla et al ; proposent que l’excès de cellules mésothéliales, dû à la cicatrisation après l’ovulation, induirait l’inclusion de kystes au sein du stroma (kystes corticaux). Ces kystes subiraient des changements dus à leur exposition à des facteurs de croissance, aboutissant à un épithélium de type Mullérien. Ensuite, ces kystes se transformeraient en tumeurs malignes au sein de l’ovaire [93].

À l'heure actuelle, le processus de transformation est mal documenté et il est donc difficile d'expliquer la transformation de ces kystes en tumeurs malignes.

### **2.5.3 Les cellules souches**

Le mécanisme rapide et robuste impliqué lors de la réparation de la surface de l'ovaire suggère la présence de cellules souches. Les cellules souches ont été décrites comme de parfaites candidates pour induire un cancer dans des tissus épithéliaux et ceci pourrait s'appliquer au cancer de l'ovaire[94]. Les cellules de l'ESO exprimeraient différents marqueurs de cellules souches tels que CD44(*Cluster of differentiation 44*) ou encore SFRP1(*secreted frizzled-related protein 1*) [26,94].

Un marquage spécifique des cellules souches a permis de les localiser aux abords de la région d'ovulation suggérant ainsi un possible rôle des cellules souches dans la cicatrisation de la surface de l'ovaire après l'ovulation [94]. De plus, les tumeurs épithéliales ovariennes expriment des marqueurs de cellules souches [95].

Brenton et al, supposent qu'une niche de cellules souches puisse être à l'origine des cancers épithéliaux de l'ovaire chez la souris. Une ou plusieurs mutations au niveau des cellules souches se produiraient et ainsi entraîneraient une transformation néoplasique et une différenciation aboutissant à des tumeurs de différents types [96].

### **2.5.4 Les théories impliquant les tissus avoisinants**

En 1999, l'implication des cellules de l'ESO dans le cancer de l'ovaire est remise en question.

Dubeau propose une origine mullérienne pour le cancer de l'ovaire. L'argument majeur est l'aspect histologique des cellules tumorales ovariennes. En effet, les cellules cancéreuses ovariennes ne ressemblent pas aux tumeurs mésothéliales. Il explique également que les lésions pré-malignes se développent rarement au sein des cellules de l'ESO des kystes d'inclusion, mais plutôt sur des organes adjacents [97].

À la suite de cette étude, différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer l'origine des tumeurs séreuses, à cellules claires, mucineuses et endométrioïdes :

### ❖ Les carcinomes séreux de haut grade

Les cellules de la trompe de Fallope pourraient s'implanter au sein de l'ovaire *via* les franges de la trompe de Fallope au moment de l'ovulation. En 2001, Piek et al., analysent des segments de trompes de Fallope provenant de patientes présentant soit une mutation *BRCA*, soit un historique familial de cancer de l'ovaire. L'histologie de ces segments montre une ressemblance frappante à des cancers séreux de l'ovaire de haut grade [98]. Par la suite, d'autres analyses de fragments de trompes de Fallope de patientes avec une mutation *BRCA* ont pu démontrer le lien indéniable entre le carcinome des trompes de Fallope et les maladies associées à la mutation *BRCA* suggérant une origine tubaire du cancer de l'ovaire pour les femmes portant la mutation *BRCA* [99,100].

Un autre aspect appuyant l'hypothèse de l'origine tubaire (non héréditaire) du cancer séreux de l'ovaire est la présence de la mutation *p53*. Les carcinomes intra épithéliaux tubaires ainsi que les cancers séreux de l'ovaire de haut grade portent la même mutation *p53* et ont une forte ressemblance morphologique [99–102].

L'hypothèse de l'origine tubaire du cancer séreux de l'ovaire est aussi appuyée par l'expression de marqueurs spécifiques. En effet, les tumeurs de haut grade du cancer séreux de l'ovaire expriment *PAX 8* (*Paired box gene 8*) qui est un marqueur Mullérien mais pas la calrétinine qui est un marqueur du mésothélium [103].

Cependant, cette origine tubaire nécessite d'autres analyses et n'explique pas l'origine de l'ensemble des cancers épithéliaux de l'ovaire.

### ❖ Les carcinomes à cellules claires, mucineux et endométrioïdes

Les tumeurs à cellules claires et les tumeurs endométrioïdes seraient associées à l'endométriose par leur morphologie et leur ressemblance moléculaire. Des mutations sont communes avec l'endométriose, comme les mutations des gènes *PI3K*, *ARID1A* [104].

Quant au cancer mucineux, son origine n'est pas très bien définie car son phénotype est très éloigné du phénotype Mullérien. Les tumeurs mucineuses auraient pour lieu d'origine la zone de jonction entre l'épithélium tubaire et le péritoine [102].

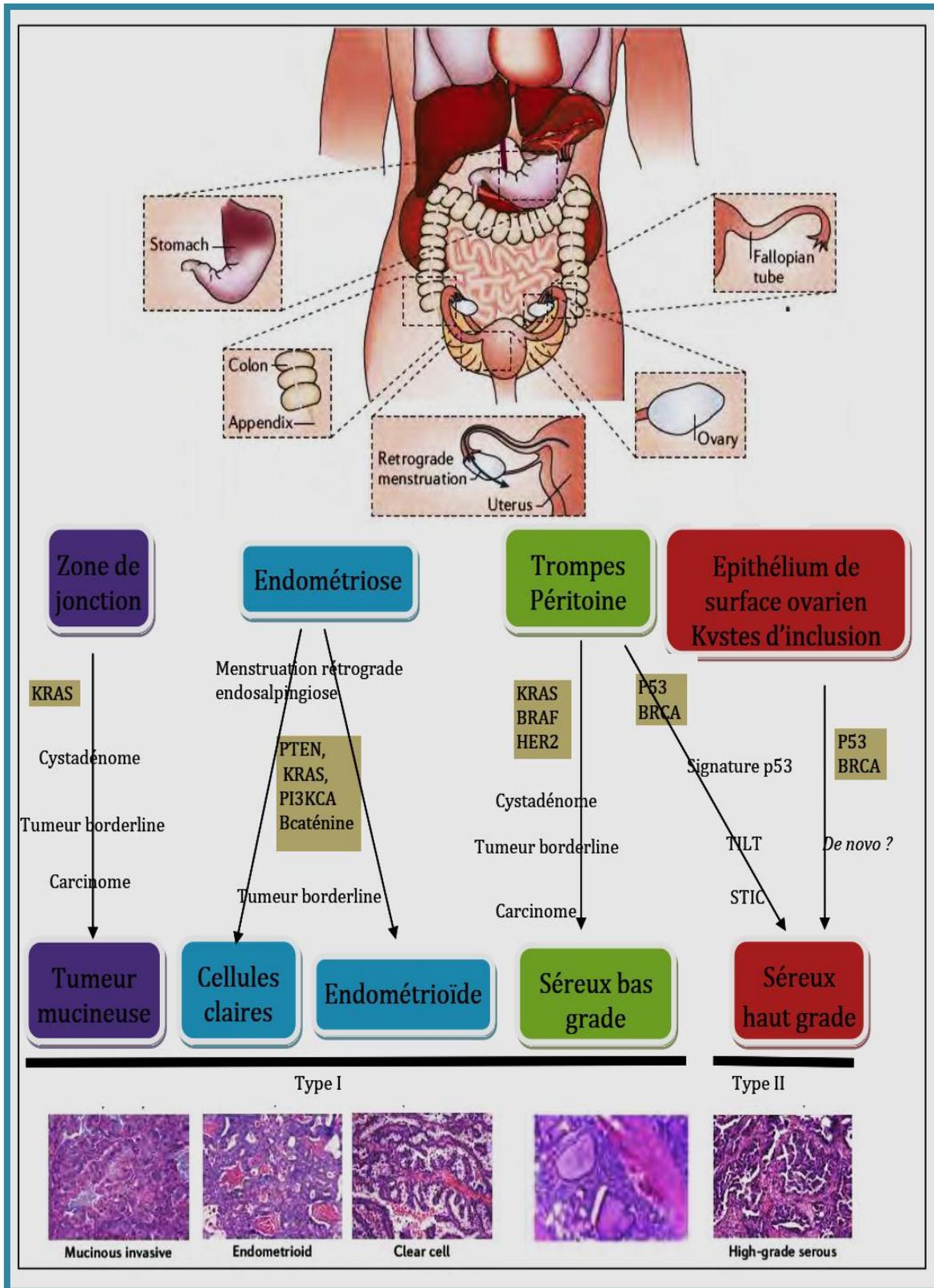


Figure 9 : Synthèse de la cancérogénèse ovarienne : de la théorie à la biologie moléculaire, adapté de Vaughan [105]

### 3. L'apport de la biologie moléculaire

Le premier biomarqueur pour le cancer épithélial de l'ovaire a été le niveau sérique de CA125. Cette protéine est exprimée par les cellules de l'épithélium ovarien, et sécrétée dans le système vasculaire [106]. Dans certains cas, les cellules cancéreuses vont produire plus de CA125, ce qui permettra d'établir un diagnostic, et un suivi de la guérison de la patiente suite aux traitements [107].

Malheureusement, ce test est peu fiable pour la détection précoce du cancer. En effet, 20% des patientes n'ont pas de fluctuations du taux de CA125, et 80% des patientes qui auront un test positif pour le taux de CA125 auront un cancer de stades avancés, d'où l'attrait pour l'étude de nouveaux biomarqueurs [108].

Une forme héréditaire du cancer épithélial de l'ovaire est attribuée à une mutation des gènes BRCA1 et/ou BRCA2. En fait, ces protéines réparatrices de l'ADN sont la source familiale des cancers féminins du sein et de l'ovaire [109]. La raison pour laquelle une mutation de ces protéines soit liée spécifiquement à ces deux formes de cancer plutôt que les autres est à ce jour inconnu.

Des études menées à partir d'échantillons (tumeurs/sang) de patientes, ainsi que des études de progression tumorales *in vivo*, ont démontré que plusieurs oncogènes reconnues dans la littérature semblaient contribuer au faible taux de survie des patientes et/ou à la progression du cancer : l'EGFR (*Epidermal growth factor receptor*) [110], IL-6/IL-8 (interleukine-6/interleukine 8) [111], NfκB (*nuclear factor-kappa B*) [112], etc.

### 4. Modes d'extension des cancers épithéliaux de l'ovaire

Les cellules cancéreuses migrent et colonisent par contiguïté les organes voisins (ovaire, trompe, utérus). Elles peuvent également s'exfolier à partir de la surface ovarienne et s'implanter sur le péritoine.

Le flux péritonéal, sous l'influence des mouvements respiratoires, entraîne des localisations péritonéales diffuses allant du pelvis en direction des coupes diaphragmatiques.

Les tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire sont très lymphophiles et la dissémination lymphatique peut se faire selon trois voies :

- La principale suit les vaisseaux gonadiques et aboutit aux ganglions du groupe lombo-aortique.
- La deuxième suit les ligaments larges et aboutit aux ganglions iliaques externes et inter-iliaques
- La dernière, la moins fréquemment envahie, suit le ligament rond et atteint les ganglions inguinaux.

Une dissémination par voie hématogène est également possible et survient plus tardivement au cours de l’évolution tumorale : elle explique les localisations secondaires hépatiques, pulmonaires, spléniques, surrénaliennes, rénales ou cérébrales [113].

## 5. Diagnostic et bilan initial d’un cancer de l’ovaire

### 5.1 Présentation clinique

Cliniquement, les différents cancers de l’ovaire se présentent souvent comme une masse pouvant atteindre une taille importante au niveau du pelvis. En général, les symptômes peuvent être ressentis au niveau abdominal, gastro-intestinal, génito-urinaire.

Ils se caractérisent par une augmentation de la taille abdominale, des ballonnements, une fatigue accrue, des douleurs abdominales, dorsales et/ou pelviennes, de l’indigestion, une fréquence urinaire augmentée, de la constipation, une incontinence urinaire, de la douleur ou des saignements lors des rapports sexuels, de la satiété précoce, une perte de poids, des nausées, de la thrombose veineuse profonde et de la diarrhée [114,115].

Si l’un de ces symptômes est présent à une fréquence inhabituelle, il devrait inciter un médecin à soupçonner un cancer de l’ovaire [116] .

Ces symptômes sont communs avec des pathologies bénignes, ce qui retarde le diagnostic. La recherche doit donc s’intéresser à la découverte de nouvelles techniques pour détecter le cancer de l’ovaire à des stades plus précoces. La méthode d’examen pelvien annuel ne fonctionne pas pour la détection précoce de cancer de l’ovaire [117].

En plus de ces symptômes non spécifiques, le cancer ovarien peut présenter des syndromes paranéoplasiques tels qu'une dégénérescence cérébelleuse subaiguë ; une apparition soudaine de kératoses séborrhéiques (signe de *Leser-Trélat*) ; ou une thrombose veineuse spontanée, récurrente ou migratoire (syndrome de Trousseau). Une maladie avancée peut présenter des symptômes de propagation régionale ou de métastases, comme l'obstruction intestinale ou urétérale, ou l'insuffisance respiratoire [118].

Le cancer de l'ovaire est donc asymptomatique et reste difficile à détecter précocement et donc à traiter.

## **5.2 Valeur diagnostique des marqueurs sériques pour une masse annexielle suspecte**

---

### **5.2.1 Valeur diagnostique de l'antigène CA125**

Le CA125 (cancer antigène) également appelé mucine 16 ou MUC16 est une glycoprotéine de grand poids moléculaire (200-2000 kDa) de la famille des mucines transmembranaires codée par le gène MUC16 exprimée par les cellules épithéliales de plusieurs tissus normaux et potentiellement surexprimées en cas de cancer épithélial [119].

L'analyse de biomarqueurs spécifiques dans le sérum, comme l'antigène tumoral CA 125 (MUC16), est une méthode largement utilisée en clinique pour le cancer de l'ovaire car non invasive et relativement fiable.

On observe un haut niveau de CA 125 (>35U/ml) chez plus de 80% des patientes présentant un stade avancé du cancer épithélial de l'ovaire [120,121]. Son expression varie selon les différents types et sous-types du cancer de l'ovaire et il n'est pas toujours corrélé avec la malignité de la tumeur.

Le CA125 peut également être élevé dans nombreuses pathologies gynécologiques bénignes (fibromes utérins, pathologie inflammatoire bénigne, endométriose, grossesse et même pendant les menstruations et au cours de l'ovulation), ce qui explique une faible spécificité notamment chez les femmes en période pré ménopausique [119].

La valeur diagnostique de CA125 pour une masse ovarienne indéterminée pour diagnostiquer la nature épithéliale maligne varie, pour la sensibilité de 0,74 à 0,80, pour la spécificité de 0,76 à 0,84, et pour l'aire sous la courbe ROC (AUC) de 0,85 à 0,88 [122].

Il peut être cependant utilisé comme test d'accompagnement lors du diagnostic ou pour suivre la maladie pendant le traitement par chimiothérapie [123].

Nous détaillons sous forme de tableau la revue de la littérature la plus récente proposée par Montagnana et al [122], qui présente la particularité de tenir compte des travaux antérieurement réalisés et de développer l'analyse de la littérature la plus exhaustive sur le sujet. Les résultats détaillés par étude sont rapportés dans le tableau III.

**Tableau III : Synthèse de la valeur diagnostique du CA125 d'après les travaux de Montagnana et al [122].**

Auteur (année)	Étude	Caractéristiques diagnostiques	CA125	NP
Dayyani et al. (2016)	Méta-analyse 5 études n = 1975 (cancer ovaire)	Sensibilité	0,79 (IC 95 % : 0,66–0,88)	NP1
		Spécificité	0,82 (IC 95 % : 0,66–0,92)	
		AUC	0,88 (IC 95 % : 0,77–0,95)	
Wang et al. (2014)	Méta-analyse 32 études n = 7640 (cancer ovaire)	Sensibilité	0,79 (IC 95 % : 0,74–0,84)	NP1
		Spécificité	0,82 (IC 95 % : 0,77–0,86)	
		AUC	0,87 (IC 95 % : 0,84–0,90)	
Zhen et al. (2014)	Méta-analyse 25 études n = 4729 (cancer ovaire)	Sensibilité	0,74 (IC 95 % : 0,72–0,76)	NP1
		Spécificité	0,83 (IC 95 % : 0,81–0,84)	
		AUC	0,85 (IC 95 % : –)	
Ferraro et al. (2013)	Revue systématique 14 études n = 3653 (cancer ovaire)	Sensibilité	0,79 (IC 95 % : 0,77–0,82)	NP1
		Spécificité	0,78 (IC 95 % : 0,76–0,80)	
		AUC	–	
Lin et al. (2013)	Méta-analyse 11 études n = 3395 (cancer ovaire)	Sensibilité	0,80 (IC 95 % : 0,73–0,77)	NP1
		Spécificité	0,76 (IC 95 % : 0,74–0,85)	
		AUC	0,87 (IC 95 % : –)	
Lin et al. (2012)	Méta-analyse 11 études n = 2878 (4 études pour CEO n = 715)	Sensibilité	0,77 (IC 95 % : 0,58–0,89)	NP1
		Spécificité	0,84 (IC 95 % : 0,76–0,90)	
		AUC	0,88 (IC 95 % : 0,85–0,91)	

NP1 : Niveau de preuve 1

### 5.2.2 Valeur diagnostique du marqueur tumoral ACE

Une étude récente en 2017 de Dolscheid-Pommerich et al, proposait une évaluation rétrospective de la valeur diagnostique de l'ACE (antigène carcinoembryonnaire) portant sur 49 cas de cancer de l'ovaire [124]. Les auteurs rapportaient une sensibilité, une spécificité et une AUC (aire sous la courbe) de 0,29 ; 0,95 et 0,70 respectivement.

De façon similaire Sagi-Dain et al., sur la base d'une étude rétrospective confirmaient une valeur diagnostique du bio marqueur ACE avec une sensibilité, une spécificité et une VPP (valeur prédictive positive) de 0,10 , 0,95 et 0,60 respectivement [125].

L'analyse de la littérature complémentaire ne permet pas de mettre en évidence de travaux d'un niveau de preuve suffisant qui permettent de répondre à la question de la valeur diagnostique de ce biomarqueur.

### **5.2.3 Valeur diagnostique du marqueur tumoral CA19 9**

Le CA19 9 (Antigène carbohydate 19. 9) est un glucolipide (monosialoganglioside) exprimé sur les membranes cellulaires et un type de marqueur de tumeurs mucineuses, il peut donc être élevé en cas de tumeurs gastro-intestinales comme le cancer colorectal, le cancer de l'œsophage et le cancer du pancréas [126].

Plusieurs travaux rétrospectifs rapportaient une élévation de ce marqueur en cas de cancer épithélial de l'ovaire dans 41,7 % à 48,8 % des cas [127]. Une étude rétrospective réalisée entre 2005 et 2012 sur 503 patientes présentant une masse annexielle (268 avec tumeurs bénignes, 182 avec CEO, 17 métastases ovariennes, 28 tumeurs borderlines, 8 tumeurs stromales), rapportait que l'association du CA19 9 au dosage du CA125 ne contribuait pas significativement au diagnostic en comparaison au dosage du CA125 (sensibilité [86,9 % versus 88,9 %,  $p = 0,54$ ], spécificité [79,5 % versus 73,5 %,  $p = 0,10$ ]) [128].

A contrario, une étude ancienne rétrospective réalisée sur 90 patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire et 254 lésions bénignes rapportait que l'association du dosage du CA19,9 au dosage du CA125 augmentait la sensibilité diagnostique (93,2 % versus 81,1 %,  $p = 0,03$ ) mais diminuait la spécificité (78,9 % versus 86 %  $p = 0,46$ ) chez les patientes de plus de 50 ans [129].

Une étude récente en 2017 de Dolscheid-Pommerich et al, proposait une évaluation rétrospective de la valeur diagnostique du CA 19 9 portant sur 49 cas de cancer de l'ovaire. Les auteurs rapportaient une sensibilité, une spécificité et une AUC de 0,39, 0,95 et 0,72, respectivement [130].

Les données sur le CA19.9 et l'ACE pour le diagnostic positif du cancer de l'ovaire sont rares et ne justifient aucune utilisation pour évaluer une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie [119].

#### **5.2.4 Valeur diagnostique du dosage sérique de l'HE4**

Le HE4 (*human epididymis protein 4*) est codé par le gène WFDC2 (*WAP four-disulfide core domain*) qui est localisé sur le chromosome 20 q12-13.

L'évaluation de la valeur diagnostique de ce bio marqueur repose sur l'analyse de près de 10 méta-analyses et revues de la littérature [122] d'après l'analyse de Montagnana et al.

La valeur diagnostique de HE4 pour une masse ovarienne indéterminée pour diagnostiquer un cancer épithélial de l'ovaire varie pour la sensibilité de 0,74 à 0,85, pour la spécificité de 0,83 à 0,84, et pour l'AUC de 0,82 à 0,89. Ces valeurs de sensibilité, de spécificité et d'AUC pour CA 125 et HE4 sérique sont similaires pour le diagnostic d'une masse ovarienne indéterminée à l'échographie [119].

#### **5.2.5 Autre marqueurs**

L'ADN tumoral circulant et les auto-anticorps associés à la tumeur fonctionnent moins bien ou non mieux que le CA125 ou le sérum HE4 et ne sont pas recommandés pour l'évaluation d'un cancer ovarien suspect [131–133].

### **5.3 Valeur diagnostique des scores (cliniques et biologiques) pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie**

---

D'après une synthèse de la littérature des scores utilisés pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie [119], des scores de diagnostic, à la fois cliniques et basés sur des tests de laboratoire, ont été développés pour les masses ovariennes indéterminées à l'échographie.

En 2009, Moore et al. ont développé l'algorithme ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), qui combine devant une masse ovarienne suspecte les résultats des taux sériques du CA125 et l'HE4 avec le statut ménopausique afin de proposer une probabilité diagnostique

---

de CEO plus sensible et spécifique en comparaison au dosage du CA125 seul [134].

Des travaux prospectifs de validation ont rapporté des résultats favorables en utilisant l'algorithme ROMA devant une masse ovarienne suspecte [135,136].

La valeur diagnostique du score ROMA (*Risque of Ovarian Malignancy Algorithm*) pour une masse ovarienne indéterminée varie, pour la sensibilité de 0,79 à 0,82, pour la spécificité de 0,76 à 0,84, et pour l'AUC de 0,91 à 0,93 [122].

Le score ROMA est supérieur sur le plan diagnostique au sérum CA125 et au sérum HE4 analysés isolément pour une masse annexielle indéterminée [122].

D'autres scores diagnostiques (indice de Copenhague CPH-I, R-OPS et OVA500) ont été proposés, mais aucun n'est supérieur à ROMA pour le diagnostic d'une masse ovarienne indéterminée à l'échographie et ne sont pas recommandés [119].

#### **5.4 Rôle de l'imagerie dans l'exploration d'une masse ovarienne suspectée d'être un cancer ovarien**

---

L'échographie trans-vaginale et trans-abdominale (sus-pubienne) sont recommandées pour l'analyse d'une masse ovarienne isolée [137].

Il est recommandé que les opérateurs non experts effectuant des ultrasons utilisent les règles simples. Celles-ci doivent être combinées avec une analyse subjective pour égaler la performance des experts échographistes. Selon les règles d'échographie simples (tableau IV) :

- La masse est classée comme maligne si au moins une règle M (maligne) s'applique et aucune règle B (bénigne) ne s'applique.
  - La masse est classée comme bénigne si au moins une règle B s'applique et aucune règle M ne s'applique.
  - Elle ne peut pas être classée (ou est indéterminée) si au moins une règle M et une règle B à la fois s'appliquent ou si aucune règle ne s'applique.
-

**Tableau IV : Score de risque basé sur les Simple Rules [138]**

	Risque de malignité observé	Risque individuel estimé	Classification
Pas de critère malin et >2 critères bénins	0,6 %	<0,01 et 0,29 %	Très faible risque
Pas de critère malin et 2 critères bénins	1,3 %	0,19 et 2,7 %	Faible risque
Pas de critère malin et atténuation du faisceau ultrasonore (B1)		1,2 et 3,1 %	
Pas de critère malin et 1 critère bénin (sauf B1)	8,3 %	2,4 et 15,2 %	Risque intermédiaire
Aucun critère malin ou bénin	41,1 %	27,5 et 48,7 %	Risque élevé
Même nombre de critères malins et bénins		5,6 et 78,1 %	
Au moins 1 critère malin et plus de 1 critères bénins		1,3 et 28,4 %	
Plus de critères malins que de critères bénins	87,5 %	42,0 et >99,9 %	Très haut risque

Le logiciel est disponible gratuitement sur le site de l'IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis group* : [www.iotagroup.org](http://www.iotagroup.org)).

Lors de l'étude initiale, les règles simples ont pu être appliqués dans 76% des cas et les masses annexielles ont été correctement classées comme bénigne ou maligne avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 90% ; leurs valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement de 80% et 97%. Environ 25% des masses annexielles restent indéterminées avec les règles simples et nécessitent un examen de deuxième ligne [139].

Lorsqu'une masse annexielle est complexe ou indéterminée à l'échographie, une IRM (imagerie par résonance magnétique) pelvienne est recommandée. L'IRM présente une excellente spécificité et permet de classer comme bénignes de nombreuses masses complexes indéterminées à l'échographie.

Une méta-analyse récente regroupant 6 études a confirmé ces résultats. Incluant 467 patientes porteuses de 160 cancers parmi 556 lésions identifiées (prévalence de malignité 34,26 %), cette étude a démontré que l'IRM pelvienne était l'examen de choix pour la caractérisation des lésions indéterminées en échographie. Notamment l'IRM pelvienne, grâce à son excellente spécificité, permettait de reclasser comme lésions bénignes de nombreuses lésions jugées indéterminées à l'échographie (> 0,8) [140]. De plus, la TDM (tomodensitométrie) est une technique irradiante qui ne doit être proposée qu'en troisième intention après l'IRM pelvienne en raison d'une VPP faible autour de 60 % [141].

Pour caractériser une masse annexielle, l'IRM doit utiliser des séquences T2, T1, T1 avec saturation de la graisse, à contraste dynamique amélioré, à diffusion pondérée et à gadolinium amélioré pour améliorer la sensibilité au diagnostic [142].

Des scores, en particulier le score ADNEX MR, ont été générés pour établir le risque de malignité. Il est recommandé qu'un rapport d'IRM caractérisant une masse annexielle comprenne un score de risque de malignité (tel que l'ADNEX MONSIEUR) (tableau V).

De plus, l'utilisation du coefficient de distribution apparent (ADC) permet de caractériser les tumeurs malignes en distinguant les tumeurs frontières (borderline) des tumeurs invasives et les différents sous-types histologiques de tumeurs borderline (tumeurs frontières de l'ovaire). Une hypothèse pathologique doit être incluse dans le rapport IRM d'une masse annexielle [143].

**Tableau V : ADNEX MR score system[144]**

	Risque de malignité <sup>a</sup>	Classification
Disparition de la lésion en IRM	0 %	Très faible risque
Kyste uniloculaire ou trompe avec hyperT2 (type 5) sans portion tissulaire	0-1,7 %	Faible risque
Kyste uniloculaire endométriosique, sans rehaussement interne		
Lésion graisseuse, sans portion tissulaire		
Absence de rehaussement pariétal		
Portion tissulaire en hypoT2W et hypo DW signal		
Kyste uniloculaire avec hyperT1 (type 3-4) (non graisseux ou endométriosique)	5,1-7,7 %	Risque intermédiaire
Kyste multiloculaire, sans portion tissulaire		
Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 1		
Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 2	26,6-57,1 %	Risque élevé
Portion tissulaire se rehaussant selon une courbe type 3	68,3-100 %	Très haut risque
Implants péritonéaux		

## 5.5 Rôle d'un examen de pathologie per opératoire d'une masse ovarienne suspecte

---

### 5.5.1 L'examen extemporané

L'analyse per opératoire d'une masse ovarienne excisée est efficace pour les tumeurs bénignes et malignes, avec un taux d'accord entre les examens per opératoire définitif de 94% et 99%, respectivement. Il est cependant moins efficace pour les tumeurs ovariennes limites, très grandes tumeurs et les tumeurs mucineuses : le taux d'accord per opératoire et définitif est de 73%, avec 21% des tumeurs finalement classées comme malignes et 6% comme bénignes [90].

Lorsqu'une masse annexielle est suspectée d'être un cancer, un examen de pathologie per opératoire peut être effectué pour permettre une prise en charge chirurgicale au cours d'une seule intervention et ainsi éviter la nécessité de ré-intervention [90]. Le diagnostic est basé sur un prélèvement anatomopathologique de la lésion primitive ou de toute localisation secondaire (viscérale, liquide d'un épanchement, ganglionnaire, carcinose péritonéale).

### 5.5.2 Prélèvements chirurgicaux cœlioscopiques (nombre, site, volume du prélèvement)

Dans le cadre du diagnostic histopathologique des carcinomes ovariens, il n'existe pas d'étude évaluant la qualité ou la quantité (nombre et/ou taille) des prélèvements biopsiques par cœlioscopie.

Des études évaluant la valeur diagnostique des micro biopsies avec des aiguilles de taille variable avec ou sans examen immunohistochimique et de la cytologie ont été publiées [90].

L'hétérogénéité tumorale a été démontrée au niveau génomique dans les carcinomes ovariens, indiquant la nécessité de réaliser de multiples prélèvements cœlioscopiques à différents sites tumoraux [90].

### 5.5.3 Examen cytologique versus histologique

L'examen cytopathologique du liquide d'ascite permet d'établir un diagnostic de malignité avec une sensibilité de 60 % et une spécificité proche de 100 % [145]. Le taux de diagnostic positif de malignité sur une cytoponction de la tumeur ex vivo par rapport à l'histologie définitive sur une série prospective de 81 cas était de 88,9 % avec une sensibilité de 78,1 % et une spécificité de 95,5 % [146].

Cette sensibilité augmente à 80 % et 100 % lorsqu'il s'agit du diagnostic positif d'adénocarcinome (sans précision sur le type et le grade histologiques) en cas d'ascite chez une femme présentant une masse ovarienne [145,147].

#### **5.5.4 Apport de l'immunohistochimie sur biopsie et cytobloc**

Une étude rétrospective sur 582 carcinomes séreux de haut grade et 94 tumeurs séreuses de bas grade a montré l'aide diagnostique d'une étude immunohistochimique utilisant la P53 et le CDKN2A(*cyclin dependent kinase inhibitor 2A*) sur le matériel pré-chimiothérapique (cytoblocs à partir de matériel cytologique et microbiopsie) [148].

La combinaison d'un profil p53 non muté (positivité focale < 60 %) et de CDKN2A non surexprimée (positivité focale et hétérogène) a permis de porter le diagnostic de tumeurs séreuses de bas grade avec une sensibilité de 89 %, une spécificité de 93 %, une VPP de 68 % et VPN (valeur prédictive négative) de 98 %. Cette étude montre la possibilité d'utiliser une technique immunohistochimique sur des cytoblocs inclus en paraffine à partir de matériel cytologique.

L'utilisation d'une étude immunohistochimique sur la biopsie préopératoire augmente le taux de concordance du diagnostic du type histologique de carcinome ovarien, en comparaison avec le diagnostic final sur la pièce opératoire [90].

#### **5.5.5 Diagnostic sur microbiopsie à l'aiguille**

Une étude rétrospective a évalué sur 5 ans (2002–2007) l'utilité de la microbiopsie sous échographie ou scanner dans le diagnostic positif de 60 carcinomes ovariens avec carcinose péritonéale [149].

Des aiguilles de différentes tailles, 14, 16, 18 et 20 G ont été utilisées, en fonction de la taille de la masse tumorale, aucun incident n'a été noté.

Les prélèvements étaient inadéquats (absence de tissu tumoral) dans 13 % et le diagnostic histologique a pu être porté dans 87 % des cas (89 % pour les biopsies sous échographie et 84 % pour celles sous scanner). Le taux de biopsie « blanche » était plus élevé avec les aiguilles 18G (25 %), par rapport aux autres tailles d'aiguille.

### **5.5.6 Diagnostic anatomopathologique avant versus après chimiothérapie**

Le diagnostic histopathologique des carcinomes ovariens est basé sur la morphologie cellulaire et nécessite un prélèvement avant un traitement chimiothérapique néoadjuvant.

En effet, la comparaison des aspects morphologiques de 18 carcinomes ovariens avant et après chimiothérapie a montré des altérations nucléaires et cytoplasmiques après la chimiothérapie, avec une augmentation du volume nucléolaire, et une réduction du nombre de mitoses après traitement, rendant l'évaluation du type et du grade histologiques très aléatoire [150]. Cependant, l'antigénécité des cellules tumorales ne semble pas être modifiée par la chimiothérapie.

Une étude rétrospective sur 6 cas de carcinome séreux de haut grade avec microbiopsies pré-chimiothérapies et prélèvements post-chimiothérapies utilisant 9 anticorps (CK7, WT1, CA125, p53, p16 et récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, p63, Ki67) a montré une concordance entre l'immunophénotype pré- et post-chimiothérapie [151].

Une autre étude rétrospective a comparé le profil immunohistochimique de 48 carcinomes ovariens avant et après chimiothérapie avec un panel de 8 anticorps (RE, RP, p53, WT1, PAX8, CK7, CK20 et CDX2). Il n'existe aucune discordance sur l'immunophénotype de ces carcinomes avant et après chimiothérapie [152].

L'étude immunohistochimique avec les anticorps anti-P53 et anti-WT1 dans 57 carcinomes séreux de haut grade avant et après chimiothérapie a montré une concordance entre les deux prélèvements pour la P53 (profil muté) dans 96 % des cas et pour le WT1 dans 97 % des cas. Cependant, il existe une réduction d'expression du WT1 après la chimiothérapie ( $p=0,0008$ ) [153].

L'utilisation d'une étude immunohistochimie permet d'établir le type histologique de façon correcte après un traitement chimiothérapique, si cela s'avère nécessaire, malgré les modifications morphologiques post-thérapeutique [151,152].

## 6. Bilan d'extension

L'objectif du bilan d'extension pour le cancer de l'ovaire est non seulement de faire une description exhaustive des différentes atteintes, mais également de donner des éléments au chirurgien pour apprécier la résécabilité tumorale qui est fort mal évaluée par la seule classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique).

### 6.1 Valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, échographie de contraste, doppler, scanner, IRM, TEP-TDM) pour mesurer l'extension du cancer de l'ovaire (charge tumorale)

Il existe plusieurs manières d'évaluer l'extension tumorale. Selon les articles, les performances des examens d'imagerie en termes de sensibilité et spécificité ont été évaluées par lésion ou par patiente, ou pour prédire le stade FIGO de la maladie (tableau VI).

#### 6.1.1 L'examen échographique

Bien qu'il existe deux études prospectives s'intéressant à l'échographie pour le bilan d'extension préopératoire des cancers de l'ovaire, ces études présentaient quelques limites ne permettant pas l'utilisation de l'échographie dans cette indication. La première ne s'intéressait qu'à l'extension pelvienne de la maladie [154]. La deuxième [155], mono centrée prospective, chez 394 patientes, n'a pas été confirmée par une autre série et venait en contradiction avec la littérature [156,157].

L'échographie est clairement insuffisante pour faire le bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire avec une faible sensibilité dans la détection des atteintes péritonéales, ganglionnaires ou parenchymateuses (69, 32 et 57 % respectivement) [158] et hautement opérateur-dépendant [159].

#### 6.1.2 Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

Le scanner est considéré comme l'examen de référence pour l'évaluation préopératoire de l'extension de la maladie intra abdominale devant l'accumulation d'études concordantes de niveaux de preuve 1-2 et 3 [160-164]. Son exactitude diagnostique s'échelonne selon les études entre 75-95 % par lésion et 80-90 % par patiente. Sa capacité à prédire le stade FIGO semble moins démontrée, allant de 35-55 % dans des études récentes [160,164,165].

Aussi, l'un des objectifs de l'imagerie pré thérapeutique d'un cancer de l'ovaire est d'identifier des atteintes qui rendraient impossible une résection chirurgicale complète initiale.

De plus, en cas de chimiothérapie néoadjuvante, l'imagerie pré thérapeutique est indispensable pour comparer au bilan d'imagerie en cours de traitement et évaluer la réponse thérapeutique.

Enfin, dans une optique de traitement systémique premier, l'imagerie, et, notamment la TDM, permettent de guider les prélèvements qui seront faits de façon percutanée afin d'avoir un diagnostic histologique.

### **6.1.3 PET-TDM**

La sensibilité de la TDM pour la détection des implants de carcinose péritonéale reste un challenge, car il existe un faible contraste entre les implants et le péritoine normal ou les séreuses des organes abdominaux et pelviens. De plus, cette sensibilité chute de façon importante pour les implants de moins de 1 cm [166]. Or, ces implants infra centimétriques (et notamment moins de 5 mm) ont un impact sur le pronostic global et peuvent modifier la prise en charge thérapeutique initiale (chirurgie *versus* chimiothérapie néoadjuvante) [167].

Aussi, plusieurs études ont étudié la valeur ajoutée du PET à l'examen TDM classique [168,169]. En réalité, la sensibilité du PET-TDM est très variable en fonction des études allant de 58 à 100 % [168,170–172]. Cependant, l'examen PET permet de beaucoup plus facilement identifier les localisations extra pelviennes (stades IIIC et IV) et d'évaluer l'extension ganglionnaire.

Il pourrait exister une supériorité de la TEP pour la détection d'atteintes extra-abdominales, mais les études sont rares et la démonstration de la nature maligne des anomalies détectées n'est pas toujours faite [163,165,173].

Bien que l'existence de ces atteintes extra-abdomino-pelviennes soit un facteur de mauvais pronostic [174], le changement éventuel de prise en charge n'est pas justifié par les

données de la littérature. Deux études se sont intéressées à rechercher des critères prédictifs de la survie globale des patientes en TEP [175,176], mais n'ont pas montré de critères apportant une information supplémentaire par rapport au caractère complet de la chirurgie .

Il n'y a pas suffisamment de preuve pour montrer la supériorité éventuelle de la TEP ou de l'IRM. En TEP, les études sont nombreuses mais contradictoires, en particulier sur le caractère incrémental de l'information apportée par rapport au scanner seul [163,164,173]. Les limites du PET-TDM sont les lésions de moins de 1 cm (et surtout de moins de 5 mm) qui ne sont pas détectées, expliquant un taux de faux négatifs variables selon les études. De plus, il existe de nombreux faux positifs en raison de la stagnation digestive ou de l'accumulation physiologique de produit dans la vessie. Cette technique n'est donc pas recommandée actuellement pour le bilan d'extension systématique d'un cancer de l'ovaire [143].

#### **6.1.4 Imagerie par résonance magnétique de diffusion**

En cas de contre-indications au scanner abdomino-pelvienne multi coupes (patiente enceinte, contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé ou insuffisance rénale majeure), l'examen de seconde intention doit être l'IRM pelvienne avec imagerie de diffusion.

L'IRM n'est pas recommandée en première intention pour le bilan d'extension des cancers ovariens. Pourtant, l'enjeu est de taille car l'IRM est l'examen de référence pour la caractérisation des masses annexielles complexes grâce à sa supériorité incontestable en termes de caractérisation tissulaire. Malheureusement, sa trop faible résolution spatiale ne permet pas une analyse morphologique de même qualité que celle de la TDM.

L'IRM de diffusion permet d'augmenter la sensibilité de détection des implants de petite taille (sensibilité de 5 à 50 % avec la TDM) et d'améliorer le nombre de localisations détectées, notamment au niveau du mésentère, de la séreuse de l'intestin grêle et du côlon, ainsi qu'à la surface de la vessie et du rectum[177]. L'imagerie de diffusion permet également d'améliorer la sensibilité de détection des adénopathies (amélioration de 17-21 % en comparaison avec l'imagerie anatomique)[178] . La précision diagnostique de l'imagerie de diffusion pour l'évaluation de l'extension péritonéale est de 71 à 81 %.

En IRM, les études sont trop peu nombreuses et limitées à quelques équipes, avec deux études prospectives seulement réalisées par la même équipe [160,165]. Ces études semblent indiquer au moins l'équivalence de l'IRM au scanner, voire sa supériorité dans la détection de certaines localisations comme l'atteinte mésentérique ou la séreuse digestive ( $P = 0,07$  et  $0,001$ ) mais ceci pourrait être un effet du petit nombre d'études.

Au-delà de l'atteinte péritonéale, l'atteinte ganglionnaire est peu évaluée individuellement dans les études, mais montrait une exactitude diagnostique de 71–77 % pour le scanner [163,165], 87 % pour l'IRM [165] et 87–96 % pour la TEP-TDM [163,165,173].

Les quelques études sur l'atteinte ganglionnaire ne distinguaient pas les adénopathies pelviennes et abdominales sous-rénales qui seraient enlevées au curage, des adénopathies supra-rénales et extra abdominales qui ne le seraient pas.

Une large étude sur 259 patientes porteuses de cancers pelviens quels qu'ils soient (mais aucun cancer de l'ovaire) a montré que la séquence de diffusion n'apportait pas d'argument supplémentaire par rapport au simple critère de taille pour déterminer quels ganglions étaient métastatiques [179].

Actuellement, l'examen de référence pour le bilan d'extension est la TDM abdomino-pelvienne avec une sensibilité allant de 85 à 93 % ces dix dernières années [180].

## **7. Classification de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO)-TNM**

Quatre stades ont été décrits afin d'évaluer la progression de la maladie. Au stade I, la tumeur est restreinte aux ovaires. Si la maladie présente une tumeur sur l'un ou les deux ovaires avec une extension pelvienne ou un cancer primaire du péritoine, le cancer appartient alors au stade II. Le stade III implique une atteinte d'un ou des deux ovaires avec une invasion du péritoine à l'extérieur du pelvis et/ou des métastases sur les ganglions lymphatiques retro péritonéaux. Au stade IV, le cancer s'est propagé vers d'autres organes (poumon, foie) [54] (tableau VI).

La définition du stade de la maladie permet au médecin de mettre en place un traitement adapté et également de lui fournir des informations quant à l'avancée de la maladie et au pronostic de la patiente.

**Tableau VI : Classifications FIGO 2018 et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives**

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

Stade IC \* : IC1 : rupture peropératoire

IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

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

Stade IIIA \*\* : IIIA1 : adénopathie rétro péritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)

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

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

IIIA2 : extension péritonéale microscopique extra pelvienne ± adénopathies.

Stade IV \*\*\* : IVA : plèvre (cytologie positive).

IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

## 8. Traitement du cancer épithélial de l'ovaire

### 8.1 Place des réunions de concertation pluri disciplinaires (RCP) dans la prise en charge des cancers ovariens

---

La prise en charge du cancer est un parcours complexe qui nécessite la collaboration de professionnels aux compétences complémentaires qui travaillent ensemble pour partager les dernières preuves scientifiques et mettre en commun leur expertise, en échangeant des informations par le biais d'un flux de communication régulier.

Les avancées technologiques et la possibilité de personnaliser les plans de traitement des patients (thérapie ciblée, moléculaire et immunothérapie) ont encore accru la nécessité d'interactions régulières entre les professionnels de la santé de différents domaines d'expertise. Par conséquent, au cours des dernières décennies, les preuves scientifiques démontrent que les soins contre le cancer sont de plus en plus souvent dispensés par des équipes multidisciplinaires [181].

Si l'on s'intéresse à la définition même du mot « pluridisciplinarité », celle-ci consiste à [... *aborder un objet d'étude selon les différents points de vue de la juxtaposition de regards spécialisés. Il s'agit ainsi de faire coexister le travail de plusieurs disciplines à un même sujet d'étude. L'objectif de la pluridisciplinarité est ainsi d'utiliser la complémentarité intrinsèque des disciplines pour la résolution d'un problème*] [182].

Une équipe pluridisciplinaire est une équipe composée de professionnels de différentes spécialités qui travaillent ensemble pour prendre des décisions concernant le cheminement clinique recommandé d'un patient précis [183].

Les RCP sont un élément fondamental d'un parcours de soins complexe, au cours duquel les différents acteurs de la prise en charge se réunissent pour discuter sur une série de patients afin de parvenir à un échelonnement précis et de formuler un plan de traitement commun, à la lumière des meilleures preuves disponibles pour des options de traitement personnalisé et un suivi approprié.

Dans la plupart des cas, l'approche multidisciplinaire pourrait constituer un grand défi et une plate-forme utile pour la coordination des soins, et un outil pour optimiser la prise de décision et les processus de communication. Il améliore par conséquent le système de soins de santé et son expérience, tant pour les patients que pour les professionnels, notamment en ce qui concerne les maladies cancéreuses [181,184,185].

Alors que dans la littérature, l'approche multidisciplinaire dans les soins des personnes atteintes de cancer est décrite à partir de 1975, elle n'a été régulièrement mise en œuvre dans la pratique clinique qu'à la fin des années 1990 (plus précisément à partir de 1997) [186,187].

À partir de ce moment, l'utilisation de l'approche multidisciplinaire a continuellement augmenté, pour finalement devenir routine avec la constitution et l'amélioration des RCP qui sont poursuivis en tant qu'objectifs clés dans de nombreux plans de lutte contre le cancer et les guides de pratique clinique [15].

En Algérie, le plan cancer 2015-2019 par son application a permis une avancée majeure dans la prise en charge globale du patient atteint d'un cancer. Il a proposé un plan d'action à cinq ans. Ce plan de mobilisation nationale contre le cancer compte 239 mesures réunies en huit axes (annexe1).

L'axe stratégique numéro 4 de ce plan cancer 2015-2019 est sans doute le plus important et le plus difficile à mettre en œuvre, dont le premier objectif est d'améliorer la prise en charge des malades avec comme première action l'organisation des réunions de concertation pluridisciplinaire : *« Cet objectif est sans aucun doute le plus complexe, dans la mesure où il fait appel à une volonté de coopération interdisciplinaire, ainsi qu'à une vision pragmatique concernant le parcours des patients. De plus, dans la pratique, il existe plusieurs structures qui se trouvent interpellées (services hospitaliers, SEMEP- Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive-, cellules d'accueil et d'orientation des patients cancéreux, laboratoires, radiologie...) et qui exercent dans des contextes variés. C'est dans ce domaine que l'imagination des professionnels doit être vive et tournée vers l'intérêt des patients, aussi bien pour les informer des modalités de leur prise en charge à venir, que pour se coordonner afin que la réponse des différents spécialistes soit aussi organisée que possible pour éviter des retards dans la mise en œuvre du traitement. Les Réunions de Concertation*

*Pluridisciplinaires (RCP) ont fait preuve dans le monde, d'utilité dans la prise en charge multidisciplinaire du cancer ; elles doivent être un instrument essentiel et incontournable en oncologie. Elles doivent être efficaces et intelligentes basées sur des règles précises de fonctionnement ainsi que sur la disponibilité de moyens humains et matériels. Elles constituent une approche qui permet une gestion rationnelle de la prise en charge des patients atteints de cancer quelque soit le stade évolutif de leur maladie. L'engagement et l'intérêt portés par les professionnels conditionnent la réussite de leur bon fonctionnement. A moyen terme, les RCP permettent aussi de développer des protocoles thérapeutiques rationnels et efficaces. Enfin les résultats probants des expériences internationales ont largement prouvé que devant la complexité de la problématique du cancer seul le travail en équipe est porteur de succès » [188] .*

À l'échelle mondiale, les RCP ont évolué en acquérant une structure plus collaborative avec des équipes qui prêtent attention à tous les aspects des soins liés au cancer, notamment la réadaptation, les besoins psychosociaux et les soins de longue durée.

Récemment, les progrès technologiques ont permis de collaborer parmi les membres de la RCP en introduisant la possibilité de réunions virtuelles lorsque les membres de l'équipe ne sont pas disponibles [186].

De nombreuses études et analyses intégrées ont été réalisées afin d'évaluer l'impact réel de l'introduction de la RCP sur la pratique médicale. Les évaluations décrivent les aspects de la pratique clinique tels que l'évaluation de l'état du patient, du diagnostic , de la détermination du stade de la maladie [189], du traitement (par exemple, le respect du plan de traitement ou des recommandations [190–192]) et des résultats cliniques (survie, récurrence du cancer, etc) [193–195].

L'instauration et la systématisation des RCP ont des conséquences positives pour le patient et pour l'équipe qui le prend en charge. En oncologie, les RCP ont permis de standardiser les prises en charge et ont amélioré le suivi du patient. Les concertations pluridisciplinaires favorisent la transparence de l'information entre tous les acteurs qui gravitent autour du patient et peuvent servir en cas de contentieux [196].

Les RCP favorisent également la recherche transrationnelle en permettant [15] :

- Un diagnostic plus précis, en particulier d'un point de vue moléculaire.
- Une amélioration du partage de l'information entre les équipes.
- Aux praticiens et chercheurs de confronter leurs idées pour faire émerger des nouvelles études.
- Une accélération des recrutements des patients dans les essais thérapeutiques.

Des études sur l'impact des RCP sur la survie ont été menées et ont montré des résultats non homogènes. Deux études de Coory et al [197]., ont rapporté des résultats statistiquement significatifs alors que trois études n'ont pas montré une amélioration significative. Prades et al [198]., ont décrit l'amélioration de la survie pour le cancer colorectal, le cancer de la tête et du cou, du sein, de l'œsophage et du poumon. On n'a pas trouvé d'étude concernant le cancer de l'ovaire dans notre revue de littérature.

Enfin, Pillay et al [199]., ont décrit à la fois une association dans deux études et aucune association dans quatre bien que l'une de ces études ait fait état d'une amélioration de la mortalité postopératoire dans les cas de cancer du rectum.

Toutes les revues de la littérature retrouvées ont mis en évidence un impact sur les stratégies et les processus de traitement. Six études décrites par Coory et al [197]., ont mesuré les changements dans les stratégies de traitement.

Prades et al [198]., se sont concentrés sur trois aspects de l'amélioration du traitement qui a été rendue possible par l'examen préopératoire des résultats d'imagerie et de pathologie, l'impact positif de l'approche multidisciplinaire concernant l'offre de services, les thérapies et la capacité à mettre en place un plan de suivi structuré.

L'étude de Pillay et al [199]., a également fait état de divers degrés de changements dans la gestion du traitement, tant au niveau des études prospectives et rétrospectives. Seules trois études cas-témoins ont constaté une différence de traitement non significative. Basta et al [200]., ont décrit une modification et une amélioration des plans de traitement avec une meilleure observance aux lignes directrices. Enfin, six études incluses par Lamb et al [201]., ont fait état de changements dans les décisions de gestion des soins, tandis que six autres

études ont décrit un manque de mise en œuvre des décisions relatives à la RCP.

Quatre études ont montré que la télémédecine améliore la participation aux réunions et permet de visualiser les rapports radiologiques provenant de différents endroits.

Une seule étude Prades et al [198]., a examiné l'impact du format des RCP, la gestion des données et le rôle des professionnels sur la coordination des soins pour les professionnels et patients, l'impact qui en résulte est considéré comme positif.

## 8.2 Traitement chirurgical

---

### 8.2.1 Evaluation de la résecabilité en pré opératoire

#### 8.2.1.1 La valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, échographie de contraste, doppler, scanner, IRM, TEP-TDM) pour évaluer la résecabilité chirurgicale

La majorité des études sur la prédiction de la résecabilité de la maladie péritonéale et pelvienne concernant le scanner, montrent une exactitude diagnostique concordante aux alentours de 70–75 % [143]. Peu d'études ont évalué les performances diagnostiques de la TEP [175] ou de l'IRM [160].

Le rapport du bilan scanographique devrait préciser la présence d'ascite et son importance, l'étendue globale de la carcinose, ainsi que l'état du mésentère, du tractus gastro-intestinal, le petit omentum, le hile hépatique, la présence d'adénopathies latéro-aortiques supra rénales, le parenchyme abdominale (hépatique, etc.) ou l'existence de métastases extra-abdominales (ombilicale ou pariétale, pulmonaire, inguinale ou médiastinale).

Il n'y a pas de consensus sur des critères ou des localisations formelles contre-indiquant la résecabilité. Il est à noter que les modèles prédictifs développés dans une population donnée ne sont pas toujours reproductibles dans d'autres populations [202]. En effet, il est difficile de prendre en compte dans les modèles non seulement les comorbidités possibles de la patiente, mais aussi l'expérience et les habitudes du chirurgien et du centre [203].

Sur le plan péritonéal, les critères le plus souvent cités comme prédictifs de chirurgie incomplète sont [160] :

- Une maladie diffuse (dont une ascite très abondante),
- L'atteinte de la racine du mésentère,
- L'atteinte digestive étendue,
- L'atteinte du petit omentum (hile hépatique).

De plus, les localisations non explorées lors de la chirurgie de cytoréduction comme les adénopathies lombo-aortiques, supra-rénales ou les métastases extra-abdominales sont également prédictives de chirurgie incomplète péritonéale, possiblement car elles n'apparaissent qu'en cas de maladie très étendue par ailleurs. Ainsi, il paraît souhaitable d'explorer l'étage thoracique lors du bilan préopératoire [160] .

Une tomodensitométrie thorax / abdomen / pelvis permet d'évaluer l'étendue de la carcinose et de préciser les sites tumoraux qui pourraient compromettre une résection chirurgicale optimale (sans résidu tumoral macroscopique). Les performances diagnostiques d'une TEP et d'une IRM sont inférieures à celles du scanner pour évaluer la maladie péritonéale. Les performances d'un PET-scan est légèrement meilleure que celle du scanner et de l'IRM pour évaluer l'atteinte ganglionnaire et diagnostiquer une maladie à distance dans les cancers ovariens [143] .Un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec produit de contraste est recommandé pour le bilan préopératoire d'extension et de résécabilité [143].

Si les produits de contraste iodés sont contre-indiqués (insuffisance rénale sévère, allergies), une IRM abdominale / pelvienne complétée par un scanner sans produit du contraste peut remplacer la tomodensitométrie.

### **8.2.1.2 La valeur des marqueurs tumoraux CA125, ACE, CA19,9, HE4 et nouveaux biomarqueurs pour prédire la résécabilité d'un cancer ovarien de stade avancé :**

#### **8.2.1.2.1 CA125**

Le dosage préopératoire du CA125 supérieur à 500 UI/ml en cas de chirurgie première semble corrélé dans la littérature à un risque de chirurgie non optimale.

Une méta-analyse a été publiée en 2010 [204] incluant les données de 14 études en plus de données de 154 patientes avec cancer ovarien, un total de 2192 patientes a été inclus dans l'analyse, le taux de cytoréduction optimale était de 53,7 % avec un taux médian de CA125 de 580 UI/ml. Un taux de CA125 > 500UI/ml était associé avec un risque plus élevé de chirurgie non optimale : OR = 3,69 (IC 95 % : 2,02 à 6,73) (Odds ratio).

Depuis 2010–2011, et la méta-analyse de Kang et al, de très nombreux travaux rétrospectifs ont été publiés dans l'objectif de corrélérer l'évolution du taux de CA125/HE4 et la réalisation d'une chirurgie complète [204].

Nous signalons que l'ensemble de ces études repose sur des données rétrospectives et des populations d'études aux effectifs limités.

#### **8.2.1.2.2 CA125 /HE4 combiné**

L'évaluation de la valeur diagnostique de résécabilité du HE4 sérique a été évaluée seule ou en association au dosage du CA125 dans plusieurs études portant sur de faibles effectifs.

Le seuil de HE4 proposé pour prédire la résécabilité varie en fonction des études de 235 à 473 pmol/l avec une sensibilité et spécificité variant de 0,77 à 1 et 0,75 à 0,89 respectivement.

L'utilisation de ce dosage pour évaluer la résécabilité n'est pas recommandée vu le faible niveau de preuve des travaux identifiés et l'absence de seuil uniforme spécifique pour le taux de HE4 concernant la résécabilité optimale d'une carcinose ovarienne [119].

#### **8.2.1.2.3 Nouveaux biomarqueurs**

Ce domaine de la littérature est actuellement à l'état de développement (études expérimentales) avec essentiellement des travaux rétrospectifs qui visent à déterminer la pertinence de ces biomarqueurs.

Il n'est pas identifié de données qui permettent de retenir les biomarqueurs comme un facteur déterminant de prédiction d'une chirurgie complète après la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, certains facteurs ont été reliés dans la littérature à la chimio-résistance (OCT4A-POU5F1 [*Octamer binding transcription factor 4/POU domain class 5 transcription factor 1*], Nanoghomeobox, CD117, CD133 [prominin],

CXCR4, ALDH1, HSP [*Hoechst side population*], EpCAM [*epithelial cell adhesion molecule*]).

Aucune recommandation n'a été émise concernant la valeur diagnostique pour évaluer la résecabilité après chimiothérapie néoadjuvante pour une carcinose péritonéale d'origine ovarienne, concernant les autres biomarqueurs (ACE, CA 19.9, et nouveaux biomarqueurs) [119].

### **8.2.1.3 La place des scores descriptifs chirurgicaux (laparoscopiques/laparotomiques) dans le bilan pré- thérapeutique pour évaluer la résecabilité :**

Le premier facteur pronostique pour la survie dans le cancer de l'ovaire de stade avancé est la taille du résidu tumoral en fin d'intervention chirurgicale [205,206]. L'objectif du chirurgien est donc d'obtenir une cytoréduction complète en fin d'intervention avec absence de résidu tumoral macroscopique.

La chirurgie peut intervenir à différents moments de la prise en charge de ces patientes : dans le cadre d'une chirurgie initiale, avant la chimiothérapie adjuvante, ou le cas échéant dans le cadre d'une chirurgie d'intervalles après chimiothérapie néoadjuvante.

#### **8.2.1.3.1 Place de la cœlioscopie dans l'évaluation de la résecabilité complète**

Afin de sélectionner les patientes éligibles à une chirurgie de cytoréduction initiale et celles pour lesquelles une chimiothérapie néoadjuvante serait plus indiquée, plusieurs travaux ont évalué l'intérêt de la cœlioscopie dans l'évaluation de la résecabilité en comparaison à la laparotomie au cours de la prise en charge initiale [207,208] mais aussi en chirurgie d'intervalles [209].

Pour répondre à cette question, une revue de la Cochrane (*data base*) en 2014 a réalisé une synthèse des principales études qui se sont intéressées à l'évaluation de la place de la cœlioscopie comme outil diagnostique pour l'évaluation de la résecabilité complète chez les patientes avec cancer de l'ovaire avancé (absence de résidu tumoral en fin d'intervention) [210].

Sept études portant sur six cohortes ont été analysées. Seules deux études proposaient les données permettant une estimation de la sensibilité et de la spécificité. Sur la base de ces deux travaux, il est rapporté une sensibilité diagnostique de 0,70 (IC (intervalle de confiance) à 95 % : 0,57 à 0,82) et 0,71 (IC à 95 % 0,44 à 0,90) ; cependant, la spécificité de la cœlioscopie dans les deux études était de 1,00 (IC à 95 % de 0,90 à 1,00).

Les valeurs prédictives négatives (VPN), pour les patientes diagnostiquées avec une maladie non étendue correctement identifiée, étaient de 0,75 (IC à 95 % de 0,55 à 0,86) et de 0,96 (IC à 95 % de 0,56 à 0,99) en raison d'une prévalence différente.

Même si la cœlioscopie apparaissait comme prometteuse dans cette revue, le faible nombre d'études et les différences entre elles ne permettent pas d'émettre de conclusions robustes.

En 2017, Rutten et al [211], ont publié les résultats d'un essai contrôlé randomisé multicentrique, réalisé dans huit centres de cancérologie gynécologique aux Pays-Bas entre mai 2011 et février 2015. L'objectif principal de l'étude était le taux de laparotomie futile, définie comme un résidu tumoral après laparotomie de cytoréduction première de plus de 1 cm.

La cœlioscopie première était utilisée comme test diagnostique afin d'orienter l'indication du traitement initial (chirurgie de cytoréduction première complète versus chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalle).

Au total, 201 patientes ont été randomisées : 102 dans le groupe cœlioscopie diagnostique et 99 dans le groupe chirurgie de cytoréduction première. Cet essai a permis de conclure que la cœlioscopie diagnostique réduisait le nombre de laparotomies futiles chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire à un stade avancé.

La cœlioscopie peut cependant être limitée en cas d'occlusion intestinale, de volumineuse masse annexielle, d'adhérences, d'antécédent de laparotomie antérieure.

La cœlioscopie est le meilleur outil d'évaluation de la résécabilité initiale. Elle permet le diagnostic histologique. Elle permet d'évaluer l'étendue de la carcinose péritonéale avec la détermination de score (Fagotti ou PCI) [119].

Dans ce cadre plusieurs scores d'extension de la tumeur reposant sur les constatations peropératoires de la carcinose ont été rapportés. L'objectif de ces outils est de permettre une évaluation exhaustive et reproductible de l'extension tumorale péritonéale.

#### 8.2.1.3.1.1 **Score de Fagotti**

Le travail princeps, de Fagotti et al., en 2005 [207], a consisté à comparer un score cœlioscopique à l'évaluation par laparotomie d'emblée chez 64 patientes avec un cancer ovarien de stade III/IV (annexe5).

L'équipe a proposé une valeur prédictive index (VPI) basée sur des paramètres objectifs déterminés lors d'une cœlioscopie qui précède la chirurgie de cytoréduction si cette dernière est estimée réalisable de façon optimale.

Dans cette étude, 64 patientes ont eu une cœlioscopie suivie d'une laparotomie. Les constatations de la cœlioscopie ont été utilisées pour estimer les chances d'une chirurgie optimale (résidu 1 cm).

Le score était basé sur 7 paramètres. Les paramètres retenus étaient : l'atteinte massive du grand épiploon ; la carcinose péritonéale ; la carcinose diaphragmatique ; la rétraction mésentérique ; l'infiltration du tube digestif ; l'infiltration de l'estomac ; et la présence de métastases intra-hépatiques. Les scores de chaque item étaient sommés pour obtenir un score global, la VPI.

Le taux d'exactitude du modèle était de 75 % avec une valeur prédictive négative de 100 % et une valeur prédictive positive de 87 %, avec un *likelihood* d'avoir une chirurgie non optimale de 100 % pour une  $VPI \geq 8$  [207,208].

#### 8.2.1.3.1.2 **Etudes de validation externe du score de Fagotti**

Brun et al., ont rétrospectivement évalué l'utilité du score de Fagotti sur une cohorte de 55 patientes avec des cancers de l'ovaire aux stades III-IV, Sur les 55 patientes, 26 ont eu une chirurgie de cytoréduction première après une cœlioscopie diagnostique, les 29 patientes ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante [212]. Une  $VPI \geq 8$  était associée à une chirurgie non optimale avec une sensibilité, spécificité, VPP, VPN et une exactitude de 46 %, 89 %, 89 %, 44 % et 60 % respectivement.

En 2008, Fagotti et al., ont rapporté une série prospective de 113 patientes qui ont eu une cœlioscopie initiale et chez qui le *likelihood* de chirurgie optimale a été évalué en utilisant le VPI, l'exactitude du score était de 77,3 %. Pour un VPI  $\geq 8$ , la probabilité de chirurgie optimale à la laparotomie (résidu tumoral 1 cm) était de 0 et le taux de laparotomies exploratoires inutiles était de 40,5 % chez les patientes qui avaient une VPI  $\geq 8$  [208].

#### 8.2.1.3.1.3 Evaluation du score de Fagotti pour la faisabilité d'une chirurgie de cytoréduction complète

Dans l'étude de Petrillo et al [213], 234 patientes ont eu une cœlioscopie d'opérabilité avec calcul du score de Fagotti suivie de laparotomie de cytoréduction.

Le score a été utilisé pour estimer les chances d'une chirurgie de cytoréduction complète (R0). 137 patientes (57,7 %) ont pu avoir une chirurgie R0.

La concordance entre les constatations cœlioscopiques et laparotomiques dépassait 90 % pour tous les critères sauf pour l'infiltration digestive (88,6 %) :

- Pour un VPI  $\geq 8$ , la probabilité de chirurgie complète à la laparotomie (résidu tumoral nul) était de 8,3 % et le taux de laparotomies exploratoires inutiles était de 28,3 % ;
- Pour un VPI  $\geq 10$ , la probabilité de chirurgie optimale à la laparotomie (résidu tumoral nul) était de 0 et le taux de laparotomies exploratoires inutiles était de 33,2 %.

Le seuil de 10 a été proposé pour l'évaluation de la résecabilité complète.

#### 8.2.1.3.1.4 Reproductibilité de l'évaluation du score de Fagotti

Pour déterminer la reproductibilité de l'évaluation cœlioscopique, un essai prospectif multicentrique a été conduit (Olympia-MITO 13)[214]. La VPI a été évaluée sur 120 patientes. Les procédures étaient filmées et revues en aveugle par le coordinateur.

Le critère le plus difficile à évaluer était la rétraction mésentérique (non faisable chez 31 patientes 25,8 %). La carcinose péritonéale a pu être évaluée dans 99,2 %, l'infiltration de l'intestin grêle dans 90 %, Une exactitude de 80 % ou plus a pu être atteinte dans 3 centres sur 4.

Depuis sa publication, le score de Fagotti présente l'intérêt majeur d'être un outil reproductible permettant une évaluation de la faisabilité d'une chirurgie de cytoréduction optimale en situation de chirurgie d'intervalle. Il est recommandé l'utilisation du score cœlioscopique de Fagotti en situation de chirurgie d'intervalle dans les carcinomes ovariens. Un score de Fagotti supérieur ou égale à 4 est corrélé à un taux faible de chirurgie intervallaire complète ou optimale [119].

#### 8.2.1.3.1.5 Score de Fagotti en situation de chirurgie d'intervalle

La chirurgie d'intervalle n'est bénéfique qu'en cas de résection complète optimale.

L'impact de la qualité de la cytoréduction est considéré comme supérieur à celui de l'acte chirurgical.

En 2010, Fagotti et al., ont publié les résultats d'une étude prospective évaluant la cœlioscopie d'opérabilité avant une chirurgie de cytoréduction d'intervalle [215]. Les objectifs de cette étude étaient :

- 1) D'évaluer la contribution de la cœlioscopie pour identifier les patientes qui pouvaient bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalle.
- 2) D'évaluer le seuil adéquat de la VPI dans ce contexte.

Un total de 111 patientes consécutives avec un cancer de l'ovaire en stade avancé ayant reçu de la chimiothérapie néoadjuvante a été inclus : l'addition des résultats de la cœlioscopie réduisait significativement le taux de laparotomie exploratoires de 30 % à 13 %.

Le seuil VPI le plus approprié pour identifier les patientes qui doivent bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction après chimiothérapie néoadjuvante était  $>4$  ; avec une VPI  $> 4$  la probabilité de chirurgie optimale lors de la laparotomie était de zéro (VPP 100 %).

Chereau et al. ont rétrospectivement évalué l'utilité du score de Fagotti après chimiothérapie néoadjuvante pour prédire une résection optimale sur une cohorte de 52 patientes avec des cancers de l'ovaire aux stades III–IV [216]. Une VPI  $> 4$  était associée à une chirurgie non optimale avec une sensibilité, VPP, et aire sous la courbe (AUC) de 95 %, 82 %, 72 % respectivement.

#### 8.2.1.3.1.6 Score de Fagotti modifié

Le score de Fagotti modifié a réduit le nombre de paramètres pertinents à quatre [212] (annexe 6).

Les quatre paramètres retenus étaient la présence d'une carcinose diaphragmatique, la rétraction mésentérique, l'infiltration gastrique et les métastases hépatiques.

Ce score a été établi à partir d'une cohorte de 55 patientes avec cancers de l'ovaire stade III–IV qui ont eu une cœlioscopie d'opérabilité mais aussi une chirurgie de cytoréduction, 13 patientes (12 %) avaient un score modifié > 4 et 42 (88 %) avaient un score <4 avec un taux de cytoréduction de 0 et 43 % respectivement.

Pour un seuil supérieur à 4 aucune patiente n'a pu bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction complète.

Ce score avait une sensibilité, spécificité, VPP, VPN et exactitude de 35 %, 100 %, 100 %, 43 % et 56 % respectivement et une AUC de 0,68.

Ce score modifié a été validé par Chereau et al., dans une population de 61 patientes avec cancer ovarien de stade I–IV. Pour une valeur inférieure à 4 du score de Fagotti modifié, utilisé en cœlioscopie, le pourcentage de cytoréduction complète était de 78 %, Ce score avait une meilleure valeur d'AUC à 0,76 par rapport au score de Fagotti (AUC à 0,66) [216].

Ce score a également été validé par Varnoux et al., qui ont retrouvé dans leur population (29 patientes) des performances diagnostiques identiques au score de Fagotti [217] .

Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuves dans la littérature pour recommander l'utilisation du score de Fagotti modifié par rapport au score de Fagotti.

#### 8.2.1.3.1.7 Autre évaluation cœlioscopique

Angioli et al., ont publié une évaluation du rôle diagnostique de la cœlioscopie pour prédire quelles patientes sont les meilleures candidates pour une chirurgie optimale (sans résidu macroscopique).

Dans leur essai 87 patientes avec cancer de l'ovaire stade avancé ont été incluses, 53 patientes (61 %) ont été jugées bonnes candidates pour une chirurgie complète et ont eu une chirurgie de cytoréduction d'emblée. Dans ce groupe le taux de chirurgie complète sans résidu était de 96 %.

Les 34 patientes jugées comme non candidates à une chirurgie de cytoréduction complète d'emblée ont eu une chimiothérapie néoadjuvante, 25 patientes ont eu une réponse partielle et ont été reprogrammées pour une chirurgie de cytoréduction d'intervalle, le taux de chirurgie complète dans ce sous-groupe était de 80 % [218].

Des équipes ont également essayé d'utiliser le *Peritoneal Carcinomatosis Index* (PCI) en cœlioscopie dans des travaux préliminaires. L'évaluation cœlioscopique des équipes sus citées n'a pas été clairement décrite pour pouvoir être reproduite.

#### **8.2.1.3.2 Scores descriptifs laparotomiques**

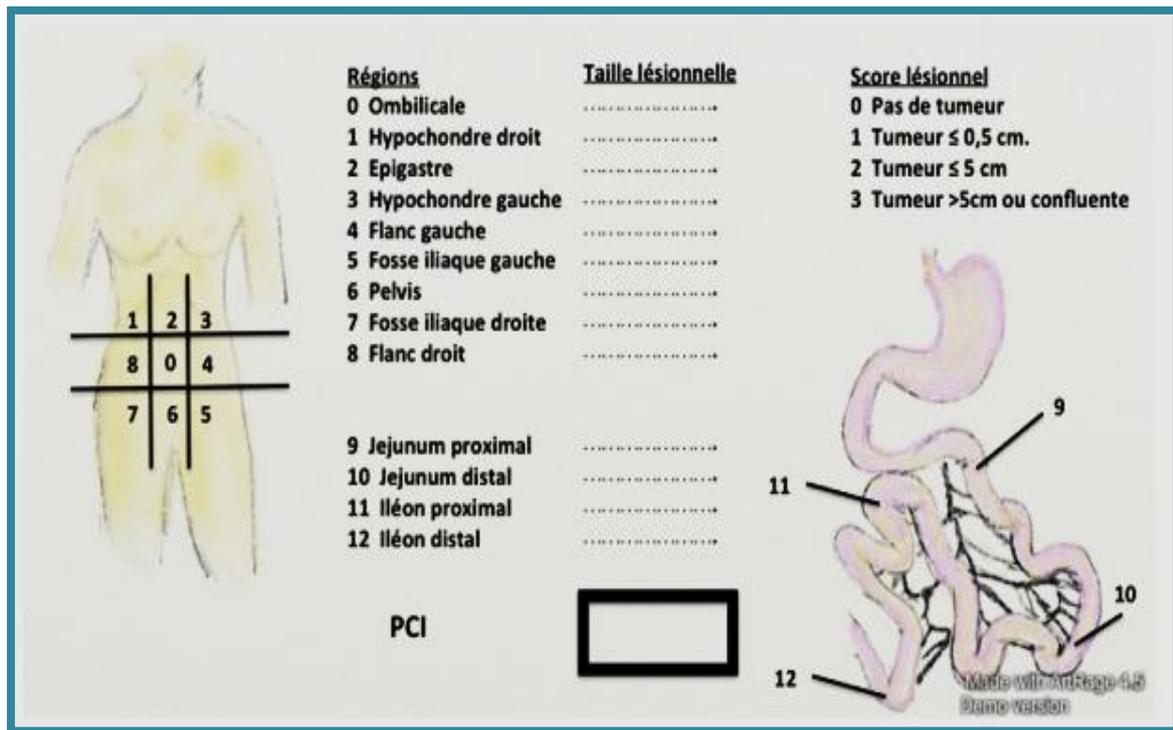
Les premiers scores d'évaluation de la carcinose péritonéale et de la résécabilité ont été élaborés par laparotomie.

##### **8.2.1.3.2.1 *Peritoneal Cancer Index (PCI)***

Sugarbaker et al., ont été les premiers à décrire le PCI pour le cancer du côlon lors de laparotomies en 1995, Tentes et al., ont ensuite évalué la pertinence du PCI en cas de cancer ovarien (annexe 7).

Le PCI est la somme de scores attribués à 13 régions abdominopelviennes (figure 10) : l'abdomen est divisé par deux lignes horizontales et deux lignes verticales en neuf segments (les neuf quadrants abdominopelviens) et l'intestin grêle en quatre segments.

Il convient de mesurer l'implant tumoral possédant le plus grand diamètre dans chaque région, un score de 0 à 3 est attribué à chaque région selon la taille de l'implant tumoral (0 = pas de tumeur, 1 = implants <0,5 cm, 2= implants de 0,5 à 5 cm et 3=implants >5 cm ou confluent), les scores des 13 régions sont ensuite additionnés pour obtenir un score total variant de 0 à 39 [219].



**Figure 10 : Peritoneal Cancer Index (PCI) dans le cancer de l’ovaire.**

Tentes et al., retrouvaient que le seuil à 10 était prédictif de la survie. Dans une population de 60 patientes traitées par chirurgie première avec un taux de résection complète de 52 %, la médiane de survie et le taux de survie à 5 ans étaient respectivement de 80 mois et 65 % pour un  $PCI \leq 10$  et de 38 mois et 29 % pour un  $PCI > 10$  [219].

Llueca A et al., ont montré sur une cohorte de 80 patientes qu’un  $PCI \leq 10$  était associé à 94 % de chirurgie de cytoréduction complète vs 62 % en cas de  $PCI > 10$  [220].

#### 8.2.1.3.2.2 Score d’Eisenkop

Il s’agit d’un score laparotomique conçu spécifiquement pour les patientes avec cancer de l’ovaire, basé sur l’individualisation de 5 régions abdominopelviennes : quadrant supérieur droit et gauche, le pelvis, la région centrale de l’abdomen, et le rétro péritoine (annexe 8).

Un score de 0 à 3 est attribué à chaque quadrant selon l’extension de la maladie pour un score total variant de 0 à 15.

Dans une population de 349 patientes évaluées par Eisenkop et traitées par chirurgie première. Les taux de chirurgie optimale étaient de 99 % pour les scores <6, 94 % pour un score entre 6 et 10 et 87 % pour un score > 10, respectivement. Avec corrélation de la survie au score [206].

#### 8.2.1.3.2.3 **Score d'Aletti**

Ce score est le reflet de l'étendue ou de l'extension de la chirurgie et non de la maladie directement. Le score de complexité chirurgicale est défini par le type et le nombre d'actes réalisés au cours de la chirurgie. Des points sont attribués à chaque procédure chirurgicale de 1 à 3 en fonction de la complexité de la procédure (annexe 9). Une échelle a été développée stratifiant les patientes en 3 groupes : simple ou bas (3), intermédiaire (4–7) et complexe ou haut (8) [221]. Un score haut était associé au plus mauvais pronostic et à une probabilité moindre de chirurgie optimale.

Ces scores laparotomiques ont été validés par Chereau et al [216] , dans une population de 61 patientes avec cancer ovarien de stade I–IV pour évaluer les performances à prédire la résécabilité . L'objectif de la laparotomie était une réduction tumorale complète obtenue dans 80 % des cas. Le score PCI était meilleur pour prédire la résécabilité tous stades FIGO confondus, cependant, le score d'Aletti était plus prédictif de réduction tumorale complète pour les stades III–IV, suggérant que la qualité de la résécabilité était plus liée à l'effort chirurgical qu'à l'extension de la maladie. En cas de laparotomie de cytoréduction pour une carcinose péritonéale d'origine ovarienne, il est recommandé d'évaluer la charge tumorale par l'utilisation du *Péritoneal Cancer Index* (PCI).

### 8.2.2 **Modalités de la chirurgie du cancer de l'ovaire à un stade précoce**

Un cancer ovarien épithélial présumé à un stade précoce (FIGO < stade IIA, donc limité aux organes génitaux internes) concerne 20 à 33% des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire [222].

Le standard de la prise en charge des patientes atteintes de cancer ovarien consiste en une chirurgie complète optimale (pas de résidu tumoral) par laparotomie médiane permettant une exploration complète de l'abdomen. La chirurgie complète optimale comprend [223,224] :

- ✓ Hystérectomie totale.
- ✓ Annéxectomie bilatérale.
- ✓ Résection de toutes les localisations tumorales.
- ✓ Cytologie péritonéale et aspiration du liquide d'ascite : Le taux de cytologie

péritonéale positive dans les cancers de l'ovaire de stade I et II FIGO varie dans la littérature de 20,9% à 27%. Les performances de la cytologie péritonéale conduisent à des surclassements dans 4,3% à 52% des cas, et les résultats positifs sont un mauvais facteur pronostique.

- ✓ Biopsies péritonéales : Pour les stades précoces, le taux de métastases occultes péritonéales varie de 1,1 % à 16 % [225–227].

La réalisation de ces biopsies entraîne une sur-stadification de 4 % à 7,1 % [228,229].

En cas de stadification initiale non réalisée ou incomplète, une restadification incluant les biopsies péritonéales est à recommander ; en particulier en l'absence d'indication posée de chimiothérapie [224].

- ✓ Omentectomie : Le taux de métastases occultes épiploïques dans les cancers de l'ovaire à un stade présumé précoce varie de 2 à 4 % selon les études, et entraîne une sur-stadification au stade III A chez 3 à 11 % des patientes [226–229]. La réalisation d'une omentectomie n'entraîne pas de modification de la survie chez ces patientes [230,231] .

- ✓ Curage ganglionnaire pelvien et lomboaortique : Dans les cancers de l'ovaire à un stade présumé précoce, le taux d'envahissement ganglionnaire varie de 6,3 % à 22 % selon la littérature. Il est de 4,5 % à 18 % pour les stades I et de 17,5 % à 31 % dans les stades II[232,233]. Pour les carcinomes séreux de bas grade ce taux varie de 1,7 % à 10,7 % [234–236].

Bogani et al., mettaient en évidence des métastases ganglionnaires chez 2,7 % (1/37) des patientes atteintes d'un carcinome séreux de bas grade . Dans cette étude, l'analyse univariée ne retrouvait pas d'association entre le sous type histologique séreux de bas grade et l'atteinte ganglionnaire lomboaortique ou pelvienne (OR = 1,48 ; IC95 % : 0,52–4,16). L'analyse multivariée retrouvait une tendance à la diminution du risque d'envahissement ganglionnaire pour les carcinomes séreux de bas grade (OR = 0,14 ; IC95 % : 0,01–1,07) [235] .

La réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique améliore la survie des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce [224].

Le curage ganglionnaire lomboaortique pourrait améliorer le pronostic des patientes en cas de cancer ovarien de stade I présumé en détectant des métastases infra-cliniques [237].

Cependant toutes les sociétés savantes ne recommandent pas le curage lomboaortique de façon systématique [224].

✓ Appendicectomie : Le taux d'extension à l'appendice dans le cancer de l'ovaire à un stade précoce tous types histologiques confondus varie de 0 à 26,7% [227,228,238].

Concernant le sous-type mucineux, Cheng et al., ont réalisé une méta-analyse mettant en évidence un taux d'atteinte appendiculaire de 6,3 % sur un total de 507 patientes. La présence d'une métastase appendiculaire variait en fonction de son aspect macroscopique. Le taux de métastases était de 1,4 % en cas d'appendice normal et augmentait jusqu'à 53 % pour un appendice macroscopiquement anormal [239].

Si la stadification initiale n'a pas été effectuée ou était incomplète (définie par un de ces éléments: pas d'omentectomie, pas d'exploration ou de résection de l'appendice, pas de lymphadénectomie iliaque ou para-aortique ou pas de biopsies péritonéales) , une restadification chirurgicale est recommandée, y compris une omentectomie (au moins infra colique), appendicectomie, lymphadénectomie pelviennes et para-aortiques (sauf pour le cancer mucineux étendu) et les biopsies péritonéales ,en particulier en l'absence d'indication de chimiothérapie [224].

### **8.2.3 Place de la chirurgie mini-invasive dans la (re)stadification d'un cancer de l'ovaire au stade précoce**

Aucune étude portant sur des approches laparotomiques ou mini-invasives n'a montré d'inconvénient de la voie laparoscopique par rapport à la laparotomie pour la faisabilité, la sécurité oncologique ou la récupération postopératoire dans la stadification chirurgicale d'un cancer de l'ovaire présumé à un stade précoce [224] .

Les avantages de l'approche laparoscopique en termes de réduction des complications opératoires et la récupération postopératoire accélérée doivent être interprétées à la lumière de l'expérience laparoscopique des différents auteurs [240–243].

Pour la prise en charge chirurgicale initiale de cancer de l'ovaire à un stade précoce, le choix de l'approche dépend des conditions locales (taille tumorale en particulier) et l'expertise chirurgicale.

Les données publiées sont en faveur d'une diminution de la survie sans récurrence et de la survie globale en cas de rupture tumorale opératoire qui fait passer d'un cancer ovarien de stade FIGO IA ou IB à un stade IC1 [244–246].

Les données de la littérature ne permettent actuellement pas d'identifier de facteur prédictif de la rupture tumorale opératoire hormis la présence d'adhérence [244,247].

Dans le cancer de l'ovaire présumé à un stade précoce, une approche mini-invasive est recommandée si une chirurgie complète est possible sans risque de rupture tumorale. Sinon, une laparotomie médiane est recommandée. Toutes les précautions doivent être prises pour éviter la rupture opératoire d'une tumeur ovarienne, y compris une décision opératoire de convertir en chirurgie ouverte.

#### **8.2.4 Traitement chirurgical des cancers ovariens avancés**

La totalité de la littérature est concordante sur le fait que l'absence de résidu tumoral (chirurgie complète) dans la chirurgie des cancers de stade avancé de l'ovaire représente le facteur pronostique essentiel, quel que soit le type histologique (séreuse ou autre, haut ou bas grade) [5,248–251].

La prise en charge dans un centre spécialisé comportant au minimum 2 chirurgiens afin d'assurer la continuité des soins et réalisant plus de 20 cas par an avec un taux de résection complète supérieur à 50 % augmente la survie sans récurrence et globale [5]. Ces chirurgiens doivent avoir une formation à la chirurgie radicale avec résection digestive incluant des compétences à l'étage sus-mésocolique [5,252].

Une chimiothérapie adjuvante commencée au-delà de 6 semaines postopératoire impacte

négativement la survie sans récurrence et globale [253–257].

La chirurgie des stades IV est possible et apporte un bénéfice en cas de chirurgie complète péritonéale abdominale [258,259].

Les résections transfixiantes du diaphragme sont à éviter compte tenu de l'augmentation de la morbidité postopératoire [260].

La chimiothérapie néoadjuvante puis la chirurgie d'intervalle est préférable en cas de lésions intra hépatiques multiples ou métastases pulmonaires ou ascite importante avec miliaire [258].

### **8.2.5 Place des différentes lymphadénectomies (pelviennes, lombo-aortiques, du pédicule hépatique) dans le traitement des cancers avancés de l'ovaire**

Il existe à ce jour 3 méta-analyses publiées sur l'impact des curages dans les cancers avancés de l'ovaire sur la survie : celle de Zhou [261], celle de Kim [262] et celle de Gao [263]. Néanmoins, le seul essai randomisé actuellement publié concernant les stades avancés, ne retrouvait pas d'amélioration de la survie globale à 5 ans, mais uniquement un allongement de la SSP [264].

Il est recommandé dans les cancers avancés de l'ovaire de réaliser des lymphadénectomies lombo-aortiques et pelviennes en cas de suspicion clinique ou radiologique d'adénopathie métastatique. En l'absence d'adénopathie suspecte clinique ou radiologique et en cas de chirurgie péritonéale complète lors d'une chirurgie initiale, il est possible de ne pas réaliser de lymphadénectomie parce que cela ne modifie pas le traitement médical ni la survie globale.

Les autres lymphadénectomies (supra-rénale, mésentériques, cœlio-hépatique, angle cardio-phrénique) ne sont pas recommandées en l'absence d'envahissement clinique [264].

Enfin, il n'y a pas de recommandation particulière en fonction du sous-type histologique ou du grade sur la place des curages par manque de données disponibles.

### 8.2.6 Le bénéfice d'une chirurgie initiale, d'intervalle ou de clôture dans les cancers de stade avancé

Dans la prise en charge des cancers avancés de l'ovaire, la chimiothérapie néoadjuvante permet de réduire le taux de complication postopératoire et d'augmenter le taux de cytoréduction complète en chirurgie d'intervalle [265,266]. Elle n'est ni inférieure ni supérieure à la chirurgie première en survie globale et sans récurrence [267,268].

La chirurgie première lorsqu'elle est réalisable est associée à une meilleure survie et ceci en fonction essentiellement des facteurs pronostiques : le résidu postopératoire prévisible et l'état général de la patiente [258].

La chimiothérapie néoadjuvante pourra être proposée en cas de [258] :

- ✓ Résection complète non envisageable en chirurgie première.
- ✓ Altération de l'état général ou comorbidités ou patiente âgée (diminution de la morbidité et amélioration de la qualité de vie).
- ✓ Stade IV notamment avec lésions intra hépatiques multiples ou métastases pulmonaires ou ascite importante avec miliaire.

En cas de cancer de l'ovaire de stade FIGO III ou IV diagnostiqué par une biopsie lors d'une laparotomie préalable, une chimiothérapie néoadjuvante et une chirurgie d'intervalle sont à privilégier [269].

**Tableau VII : Récapitulatif des survies selon le résidu et le type de chirurgie première ou intervallaire [267,270]**

Stades III-IV	Chirurgie première	Chirurgie intervallaire	Chirurgie première	Chirurgie intervallaire
	Survie sans récurrence (mois)	Survie sans récurrence (mois)	Survie globale (mois)	Survie globale (mois)
Pas de résidu	20,1-33	16,4	64,1-71,9	66,6
Résidu < 1 cm	13-16,8	9,8	28,7-42,4	39,7
Résidu > 1 cm	12,9-14,1	7,4	30,7-35	28,4

### **8.2.7 Bénéfice d'une voie d'abord par laparotomie versus mini-invasive pour les cancers de stade avancé en chirurgie initiale ou chirurgie d'intervalle ou de clôture**

Dans les cancers de l'ovaire de stade FIGO III et IV pris en charge par chirurgie initiale, les données de la littérature sont pauvres concernant l'utilisation de la coelioscopie.

Dans les cancers de l'ovaire de stade FIGO III et IV avec prise en charge par chirurgie d'intervalle, après chimiothérapie neoadjuvante, les études ayant réalisé une chirurgie par voie minimale invasive ne rapportent pas de données de survie [271] .

Aucune donnée n'est disponible pour juger de la sécurité oncologique de la coelioscopie comparée à celle de la laparotomie. La laparotomie xipho-pubienne reste le standard dans la chirurgie des cancers de l'ovaire de stade FIGO III ou IV[272–274] .

### **8.2.8 Nature et bénéfice de la chirurgie des cancers avancés en cas de résidu tumoral macroscopique non nul en fin d'intervention**

Dans les cancers de l'ovaire de stade FIGO III ou IV, l'objectif chirurgical est celui d'une chirurgie complète, sans résidu tumoral macroscopiquement visible. Même s'il existe un effet probable de la réduction tumoral sur la survie sans récurrence, seule la chirurgie complète, sans résidu tumoral macroscopiquement visible impact la survie globale[269].

En cas de chirurgie palliative ou de constat peropératoire de l'impossibilité de réaliser une chirurgie à résidu nul chez une patiente avec un cancer de stade FIGO III ou IV, il n'existe pas de données sur le type de geste chirurgical à effectuer ayant montré un impact sur la survie sans récurrence ou sur la qualité de vie .En cas de geste chirurgical réalisé, celui ci doit être le moins morbide possible [275].

### **8.2.9 Les informations minimales qui doivent figurer dans un compte rendu opératoire d'une chirurgie pour cancer de l'ovaire**

La charge tumorale initiale et le résidu tumoral postopératoire sont des facteurs pronostiques majeurs dans le cancer de l'ovaire [265].

Le score *Peritoneal Carcinosis Index* (PCI) est utilisé dans les essais thérapeutiques publiés. Il est nécessaire de décrire la carcinose péritonéale avant toute exérèse ainsi que les résidus tumoraux en fin de chirurgie (taille, localisation et raison de la non-extirpabilité).

Il est recommandé d'utiliser un score de carcinose péritonéal permettant d'évaluer de façon objective la charge tumorale comme le *Peritoneal Carcinosis Index* (PCI). L'utilisation d'un compte rendu opératoire standardisé est recommandée [276].

### **8.3 Traitements médicaux des cancers de l'ovaire**

---

Historiquement, les essais cliniques ayant évalué l'efficacité des traitements systémiques ne prenaient pas en compte les spécificités histologiques dans les critères d'inclusion, et ce malgré des pronostics radicalement différents.

La plupart des études actuelles commencent à discerner les tumeurs de l'ovaire selon leur grade (haut grade versus bas grade), voire selon leur sous-type histologique (notamment les carcinomes à cellules claires, et mucineux).

En effet, des sensibilités différentes aux traitements systémiques selon les types histologiques, avec classiquement une moindre efficacité des chimiothérapies classiques dans les tumeurs non séreuses et les tumeurs de bas grade, obligent aujourd'hui à les analyser séparément.

#### **8.3.1 Les traitements médicaux adjuvants dans les cancers de l'ovaire**

##### **8.3.1.1 Stades précoces : stade FIGO I à IIA**

Etant donné le faible nombre de tumeurs localisées, il y a peu d'essais de phase III pour cette situation. Les résultats des essais randomisés ne permettent pas de conclure de manière formelle sur le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante (tableau VIII). En effet, la plupart des essais n'ont pas inclus suffisamment de patientes pour tirer une conclusion sur la place de la chimiothérapie adjuvante. Les 2 essais les plus importants ont été publiés en 2003. Il s'agit de 2 essais ayant été menés par des équipes européennes dont le traitement comportait un sel de platine mais pas de taxane : l'essai ACTION [277] et l'essai ICON-1 [278].

Pour les tumeurs de l'ovaire de stade I, il importe en premier lieu de s'assurer que la stadification chirurgicale a été effectuée selon les recommandations.

Outre le type histologique, le stade FIGO, le grade tumoral est un élément permettant de poser ou non l'indication de chimiothérapie complémentaire ; il est donc impératif d'obtenir cette information de l'anatomopathologiste.

**Tableau VIII : Principaux essais de phase III réalisés dans les stades précoces ayant utilisé une chimiothérapie à base de sels de platine [279].**

Étude	n	Stade FIGO	Traitements étudiés	Objectif principal	Survie sans rechute (SSR) à 5 ans	Survie globale (SG) à 5 ans
ACTION, 2003	448	I-IIA	Chimiothérapie (CIS+EDX [47 %] ou CBBB monothérapie [33 %]) vs surveillance	SG <sup>a</sup>	76 % 68 %	85 % 78 %
ICON-1, 2003	477	I-II	CBBB monothérapie (87 %) vs Surveillance	SG <sup>a</sup>	73 % 62 %	79 % 70 %
GOG 157, 2006	457	I-II	CBBB+PAC 6 cy vs CBBB+PAC 3 cy	SSR <sup>a</sup>	79,9 % 74,6 %	83 % 81 %
GOG-175, 2011	571	I-II	CBBB+PAC 3 cy vs CBBB+PAC 3 cy → PAC hebdo 24 cy	SSR <sup>a</sup>	76,8 % 79,6 %	85,4 % 86,2 %

CIS : cisplatine ; EDX : cyclophosphamide ; CBBB : carboplatine ; PAC : paclitaxel ; cy : cycle.  
<sup>a</sup> Non statistiquement significatif.

### **8.3.1.1.1 Chimiothérapie adjuvante**

La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour toutes les tumeurs de haut grade, de stade I-IIA. Cette chimiothérapie adjuvante est basée sur un sel de platine en monothérapie (notamment le carboplatine) ou en association et permet une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale à 10 ans dans les stades précoces [280,281]; Le nombre optimal de cycles de chimiothérapie est compris entre 3 et 6.

#### **8.3.1.1.1.1 Modalités de la chimiothérapie adjuvante**

La chimiothérapie adjuvante des cancers de l'ovaire au stade précoce doit comporter un sel de platine, préférentiellement du carboplatine, en monothérapie ou associé à une autre chimiothérapie.

L'ajout du paclitaxel au carboplatine pour les stades précoces n'a pas fait l'objet d'études randomisées. Dans les principaux essais de phase III (ACTION, ICON-1) ayant comparé chimiothérapie à surveillance, une chimiothérapie à base de sels de platine était utilisée, mais aucune patiente n'avait reçu de paclitaxel. Ainsi, dans ACTION, la majorité des patientes ont reçu une association cisplatine cyclophosphamide (47 %) ou carboplatine monothérapie à la dose de 350 mg/m<sup>2</sup> (33 %).

Dans l'essai ICON-1, la plupart des patientes ont reçu une chimiothérapie par carboplatine monothérapie AUC 5 toutes les 3 semaines (87 %).

La place potentielle du paclitaxel en combinaison au carboplatine a fait l'objet de quelques études rétrospectives (tableau IX). Deux études mono-centriques de faibles effectifs ne montrent pas de différence entre une chimiothérapie par carboplatine plus paclitaxel ou une association sans paclitaxel [282,283].

A noter également qu'il n'est pas retrouvé de différence entre carboplatine plus paclitaxel, cisplatine plus doxorubicine plus cyclophosphamide et carboplatine seul dans l'essai randomisé de phase III ICON3 dans lequel ont été inclus 20 % de patientes de stade I/II (*International Collaborative Ovarian Neoplasm Group, 2002*).

Une analyse plus récente menée à Taiwan sur 1510 patientes traitées pour un cancer de l'ovaire diagnostiqué à stade précoce ne retrouve pas de différence de survie entre une association carboplatine plus cyclophosphamide et une association carboplatine plus paclitaxel [284]. Ainsi, la survie sans rechute à 5 ans est de 79,0 % pour l'association carboplatine cyclophosphamide contre 77,6 % pour l'association carboplatine paclitaxel ( $p = 0,41$ ). Les survies globales sont respectivement de 84,6 % et de 84,3 % ( $p = 0,69$ ).

Dans une analyse en sous-groupe, les patientes de plus de 50 ans semblent tirer un avantage en survie sans rechute plus important de l'association carboplatine plus paclitaxel par rapport à l'association carboplatine plus cyclophosphamide.

À noter que deux études Américaines (GOG157 et GOG175) (*Gyneco Oncology Group*) ont utilisé l'association paclitaxel-carboplatine chez respectivement 427 et 571 patientes, mais n'avaient pas pour objectif principal d'évaluer l'ajout du paclitaxel [285,286].

Le paclitaxel était administré à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Il n'existe pas d'étude ayant utilisé une administration hebdomadaire du paclitaxel pour les stades précoces. Les doses de carboplatine dans les essais GOG157 et GOG175 étaient respectivement AUC 7,5 et AUC 6 toutes les 3 semaines. Pour les carcinomes séreux de haut grade, une association doit être privilégiée par rapport la monothérapie. La chimiothérapie recommandée dans les cancers de l'ovaire de stades précoces repose sur la combinaison carboplatine (AUC 5–6) j1 et paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) j1 toutes les 3 semaines [279].

**Tableau IX : Principaux essais de phase III réalisés dans les stades précoces ayant utilisé une chimiothérapie à base de sels de platine [279]**

Étude	n	Population	Traitements étudiés	Survie sans rechute (SSR) à 5 ans	Survie globale (SG) à 5 ans
Adams, 2010	95	Stades Ia-IIc	CBBB vs CBBB+PAC	54 % 57 %	62 % 73 %
GOG-157, 2010	97	Carcinome séreux de haut grade, stade I-II	CBBB+PAC 6 cy vs CBBB+PAC 3 cy	82,7 % 60,4 %	85,6 % 73,2 %
Garcia-Saenz, 2011	158	Stade I-II	Platine sans taxane Platine avec taxane	73 % 71 %	84 % 76 %
Chen, 2017	1510	Stade I-II	Platine+EDX Platine+PAC	79,0 % 77,6 %	84,6 % 84,3 %
Chen, 2017	720	Stade I-II, > 50 ans	Platine+EDX Platine+PAC	70,49 % 73,35 %	79,83 % 83,81 %

CBBB : carboplatine ; PAC : paclitaxel ; EDX : cyclophosphamide ; cy : cycle.

#### 8.3.1.1.1.2 Durée de la chimiothérapie

La chimiothérapie des cancers de l'ovaire de stade IA ou IB doit comporter au moins 3 cycles et au maximum 6. Pour les stades  $\geq$  à FIGO IC, la durée de la chimiothérapie recommandée est de 6 cycles. Pour les carcinomes séreux de l'ovaire de haut grade de stade I, 6 cycles sont recommandés [285,287,288].

#### 8.3.1.1.2 Thérapies innovantes

Il n'est pas recommandé d'utiliser des traitements antiangiogénique, des thérapies ciblées ou d'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire à un stade précoce compte de l'absence de données [289].

### 8.3.1.2 Stades avancés : stades FIGO IIB-IV

#### 8.3.1.2.1 Chimiothérapie systémique dans les cancers de l'ovaire de stade avancé

##### 8.3.1.2.1.1 Protocoles de chimiothérapie

La chimiothérapie standard actuelle repose sur les résultats d'essais cliniques randomisés conduits dans les années 1990 (annexe 11).

Une méta-analyse sur données individuelles issues de 37 essais cliniques randomisés suggérait en 1998 la supériorité des poly chimiothérapies sur les mono chimiothérapies, notamment quand celles-ci intégraient des sels de platine, ainsi que la non infériorité du carboplatine par rapport au cisplatine. Cependant cette méta-analyse n'avait intégré que des essais cliniques randomisés menés avant l'arrivée des taxanes [290].

Deux essais de phase III ont démontré la supériorité de chimiothérapies associant le cisplatine et le paclitaxel par rapport aux standards de l'époque combinant cisplatine et cyclophosphamide en termes de survie globale et de survie sans progression

**GOG-111**[291] Chimiothérapie par cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) et paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> sur 24 h) en comparaison avec l'association cisplatine et cyclophosphamide. Il était conclu à une amélioration de la survie sans progression (18,0 contre 13,0 mois ; risque relatif = 0,7 ; IC95 % : 0,5–0,8 ; p < 0,001) et de la survie globale (38,0 contre 24,0 mois ; risque relatif = 0,6 ; IC95 % : 0,5–0,8 ; p < 0,001) dans le bras traité par cisplatine plus paclitaxel.

**OV-10** [6] : comparaison d'une association cisplatine (75 mg/ m<sup>2</sup>) et paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 h) à la combinaison cisplatine et cyclophosphamide. Il était retrouvé une amélioration de la survie sans progression (15,5 contre 11,5 mois ; HR : 0,74 ; IC95 % : 0,63–0,88 ; p = 0,0005) et de la survie globale (35,6 contre 25,8 mois ; HR : 0,73 ; IC95 % : 0,60–0,89 ; p = 0,0016) dans le bras expérimental.

Ces 2 essais cliniques installaient donc l'association cisplatine et paclitaxel comme le nouveau traitement standard. La non-infériorité du carboplatine par rapport au cisplatine, suggérée par la méta-analyse de 1998, a ensuite été confirmée dans 2 essais de phase III.

**GOG-158** [7] : comparaison d'une association cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> et paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> sur 24 h avec la combinaison carboplatine AUC 7,5 et paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> sur 3 h. Il était conclu à une équivalence d'efficacité sur le risque de progression (risque relatif = 0,88 ; IC95 % : 0,75 to 1,03) et de décès (RR = 0,84 ; IC95 % : 0,70–1,02). En termes de toxicité, les effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux, et métaboliques étaient plus fréquents dans le bras cisplatine, de même que le taux de leucopénie de grade 4. Le risque de toxicité neurologique était équivalent dans les 2 bras.

**AGO-OVAR 3**[8]: comparaison d'une association cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> et paclitaxel 185 mg/m<sup>2</sup> sur 3 h contre carboplatine AUC 6 et paclitaxel 185 mg/m<sup>2</sup> sur 3 h. De la même façon, il était conclu à une équivalence en survie sans progression (24,2 contre 26,0 mois ; HR : 0,91 ; IC95 % : 0,72–1,15) et en survie globale (43,3 vs 44,1 mois ; HR = 1,05 ; IC95 % : 0,87–1,26). Si la toxicité hématologique était plus marquée dans le bras carboplatine, notamment le risque de neutropénie et de thrombopénie, les effets indésirables non hématologiques étaient plus fréquents dans le bras cisplatine sur le plan gastro-intestinal, infectieux et rénal, expliquant ainsi que la qualité de vie a été moins favorable dans le bras cisplatine.

#### 8.3.1.2.1.2 Les alternatives au schéma standard

- Fractionnement hebdomadaire du carboplatine et du paclitaxel sans augmentation de la dose-intensité (carboplatine AUC 2 à j1, j8, j15 et paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> à j1, j8, j15 toutes les 3 semaines) n'est pas inférieur au schéma standard avec un profil de tolérance plus favorable (diminution de l'alopécie et de la toxicité neurologique)(étude MITO7)[292].

- Le fractionnement hebdomadaire du paclitaxel avec augmentation de la dose-intensité à 80 mg/m<sup>2</sup> en association avec le carboplatine AUC 5 ou 6 toutes les 3 semaines a montré une supériorité dans l'essai JGOG-3016 mené au Japon [293]. Cette supériorité n'a pas été retrouvée dans un essai ayant inclus une population de femmes caucasiennes, sauf chez celles qui n'avaient pas reçu de bevacizumab en association avec la chimiothérapie, puis en maintenance.

- En cas de contre-indication au paclitaxel, la combinaison carboplatine (AUC 5) à j1 avec du docetaxel (75 mg /m<sup>2</sup>) (essai SCOTROC)[294], de la gemcitabine (1000mg/m<sup>2</sup>) (essai

TCON) [295] ; ou de la doxorubicine liposomale pégylée (30 mg/m<sup>2</sup>) à j1 toutes les 3 semaines (MITO-2) [296] peut être proposée sans supériorité au traitement standard par carboplatine-paclitaxel, de même que la mono-chimiothérapie par carboplatine (AUC 5) toutes les 3 semaines [297] .

- En cas contre-indication au carboplatine, le cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) peut être combiné avec le paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3 semaines. Le cisplatine à une efficacité équivalente au carboplatine mais un risque accru de toxicité non hématologique, notamment rénale, gastro-intestinale et infectieuse [8,298].

L'oxaliplatine a été évalué en association avec le cyclophosphamide dans un seul essai avec une efficacité similaire à l'association cisplatine–paclitaxel [299].

Plusieurs essais de phase III ont évalué la place de triplets de chimiothérapie, en comparaison au doublet standard. Aucune étude n'a retrouvé de bénéfice en survie sans progression chez les patients traités avec 3 agents de chimiothérapie par rapport à celles traitées avec une bithérapie à base de platine et de taxane [297,300–302] .

#### 8.3.1.2.1.3 Durée de la chimiothérapie

La chimiothérapie du cancer de l'ovaire avancé doit comporter au moins 6 cycles de traitement ; le nombre de cures de chimiothérapies administrées dans les essais cliniques randomisés était de 6 à 9.

Les essais de phase III randomisés ayant évalué l'intérêt de stratégies de consolidation par chimiothérapie de maintenance n'ont jamais démontré leur supériorité sur l'approche classique. Une méta-analyse de la *data base* Cochrane a confirmé l'absence de supériorité de stratégies de maintenance à base de platine, taxane ou anthracycline [303].

#### 8.3.1.2.1.4 Chimiothérapie péri opératoire

Les données publiées sur la place de la chimiothérapie néoadjuvante et peropératoire reposent essentiellement sur 4 essais cliniques de phase III randomisés, dont 2 seulement intégraient des données de survie [304–308] (annexe 12).

Dans 4 de ces études, la stratégie standard associant chirurgie de cytoréduction suivie de chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine, était comparée à une stratégie combinant chimiothérapie néoadjuvante pour 3 à 4 cures suivie d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalle puis d'une reprise de la chimiothérapie adjuvante pour 3 à 4 cures chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire avancés de stade III ou IV considérés opérables.

Les résultats publiés sur les essais SCORPION (110 patientes) [305] et JCOG-0206 (301 patientes) [307] ne portaient que sur la toxicité.

Dans ces 2 études, le taux de complication postopératoire de grade 3–4 semblait inférieur dans le bras chimiothérapie péri-opératoire.

L'essai randomisé de l'EORTC-55971[308], a montré la non infériorité du bras chimiothérapie péri-opératoire en termes de survie globale et de survie sans progression chez 670 patientes. Ainsi, la survie globale médiane était de 29 mois dans le bras chirurgie première contre 30 mois dans le bras chirurgie d'intervalle (HR = 0,98 ; IC90 % : 0,84–1,13 ; p = 0,01 pour la non-infériorité). En accord avec les essais SCORPION et JCOG-0206, les effets indésirables avaient été moins fréquents dans le bras chirurgie d'intervalle : toxicités de grade 3–4 postopératoires à 4,6 % vs 15,0 % ; et mortalité postopératoire (< 28 jours) à 0,6 % vs 2,7 %.

Ces résultats ont été corroborés par ceux de l'étude britannique CHORUS sur 550 patientes [306]. Dans cet essai, la non infériorité de l'approche péri-opératoire et chirurgie d'intervalle par rapport à la stratégie standard a été démontrée pour la survie médiane (22,6 mois vs. 24,1 mois, HR = 0,87 ; IC95 % : 0,72–1,05) et pour la survie sans progression (10,7 vs 12,0 mois, HR = 0,91 ; IC95 % : 0,76–1,09). De la même façon, la morbidité semblait plus faible dans le bras péri-opératoire avec un taux de complication postopératoire de grade 3–4 de 14 % contre 24 %.

Ces 2 essais ont cependant été largement critiqués, et leurs résultats remis en cause. Les populations incluses et les qualités de la chirurgie ne semblaient pas être représentatives de celles observées dans des centres experts, puisque seulement 18 à 20 % des patientes avaient bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction complète dans le bras chirurgie première, et que les temps opératoires apparaissaient anormalement courts par rapport à ceux observés dans la

pratique. De plus, les taux de recrutement de 1,3 à 1,8 patientes par an et par centre étaient faibles. Les patientes incluses étaient de particulièrement mauvais pronostic, avec 61 % des patientes présentant des métastases de plus de 10 cm dans l'essai EORTC, et 20 % de patientes de performance status > 2 dans l'essai CHORUS. Enfin, près de 25 % des patientes avaient été traitées par mono chimiothérapie de type carboplatine dans l'essai CHORUS.

Dans la grande majorité des essais cliniques ayant évalué la chimiothérapie péri-opératoire, les patientes étaient traitées par la combinaison standard carboplatine AUC 5 ou 6 et paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pour 3 cures (voire jusque 4 cures dans les essais SCORPION et JCOG 0602) avant chirurgie, puis 3 cures au minimum en période post-opératoire.

En résumant, lorsqu'elle est administrée en traitement néoadjuvant, la chimiothérapie recommandée est le schéma carboplatine (AUC 5 ou 6) et paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3 semaines ; il est recommandé de réaliser la chirurgie d'intervalle des cancers de l'ovaire avancés après 3 à 4 cycles. Le nombre de cycles de chimiothérapie adjuvante sera de 3 à 4, après la chirurgie de cytoréduction d'intervalle, pour un total de 6 à 9 cycles maximum.

La plupart des essais cliniques débutent la chimiothérapie moins de 4 semaines après la chirurgie, une étude rétrospective sur 3 essais cliniques randomisés rapporte la valeur pronostique d'une chimiothérapie commencée après 19 jours.

#### 8.3.1.2.1.5 ***Intervalle de temps entre la chirurgie de cytoréduction et la chimiothérapie***

L'intervalle de temps maximal entre la chirurgie de cytoréduction et la reprise de la chimiothérapie postopératoire était de 3 semaines dans l'essai EORTC-55971, 4 semaines dans l'essai SCORPION, et 6 semaines dans l'essai CHORUS. Il était de 30 jours en médiane dans l'essai HIPEC.

L'impact sur le risque de rechute de l'intervalle de temps entre la chirurgie de cytoréduction d'intervalle et la reprise de chimiothérapie adjuvante n'a pas été évalué.

Il est recommandé de débiter la chimiothérapie moins de 6 semaines après la chirurgie de cytoréduction [279].

### 8.3.1.2.2 Thérapeutiques ciblées

#### 8.3.1.2.2.1 Bevacizumab

Le bevacizumab a été la première thérapie ciblée approuvée pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire de stade avancé et représentait une nouvelle option thérapeutique très intéressante qui pouvait retarder la progression de la tumeur par rapport à la chimiothérapie seule.

L'approbation en première ligne était basée sur les résultats de l'étude pivot GOG-0218, qui ont montré une augmentation significative de la SSP médiane de 10,3 mois à 14,1 mois avec l'ajout du bevacizumab [309–311].

Bien que dans l'étude GOG-0218, il n'y a pas de différence significative de SG entre les traitements dans l'ensemble de la population, dans le sous-groupe des patientes de stade IV le bevacizumab utilisé associé à la chimiothérapie, suivi par le traitement de maintenance a démontré une augmentation de la médiane de survie globale (42,8 vs 32,6 mois, HR :0.75) [312].

L'efficacité du bevacizumab en première ligne était confirmée dans l'essai ICON7, et d'autres essais cliniques clés de phase 3 pour les tumeurs sensibles au platine (OCEANS et GOG-0213) et résistantes au platine (AURELIA) qui ont conduit à son approbation dans le cadre du traitement de la récurrence [289,313–317].

Cinq ans plus tard, le bevacizumab reste le seul agent antiangiogénique approuvé pour le traitement du cancer épithélial de l'ovaire de stade avancé [318–320].

Le bevacizumab peut être proposé en association avec la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel jusqu'à 6 cycles de traitement puis en maintenance pour une durée maximum de 15 mois ou jusqu'à toxicité inacceptable pour les patientes de stade avancé stade III (FIGO 2014) et IV, notamment pour les patientes à plus mauvais pronostic (stade IV, résidu tumoral postopératoire et patiente non opérée) [321]. Le bevacizumab en association avec la chimiothérapie doit être omis au cycle 1 si le traitement débute moins de 4 semaines après la chirurgie première ou intervallaire de cytoréduction [279,289].

Les résultats de ces 2 grandes études (GOG-0218, ICON7) ont été complétés par ceux d'essais évaluant la faisabilité du bevacizumab dans des indications alternatives. Ainsi, une étude de phase IV (OCTAVIA) réalisée chez 189 patientes a démontré la faisabilité d'une association du bevacizumab à la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en association avec la combinaison carboplatine–paclitaxel en schéma fractionné intensifié hebdomadaire à 80 mg/m<sup>2</sup> de même type que celui évalué dans les protocoles du JGOG-3016 et du GOG-0262 [322]. Les résultats d'efficacité et toxicité étaient similaires à ceux obtenus dans l'étude ICON-7.

**Tableau X : Principaux essais réalisés dans les stades avancés en 1re ligne avec le bevacizumab.**

Étude	Phase	n	Stade FIGO	Traitements étudiés	Objectif principal	Résultats (Médiane SSP)	Statistiques
GOG-218, 2011	III	1873	IIIC R1 IV	CBBB+PAC+	SSP	10,3 mois	HR=0,908 (IC95 : 0,795–1,040) ; p=0,16) HR=0,717 (IC95 : 0,625–0,824) ; p < 0,001
				plac → plac (15cy)		11,2 mois	
				CBBB+PAC+		14,1 mois	
				BEV → plac (15cy)			
ICON-7, 2011	III	1528	I-IV	CBBB+PAC	SSP	17,4 mois	HR=0,87 (0,77–0,99) HR=0,68 ; (0,55–0,85) <sup>a</sup> p=0,04 p < 0,001 <sup>a</sup>
				CBBB+PAC+		19,8 mois	
				BEV → BEV (12cy)		10,5 mois <sup>a</sup>	
				BEV → BEV (36cy)		15,6 mois <sup>a</sup>	
ROSIA, 2017	IIIB	1021	I-IV	CBBB+PAC+	Toxicité	25,5 mois	IC95 : 23,7–27,6 mois
OCTAVIA, 2013	II	189	I-IV	CBBB+PAC+	SSP	18,3 mois <sup>a</sup>	IC95 : 16,8–20,6 mois
				BEV → BEV (12cy)		23,7 mois	IC95 : 19,8–26,4 mois
ANTHALYA, 2017	II	95	IIIC IV	Néoadjuvant	Taux de résection	51,4 %	NS
				CBBB+PAC	complète	58,6 %	
				Néoadjuvant CBBB+PAC+BEV			

CBBB : carboplatine ; PAC : paclitaxel ; BEV : bevacizumab ; plac : placebo ; cy : cycles. a : Groupe à haut risque (stade FIGO IIIC avec résidu >1 cm et stade IV)

L'utilisation du bevacizumab en combinaison avec une chimiothérapie néoadjuvante n'augmente pas la morbidité péri opératoire lors de la chirurgie intervallaire, ni le nombre de patientes opérées, ni le taux de chirurgie complète lors de la chirurgie intervallaire (étude OCTAVIA, étude ANTHALYA) [322,323]. Il n'y a pas suffisamment d'arguments à ce jour pour recommander l'utilisation de bevacizumab en association avec la chimiothérapie néoadjuvante en l'absence de démonstration de son utilité clinique dans cette situation. Le bevacizumab peut être utilisé en combinaison avec un protocole de chimiothérapie utilisant une administration hebdomadaire intensifiée du paclitaxel à 80 mg/m<sup>2</sup>.

L'administration du bevacizumab après chirurgie intervallaire n'augmente pas la toxicité du bevacizumab(essai ROSiA) [324].

#### 8.3.1.2.2.2 **Pazopanib**

L'essai de phase III AGO-OVAR16 [325], a évalué le pazopanib (inhibiteur multi kinase anti-VEGF-R, PDGFR et c-kit) en maintenance après une première ligne de chimiothérapie standard par carboplatine -paclitaxel chez des patientes dont la maladie ne progressait pas après 5 cycles de traitement.

Une amélioration significative de la survie sans progression de 5,6 mois ( $p = 0,002$ ) a été rapportée dans le bras pazopanib, mais sans bénéfice sur la survie globale.

An niveau de la tolérance, plus de la moitié des patientes ont eu une réduction de dose dans le bras pazopanib, liée pour la majorité à des effets indésirables. Un tiers des patientes avaient même du arrêter leur traitement en raison de ces toxicités.

La balance bénéfices–risques étant défavorable en comparaison avec celle du bevacizumab, le promoteur a préféré retirer la demande d'autorisation de ce traitement dans le traitement de maintenance du cancer de l'ovaire [279].

#### 8.3.1.2.2.3 **Nintedanib**

L'essai de phase III OVAR-12 [326], a évalué l'intérêt de l'ajout du Nintedanib à la chimiothérapie standard par carboplatine et paclitaxel en première ligne, suivi d'une maintenance par Nintedanib pour un maximum de 120 semaines.

L'étude est positive, puisqu'elle a atteint son objectif principal d'amélioration de la SSP, mais de façon non cliniquement significative dans la mesure où le gain médian en SSP était de moins de 1 mois : SSP de 17,3 mois dans le bras Nintedanib contre 16,6 mois bras placebo (HR : 0,84, IC95 % : 0,72–0,98).

#### 8.3.1.2.2.4 **Inhibiteurs PARP**

Récemment, de nouvelles options thérapeutiques ont démontré un bénéfice significatif ,avec en particulier l'avènement des inhibiteurs PARP qui ciblent les tumeurs présentant des

mutations du BRCA ou d'autres déficiences dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, ce qui a considérablement changé les perspectives du traitement [318–320].

L'olaparib (Lynparza, anciennement connu sous le nom d'AZD2281), le premier inhibiteur PARP à être étudié a une activité contre les PARP-1, PARP-2 et PARP-3 [327]. Il a été développé dans le but d'améliorer la cytotoxicité de certains agents chimio thérapeutiques anticancéreux existants qui ciblent la réparation de l'ADN [328].

L'essai SOLO-1 a démontré un avantage sans précédent dans la SSP chez les femmes avec BRCA muté ayant un CEO avancé d'environ 3 ans de plus que le placebo et représente la nouvelle norme de soins pour cette population [329].

L'olaparib a prouvé son efficacité dans le traitement du cancer des ovaires, y compris dans le traitement initial pour les patients BRCA muté, le maintien après une chimiothérapie à base de platine chez les patients sensibles au platine, et enfin comme traitement pour les femmes BRCA muté souffrant d'un cancer de l'ovaire récurrent après trois lignes de thérapies précédentes [329].

Plusieurs essais de phase 3 étudient actuellement le bevacizumab en combinaison avec des inhibiteurs de PARP (PAOLA-1) et l'immunothérapie (*checkpoint inhibitors*) (IMagyn 050, ATALANTE, AGLO- OVAR 2.29, NRG-GY009) [330–332].

Les premiers résultats de l'étude PAOLA-1, indiquent un avantage de la SSP avec la combinaison du bevacizumab et de l'olaparib, dans le traitement de maintenance [333].

### 8.3.1.2.3 Hormonothérapie

La place de l'hormonothérapie en première ligne de traitement des cancers de l'ovaire de haut grade avancés n'a pas été évaluée, que ce soit d'emblée ou en maintenance post chimiothérapie [279].

L'hormonosensibilité des tumeurs séreuses de bas grade est confirmée par les études retrouvant une réponse de tumeurs séreuses de bas grade à des hormonothérapies (notamment inhibiteur de l'aromatase, tamoxifène). L'étude de cohorte rétrospective de Gershenson et al, a comparé 133 femmes ayant été traitées pour des adénocarcinomes séreux de bas de stade II à IV avec chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie à base de sels de platine, suivies pendant au moins 2 ans avec une surveillance simple, avec 70 femmes traitées de la même façon, mais en y ajoutant après la prise en charge initiale une hormonothérapie (tamoxifène, anti-aromatase, agoniste de la GnRH, macro progestatif). La survie sans récurrence était améliorée de façon significative dans le groupe traité par hormonothérapie (médiane de survie sans récurrence 26,4 mois versus 64,9 mois ( $p < 0,001$ )) [334].

#### **8.3.1.2.4 Immunothérapie**

L'immunothérapie actuelle est devenue une modalité de traitement cliniquement efficace pour une grande variété de types de cancer. Toutefois, l'application de l'immunothérapie dans les cancers épithéliaux de l'ovaire est encore en cours d'essais cliniques.

Les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs), en corrélation positive avec la survie des patients, sont désormais reconnus comme un biomarqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie et à la chimiothérapie [335–337].

Dans le cancer de l'ovaire, la présence de cellule T CD3+ et leur corrélation avec l'amélioration des résultats cliniques avait été observée, ce qui établit la validité de l'utilisation de l'immunothérapie comme arme thérapeutique [338].

D'autres études ont démontré la signification pronostique des cellules Treg FOXP3+ [339] et/ou le rapport Cellules T CD8+ contre cellules T FOXP3 + dans le cancer de l'ovaire et a confirmé le rôle des CD8+ comme important effecteur anti tumoral [339,340].

Les cellules T effectrices CD8+, sont prêtes à éliminer les cellules tumorales après avoir reconnu les antigènes associés aux tumeurs et en particulier les néo antigènes exprimés à la surface des cellules tumorales [341]. Le blocage aux points de contrôle peut rétablir l'activité anti tumorale des cellules T effectrices et servir de médiateur dans la régression tumorale [342].

Le vaccin contre le cancer peut activer les cellules T CD8+ spécifiques des antigènes associés aux tumeurs. Ces stratégies immunothérapeutiques ont été testées et font l'objet de travaux qui sont en cours de développement dans le domaine du cancer des ovaires.

À ce jour, le blocage des points de contrôle (*checkpoint blockade*) est l'immunothérapie la plus prometteuse et la plus étudiée dans le cancer des ovaires [337,343,344].

Les combinaisons d'anticorps PD-L1 avec des inhibiteurs PARP ou la chimiothérapie conventionnelle ont obtenu une bonne réponse dans les essais cliniques et ont démontré un excellent potentiel clinique.

Les cellules tumorales créent un microenvironnement immunosuppresseur par des mécanismes multiples[345–347]; donc une combinaison des stratégies thérapeutiques seront nécessaires pour induire le maximum de réponse immunitaire anti tumorale.

Un essai clinique en cours évalue la combinaison de l'épacadostat (un inhibiteur de l'IDO) et le nivolumab (anti PD-L1).

En plus de l'axe PD-L1/PD-1, d'autres molécules immunosuppressives, telles que la mucine 3 de l'immunoglobuline des cellules T, la protéine du gène 3 de l'activation des lymphocytes (LAG3), et l'immunoglobuline des cellules T et le domaine ITIM (TIGIT), sont toutes des cibles potentielles pour le développement de l'immunothérapie [348].

En résumé, le microenvironnement de la tumeur est le principal champ de bataille entre la tumeur et le système immunitaire de l'hôte. Les principaux réseaux immunosuppresseurs ont été identifiés dans le microenvironnement du cancer ovarien.

Cependant, il semble que les patientes atteintes de cancer ovarien soient relativement insensibles à la thérapie du point de contrôle unique. Néanmoins, les cellules T sont associées de manière positive à la survie et à la réponse des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à la chimiothérapie [336].

La voie épigénétique et la fonction effectrice des lymphocytes T peuvent être également affectées par la voie métabolique, la thérapie combinée en ciblant les réseaux immunosuppresseurs (par exemple, la voie PD-L1/PD-1) et en soutenant qualitativement des lymphocytes T spécifiques peuvent être une approche d'immunothérapie potentiellement efficace pour les patients atteints d'un cancer des ovaires.

#### **8.3.1.2.5 Nouvelles combinaisons ciblant la tumeur et le microenvironnement des tumeurs**

Dans le domaine du cancer de l'ovaire, les cliniciens ont appris qu'une monothérapie ne suffit pas pour obtenir une efficacité considérable, qu'une thérapie combinée produit une activité plus importante et de plus longue durée, et que la maladie réapparaît avec de nouveaux mécanismes de résistance. Cela, associé à l'hétérogénéité intra tumorale, a conduit les chercheurs sur plusieurs pistes [349].

L'ajout du bevacizumab a entraîné des bénéfices supplémentaires en matière de SSP en première ligne thérapeutique [313,321], celles qui présentent une première récurrence de maladie sensible au platine [350,351], et plus particulièrement dans l'étude AURELIA (Bevacizumab) ajouté à la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine [317].

Des résultats tout aussi solides ont été observés dans l'essai de phase 2 de l'ajout de l'inhibiteur du récepteur du VEGF cediranib à l'olaparib pour les femmes atteintes d'une maladie sensible au platine [352,353].

*L'oncology gynecologic Groupe (GOG)-0213* et le procès initial du combinaison de cediranib et d'olaparib ont démontré une tendance et/ou un effet de l'ajout de l'inhibiteur de l'angiogénèse pour la survie globale (HR, 0,83 [P = 0,056] et HR, 0,64 [P = 0,11], respectivement) [351,353]. Aucun avantage global de survie de l'ajout d'une thérapie antiangiogénique n'a été démontré à ce jour pour le cancer des ovaires.

Une autre cible du microenvironnement de la tumeur est le microenvironnement immunitaire. Les études menées sur des patientes atteintes d'un cancer des ovaires ont été décevantes jusqu'à présent [354].

La combinaison de l'ipilimumab et du nivolumab, dans laquelle le taux de réponse du nivolumab en monothérapie de 12 % (SSP de 2,0 mois) est passé à 33 % (SSP de 3,9 mois) avec l'ajout d'ipilimumab pour les 4 premiers cycles. La SSP ne semble pas être supérieure, et la toxicité doit être prise en compte.

Pour soutenir ces efforts, plusieurs essais randomisés de phases 3 de modulation multivoie (contrôle immunitaire inhibiteur avec ou sans inhibition PARP avec ou sans inhibition du VEGF) font actuellement l'objet d'une étude en première ligne pour le cancer des ovaires.

## 9. Evaluation de la réponse thérapeutique après chimiothérapie neoadjuvante

### 9.1 La valeur de l'imagerie pour évaluer la réponse thérapeutique après chimiothérapie neoadjuvante

Il existe très peu d'études évaluant le rôle de l'imagerie dans la prédiction et/ou l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie.

Plusieurs critères ont été proposés en scanner (réduction du volume des lésions primitives ovariennes à 3 cycles, ou hétérogénéité tumorale quantifiée par la texture [355] prédisant la survie sans progression ou globale), sans qu'ils ne soient confirmés dans d'autres populations.

L'IRM multiparamétrique a également été explorée, mais uniquement dans de petites séries rétrospectives [356,357].

La TEP-TDM a fait l'objet de plus d'études, montrant globalement qu'une réponse métabolique prédisait l'absence de maladie résiduelle après chirurgie [358,359] ou la survie globale [360]. Cependant, l'absence de consensus sur le paramètre à mesurer ne permet pas la recommandation de cette technique.

Certaines études évaluant les performances de l'imagerie dans l'évaluation de l'extension ou de la résécabilité de la maladie incluent des patientes après chimiothérapie neoadjuvante, mais ne distinguaient pas ce sous-groupe dans leurs analyses.

Au total, il n'existe pas d'études évaluant spécifiquement la prédiction de la réponse ou de la résécabilité après chimiothérapie neoadjuvante quelle que soit la technique d'imagerie.

## 9.2 Valeur des marqueurs CA125 et HE4

---

Un dosage seuil du CA125 variant entre 20 à 100 UI/ml a été proposé dans la littérature pour prédire une chirurgie optimale après chimiothérapie neoadjuvante [361–368].

Le faible niveau de preuve des travaux identifiés et l'absence de seuil uniforme spécifique pour les taux de CA125 ou HE4 n'a pas permis d'établir des recommandations quant à l'utilisation de ce dosage pour évaluer l'efficacité de la chimiothérapie.

## 10. La récurrence du cancer de l'ovaire

---

### 10.1 Concept de la récurrence

---

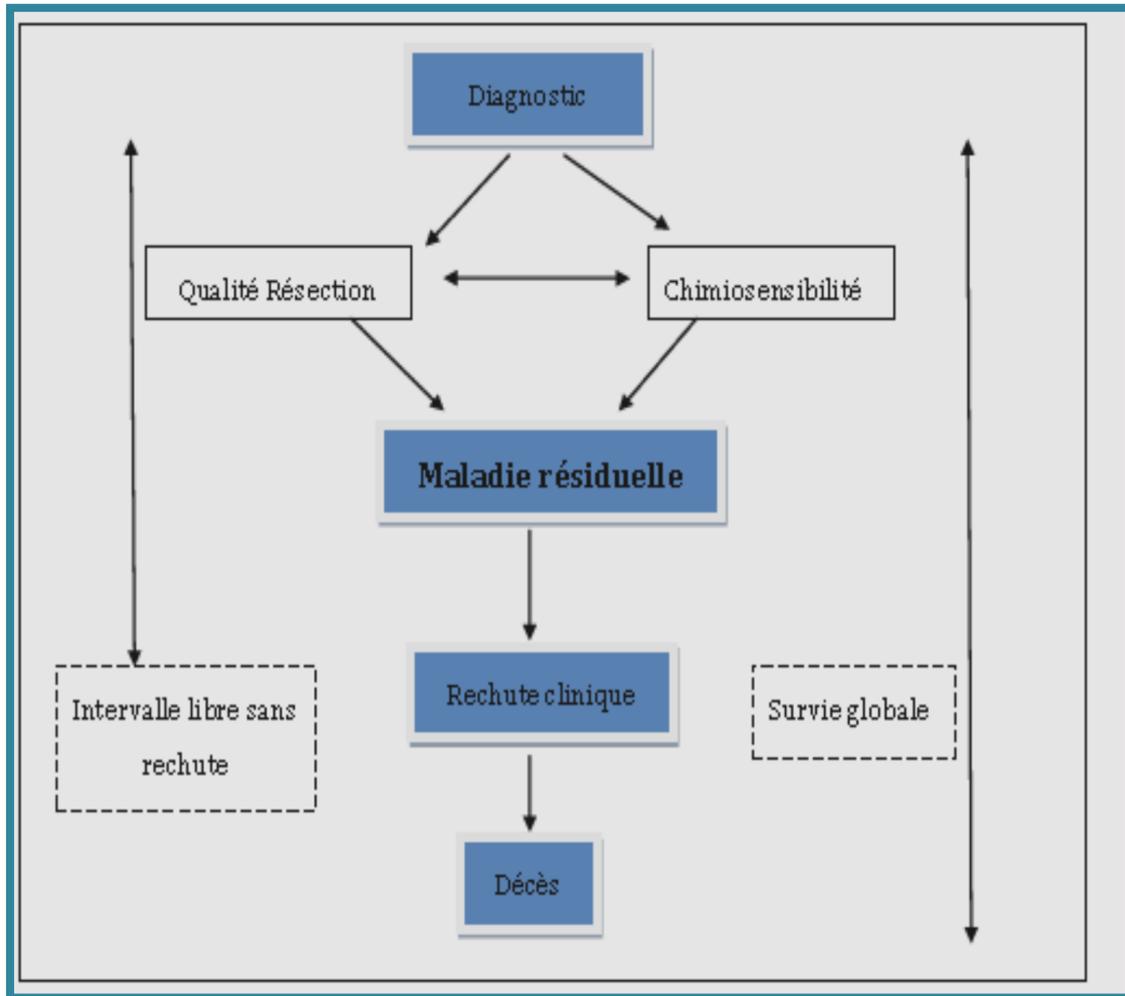
Le concept de maladie résiduelle (ou maladie résiduelle minimale) est un enjeu majeur en oncologie. Elle peut être définie par la persistance pour un malade donné de cellules tumorales indétectables par les méthodes classiques (cliniques ou para cliniques). La détection de la maladie résiduelle est déjà utilisée en pratique en hématologie, dans le suivi des leucémies aiguës par exemple, par quantification de la maladie résiduelle moléculaire.

Ces méthodes, basées sur la détection de certaines mutations ou transcrits spécifiques permet la détection d'une cellule leucémique sur un million de cellules normales. Cet outil est un moyen de diagnostic des rechutes précoces, encore accessibles à un traitement curatif.

En oncologie, le rationnel des traitements par chimiothérapie adjuvante est basé sur cette notion de maladie résiduelle. Les patients considérés à haut risque de récurrence avec suspicion de maladie « micro métastatique » reçoivent alors de la chimiothérapie alors que toute la maladie « visible » a été traitée (par chirurgie ou chirurgie et radiothérapie). Certaines cellules échappent ainsi au traitement initial (créant le noyau de la maladie résiduelle). Elles peuvent, par exemple, résister à la chimiothérapie en se trouvant en dehors du cycle cellulaire (en dormance).

De plus, la théorie Goldie et Coldman élaborée en 1979 décrit l'apparition de mutations aléatoires dans les cellules tumorales entraînant l'émergence spontanée de clones chimio-résistants avant tout traitement. Une tumeur de 1 cm (10<sup>9</sup> cellules) possède statistiquement au moins un clone chimio-résistant qui pourra être responsable de la rechute. Le modèle du cancer ovarien illustre très bien ce concept. Il est reconnu que la chimiothérapie adjuvante

(même en cas de chirurgie complète, sans cellules visibles) améliore le pronostic des patientes. Malgré ce traitement, la majorité des patientes rechutent selon des délais variables (figure). Ce délai ou « intervalle libre de platine » est un facteur pronostic fort. Il permet de catégoriser les patientes en différents sous-groupes pronostiques et orientera la décision thérapeutique ultérieure (figure 11).



**Figure 11 : Concept de maladie résiduelle**

## 10.2 Délai de survenue de la récidence

Après un traitement bien conduit d'un cancer de l'ovaire par chirurgie de réduction tumorale maximale et chimiothérapie incluant un sel de platine et du Paclitaxel, le taux de rémission clinique est supérieur à 50 %, la rémission clinique étant définie par l'absence de signes cliniques d'évolution, la normalisation du CA 125 et l'absence d'anomalies suspectes à l'imagerie [369].

En dépit d'une prise en charge agressive, 20 % à 30 % des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire de stade avancé vont continuer à progresser sans intervalle de rémission [370].

Gadduci et al, dans une revue de la littérature incluant 121 références, avaient estimé à environ 75 % les patientes qui seraient en rémission clinique après traitement standard incluant une chirurgie optimale et une chimiothérapie pour un cancer de l'ovaire de stade avancé. Selon cette revue, environ 50 % des patientes présentant une rémission histologique à la laparotomie de deuxième look vont présenter une récurrence dans les 18–24 mois [371].

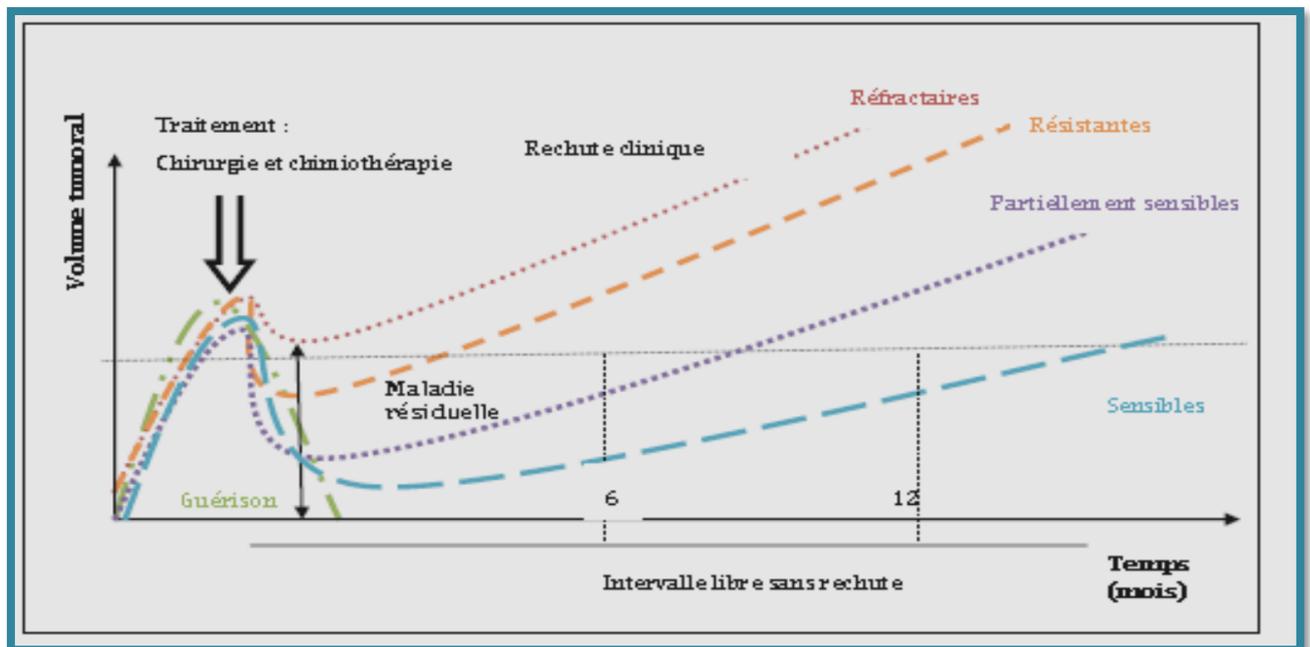


Figure 12 : Histoire naturelle des cancers de l'ovaire

### 10.3 Définition de la récurrence selon l'intervalle libre sans rechute

En fonction de leur sensibilité aux sels de platine, les cancers de l'ovaire peuvent être [372]:

- ✓ Platino-résistants : récurrence dans les 6 mois après la dernière cure de chimiothérapie ;
- ✓ Platino-réfractaires : Ceux qui continuent à évoluer sous chimiothérapie avec une progression objectivée à 1 mois de la dernière cure.
- ✓ Partiellement sensibles aux sels de platine : Lorsque la récurrence se développe dans l'intervalle de 6 mois à 1 an.
- ✓ Cancers platino-sensibles : Récidivent au-delà d'un an. Ces derniers représentent environ 80 % des cancers épithéliaux de l'ovaire.

## 10.4 Sites de récurrence

---

Les récurrences des cancers de l'ovaire sont préférentiellement abdominales. Cependant la voie d'administration de la chimiothérapie ainsi que le type de thérapie ciblée changent les sites de récurrence. Ils augmenteraient le taux de localisations extra abdominales et ganglionnaires [373,374].

### 11. Les outils du suivi après un cancer de l'ovaire : modalités diagnostiques de la récurrence et leur pertinence

#### 11.1 L'examen clinique

---

La sensibilité de l'examen clinique pour dépister une récurrence d'une tumeur épithéliale de l'ovaire après traitement initial est de 7 % à 78 % [375–378].

#### 11.2 Le dosage sérique des marqueurs tumoraux

---

##### 11.2.1 Pertinence du CA125 pour dépister une récurrence

Le dosage du CA125 > 35UI/ml a une sensibilité et une spécificité élevées pour dépister une récurrence de tumeur épithéliale de l'ovaire allant de 67 % à 95 %, et de 87 % à 93 % ,respectivement, et une aire sous la courbe ROC de 0,86 à 0,92 [379,380].

##### 11.2.2 Evolution du CA125 comme marqueur précoce de la récurrence

Dans les cancers ovariens, une élévation du CA125 supérieure à 2 fois la limite supérieure normale précède de 4,8 mois les signes cliniques [381–384].

##### 11.2.3 Pertinence de l'HE4 pour dépister une récurrence

Capriglione et al., en 2017 rapportaient une revue de la littérature évaluant la pertinence du dosage sérique du marqueur HE4 pour la détection des récurrences dans le cancer épithélial de l'ovaire. Ils sélectionnaient sept articles prospectifs incluant un total de 183 patientes, dont le niveau de preuve et les limites des données rapportées ne permettaient pas d'identifier une conclusion pertinente [385].

Cao et al., en 2018 proposaient une méta analyse portant sur la valeur pronostic du marqueur HE4 pour une tumeur épithéliale de l'ovaire. L'analyse de 5 études rapportait un risque augmenté de récurrence en cas de traitement pour une tumeur épithéliale de l'ovaire en cas d'élévation du niveau de HE4 sérique (IC à 95 % : 1,55–3,70,  $p < 0,001$ ) [386].

L'élévation du dosage sérique du marqueur HE4 est plus sensible et plus précoce que le CA125 pour le dépistage de la récurrence d'un cancer primitif de l'ovaire [385,386].

### **11.3 L'imagerie**

---

#### **11.3.1 L'échographie abdomino-pelvienne**

La sensibilité de l'échographie abdomino-pelvienne seule pour dépister une récurrence de cancer de l'ovaire est variable de 50 % à 85 %, et la spécificité de 60 % à 100 % pour dépister une récurrence de cancer de l'ovaire [376,387].

#### **11.3.2 La tomodensitométrie (TDM)**

Le scanner a une sensibilité de 79 % et une spécificité de 84 % avec une aire sous la courbe ROC de 0,88 pour dépister les récurrences des cancers de l'ovaire [371,379,387].

Après le traitement d'un cancer ovarien, la stratégie de surveillance par scanner thoraco-abdomino-pelvien en systématique les 2 premières années est moins performante et trois fois plus coûteuse par récurrence diagnostiquée que le dosage du CA125 seul [369].

#### **11.3.3 IRM abdomino-pelvienne**

L'IRM avait dans les 7 études reprises par Gadducci et al., une sensibilité allant de 62 % à 91 % et une spécificité de 40 % à 100 %.

Cet article citait notamment l'étude de Ricke et al., évaluant la performance de l'IRM sur 57 patientes opérées d'une récurrence d'un cancer de l'ovaire ; retrouvant une bonne sensibilité de l'IRM pour les récurrences pelviennes notamment (73–83 %), mais mauvaises pour les atteintes vésicales et urétérales (40 %), épiploïques (38 %) et ganglionnaires (28 %) lorsque l'IRM est réalisée pour évaluer la résectabilité et l'extension de la récurrence [371,388].

Dans la méta-analyse de Gu et al., l'analyse des 5 articles retenus pour évaluer l'IRM trouvait une sensibilité à dépister une récurrence indépendamment du taux de CA125, ou des autres imageries de 75 % (69–80), une spécificité de 78 % (70–85) et une aire sous la courbe ROC de 0,7955 [379].

#### **11.3.4 Le PET-scan**

En cas de suspicion clinique, le Pet Scan a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 85 % avec une aire sous la courbe ROC de 0,96 pour détecter les récurrences de cancer de l'ovaire.

En cas d'élévation du CA125 avec imagerie conventionnelle négative (TDM ou IRM), la sensibilité du Pet Scan est alors de 96 % à 100 % avec une spécificité de 80 % [371,379,389–391] .

#### **11.3.5 La cytologie péritonéale**

La cytologie péritonéale, en plus d'être invasive, n'a pas une bonne sensibilité dans la détection d'une récurrence d'un cancer de l'ovaire. En l'absence d'ascite, la cytologie péritonéale systématique n'est pas recommandée pour diagnostiquer une récurrence de cancer ovarien primitif [392,393] .

### **11.4 Prise en charge de la récurrence**

---

Devant une première récurrence du cancer de l'ovaire, on distingue deux modalités possibles de prise en charge : la reprise d'une chimiothérapie ou une deuxième chirurgie de cytoréduction complète.

La prise en charge médicale pour laquelle l'intérêt du dépistage systématique de la récurrence et son traitement précoce a été remise en cause par Rustin en 2010 [381].

L'étude de Rustin et al., publiée dans *Lancet* était prospective et randomisée, en double insu multicentrique sur 1442 patientes : 525 patientes avaient présenté une élévation du CA125 (supérieure à 2 fois la limite supérieure soit > 70UI/ml). Parmi elles, 265 patientes étaient randomisées en double insu à une mise en traitement immédiate, 264 à une mise en traitement retardée lors de l'apparition des symptômes. La conclusion était qu'en cas de récurrence d'un cancer épithélial de l'ovaire, le traitement des patientes asymptomatiques sur la seule ascension du CA125 n'augmente pas la survie globale, et diminue la qualité de vie [381].

En cas de récurrence d'un cancer de l'ovaire accessible à un traitement chirurgical complet (résidu tumoral macroscopiquement nul), la précocité du diagnostic de récurrence permet une amélioration de la survie [394].

Depuis, le groupe allemand AGO (*Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie*) a publié un score permettant de sélectionner les patientes qui avaient les chances les plus élevées d'obtenir une résection complète macroscopique (> 75 % CC0) à partir de données rétrospectives. Le score AGO ainsi défini est la suivant :

- ✓ Chirurgie initiale complète.
- ✓ Bon état général (ECOG 0) (Le système de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*) (annexe14).
- ✓ Récidive limitée (ascite < 500cc).

Ce score a ensuite été validé par une étude prospective multicentrique, DESKTOP II. Elle incluait 516 patientes présentant une récidive platine sensible. Le score permettait d'éliminer environ 50 % des patientes avec une récidive platine sensible. Cette étude démontrait la capacité du score à sélectionner les patientes avec une récidive platine sensible avec un taux de résection complète de 76 % [395] .

Un essai contrôlé prospectif multicentrique, DESKTOP III, a comparé la chirurgie dans des équipes entraînées associée à la chimiothérapie à base de platine vs chimiothérapie chez 407 patientes sélectionnées par le score AGO [396]. L'analyse finale montre que :

- ✓ Seule la chirurgie allongeait significativement la survie sans progression (18,4 mois vs 14 mois ; HR=0,66, IC 95% :0.54-0.82, p<0.001)
- ✓ Seule la résection complète avait un impact sur la survie sans progression avec alors 21,2 mois de SSP.
- ✓ Un bénéfice en SG supérieur à 12 mois pour les patientes avec une résection complète par rapport aux patientes non opérées (médiane 60,7 vs 46,2 mois)
- ✓ Les patientes avec un résidu avaient une médiane de survie moindre que celle des patientes non opérées (28,8 mois vs 46.2 mois).
- ✓ Le délai avant une 3<sup>ème</sup> ligne était également significativement allongé (17,9 mois vs 13,7 mois, HR=0,65, IC 95% :0.52-0.81, p<0.001).
- ✓ La morbidité des interventions était acceptable (3 % de ré interventions, pas de mortalité à 30 et 60 jours), malgré un taux élevé de résection digestive (33 %).

## 12. Soins palliatifs et de fin de vie

Les soins palliatifs constituent un volet particulièrement important pour les patientes atteintes de maladies de stade II à IV et constituent un domaine d'intervention clinique pour les soins primaires.

La planification des soins palliatifs devrait se concentrer sur l'optimisation de la qualité de vie par une gestion dynamique des symptômes pénibles tels que douleurs, nausées et vomissements, symptômes respiratoires, infection urinaire, insuffisance rénale, l'œdème, la fatigue liée au cancer et la neuropathie, l'hypercalcémie, et l'anxiété ou la dépression [397,398]. Les soins de fin de vie constituent la phase terminale du continuum de soins. Les soins de confort sont essentiels lorsque la mort est imminente.

## 13. Pronostic

Les cancers de l'ovaire, traités à un stade précoce, sont relativement de bon pronostic mais demeurent des maladies graves. En effet, 70 à 80 % des patientes sont en vie à 5 ans, avec un taux de rechute compris entre 20 et 30 % [277,278].

Le pronostic des patientes atteintes de cancer de l'ovaire dépend du stade FIGO au moment du diagnostic [62,67], du grade histologique, du sous-type histologique, de l'âge de la patiente et de la masse tumorale résiduelle après chirurgie [399]. Cependant, concernant les tumeurs de stade I, les principaux facteurs pronostiques sont le degré de différenciation (grade) et l'existence d'une rupture tumorale [400].

Les femmes qui sont diagnostiquées au stade I d'un CEO ont un taux de survie à 5 ans de 90% [16,25] Chez celles qui ont une maladie régionale (c'est-à-dire que la maladie s'est propagée aux tissus adjacents), Le taux de survie à 5 ans tombe à environ 80 %, et à 25 % chez les personnes atteintes de maladies métastatiques. Au cours des 30 dernières années, les taux de mortalité liés au cancer de l'ovaire ont chuté de peu [25,401].

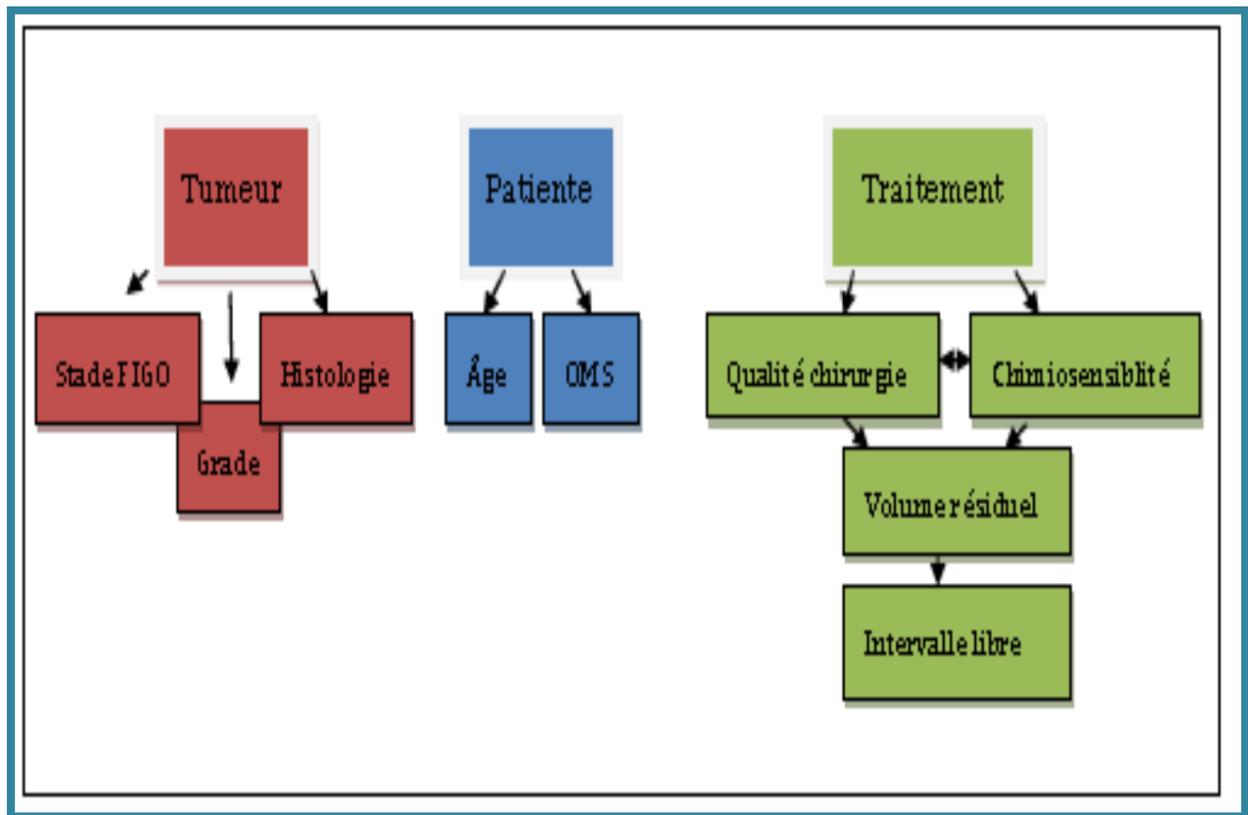


Figure 13 : Principaux facteurs pronostics des cancers ovariens

### 13.1 Biomarqueurs tumoraux pronostiques

#### 13.1.1 Biomarqueurs protéomiques pronostiques

Une multitude d'études évaluant des biomarqueurs par immunohistochimie dans les cancers de l'ovaire ont été conduites sur des cohortes rétrospectives, produisant parfois des résultats significatifs en analyse univariée, mais rarement en analyse multivariée et jamais confirmés sur une cohorte indépendante.

L'outil biologique pronostique doit pouvoir apporter une information susceptible de modifier la prise en charge des patientes avec un cancer de l'ovaire, par exemple en justifiant une intensification, ou désescalade du traitement chirurgical ou médical et aucun outil à ce jour ne permet de justifier une modification du traitement chirurgical (curage ganglionnaire ou non par exemple) ou la décision concernant l'indication d'une chimiothérapie adjuvante [402–406].

### **13.1.2 Biomarqueurs sériques pronostiques**

Des biomarqueurs circulants ont été évalués dans de multiples études (Ca125, cinétique du Ca125, LDH, ratio de lymphocytes/plaquettes ou lymphocytes/neutrophiles, etc.) mais aucun biomarqueur sérique biologique n'a été validé dans plusieurs cohortes indépendantes en analyse multivariée. De même, des techniques plus récentes permettant la détection d'ADN circulant ou de cellules tumorales circulantes n'ont pas encore générées de données robustes.

### **13.1.3 TILs et cancer de l'ovaire et pronostic**

De multiples études rétrospectives ont démontré la valeur pronostique des lymphocytes intra-tumoraux et une méta-analyse incluant 10 études rétrospectives a confirmé que la présence de lymphocytes (CD3+ ou CD8+) était associée à une augmentation significative de la survie globale (HR = 2,24 ; IC95 % : 1,71–2,91) en analyse multivariée ajustée pour le stade, grade et histologie [404].

La valeur pronostique des lymphocytes intra-tumoraux était moindre pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie complète versus incomplète (HR : 1,33 versus 2,38). Cependant, les techniques (analyses sur lames, TMA ou matériel congelé) et les seuils de positivité choisis (1–10 lymphocytes pour chaque champ 20) étaient très hétérogènes rendant difficile l'utilisation d'une quantification des lymphocytes intra-tumoraux dans la prise en charge des patientes.

D'autres études ont évalué la valeur de la détection de lymphocytes intra-tumoraux non-marqués sur lame. La plus récente a rapporté des résultats dans la plus large cohorte de cancer de l'ovaire décrite à ce jour (n = 953) et démontré la valeur pronostique des lymphocytes intra-tumoraux (HR : 0,76, IC95 % : 0,58–1,00, p = 0,047)[405]. Les investigateurs ont utilisé la méthode de comptage standardisée proposée par *l'International TILs Working Group* mais pour l'instant validé dans le cancer du sein [406] et proposé 3 catégories de seuils (< 1 %, 1–10 %, et > 10 %).

Une standardisation de la méthode d'évaluation des TILs dans les cancers de l'ovaire sera nécessaire avant de pouvoir proposer cet outil dans la prise en charge des patientes.

#### **13.1.4 Mutation de BRCA**

À ce jour, l'outil biologique le plus proposé dans la prise en charge initiale des patientes avec un cancer de l'ovaire est la recherche d'une mutation constitutionnelle BRCA1 ou 2.

La valeur pronostique d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 a été évaluée dans un grand nombre de cohortes rétrospectives et une méta-analyse récente ; incluant 34 études (n = 18 396 patientes avec un cancer de l'ovaire) ; qui a conclu que les patientes avec une mutation BRCA 1 ou 2 avaient un bénéfice en termes de SSP (R = 0,62, IC95 % : 0,53–0,73, I2 = 18,1 %, p = 0,261) et SG (HR = 0,67, IC95 % : 0,57–0,78, I2 = 76,5 %, p < 0,001) et que ce bénéfice était particulièrement important pour les patientes avec une mutation BRCA2 [402].

Vu l'implication des mutations BRCA dans la sensibilité aux sels de platine, et le fait que presque toutes les patientes aient reçu un platine, il est difficile de déterminer si les mutations BRCA sont réellement pronostiques ou plutôt prédictives d'une chimio sensibilité. De plus, la vaste majorité de ces études portent sur des analyses génomiques constitutionnelles et ne permettent pas de mettre en évidence la valeur pronostique des mutations somatiques.

**DEUXIEME PARTIE**

**PARTIE PRATIQUE**

*CHAPITRE I : Protocole de l'étude*

---

## 1. Les objectifs

### 1.1 Objectif principal

→ Évaluer l'impact des stratégies thérapeutiques sur la survie sans progression des patientes atteintes d'un cystadenocarcinome de l'ovaire.

### 1.2 Objectifs secondaires

→ Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para cliniques et thérapeutiques des cancers épithéliaux de l'ovaire (cystadenocarcinome).

→ Evaluer l'impact des stratégies thérapeutiques sur la survie globale des patientes atteintes d'un cystadenocarcinome de l'ovaire.

## 2. Patientes et méthodes

### 2.1 Type de l'étude

Nous avons mené une étude prospective longitudinale observationnelle multicentrique, étude pronostique évaluant l'impact des stratégies thérapeutiques sur la survie sans progression et globale dans la prise en charge de patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire dans l'est algérien.

### 2.2 Durée de l'étude

- Recrutement sur deux ans (Janvier 2016-Décembre 2017)
- Suivi médian des malades : dix huit mois de suivi pour la dernière malade recrutée (date de point 30 Juin 2019).

### 2.3 Patientes et matériel

#### 2.3.1 Matériel

- Dossiers de malades.
- Questionnaires : Nous avons conçu un questionnaire comportant différents items (annexe15)
- Matériel informatique.

### 2.3.2 Recrutement

Les patientes prises en charge dans les services d'oncologie médicale des centres régionaux de lutte contre le cancer, pour un cancer de l'ovaire ont été répertoriées de façon prospective (Janvier 2016-Décembre 2017). Cette population d'étude représente une série hospitalière multicentrique (échantillon exhaustif).

Le recrutement des patientes s'est fait à partir des consultations communes :

- Service d'oncologie médicale CHU de Constantine.
- Centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Sétif.
- Centre Anti Cancer de Batna.
- Centre Anti Cancer d'Annaba.
- Unité d'oncologie médicale EPH Oum El Bouaghi.

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

### 2.3.3 Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion :

- Une tumeur maligne du revêtement épithélial de l'ovaire prouvée histologiquement.
- Tous les stades (selon la classification FIGO 2014) (annexe 3).
- Statut de performance : OMS < 2 (annexe 14).

Les critères de non inclusion :

- Autres cancers concomitants (autres organes que les ovaires).
- Cancer de l'ovaire en cours de grossesse.
- Une tumeur à malignité réduite (« borderline »).

## 2.4 **Recueil des données**

---

Sur une fiche individuelle de recueil des données. Celle ci mentionne :

- Identité de la patiente ; caractéristiques sociodémographiques.
  - Les antécédents de la patiente.
  - L'histoire de la pathologie, délai de consultation, les modalités du diagnostic, délai diagnostique.
  - La situation carcinologique (stade de la maladie).
  - La proposition thérapeutique (traitement systémique ou chirurgie première ...).
-

-Délai du début de traitement.

-Délais entre les différentes séquences thérapeutiques.

-Modalités du traitement initial :

- Si chirurgie :
  - Préciser le secteur de prise en charge et la spécialité de l'opérateur
  - Description de l'intervention (constatations peropératoires, gestes réalisés, évaluation du résidu tumoral en fin d'intervention...).
  - Description anatomopathologique.
- Si traitements systémiques (la chimiothérapie, la thérapie ciblée) : modalités (adjuvante ou néoadjuvante ou palliative), les drogues utilisées, le nombre de cures, la tolérance, l'évaluation de la réponse au traitement.

-La récurrence et les modalités de sa prise en charge.

-Les dates des événements notables au cours du suivi de ces patientes : récurrences, traitements divers, décès, date aux dernières nouvelles lorsque la patiente n'était pas décédée.

## 2.5 Variables étudiées

---

Le recueil de données a été réalisé dans chacune des bases de façon prospective, avec un complément de mise à jour pour la réalisation de cette étude lorsque certaines données étaient manquantes ou pour les patientes perdues de vue. Les informations suivantes ont été recueillies et analysées lorsqu'elles étaient disponibles :

- *Données de recrutement* :
  - Service de recrutement.
  - Date de recrutement.
  - Spécialité du médecin traitant.
  - Secteur d'exercice du médecin traitant.
- *Données épidémiologiques* :
  - Date de naissance.
  - Age au diagnostic.
  - Date de première consultation.
  - Antécédents familiaux néoplasiques.
  - Antécédents gynécologiques.

- *Données de diagnostic :*
  - Signes révélateurs.
  - Délai jusqu'au diagnostic.
  - Examens radiologiques a visée diagnostique (échographie, TDM, IRM, autre).
  - Exploration cœlioscopique.
  - CA 125 initial, et autres marqueurs tumoraux.
  - Bilan d'extension.
  - Stade FIGO.
- *Données anatomopathologiques :*
  - Types histologique
  - Grade histologique
- *Données thérapeutiques :*
  - Modalités thérapeutiques
  - Délais entre les différentes séquences thérapeutiques
  - Données concernant la prise en charge chirurgicale :
    - Spécialité de l'opérateur.
    - Secteur de la prise en charge chirurgicale.
    - Date de la ou des chirurgies.
    - Voie d'abord.
    - Type de chirurgie (diagnostic, initiale, d'intervalle ou de clôture).
    - Type d'exérèse (différents gestes réalisés).
    - Présence d'un résidu tumoral ou autres interventions le cas échéant.
  - Données concernant le traitement systémique :
    - Modalité (neoadjuvante, adjuvante ou palliative).
    - Type (chimiothérapie ± thérapie ciblée).
    - Protocole.
    - Nombre de cures.
    - Toxicités observée : type et grade de la toxicité ;
    - Evaluation de la réponse au traitement.

- *Données concernant la survie sans progression :*
  - Date de fin de traitement.
  - En cas de progression : délai jusqu'à progression.
  - Sites de la récurrence.
  - Traitements de la récurrence.
  - Statut aux dernières nouvelles.

❖ Les délais de survie ont été calculés de la façon suivante :

→ Concernant la survie sans progression : à partir de la date du début du traitement jusqu'à la date du diagnostic de récurrence le cas échéant ou la date des dernières nouvelles en cas de rémission complète ou de décès.

→ Concernant la survie globale : à partir de la date du diagnostic initial du cancer de l'ovaire jusqu'à la date des dernières nouvelles, en prenant en compte le statut vivante ou décédée aux dernières nouvelles.

## 2.6 Critères de jugement

---

- La survie sans progression : temps écoulé (en mois) entre le début du traitement et la progression de la maladie.

En prenant comme :

- Date d'origine : la date du début de traitement (prise en charge chirurgicale et/ou médicale).
- La date de progression de la maladie cancéreuse : récurrence ou métastase.
- Date de point : dix huit mois de suivi après recrutement de la dernière malade.

- La survie globale : temps écoulé (en mois) entre le diagnostic initial du cancer de l'ovaire jusqu'à la date des dernières nouvelles, En prenant comme :

- Date d'origine : la date du diagnostic du cancer de l'ovaire.
- Statut vivante ou décédée aux dernières nouvelles.
- Date de point : dix huit mois de suivi après recrutement de la dernière malade.

## 2.7 Analyses statistiques

---

- Les bases de données ont été saisies, codifiées et analysées à l'aide du logiciel SPSS statistique version 25.
  - Les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques sont résumées par des variables continues et des variables catégorielles.
  - Les variables catégorielles ont été comparées avec le test de chi2 ( $\chi^2$ ) avec une correction de Yates, ou le test de Fisher pour les faibles effectifs. Les différences entre les variables continues ont été analysées avec le test de Student.
  - Une description globale de la population a été faite en utilisant les outils de l'analyse descriptive (fréquence et moyenne) avec des présentations tabulaires et graphiques.
  - Pour mesurer la force de liaison entre deux variables binaires nous nous sommes servi des ratios ; risque relatif et le rapport de cote ou Odds-ratio.
  - Pour l'analyse de survie :
    - \* On a fait une estimation selon la méthode de Kaplan-Meier, les médianes de survie ainsi que les taux de survie relative, au sein des sous-groupes d'individus définis par les différentes variables étudiées.
    - \* L'impact du scénario thérapeutique sur la survie a été étudié par la construction de courbes de survie de Kaplan-Meier.
    - \* La durée de survie sans récurrence a été calculée comme le nombre de mois entre le traitement initial et la date du diagnostic de la récurrence le cas échéant, ou à la date des dernières nouvelles pour les cas de rémission complète ou pour les perdues de vue.
    - \* Les patientes qui étaient en vie sans avoir été atteints d'une maladie évolutive étaient censurées à la date de leur dernière visite à l'hôpital.
    - \* La durée de survie globale a été calculée de la survie a été calculée comme le nombre de mois du diagnostic de cancer de l'ovaire jusqu'à la date de décès ou la date des dernières nouvelles pour les perdues de vue.
    - \* Les patientes vivantes à la date de point ont été censurées.
    - \* Les différences de survies ont été comparées, par le test du log-rank.
-

- \* Le risque de première espèce  $\alpha$  a été fixé au seuil de 5% pour juger du caractère significatif des tests statistiques sous l'hypothèse bilatérale.
- \* Les calculs de Hazard ratio ont été faits par régression logistique selon le modèle de COX.
- \* Nos résultats seront statistiquement précis à l'intervalle de confiance à 95% en acceptant un risque de première espèce  $\alpha = 5\%$ , une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

*CHAPITRE II : RESULTATS*

---

## 1. Caractéristiques de la population

Sur les cinq centres la période d'inclusion s'est étendue de Janvier 2016 à Décembre 2017. Au total 121 patientes ont été incluses dans l'étude. La répartition du nombre de patientes par centre est représentée dans le diagramme n°1 (figure14).

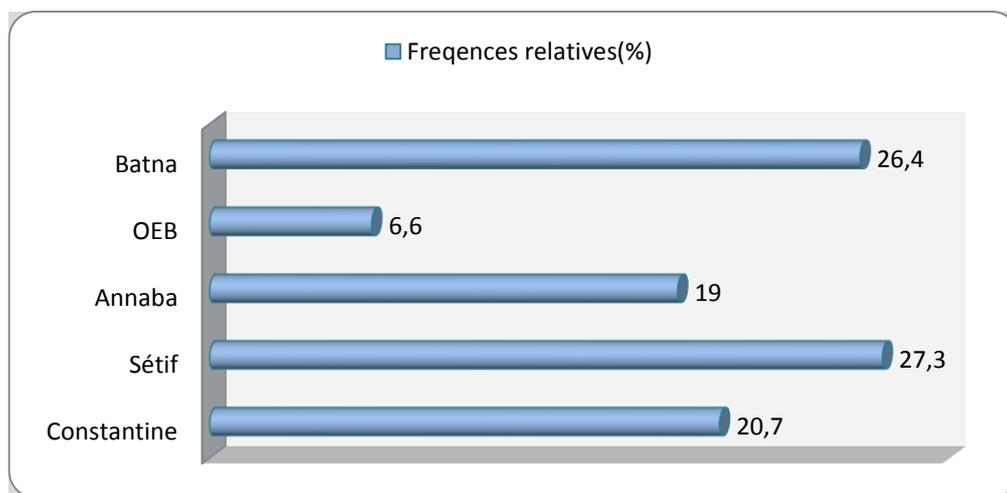


Figure 14 : Répartition des patientes par service de suivi

### 1.1 Provenance des patientes

#### 1.1.1 Selon la spécialité du médecin traitant

Dans notre série les patientes étaient orientées aux services d'oncologie médicale majoritairement de la part de médecins spécialistes en gynécologie (52,06%), en chirurgie générale (40,49%) et une minorité orientée d'autres spécialités (gastroentérologie, médecine interne, radiologie diagnostique, oncologie médicale-Tunisie-) (tableau XI).

Tableau XI : Provenance des malades selon la spécialité du médecin traitant

Spécialité	Pourcentage
Gynécologie	52,06
Chirurgie générale	40,49
Gastro entérologie	1,65
Médecine interne	2,47
Radiologie diagnostique	0,82
Oncologie médicale (Tunisie)	2,47

### 1.1.2 Selon le secteur de suivi

Selon le secteur de suivi les patientes étaient réparties de façon presque égale ; 50,4% étaient orientées du secteur public et 49,6% du secteur privé.

## 1.2 Données anamnestiques

---

### 1.2.1 Age

La moyenne d'âge de nos patientes est de  $54,88 \pm 12,18$  ans avec des extrêmes allant de 27 à 84 ans.

Les tranches d'âge les plus représentées dans notre série lors de la subdivision de la variable âge par tranche de dix ans sont celles de 50 à 60 suivies par celle de 60 à 70 ans par ordre décroissant. Cependant, les tranches d'âge les moins représentées sont celles de plus de 70 ans et de moins de 40 ans (figure 15).

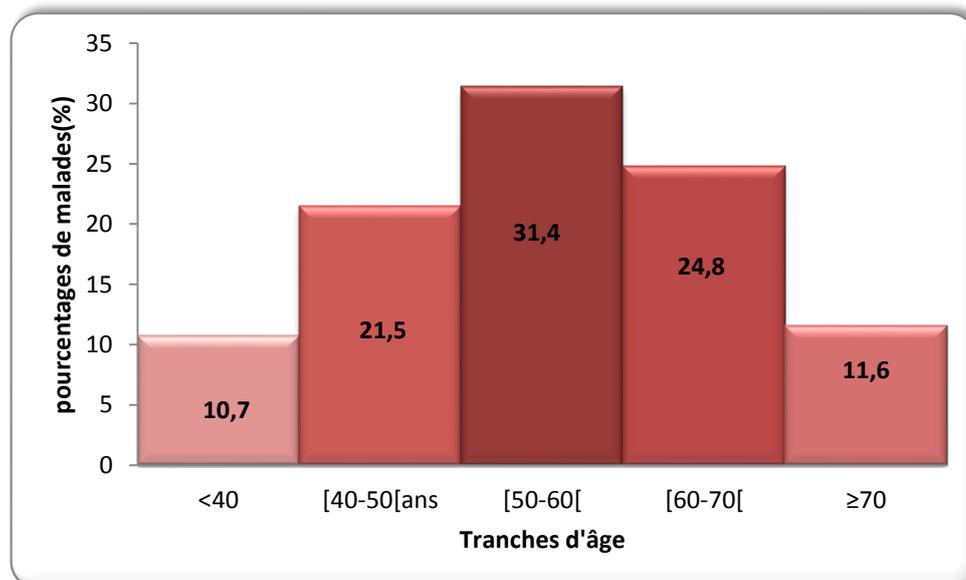


Figure 15 : Répartition des malades par tranches d'âge

### 1.2.2 Répartition des patientes selon les caractéristiques gynéco-obstétricales

Dans notre cohorte 14% des patientes ont eu leur menarches a un âge précoce (<9ans).

Sept patientes (5,8%) étaient nullipares contre 62% multipares (figure4).

Parmi les malades, 60,3% avaient eu leur premier enfant a un âge précoce (<35ans).

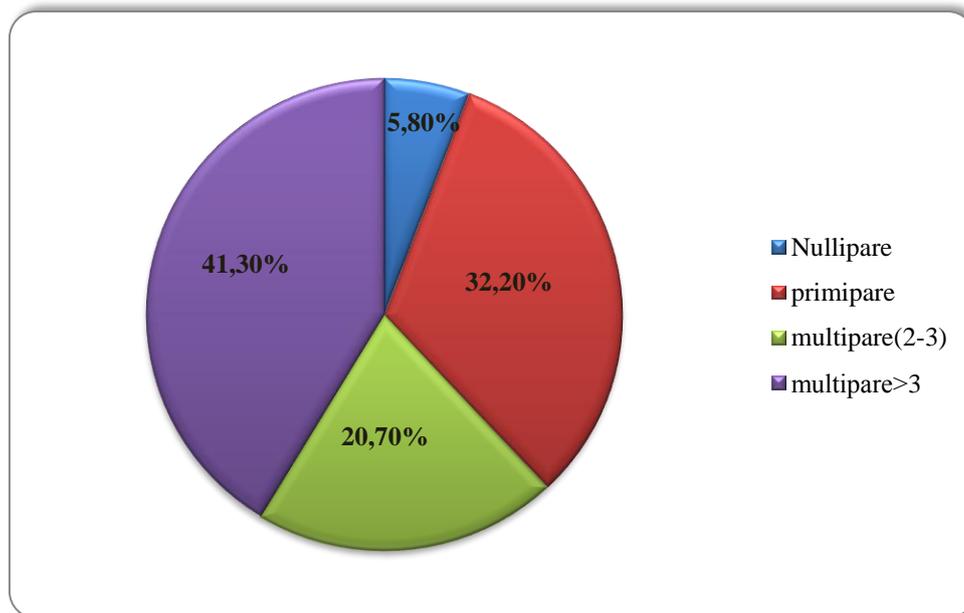
La notion de prise de contraception orale était retrouvée chez environ 58,67% des patientes, et d'un traitement hormonal de l'infertilité chez 6,6%.

Environ 71,1% des patientes étaient ménopausées au moment du recrutement contre 28,9% en activité génitale.

Ces résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous (tableau XII).

**Tableau XII : Antécédents gynécologiques des patientes**

Paramètres étudiés		Effectif	Pourcentage
<b>Menarches</b>	Précoce	17	14,0
	Normale	104	86,0
<b>Parité</b>	Nullipare	7	5,8
	Primipare	39	32,2
	Multipare	75	62
<b>Première grossesse</b>	Précoce	73	60,3
	Tardive	7	5,8
<b>Contraception orale</b>	Non	50	41,32
	Oui	71	58,67
<b>Traitement hormonal de l'infertilité</b>	Non	113	93,4
	Oui	8	6,6
<b>Statut génital</b>	Non ménopausée	35	28,9
	Ménopausée	86	71,1



**Figure 16 : Répartition des patientes selon la parité**

### 1.2.3 Antécédents familiaux de cancers

Dans notre série d'étude vingt deux patientes (18,18%) avaient au moins un antécédent familial de cancer, dont 10 cancers du sein (8,26%), 1 cancer de l'endomètre (0,82%), 2 cancers cérébraux (1,65%), 1 cancer du poumon (0,82%), 2 cancers hépatiques (1,65%), 2 hémopathies malignes (1,65%).

La notion de cancer de l'ovaire dans la famille a été signalée chez 4 patientes (3,3%).

## 1.3 Diagnostic

### 1.3.1 Circonstances de découvertes

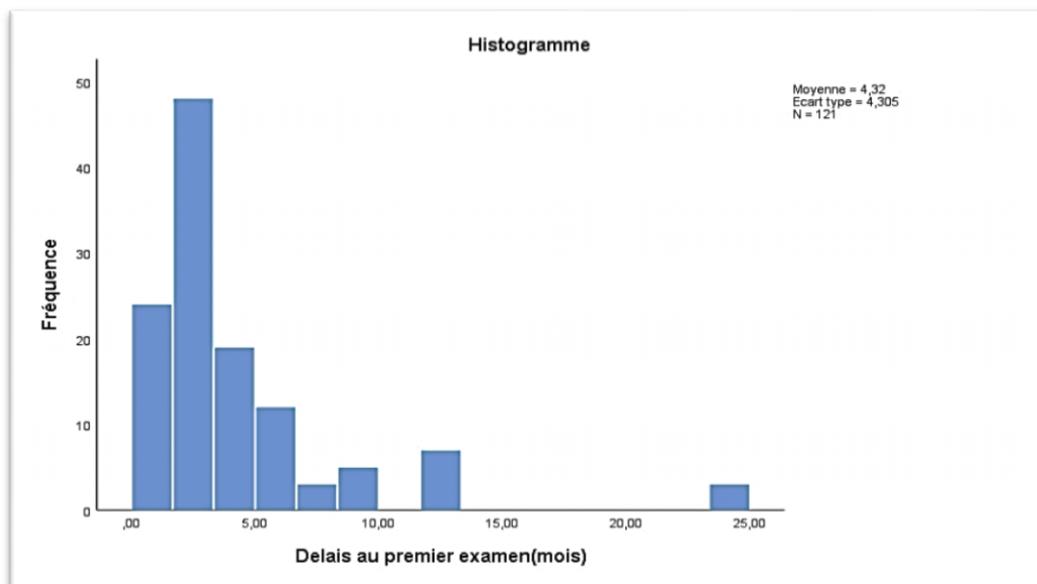
Les motifs de découverte de la maladie sont : plus fréquemment la douleur abdominale (58,7%), suivie de l'augmentation du volume de l'abdomen observée dans 41,3% des cas puis viennent les signes digestifs, gynécologiques, urinaires et généraux par ordre décroissant ; la découverte était fortuite chez 5 patientes (4,13%) dont 2 ont été opérées dans le cadre de l'urgence pour occlusion intestinale aiguë. Il est à noter que ces signes cliniques révélateurs sont souvent associées chez les patientes (tableau XIII).

**Tableau XIII : Répartition de la population d'étude selon les circonstances de découverte clinique**

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
Douleur abdominale	71	58,7
Distension abdominale	51	42,1
Signes gynécologiques	10	8,3
Signes digestifs	16	13,2
Signes urinaires	4	3,3
Signes généraux	5	4,13
Autre	5	4,13

### 1.3.2 Délai au premier examen

Le délai moyen au premier examen est de  $4,31 \pm 4,3$  mois avec des extrêmes allant de 0,25 à 24 mois, le délai le plus fréquemment retrouvé dans notre série est de 2 mois (figure17).



**Figure 17 : Délai au premier examen**

### 1.3.3 Examens radiologiques à visée diagnostique

La presque totalité des patientes (97,5%) ont eu une exploration échographique de première intention. Le scanner abdominopelvien était pratiqué chez 71,9% d'entre elles et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez 42 femmes (34,7%) (figure18).

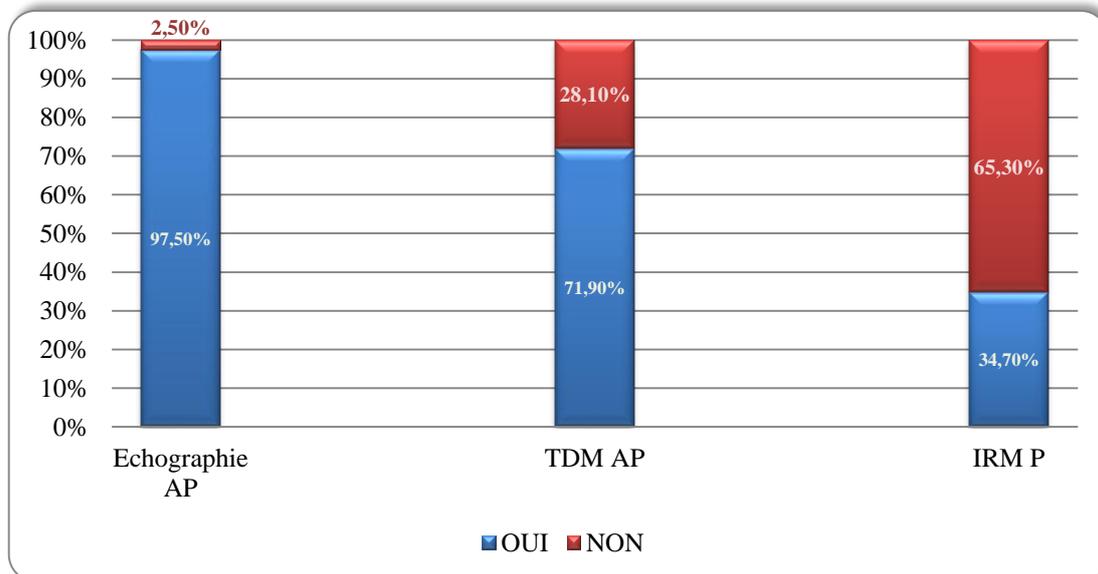


Figure 18 : Répartition des malades selon les explorations radiologiques a visée diagnostique

### 1.3.4 Coté de l'ovaire atteint

Parmi les 121 patientes, 57 avaient une atteinte ovarienne bilatérale (47,10 %). Tandis qu'elle était unilatérale pour 64 cas dont 38 pour le coté droit (31,40 %) et 26 pour le coté gauche (21,48 %) (figure19).

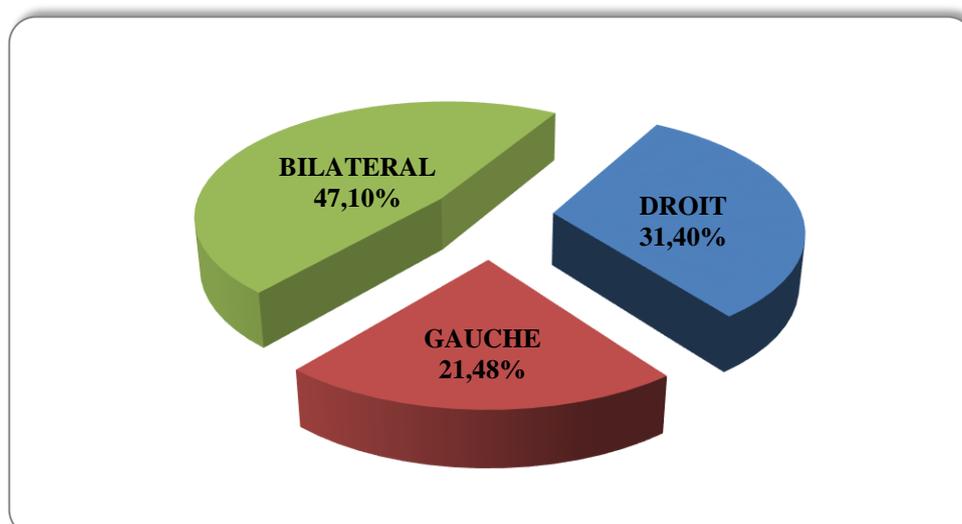


Figure 19 : Coté de l'ovaire atteint

### 1.3.5 Les marqueurs tumoraux

#### 1.3.5.1 CA125

Le taux plasmatique du marqueur tumoral CA125 avant le début du traitement est disponible chez 77,7% des patientes, il été élevés dans 68,6 % des cas (figure20).

Ses taux variaient entre 11,16 et 11988,00 UI/ml avec une valeur moyenne de 836,39 UI/ml et un écart-type de 1541,30 UI/ml, la valeur la plus fréquente étant 600 UI/ml.

Le taux du marqueur est d'autant plus élevé lorsque la maladie est en stade avancé ( $p < 0,0001$ ) (tableau XIV).

**Tableau XIV : Répartition du taux du CA125 selon le stade de la maladie**

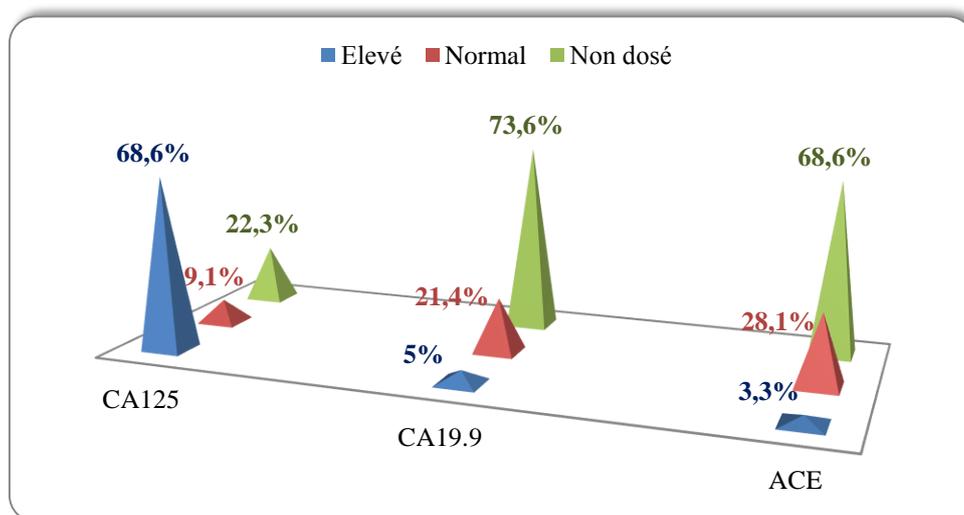
CA125	stade		Total n=121	khi-carré de Pearson
	Précoce n=32	Avancé n=89		
Elevé	40,6%	78,7%	68,6%	<0,0001
Normal	15,6%	6,7%	9,1%	
Non dosé	43,8%	14,6%	22,3%	

#### 1.3.5.2 ACE

Ce dosage a été pratiqué chez 38 patientes soit 31,4%, pour 4 cas le dosage s'est révélé positif (3,3%) (figure20).

#### 1.3.5.3 CA19-9

Le dosage de ce marqueur tumoral a été réalisé chez 32 patientes soit 26,5 %, chez 6 cas le dosage s'est révélé positif (5%) (figure20).



**Figure 20 : Marqueurs tumoraux avant traitement**

### 1.3.6 Diagnostic histologique

Seulement 16 patientes (13,2%) avaient bénéficié d'une exploration coelioscopie, le diagnostic histologique était obtenu par biopsies scannoguidées chez 13,2 % des malades, pour le reste des cas le diagnostic histologique était fait sur pièce opératoire (tableau XV).

**Tableau XV : Gestes réalisés pour obtenir le diagnostic histologique**

Exploration	Effectif	Pourcentage
Cœlioscopie	16	13,2
Biopsie scannoguidées	16	13,2

### 1.4 Bilan d'extension (avant traitement)

Un bilan d'extension à distance avant d'entamer la démarche thérapeutique a été fait chez 64,5% des malades (58,8% scanners thoraco-abdominaux et 5,8% radiographies thoraciques standard avec échographies abdomino-pelviennes (tableau XVI).

**Tableau XVI : Répartition de la cohorte selon la réalisation du bilan d'extension pré thérapeutique**

Bilan d'extension	Effectif	Pourcentage
Scanner thoraco-abdomino-pelvienne	71	58,7
Radiographie du thorax	7	5,8
Non fait	43	35,5

### 1.5 Sites métastatiques

Trente Cinq patientes (28,9%) étaient d'emblée métastatiques. Les sites étaient par ordre décroissant : poumon, plèvre, foie, adénopathie médiastinale et surrénale (figure 21)

Il est à noter que ces localisations étaient associées chez certaines malades.

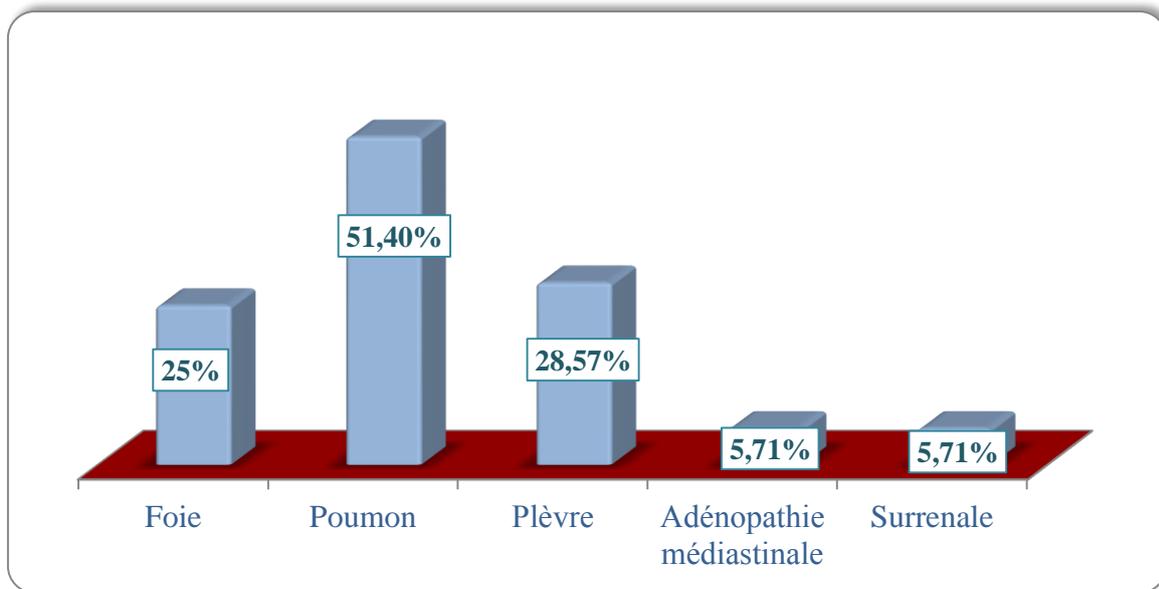


Figure 21 : Répartition des sites métastatiques

## 1.6 Données anatomopathologiques

### 1.6.1 Stade anatomopathologique

L'extension tumorale telle qu'elle était décrite après l'analyse anatomopathologique des différents prélèvements, est détaillée dans le diagramme (figure22).

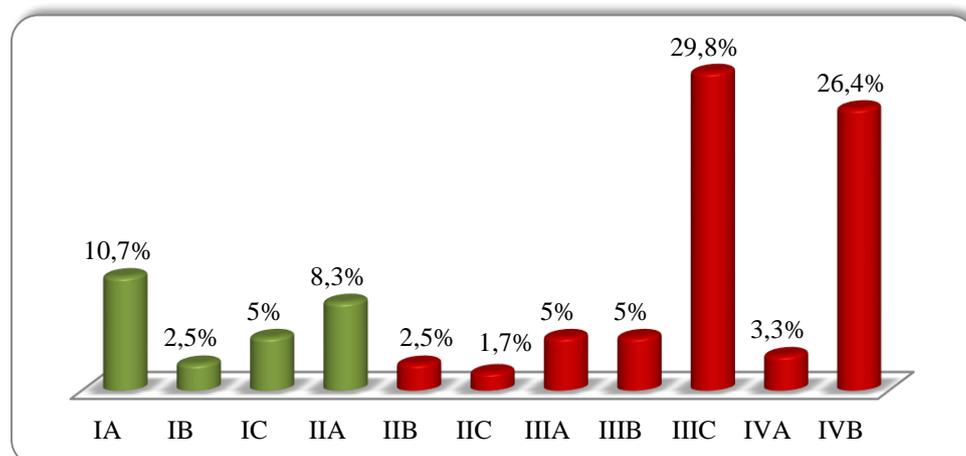


Figure 22 : Répartition des stades anatomopathologiques de l'ensemble des patientes de l'étude

Afin de faciliter l'analyse ultérieure des facteurs pronostiques, ces stades ont été regroupés en deux classes définies selon l'importance de l'extension tumorale en stade précoce correspondant à une extension limitée aux organes génitaux internes (comportant les stades IA IB IC IIA) et stade avancé (stades  $\geq$  IIB) (figure23).

Si l'on compare la répartition des stades en fonction des centres de recrutement de nos patientes (tableau), on ne trouve pas de différence statistiquement significative ( $p=0,084$ ), avec une nette prédominance des stades avancés au diagnostic (tableau XVII).

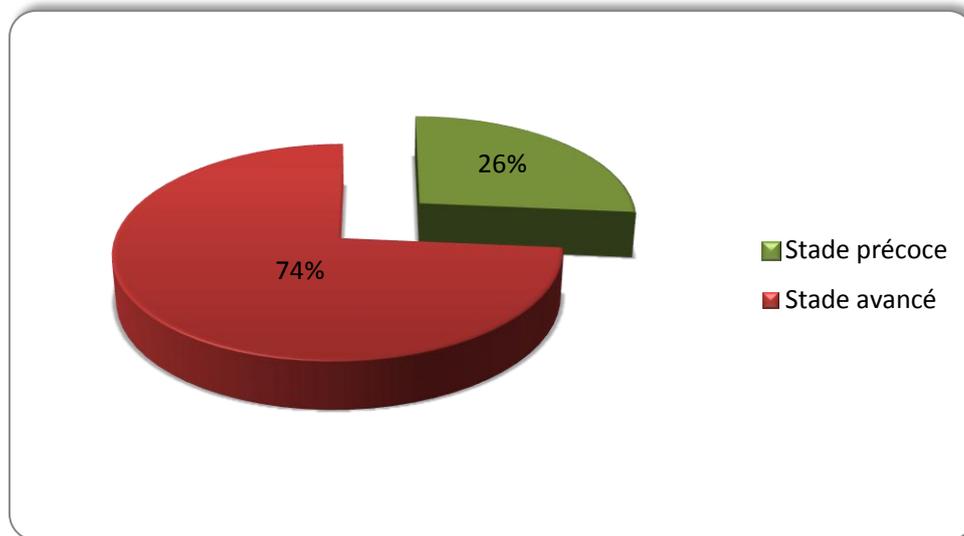


Figure 23 : Répartition des stades anatomo-pathologiques selon l'importance de l'extension tumorale

Tableau XVII : Répartition des stades en fonction des centres de recrutement

Service de suivi		stade		Total	khi-carré de Pearson
		Précoce	Avancé		
Constantine	Effectif	9	16	25	p=0,084
	%	7,4%	13,2%	20,7%	
Sétif	Effectif	7	26	33	
	%	5,8%	21,5%	27,3%	
Annaba	Effectif	5	18	23	
	%	4,1%	14,9%	19,0%	
OEB	Effectif	5	3	8	
	%	4,1%	2,5%	6,6%	
Batna	Effectif	6	26	32	
	%	5,0%	21,5%	26,4%	
Total	Effectif	32	89	121	
	%	26,4%	73,6%	100%	

### 1.6.2 Type histologique

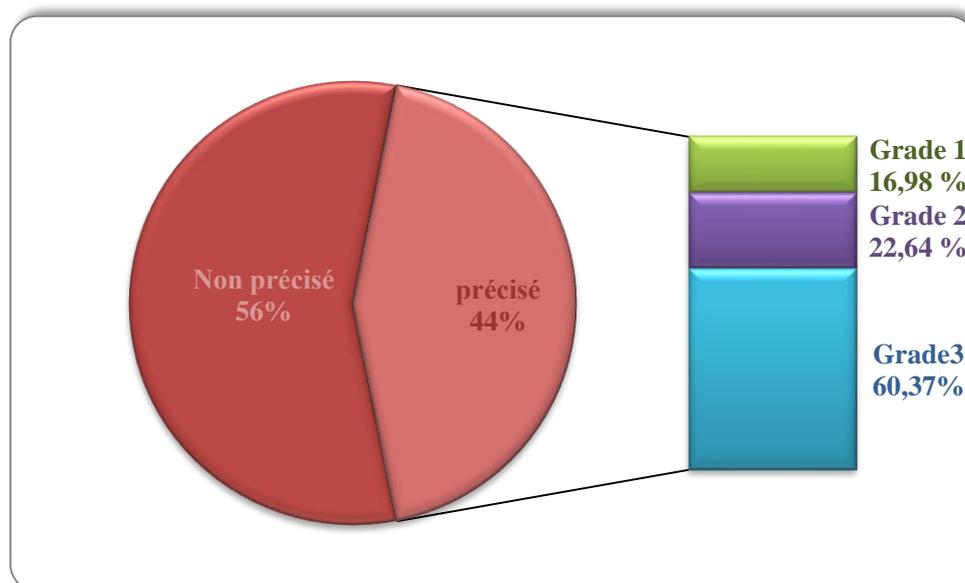
Dans notre série, les tumeurs ovariennes épithéliales étaient majoritairement de type séreux (86,8 %). Les différents types de tumeurs épithéliales malignes de l’ovaire sont détaillés pour l’ensemble de la population de l’étude (tableau XVIII). Une seule tumeur mixte épithéliale a été retrouvée elle était à composante mucineuse et endométrioïde.

**Tableau XVIII : Répartition des tumeurs selon le type histologique.**

Type histologique	Fréquence	Pourcentage
<b>Cystadenocarcinome séreux</b>	105	<b>86,8</b>
<b>Cystadenocarcinome mucineux</b>	6	5,0
<b>Cystadenocarcinome endométrioïde</b>	3	2,5
<b>Tumeur à cellules claires</b>	4	3,3
<b>Tumeur de Brenner</b>	2	1,7
<b>Tumeur mixte épithéliale</b>	1	0,8

### 1.6.3 Grade histologique

Le grade histologique n’était pas documenté chez 56,20 % des patientes. Lorsqu’il était disponible (53 patientes), la répartition était la suivante : 68 tumeurs étaient de grade III , 12 tumeurs de grade II et 9 tumeurs étaient de grade I (figure24).



**Figure 24 : Répartition des patientes selon le grade histologique de la tumeur**

## 1.7 Données thérapeutiques

### 1.7.1 Délais de prise en charge

#### 1.7.1.1 Délai entre diagnostic et début du traitement

Le délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement dans notre cohorte est de  $2,5 \pm 2,5$  mois et des extrêmes allant de 2 semaines (0,5mois) à 15mois.

#### 1.7.1.2 Les délais moyens de prise en charge entre les différentes séquences thérapeutiques

##### → Délai moyen entre chirurgie et chimiothérapie :

La valeur moyenne est de  $2,28 \pm 2,25$  mois avec des extrêmes allant de 0,5 à 18 mois (une patiente non orientée au service d'oncologie qu'après progression de sa maladie à 18 mois après la chirurgie). Le délai le plus fréquent est de 2 mois.

##### → Délai moyen entre chimiothérapie et chirurgie complémentaire :

Il est de  $1,67 \pm 0,73$  mois avec des extrêmes allant de 1 à 3 mois. Le délai le plus fréquent est de 1mois.

##### → Délai moyen entre chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie :

En moyenne, il est de  $2 \pm 0,82$  mois avec des extrêmes allant de 1 à 3 mois. Le délai le plus fréquent est de 3 mois (tableau XIX).

**Tableau XIX : Délais entre les différentes séquences thérapeutiques**

	Délai entre chirurgie-chimiothérapie (mois)	Délai entre chimiothérapie-chirurgie complémentaire (mois)	Délai entre chimio néoadjuvante-chirurgie (mois)
<b>Moyenne</b>	2,285	1,673	2
<b>Médiane</b>	2,000	1,500	2
<b>Mode</b>	2,0	1,0	3
<b>Ecart type</b>	2,2537	0,7316	0,8292
<b>Minimum</b>	0,5	1,0	1,0
<b>Maximum</b>	18,0	3,0	3,0

### 1.7.2 Modalités thérapeutiques initiales

Le diagramme de flux (figure25) montre la répartition des malades selon les différentes modalités thérapeutiques initiales.

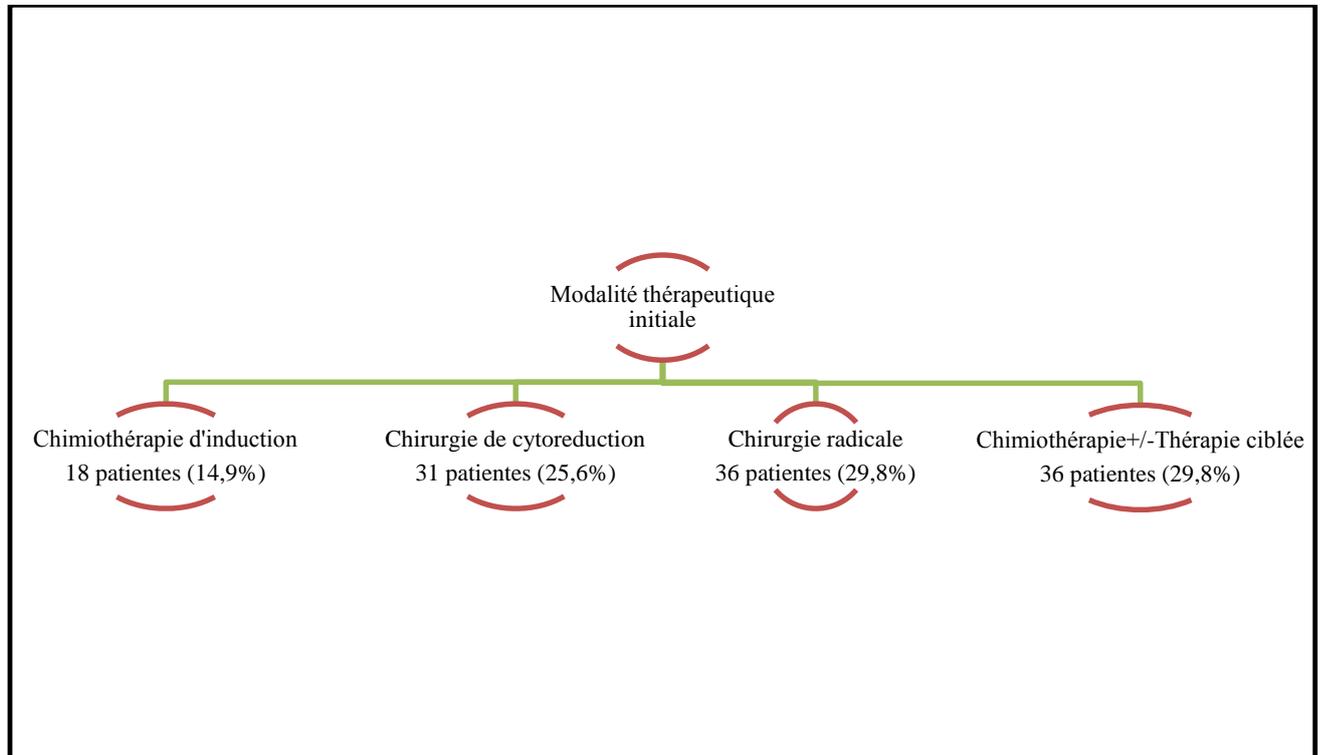


Figure 25 : Diagramme de flux (modalités thérapeutiques initiales)

### 1.7.3 Prise en charge chirurgicale

Concernant la prise en charge chirurgicale indiquée dans le diagramme de flux, 66 patientes (79,51%) ont eu une prise en charge chirurgicale radicale de leur pathologie, soit en chirurgie initiale (65,15%), soit en intervalle (16,66%), soit en chirurgie de clôture (18,18%), 20,48 % des patientes n'ont eu qu'une cytoréduction et 31,40% n'ont pas été opérées. (figure26).

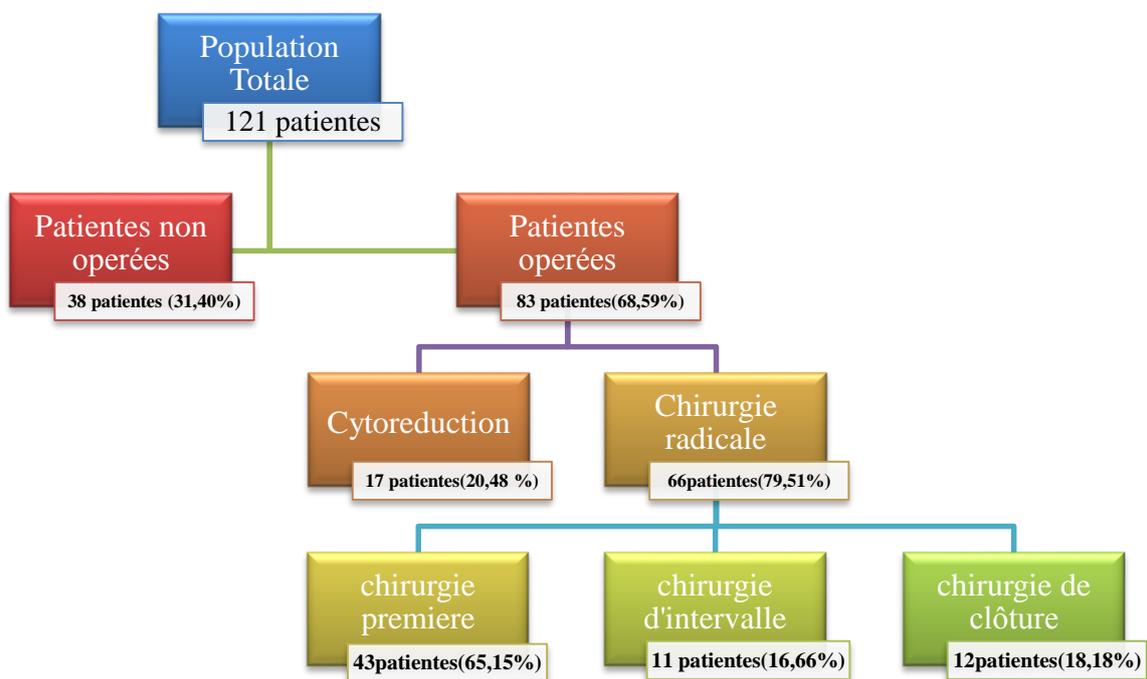
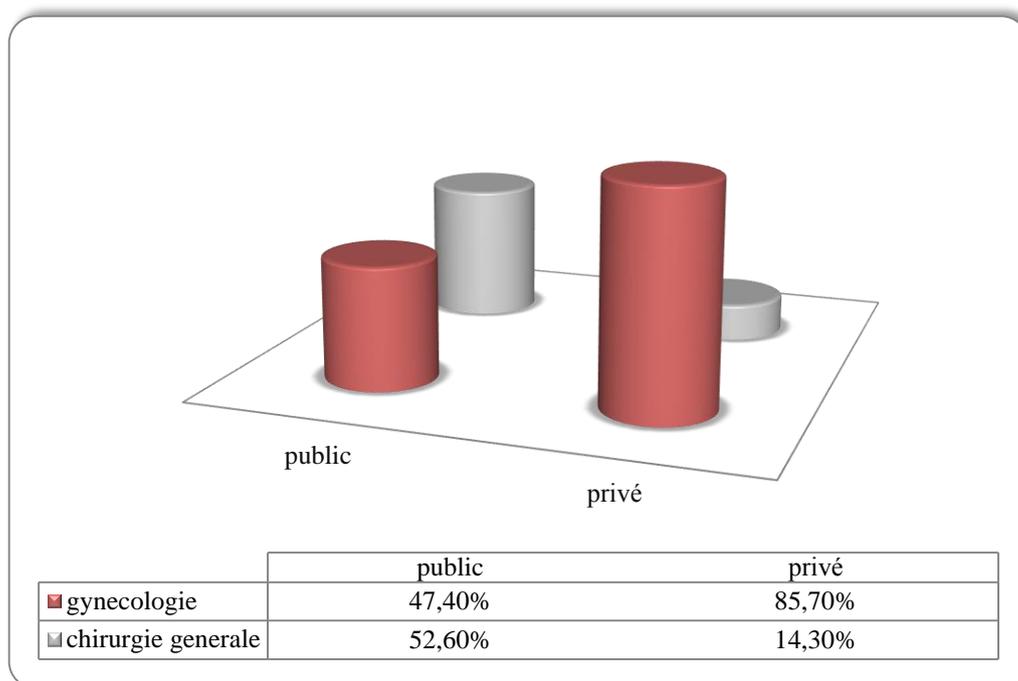


Figure 26 : Diagramme de flux (prise en charge chirurgicale)

**1.7.3.1 Spécialité et secteur de prise en charge chirurgicale**

Parmi les 66 patientes opérées par chirurgie radicale 57,6% étaient opérées au secteur public contre 42,4% au secteur privé.

L'opérateur était un gynécologue dans 63,6% des cas et chirurgien viscéral dans 36,4%. Les 38 patientes prises en charge au secteur public (57,6%) étaient opérées par des chirurgiens viscéraux dans 52,6% des cas et par des gynécologues dans 47,4% des cas. Cependant, celles traitées au secteur privé (28patientes) étaient majoritairement opérées par des gynécologues (85,7%) (tableau XX) (figure27).



**Figure 27 : Répartition des patientes selon le secteur et la spécialité de prise en charge chirurgicale**

**Tableau XX : Secteur et spécialité de prise en charge chirurgicale**

Secteur		Opérateur chirurgie radicale		Total
		Gynécologue	Chirurgien viscérale	
<b>Public</b>	Effectif	18	20	38
	% dans secteur chirurgie radicale	47,4%	52,6%	100%
	% dans opérateur chirurgie radicale	42,9%	83,3%	57,6%
	% du total	27,3%	30,3%	57,6%
<b>Libéral</b>	Effectif	24	4	28
	% dans secteur chirurgie radicale	85,7%	14,3%	100 %
	% dans opérateur chirurgie radicale	57,1%	16,7%	42,4%
	% du total	36,4%	6,1%	42,4%
<b>Total</b>	Effectif	42	24	66
	% du total	63,6%	36,4%	100%

### 1.7.3.2 Chirurgie radicale

Les différents actes chirurgicaux d'exérèse réalisés sont détaillés dans le tableau XXI.

**Tableau XXI : Les différents actes chirurgicaux d'exérèse.**

Gestes réalisés		Effectif	(%)
Réalisation d'une omentectomie		62	93,9
Réalisation d'une appendicectomie		31	47
Réalisation de biopsies péritonéales		24	36,3
Réalisation de résections digestives		4	6,0
Réalisation d'un curage ganglionnaire pelvien	Unilatéral	2	3,0
	Bilatéral	19	28,7
	Non	45	68,1
Réalisation d'un curage ganglionnaire lombo-aortique	Unilatéral	3	4,5
	Bilatéral	6	9,0
	Non	57	86,3

### 1.7.3.3 Résidu tumoral

À la fin de l'intervention chirurgicale, 48 patientes (57,8%) n'avaient aucun résidu tumoral.

## 1.7.4 Traitement systémique

### 1.7.4.1 Déroulement du traitement systémique

#### 1.7.4.1.1 Modalité thérapeutique

Cent seize patientes (95,86%) ont eu une chimiothérapie selon les différentes modalités : En induction pour 19,8% des cas, adjuvante (34,7%) et palliative (41,3%). Tandis que, cinq malades n'avaient reçu aucun traitement systémique, parmi lesquelles quatre avaient eu une chirurgie optimale puis ont été mise sous contrôle et une seule malade n'avait eu qu'une cytoréduction et dont la progression rapide de la maladie avec altération de l'état général n'ont permis aucune suite thérapeutique mis à part des soins de support (tableau XXII).

**Tableau XXII : Modalités de la chimiothérapie.**

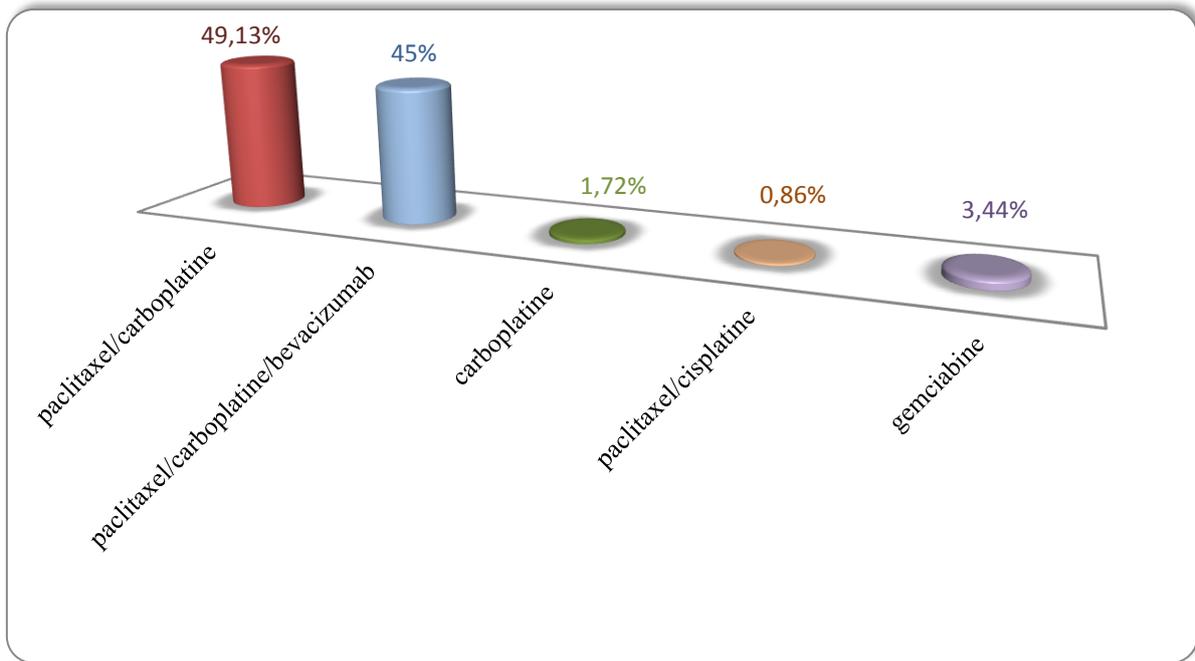
Modalité	Effectif	Pourcentage
<b>Chimiothérapie d'induction</b>	24	19,8
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>	42	34,7
<b>Chimiothérapie palliative</b>	50	41,3
<b>Pas de traitement systémique</b>	5	4,1
<b>Total</b>	121	100

#### 1.7.4.1.2 Protocole thérapeutique

La majorité des patientes (94,9%) ont reçu une bi-chimiothérapie à base de sels de platine et paclitaxel dont 45% en association avec du bevacizumab.

Deux patientes ont reçu du carboplatine seul et quatre malades ont été traitées par de la gemcitabine en monothérapie (figure 28).

Il est à noter que deux patientes ont été traitées par voie intra péritonéale après avoir reçu une chimiothérapie systémique (service de chirurgie oncologique CLCC Batna).

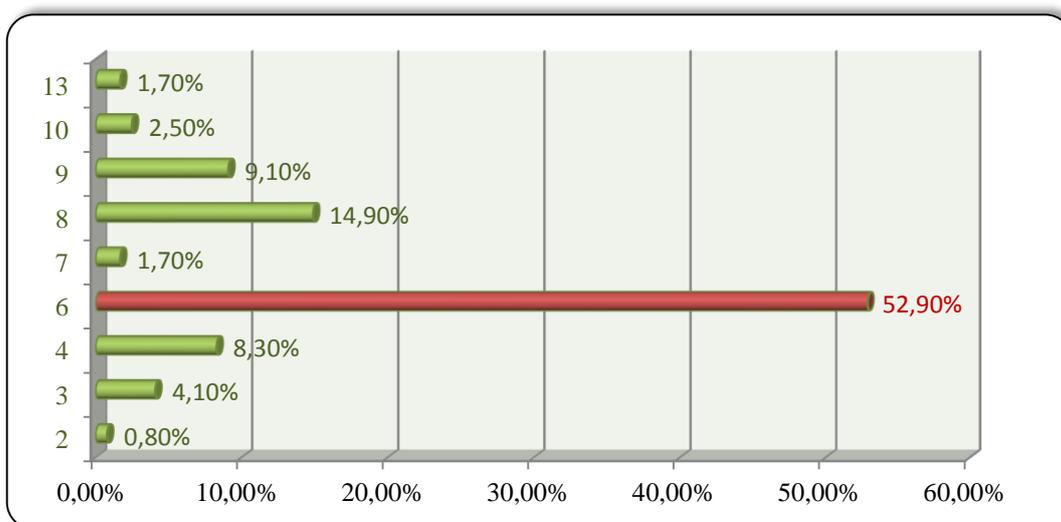


**Figure 28 : Protocoles du traitement systémique**

**1.7.4.1.3 Nombre de cures de chimiothérapie**

Plus que la moitié des patientes (52,9 %) soit 64 patientes ont reçu 6 cycles de chimiothérapie. Le nombre moyen de cures est de  $6,50 \pm 1,84$  cures avec des extrêmes allant de 2 à 13 cures.

Six patientes avaient reçu entre 1 et 3 cures et 4,3% avaient reçu plus de 9 cures de chimiothérapie (figure29).



**Figure 29 : Nombre de cures de chimiothérapie**

**1.7.4.1.4 Nombre de cures de thérapie ciblée (bevacizumab)**

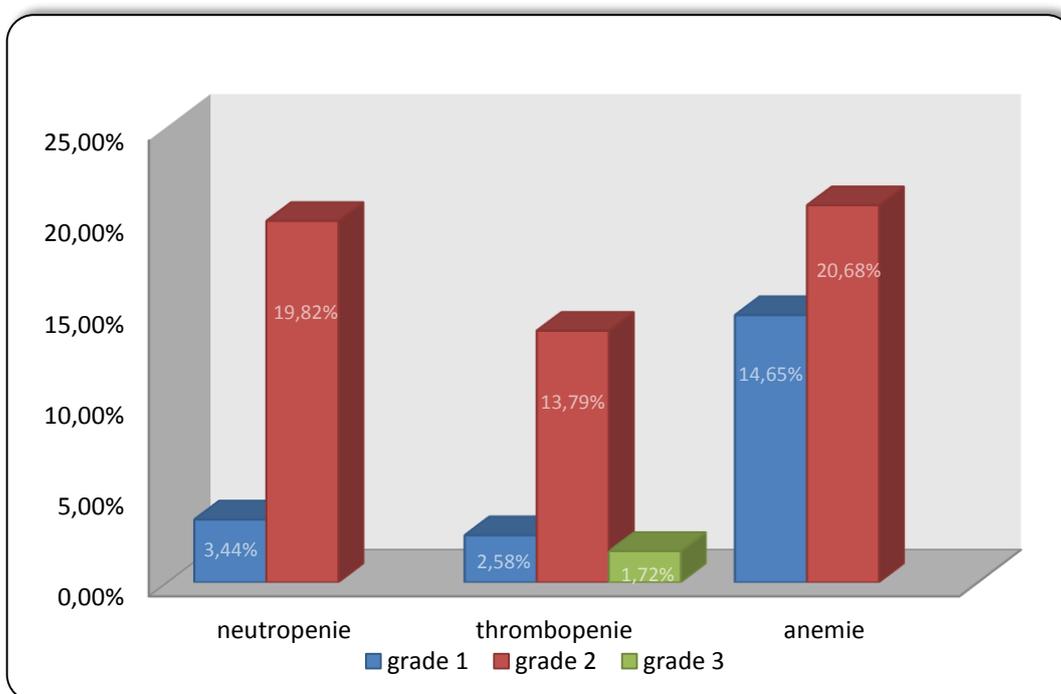
Le nombre moyen de cures reçues de thérapie ciblée est de  $13,98 \pm 6,66$  cures avec des extrêmes allant de 2 à 33 cures. Le nombre de cures reçues le plus fréquent étant 22 cures.

**1.7.4.1.5 Données de tolérance**

**Toxicité hématologique :**

Une toxicité hématologique est notée dans 49,6 % des cas, les toxicités étaient de grade 2 dans 37,2 % des cas, de grade 1 dans 10,7 % et 2 cas (1,7%) de grade 3.

Le diagramme (figure30) montre la répartition des toxicités ainsi que leurs grades respectifs



**Figure 30 : Toxicités hématologiques et leurs grades respectifs**

**Toxicité non hématologique :**

Les autres toxicités notées sont l’asthénie (47,10 %) et les nausées /vomissement (2,6 %).

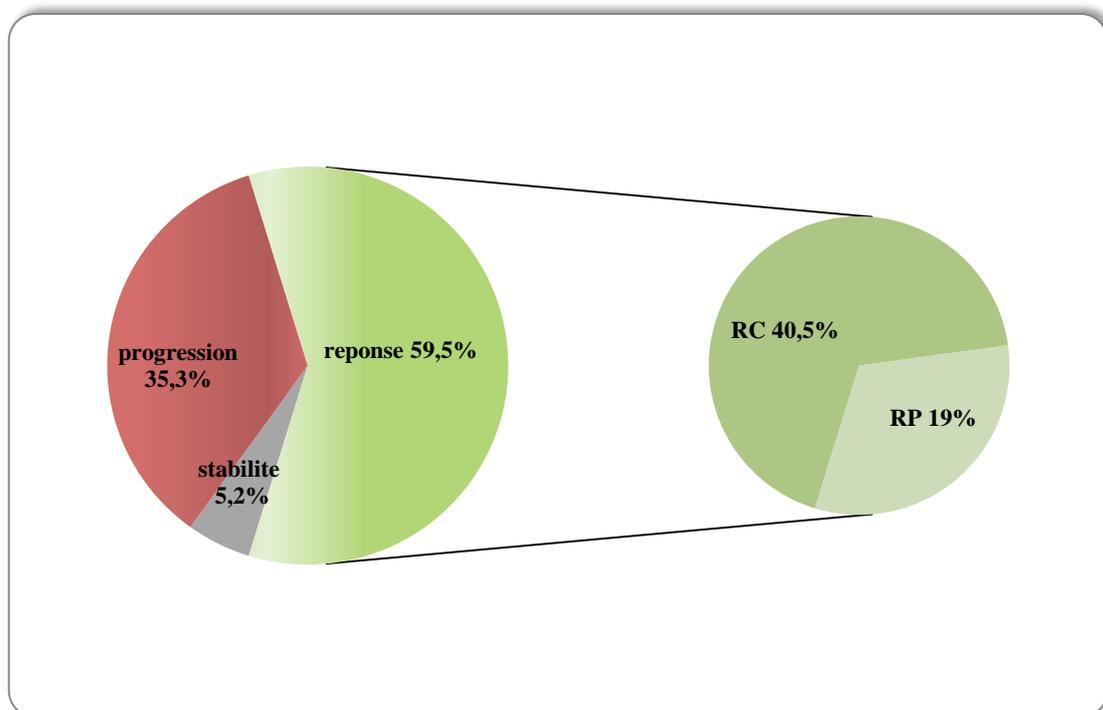
**Toxicité au Bevacizumab :**

Aucune toxicité spécifique grade 3 ou 4 n’a été observée suite au traitement par bevacizumab.

#### **1.7.4.1.6 Données d'efficacité thérapeutique**

Parmi les 116 patientes ayant reçu un traitement systémique selon les différentes modalités :

- Soixante-neuf (59,5%) avaient une bonne évolution dont 47(40,5%) réponses complète (RC) avec absence de signes cliniques d'évolution, normalisation du CA125 et absence d'anomalies suspectes à l'imagerie, Vingt-deux (19%) réponses partielles (RP).
- Six malades (5,2%) étaient restées stables.
- Quarante-une (35,3%) avaient progressé (figure 31).



**Figure 31 : Evaluation de l'efficacité du traitement systémique**

## 1.8 Suivi et évolution

Le suivi médian de nos patientes est de 30 mois (18-42mois). Soixante-Cinq patientes (56,7 %) ont présenté une récurrence.

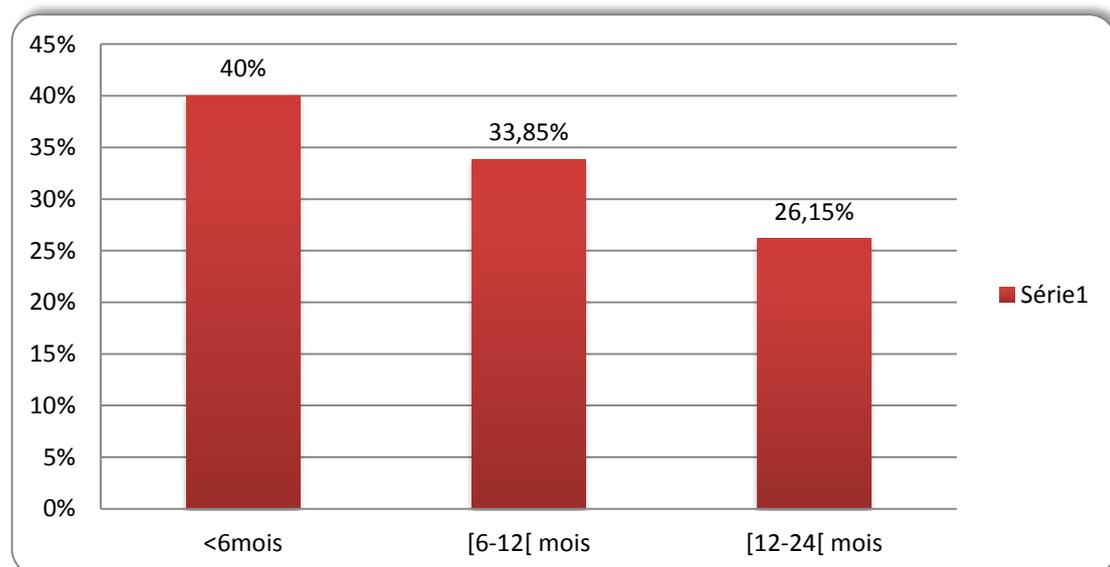
La durée moyenne de l'intervalle libre entre la fin du traitement initial et la première récurrence était de 8,75 mois (+/- 5,281), avec des extrêmes variant entre 1 et 24 mois.

### 1.8.1 Sensibilité aux sels de platine

Parmi les cent douze patientes qui ont eu une chimiothérapie à base de sels de platine, 65 (58,03%) ont présenté une récurrence.

Selon l'intervalle libre entre la fin du traitement et la progression de la maladie on distingue trois classes qui se répartissent comme suit :

- Patientes résistantes aux sels de platine : 26 malades (40,0%).
- Patientes partiellement sensibles aux sels de platine : 22 patientes (33,8%).
- Patientes sensibles aux sels de platine : 17 cas (26,2%) (figure 32).



**Figure 32 : Répartition des malades selon l'intervalle libre sans rechute**

### 1.8.2 Sites de la rechute

La rechute était péritonéale dans la majorité des cas (76,9%). Le tableau XXIII détaille la ou les localisations observées au cours de la première rechute.

**Tableau XXIII : Description des sites de la première récurrence tumorale**

Site de la rechute	Pourcentage
Péritonéale	<b>76,9</b>
Ganglionnaire	32,3
Viscérales abdominale et/ou pelvienne	30,8
En dehors de l'abdomen/pelvis	21,5
Élévation CA125	78,5

Remarque : un ou plusieurs sites peuvent être concernés par la récurrence tumorale

### 1.8.3 Traitement de la rechute

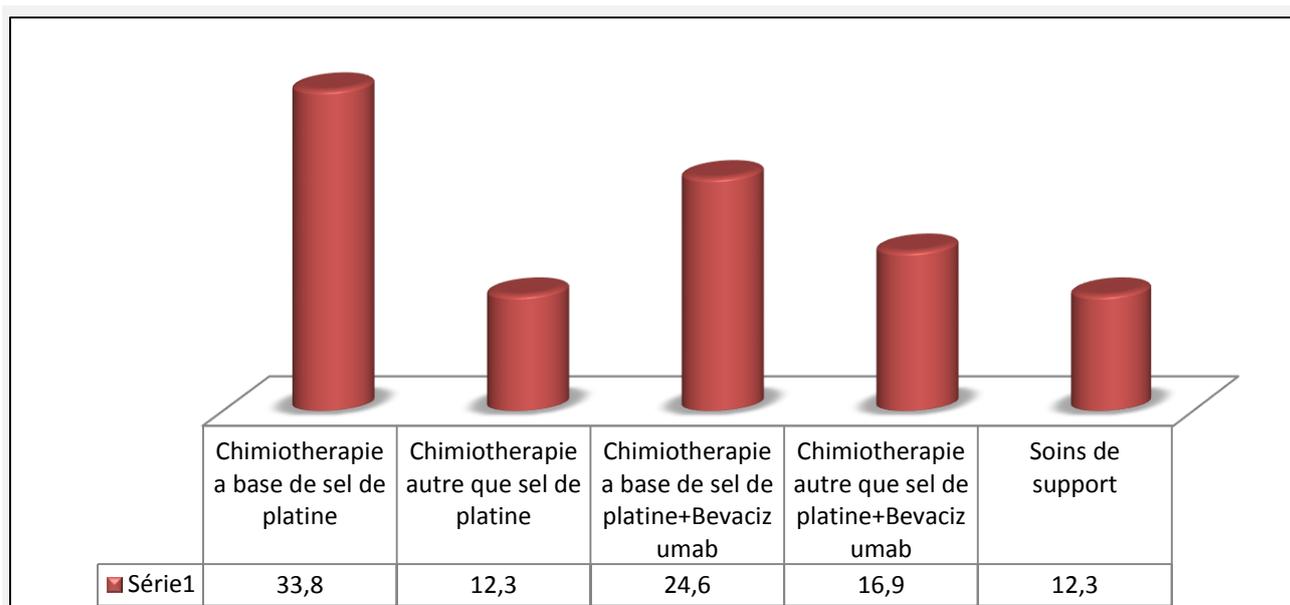
#### 1.8.3.1 La chirurgie

Sur les 65 patientes qui avaient récidivé, une seule avait eu une chirurgie d'exérèse de la récurrence péritonéale et qui était une chirurgie incomplète (R1).

#### 1.8.3.2 La chimiothérapie ± thérapie ciblée

Une chimiothérapie à base de sel de platine était la base du traitement de la rechute pour 38 malades parmi les 65 qui avaient récidivé (58,4%), celle-ci était associée au bevacizumab dans 24,6% des cas.

La figure 33 illustre la répartition des malades selon le traitement médical de la première rechute.



**Figure 33 : Traitement systémique de la première rechute**

### 1.9 Evolution

Le suivi médian de nos patientes est de 30 mois (18-42mois).

À la date de point de notre étude (30 Juin 2019), l'évolution de nos patientes se répartissait comme détaillée dans le tableau XXIV.

**Tableau XXIV : Evolution de la cohorte**

Evolution	Effectif	Pourcentage
<b>Contrôle -Rémission</b>	38	31,4
<b>Sous traitement (maintenance bevacizumab)</b>	14	11,6
<b>Sous traitement (récidive)</b>	18	14,9
<b>Décès</b>	47	38,8
<b>Perdue de vue</b>	4	3,3
<b>Total</b>	121	100,0

## 2. Etude analytique

### 2.1 Caractéristiques de la population générale et de la population de patientes opérées (chirurgie radicale)

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

**Tableau XXV : Caractéristiques de la population générale et de la population des patientes opérées**

Paramètres étudiés		Population totale	Patientes opérées			Patientes non opérées	p-value khi-carré de Pearson
			Initiale	Intervalle	Clôture		
		Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	
		121(100)	43(35,5)	11(9,1)	12(9,9)	55 (45,5)	
Âge	< 40 ans	13(10,7)	3 (7,0)	0 (0,0)	4(33,3)	6(10,9)	<b>0,006</b>
	[40-50]ans	26(21,5)	11(25,6)	2 (18,2)	3(25,0)	10(18,2)	
	[50-60]ans	38 (31,4)	19 (44,2)	5 (45,5)	3(25,0)	11(20,0)	
	[60-70]ans	30 (24,8)	9 (20,9)	4 (36,4)	2(16,7)	15(27,3)	
	≥ 70 ans	14 (11,6)	1 (2,3)	0(0,0)	0(0,0)	13(23,6)	
Stade FIGO	Précoce	32 (26,4)	21 (48,8)	3 (27,3)	7 (58,3)	1 (1,8)	<b>&lt;0,0001</b>
	Avancé	89 (73,6)	22 (51,2)	8 (72,7)	5 (41,7)	45 (98,2)	
Type histologique	Cystadénocarcinome séreux	105 (86,8)	34 (79,1)	10 (90,9)	10 (83,3)	51 (92,7)	0,773
	Cystadénocarcinome mucineux	6 (5,0)	3 (7,0)	1 (9,1)	1 (8,3)	1 (1,8)	
	Cystadénocarcinome endométrioïde	3 (2,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	
	Tumeur à cellules claires	4 (3,3)	3 (2,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	
	Tumeur de Brenner	2 (1,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	
	Tumeur mixte épithéliale	1 (0,8)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
CA 125 initial	Elevé	83 (68,6)	22 (51,2)	7 (63,6)	6 (50,0)	48 (87,3)	<b>0,003</b>
	Normal	11 (9,1)	4 (9,3)	2 (18,2)	2 (16,7)	3 (5,5)	
	Non dosé	27 (22,3)	17 (39,5)	2 (18,2)	4 (33,3)	4 (7,3)	

## 2.2 Caractéristiques de la population de patientes opérées et non opérées

---

Les pourcentages des patientes opérées et non opérées sont différents de façon statistiquement hautement significative pour les paramètres : âge ( $p=0,001$ ), stade FIGO ( $p<0,0001$ ), taux du CA 125 initiale ( $p=0,0002$ ).

Cependant, Il n'y avait pas de différence significative selon le type histologique entre les groupes des patientes opérées et non opérées ( $p=0,210$ ) (tableau XXVI).

- En analyse multivariée par régression logistique, un taux initial élevé de CA125 est associé a un risque plus élevé de ne pas être opéré avec un Odds ratio de 2,3 (IC95% :2,16-56,14) ( $p=0,004$ ). Tandis que, pour un taux normal du marqueur, l'Odds ratio est de 1,06 (IC95% :0,27-30,96) ( $p=0,37$ ).

**Tableau XXVI : Caractéristiques de la population des patientes opérées et non opérées**

Paramètres étudiés		Patientes opérées	Patientes non opérées	p-value khi-carré de Pearson	p-value Test exact de Fisher
		Nb (%)	Nb (%)		
		66 (54,5%)	55 (45,5%)		
Âge	< 40 ans	7 (10,6%)	6 (10,9%)	<b>0,001</b>	NI
	[40-50[ans	16 (24,2%)	10 (18,2%)		
	[50-60[ans	27 (40,9%)	11 (20,0%)		
	[60-70[ans	15 (22,7%)	15 (27,3%)		
	≥ 70 ans	1 (1,5%)	13 (23,6%)		
Stade FIGO	Précoce	31 (47,0%)	1 (1,8%)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	Avancé	35 (53,0%)	45 (98,2%)		
Type histologique	Cystadenocarcinome séreux	54 (81,8%)	51 (92,7%)	0,210	NI
	Cystadenocarcinome mucineux	5 (7,6%)	1 (1,8%)		
	Cystadenocarcinome endométrioïde	1 (1,5%)	2 (3,6%)		
	Tumeur à cellules claires	4 (6,1%)	0 (0,0%)		
	Tumeur de Brenner	1(1,5%)	1 (1,8%)		
	Tumeur mixte épithéliale	1 (1,5%)	0 (0,0%)		
CA 125 initial	Elevé	35(53,0%)	48 (87,3%)	<b>0,0002</b>	NI
	Normal	8 (12,1%)	3 (5,5%)		
	Non dosé	23 (34,8%)	4 (7,3%)		

NI : non indiqué

### 2.3 Caractéristiques de la population en fonction du moment de la chirurgie

Il n'y avait pas de différence d'âge, de stade, de type histologique ni de taux de CA 125 entre les groupes ayant une chirurgie initiale, d'intervalle ou de clôture (tableau XXVII).

**Tableau XXVII : Caractéristiques de la population en fonction du moment de la chirurgie, pourcentages calculés parmi les patientes opérées**

Paramètres étudiés		Patientes opérées			p-value khi-carré de Pearson
		Initiale	Intervalle	Clôture	
		Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	
		43 (35,5)	11 (9,1)	12 (9,9)	
Âge	< 40 ans	3 (7,0)	0 (0,0)	4 (33,3)	0,242
	[40-50[ans	11 (25,6)	2 (18,2)	3 (25,0)	
	[50-60[ans	19 (44,2)	5 (45,5)	3 (25,0)	
	[60-70[ans	9 (20,9)	4 (36,4)	2 (16,7)	
	≥ 70 ans	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Stade FIGO	Précoce	21 (48,8)	3 (27,3)	7 (58,3)	0,302
	Avancé	22 (51,2)	8 (72,7)	5 (41,7)	
Type histologique	Cystadenocarcinome séreux	34 (79,1)	10 (90,9)	10 (83,3)	0,989
	Tumeur mucineuse	3 (7,0)	1 (9,1)	1 (8,3)	
	Tumeur endométrioïde	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Tumeur à cellules claires	3 (2,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	
	Tumeur de Brenner	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Tumeur mixte épithéliale	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
CA 125 initial	Elevé	22 (51,2)	7 (63,6)	6 (50,0)	0,688
	Normal	4 (9,3)	2 (18,2)	2 (16,7)	
	Non dosé	17 (39,5)	2 (18,2)	4 (33,3)	

## 2.4 Caractéristiques de la population en fonction du résidu tumoral

Le taux de chirurgie complète était différent en fonction du stade de la maladie : 58,3% de chirurgie optimale pour les stades précoces, 41,7% de chirurgie optimale pour les stades avancés, ce qui était statistiquement hautement significatif ( $p < 0,003$ ).

Il n'y avait pas de différence sur le plan statistique concernant le secteur de prise en charge chirurgicale ( $p=0,839$ ) ni la spécialité du médecin opérateur ( $p=0,144$ ).

Le taux de chirurgie complète n'était pas significativement différent en fonction du moment où la chirurgie était réalisée ( $p=0,291$ ) : 60,4% de chirurgie complète pour les patientes opérées en initial, 20,8% de chirurgie complète pour les patientes opérées en intervalle et 18,8% pour les patientes opérées en clôture.

Il n'y avait pas de différence d'âge ni de type histologique entre les groupes ayant une chirurgie complète et incomplète (tableau XXIX).

Pour le taux de CA 125 on a trouvé un  $p=0,143$ . Cependant, si on analyse en excluant les cas où le dosage n'était pas fait, on trouve que la différence est statistiquement significative avec un  $p=0,020$  (tableau XXVIII).

**Tableau XXVIII : Résidu tumoral selon le taux initial du CA125**

		CA125 élevé	CA125 normal	khi-carré de Pearson	Test exact de Fisher
<b>Résidu Tumoral</b>	<b>R0</b>	74,2%	25,8%	<b>0,020</b>	<b>0,029</b>
	<b>R1</b>	96,3%	3,7%		
Total		84,5%	15,5%		

R0 : pas de résidu tumoral. R1 : présence de résidu tumoral

Tableau XXIX : Caractéristiques de la population en fonction du résidu tumoral

Paramètres étudiés		n	Résidu		p-value khi-carré de Pearson	p-value Test exact de Fisher
			Non	Oui		
			n (%)	n (%)		
<b>Chirurgie</b>	Initiale	43	29 (60,4%)	14 (77,8%)	0,291	NI
	Intervalle	11	10 (20,8%)	1 (5,6%)		
	Clôture	12	9 (18,8%)	3 (16,7%)		
<b>Secteur chirurgie</b>	Public	38	28 (58,3%)	10 (55,6%)	0,839	0,528
	Libéral	28	20 (41,7%)	8 (44,4%)		
<b>Spécialité chirurgie</b>	Gynécologie	42	28 (58,3%)	14 (77,8%)	0,144	0,119
	Chirurgie viscérale	24	20 (41,7%)	4 (22,2%)		
<b>Âge</b>	<40 ans	7	7 (14,6%)	0 (0,0%)	0,206	NI
	[40-50[ans	16	12 (25,0%)	4 (22,2%)		
	[50-60[ans	27	20 (41,7%)	7 (38,9%)		
	[60-70[ans	15	8 (16,7%)	7 (38,9%)		
	≥70 ans	1	1 (2,1%)	0 (0,0%)		
<b>Stade FIGO</b>	Précoce	31	28 (58,3%)	3 (16,7%)	<b>0,003</b>	<b>0,002</b>
	Avancé	35	20 (41,7%)	15 (83,3%)		
<b>Type histologique</b>	Tumeurs séreuse	54	40 (83,3%)	14 (77,8%)	0,566	NI
	Tumeur mucineuse	5	3 (6,3%)	2 (11,1%)		
	Tumeur endométrioïde	1	1 (2,1%)	0 (0,0%)		
	Tumeur à cellules claires	4	3 (6,3%)	1 (5,6%)		
	Tumeur de Brenner	1	0 (0,0%)	1 (5,6%)		
	Tumeur mixte	1	1 (1,5%)	0 (0,0%)		
<b>CA 125 initial</b>	Elevé	35	23 (47,9%)	12 (66,7%)	0,143	NI
	Normal	8	8 (16,7%)	0 (0,0%)		
	Non dosé	23	17 (35,4%)	6 (33,3%)		

NI : non indiqué.

NB : pourcentages calculés parmi les patientes opérées

## 2.5 Traitement systémique

### 2.5.1 Caractéristiques de la population générale

Les caractéristiques de la population générale et de la population ayant reçu un traitement systémique ainsi que sa modalité sont résumés dans le tableau XXX.

**Tableau XXX : Les caractéristiques de la population générale et de la population ayant reçu un traitement systémique**

Paramètres étudiés		Population totale	Patientes ayant reçu un traitement systémique			Pas de traitement systémique	p-value khi-carré de Pearson
			induction	adjuvant	palliatif		
		Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	
<b>Âge</b>	< 40 ans	13(10,7)	2 (8,3)	4 (9,5)	6 (12,0)	1 (20,0)	0,078
	[40-50[ans	26(21,5)	5(20,8)	10(23,8)	10 (20,0)	1 (20,0)	
	[50-60[ans	38 (31,4)	5 (20,8)	19(45,2)	13 (26,0)	1 (20,0)	
	[60-70[ans	30 (24,8)	11 (45,8)	8(19,0)	10 (20,0)	1 (20,0)	
	≥ 70ans	14 (11,6)	1 (4,2)	1(2,4)	11 (22,0)	1 (20,0)	
<b>Stade FIGO</b>	Précoce	32 (26,4)	3 (12,5)	23 (54,8)	1 (2,0)	5 (100)	<0,0001
	Avancé	89 (73,6)	21 (87,5)	19 (45,2)	49 (98,0)	0 (0,0)	
<b>Type histologique</b>	Cystadenocarcinome séreux	105 (86,8)	24(100)	31 (73,8)	46 (92,0)	4 (80,0)	0,221
	Cystadenocarcinome mucineux	6 (5,0)	0 (0,0)	4 (9,5)	1(2,0)	1 (20,0)	
	Cystadenocarcinome endométrioïde	3 (2,5)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (4,0)	0 (0,0)	
	Tumeur à cellules claires	4 (3,3)	0 (0,0)	4 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Tumeur de Brenner	2 (1,7)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,0)	0 (0,0)	
	Tumeur mixte épithéliale	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>CA 125 initial</b>	Elevé	83 (68,6)	17 (70,8)	20 (47,6)	45 (90,0)	1 (20,0)	<0,0001
	Normal	11 (9,1)	1 (4,2)	5 (11,9)	2 (4,0)	3 (60,0)	
	Non dosé	27 (22,3)	6 (25,0)	17 (40,5)	3 (6,0)	1 (20,0)	

### 2.5.2 Modalité du traitement systémique

La répartition des patientes ayant reçu un traitement systémique (chimiothérapie ± thérapie ciblée) différait de façon statistiquement significative selon les paramètres suivants : l'âge, le stade de la maladie, le taux du CA125 et le protocole du traitement systémique.

- **L'âge** : 45,8% des patientes ayant reçu un traitement d'induction avaient entre 60 et 70ans, alors que 45,2% de celles l'ayant reçu en adjuvant avaient entre 50 et 60 ans, la différence observée est statistiquement significative ( $p=0,017$ ).

La répartition des malades selon la tranche d'âge et la modalité du traitement systémique est détaillée dans le tableau XXXI.

- **Le stade de la maladie** : 98,0% des cas ayant reçu un traitement palliatif avaient un stade avancé de la maladie, la seule patiente qui l'avait reçu alors qu'elle était initialement en stade précoce n'avait pas été orienté en oncologie jusqu'à progression de sa maladie.

Un traitement adjuvant avait été préconisé chez 23 malades avec un stade précoce (54,8%), alors que (45,2%) des patientes qui l'avaient reçu avaient un stade avancé.

Pour le traitement d'induction dans 87,5%des cas, il était fait pour un stade avancé.

Cette différence de répartition est statistiquement hautement significative ( $p<0,0001$ ) (tableau 31).

- **Le taux du CA125** : la majorité des patientes (90,0%) ayant reçu un traitement palliatif avaient une valeur initiale élevée du CA 125.il est de même lorsque la chimiothérapie était d'induction (70,8%).Cette différence de répartition de la cohorte selon les différentes modalités (induction, adjuvante, palliative) en fonction de la valeur initiale du CA125 est statistiquement hautement significative ( $p<0,0001$ ) (tableau XXXI).

- **Le protocole du traitement systémique** : le traitement était basé sur une chimiothérapie associée à la thérapie ciblée dans 70,8% en traitements d'induction et 62,0% en palliatif, alors que la chimiothérapie était administrée seule sans thérapie ciblée dans 90,5% des traitements reçu en adjuvant. Cette différence de répartition est statistiquement hautement significative avec un  $p<0,0001$  (tableau XXXI).

**Tableau XXXI:Caractéristiques des patientes selon la modalité du traitement systémique**

Paramètres étudiés		n 116	Modalités du traitement systémique			p-value khi-carré de Pearson
			induction	adjuvant	palliatif	
			Nb (%)	Nb (%)	Nb (%)	
			24 (19,8%)	42 (34,7%)	50 (41,3%)	
Âge	< 40 ans	12	2 (8,3%)	4 (9,5%)	6 (12,0%)	<b>0,017</b>
	[40-50[ans	25	5 (20,8%)	10 (23,8%)	10 (20,0%)	
	[50-60[ans	37	5 (20,8%)	19 (45,2%)	13 (26,0%)	
	[60-70[ans	29	11 (45,8%)	8 (19,0%)	10 (20,0%)	
	≥ 70 ans	13	1 (4,2%)	1 (2,4%)	11 (22,0%)	
Stade FIGO	Précoce	27	3 (12,5%)	23 (54,8%)	1 (2,0%)	<b>&lt;0,0001</b>
	Avancé	89	21 (87,5%)	19 (45,2%)	49 (98,0%)	
Type histologique	Cystadencarcinome séreux	101	24 (100,0%)	31 (73,8%)	46 (92,0%)	0,096
	Tumeur mucineuse	5	0 (0,0%)	4 (9,5%)	1 (2,0%)	
	Tumeur endométrioïde	3	0 (0,0%)	1 (2,4%)	2 (4,0%)	
	Tumeur à cellules claires	4	0 (0,0%)	4 (9,5%)	0 (0,0%)	
	Tumeur de Brenner	2	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (2,0%)	
	Tumeur mixte épithéliale	1	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	
CA 125 initial	Elevé	82	17 (70,8%)	20 (47,6%)	45 (90,0%)	<b>&lt;0,0001</b>
	Normal	8	1 (4,2%)	5 (11,9%)	2 (4,0%)	
	Non dosé	26	6 (25,0%)	17 (40,5%)	3 (6,0%)	
Protocole	Chimiothérapie seule	64	7 (29,2%)	38(90,5%)	19 (38,0%)	<b>&lt;0,0001</b>
	Chimiothérapie + thérapie ciblée	52	17 (70,8%)	4 (9,5%)	31 (62,0%)	
Toxicités*	Neutropénie	27*	5 (20,8%)	9 (21,4%)	13 (26,0%)	0,832
	Thrombopénie	21*	5 (20,8%)	5 (11,9%)	11 (22,0%)	0,423
	Anémie	41*	8 (33,3%)	12(28,6%)	21 (42,0%)	0,396
Grade des toxicités*	Grade 1	13*	4 (30,8%)	3 (16,7%)	6 (19,4%)	0,556
	Grade 2	18*	9 (69,2%)	15(83,3%)	23 (74,2%)	
	Grade 3	31*	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2(6,5%)	
Evaluation	Réponse complète	47	10 (21,3%)	34(72,3)	3 (6,4%)	<b>&lt;0,0001</b>
	Réponse partielle	22	12 (54,5%)	2 (9,1%)	8 (36,4%)	
	Stabilité	6	0(0,0%)	1(16,7)	5 (83,3%)	
	Progression	41	2 (4,9%)	5(12,2)	34 (82,9%)	

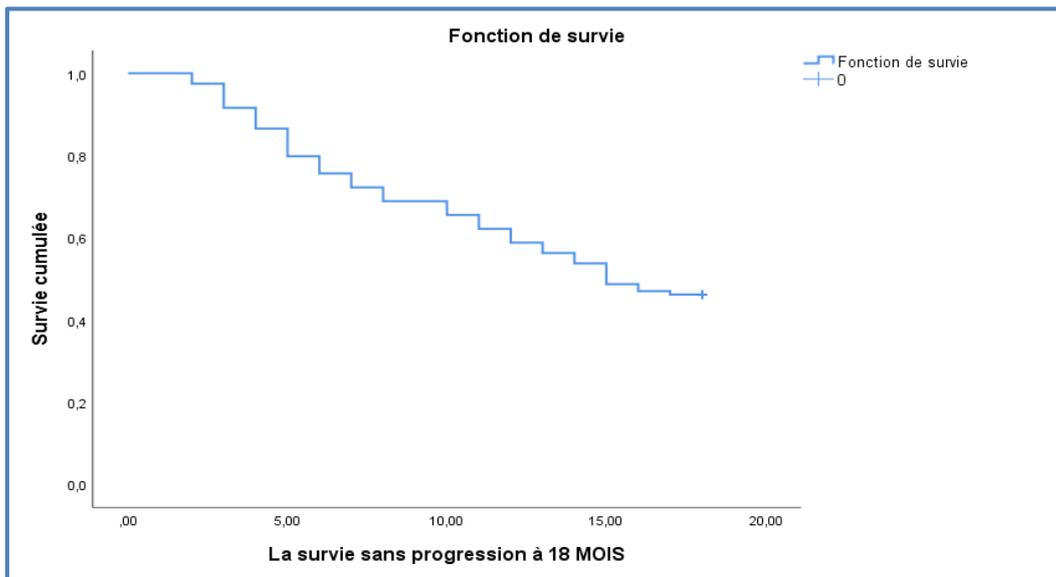
\*pour les toxicités ainsi que leurs grades l'effectif correspond au nombre de malades pour lesquelles ils ont été observé. Ces toxicités peuvent être associées chez les mêmes patientes.

### 3. Analyses de survie

#### 3.1 Analyses de survie sans progression

##### 3.1.1 Analyses de survie sans progression parmi l'ensemble de la population

Le taux de survie sans progression à 18 mois dans l'ensemble de la population de l'étude était de 46,2% avec une médiane de survie de 15,00 mois (figure34).



**Figure 34 : Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression parmi l'ensemble de la population**

Les paramètres significatifs (en univariée) en termes de différence de survie sans progression, parmi l'ensemble de la population sont : le stade FIGO, la modalité thérapeutique initiale, le statut chirurgical et le taux initial du marqueur tumoral CA125 (tableau XXXII).

- **Le stade FIGO :**

Avec une médiane de survie de 12,00 mois (IC 95% = 9,495 - 14,505) pour les patientes diagnostiquées en stades avancés ( $p < 0,0001$ ) (tableau XXXII) (figure35).

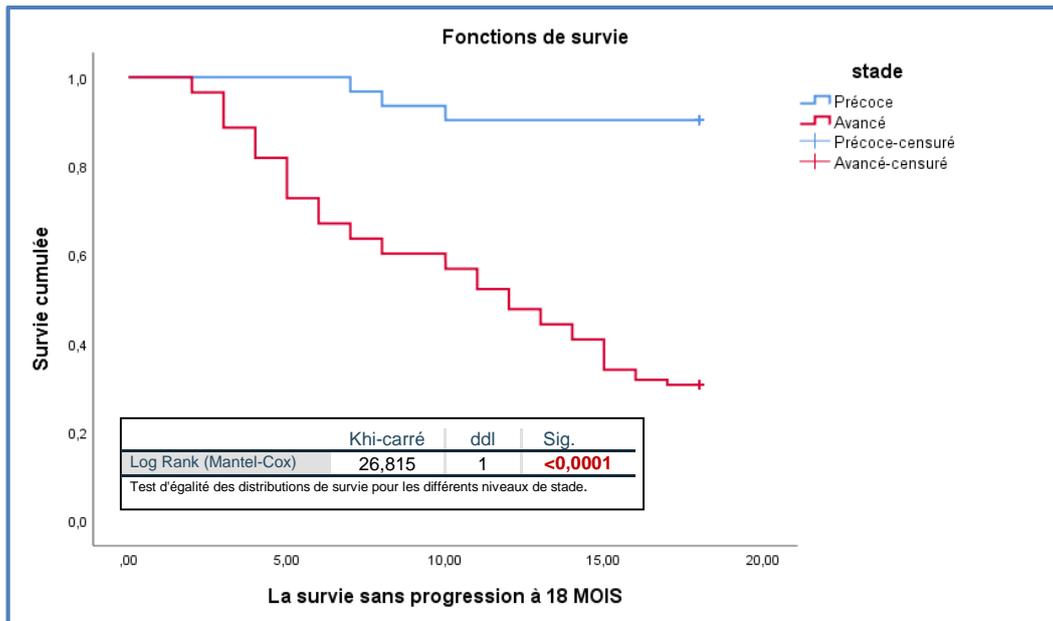


Figure 35 : Courbe de Kaplan Meyer de survie en fonction du stade de la maladie

- **La modalité thérapeutique initiale :**

Avec une médiane de SSP de 15,00 mois (IC 95%= 5,359-24,641) pour les patientes ayant reçu initialement une chimiothérapie d'induction et de 6,00 mois (IC 95%=2,688-9,312) pour celles ayant reçu de la chimiothérapie +/- thérapie ciblée palliatives. Les taux de survie étaient différents selon la modalité thérapeutique initiale entamée chez les malades, cette différence est statistiquement hautement significative ( $p < 0,0001$ ) (tableau XXXII) (figure36).

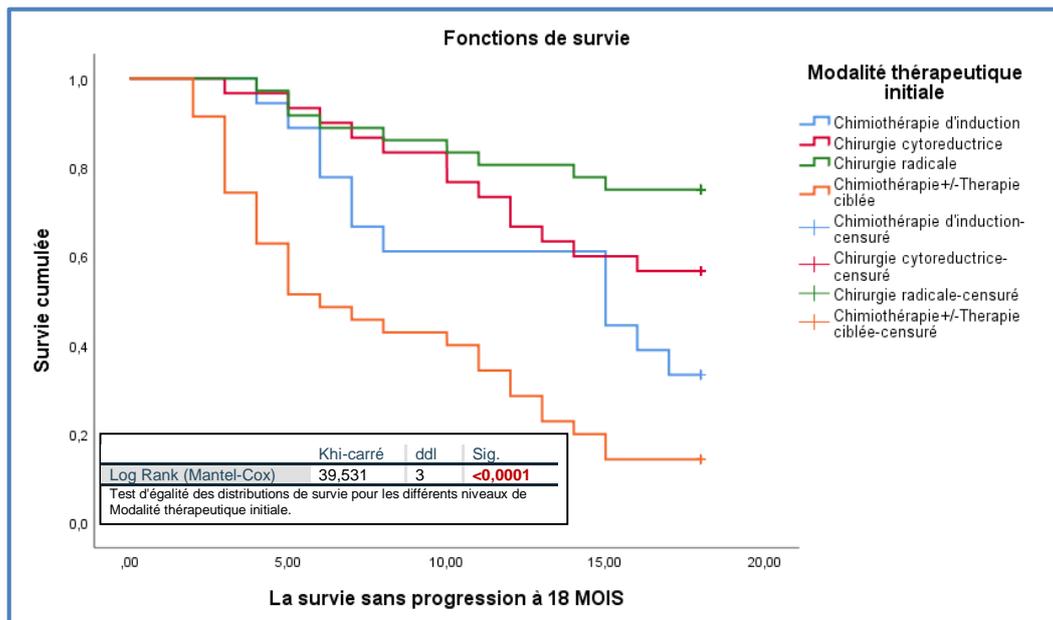
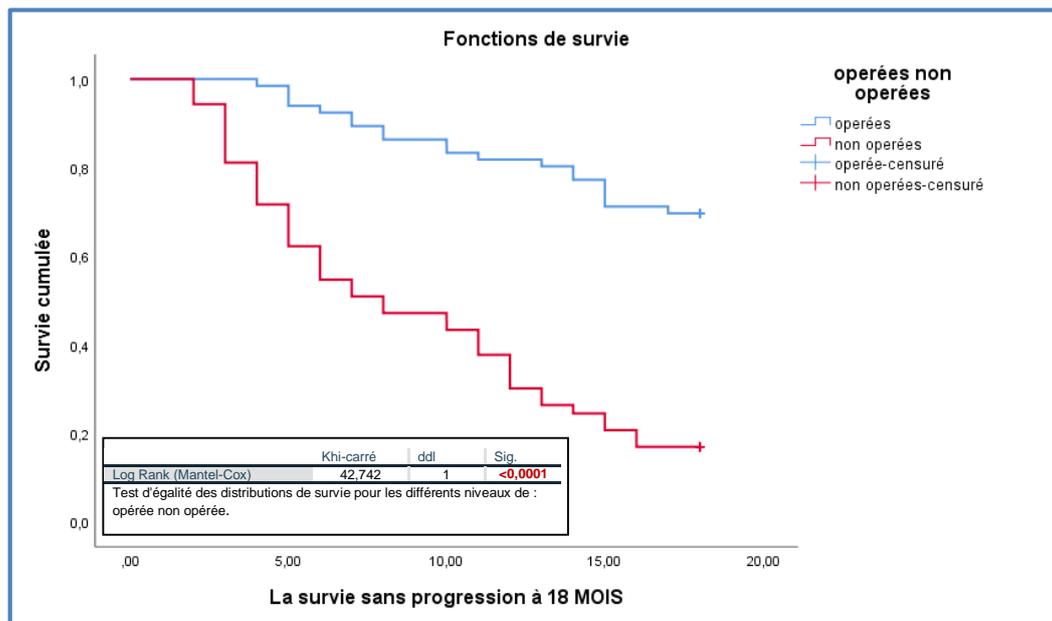


Figure 36 : Courbe de Kaplan Meyer de survie en fonction de la modalité thérapeutique initiale

- **Le statut chirurgical :**

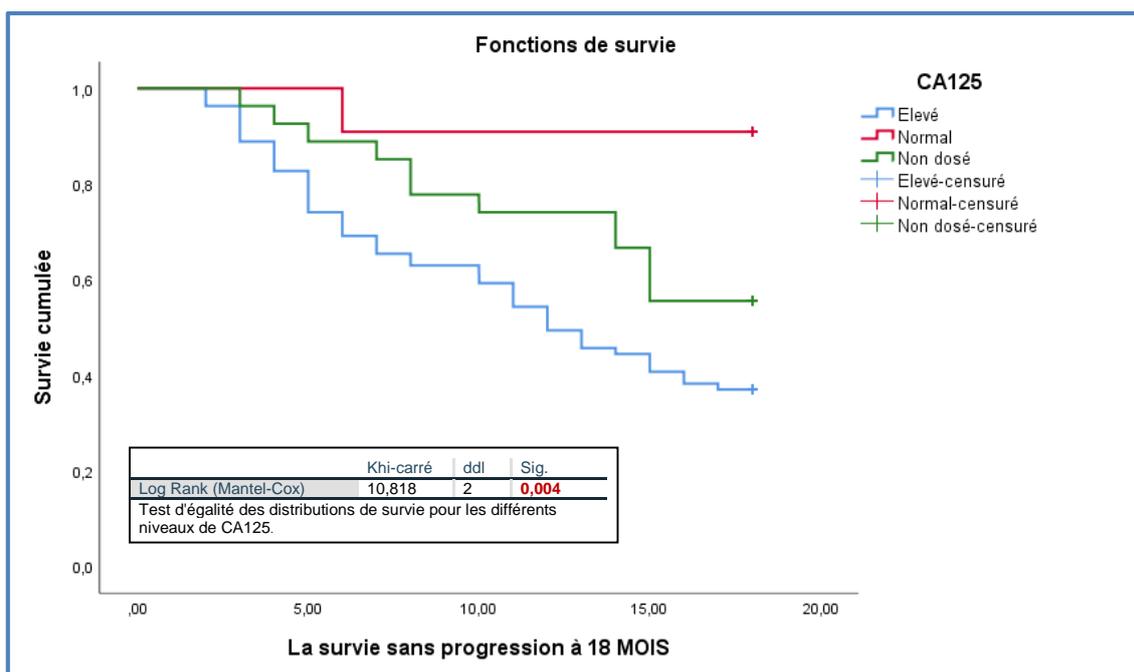
Avec une médiane de SSP de 15,00 mois de la population globale et de 8,00 mois pour les patientes non opérées (IC 95%=4,438-11,562) et une différence statistiquement hautement significative ( $p < 0,0001$ ) (tableau XXXII) (figure37).



**Figure 37 : Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression en fonction du statut chirurgical**

- **Le taux initial du marqueur tumoral CA125 :**

Avec une médiane de survie de 12,00 mois (IC 95%=9,060-14,940) lorsque le CA125 était élevé initialement et des taux de survie qui diffèrent selon que le marqueur était élevé, normal ou non dosé, cette différence est statistiquement significative ( $p=0,004$ ) (tableau XXXII) (figure38).

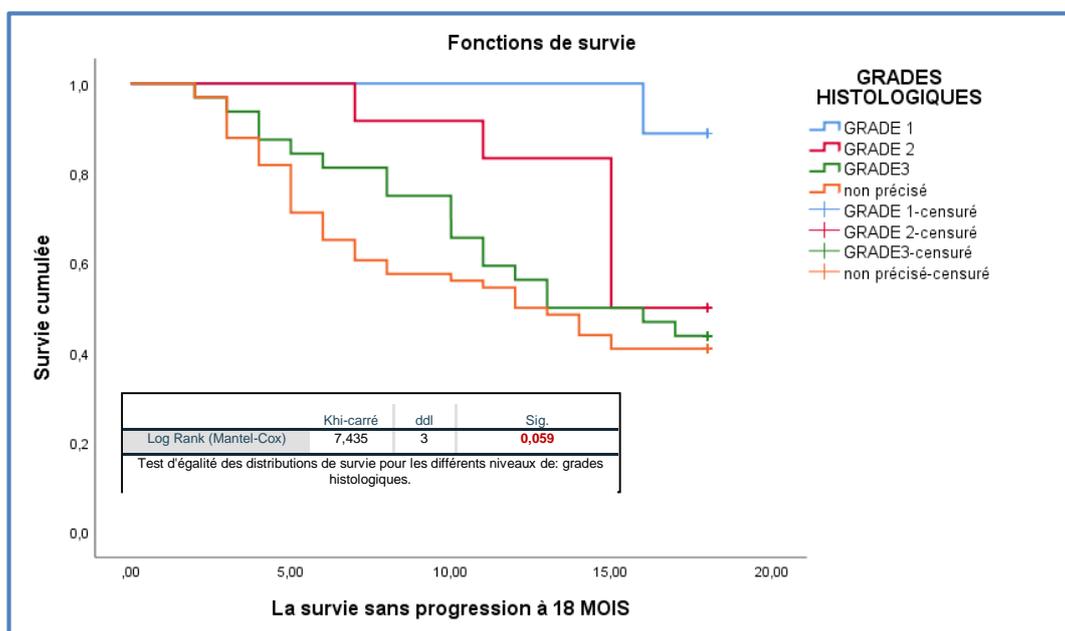


**Figure 38 : Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression en fonction du taux initial du CA125**

• **Le grade histologique :**

Avec une médiane de survie sans progression de 15,00 mois pour les patientes ayant une tumeur de grade 2, SSP de 13,00 mois (IC 95%=6,070-9,930) pour les grades 3 et SSP de 12,00mois (IC 95%=8,019-5,981) si le grade n'était pas précisé.

La différence étant à la limite de la signification statistique (p=0,059) (tableau XXXII) (figure39).



**Figure 39 : Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression en fonction des grades histologiques**

**Tableau XXXII : Survie sans progression parmi l'ensemble de la population d'étude.**

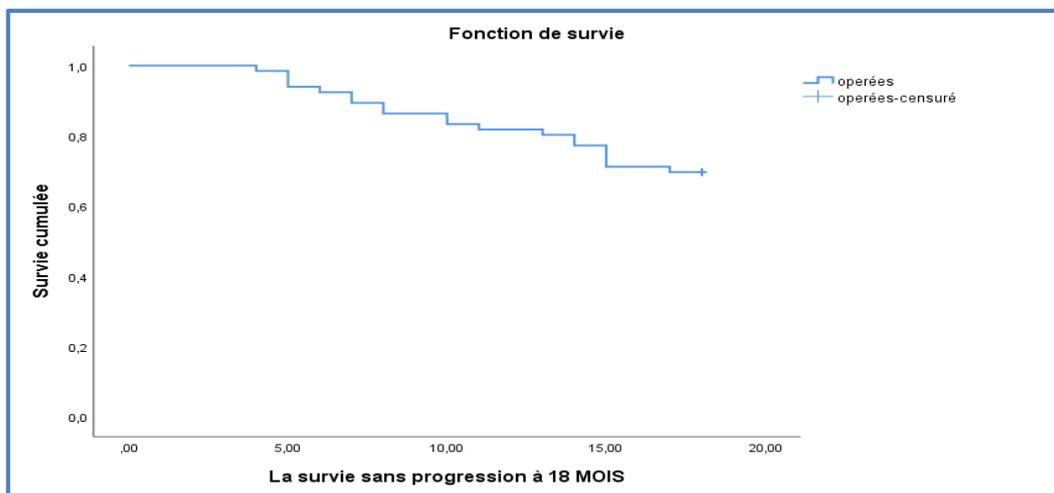
Paramètres étudiés		n	Survie sans progression à 18 mois		
			Taux de survie	Médiane de survie(IC à 95 %)	p-value Log Rank (Mantel-Cox)
<b>Age</b>	< 40 ans	13	46,2%	15,00	0,217
	[40-50[ans	26	38,5%	15,00 (10,062-19,938)	
	[50-60[ans	38	60,5%	OC	
	[60-70[ans	29	44,8%	15,00 (6,209-23,791)	
	≥ 70 ans	13	23,1%	12,00 (3,780-20,220)	
<b>Type histologique</b>	Tumeur séreuse	103	42,7%	OC	0,233
	Tumeur mucineuse	6	66,7%	OC	
	Tumeur endométrioïde	3	33,3%	OC	
	Tumeur à cellules claires	4	100,0%	OC	
	Tumeur de Brenner	2	50,0%	OC	
	Tumeur mixte épithéliale	1	100,0%	OC	
<b>Stade</b>	Précoce	31	90,3%	OC	<0,0001
	Avancé	88	30,7%	12,00 (9,495 -14,505)	
<b>Grade</b>	Grade 1	9	88,9%	OC	0,059
	Grade 2	12	50,0%	15,000	
	Grade3	32	43,8%	13,00 (6,070-9,930)	
	Non précisé	66	40,9%	12,00 (8,019-5,981)	
<b>CA125</b>	Elevé	81	37,0%	12,00 (9,060-14,940)	0,004
	Normal	11	90,9%	OC	
	Non dosé	27	55,6%	OC	
<b>Modalité thérapeutique initiale</b>	Chimiothérapie d'induction	18	33,3%	15,00 (5,359-24,641)	<0,0001
	Chirurgie cytoréductive	30	56,7%	OC	
	Chirurgie radicale	36	75,0%	OC	
	Chimiothérapie+/- Thérapie ciblée	35	14,3%	6,00 (2,688-9,312)	
<b>Statut chirurgical</b>	Opérée	66	69,7%	OC	<0,0001
	Non opérée	53	17,0%	8,00 (4,438-11,562)	

OC : observations censurées, la médiane de survie n'est pas calculée, car toutes les observations sont censurées.

### 3.1.2 Analyses univariées de survie sans progression parmi les patientes opérées

#### 3.1.2.1 SSP de l'ensemble des patientes opérées

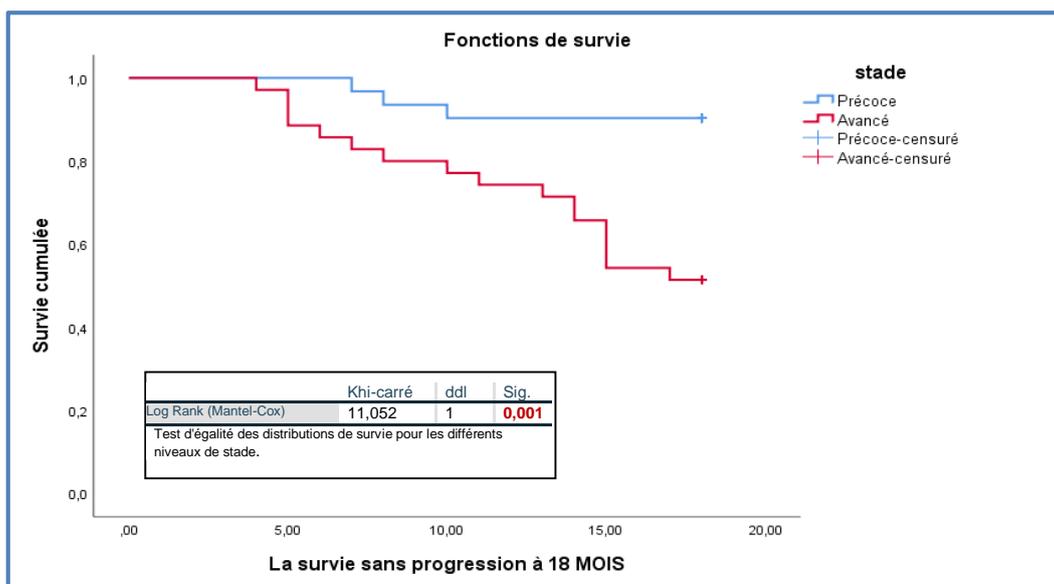
Le taux de survie sans progression à 18mois de l'ensemble des malades opérées (66 malades) est de 69,7% (figure 40).



**Figure 40 : Courbe de Kaplan Meyer de survie sans progression des malades opérées**

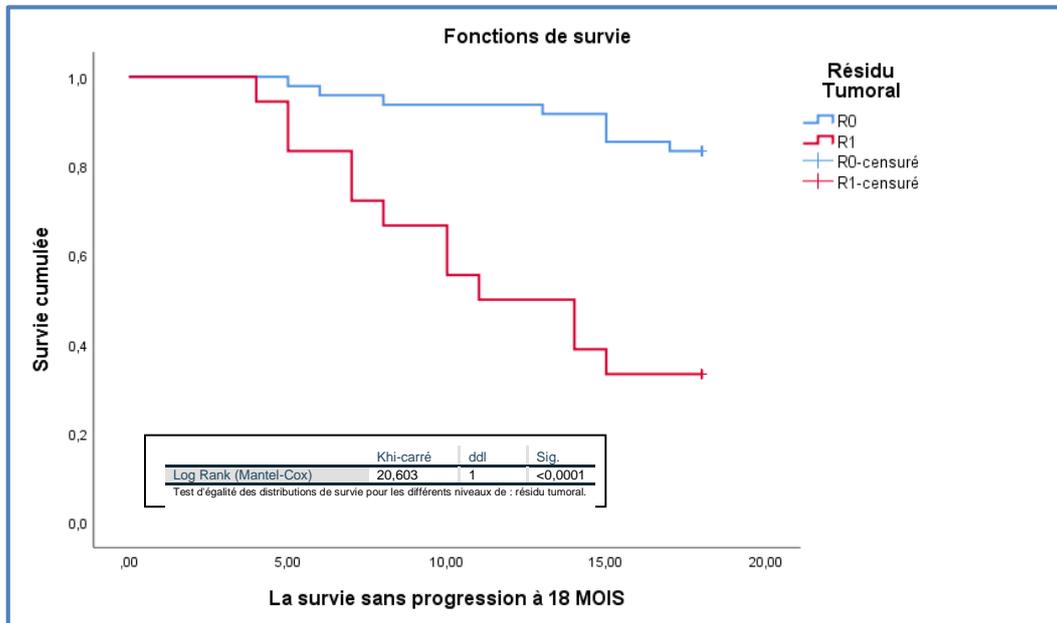
Pour les patientes opérées, nous retrouvons une différence significative (en analyse univariée) de la survie sans progression en fonction des éléments suivants :

- **Le stade de la maladie** : avec un taux de SSP de 90,3% pour un stade précoce et de 51,4% pour un stade avancé, cette différence est statistiquement significative ( $p= 0,001$ ) (tableau XXXIII) (figure41).



**Figure 41 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP des patientes opérées en fonction du stade de la maladie**

- L'existence ou non d'un résidu tumoral** : Le taux de SSP était de 83,3% mois pour les patientes dont la résection chirurgicale était considérée comme complète, alors que pour les patientes dont la résection chirurgicale était jugée incomplète il était de 33,3% avec une médiane de survie de 11,00 (5,456-16,544) mois ( $p < 0,0001$ ) (tableau XXXIII) (figure42).



**Figure 42 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP des patientes opérées en fonction du résidu tumoral**

- Le moment de la chirurgie** n'avait pas d'impact sur la survie sans progression, parmi l'ensemble des patientes opérées, le taux de survie était de 67,4% pour les patientes ayant eu une chirurgie première, 72,7% pour les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalle et 75,0% pour les patientes ayant eu une chirurgie de clôture ( $p = 0,916$ ) (tableau XXXIII).

**Tableau XXXIII : Survie sans progression des patientes opérées**

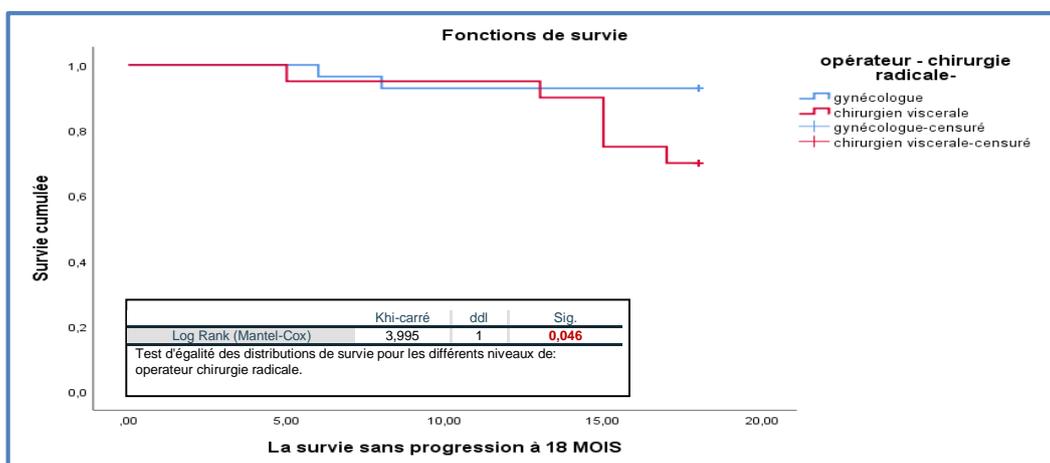
Paramètres étudiés		n	Survie sans progression à 18 mois			
			Taux de survie	Médiane de survie (IC95 %)	p-value Log Rank (Mantel-Cox)	
<b>Secteur</b>	Public	38	63,2%	OC	0,186	
	Libéral	28	78,6%	OC		
<b>Spécialité</b>	Gynécologue	42	76,2%	OC	0,183	
	Chirurgie viscérale	24	58,3%	OC		
<b>Age</b>	< 40ans	7	85,7%	OC	0,427	
	[40-50[ans	16	56,3%	OC		
	[50-60[ans	27	77,8%	OC		
	[60-70[ans	15	60,0%	OC		
	≥70 ans	1	100%	OC		
<b>Temps de la chirurgie</b>	Initiale	43	67,4%	OC	0,916	
	D'intervalle	11	72,7%	OC		
	Clôture	12	75,0%	OC		
<b>Type histologique</b>	Cystadenocarcinome séreux	54	66,7%	OC	0,266	
	Tumeur mucineuse	5	80,0%	OC		
	Tumeur endométrioïde	1	100%	OC		
	Tumeur à cellules claires	4	100%	OC		
	Tumeur de Brenner	1	0,0%	OC		
	Tumeur mixte épithéliale	1	100%	OC		
<b>Stade</b>	Précoce	31	90,3%	OC	<b>0,001</b>	
	Avancé	35	51,4%	OC		
<b>Grade</b>	Grade 1	6	100%	OC	0,400	
	Grade 2	11	54,5%	OC		
	Grade3	14	71,4%	OC		
	Non précisé	35	68,6%	OC		
<b>Curage ganglionnaire</b>	Curage pelvien	Non	45	66,7%	OC	0,384
		Unilatéral	21	76,2%	OC	
	Curage lombo-aortique	Non	57	68,4%	OC	0,563
		Bilatéral	3	100%	OC	
<b>Résidu tumoral</b>	R0	48	83,3%	OC	<b>&lt;0,0001</b>	
	R1	18	33,3%	11,0(5,45-16,54)		

oc : observations censurées, la médiane de survie n'est pas calculée, car toutes les observations sont censurées.

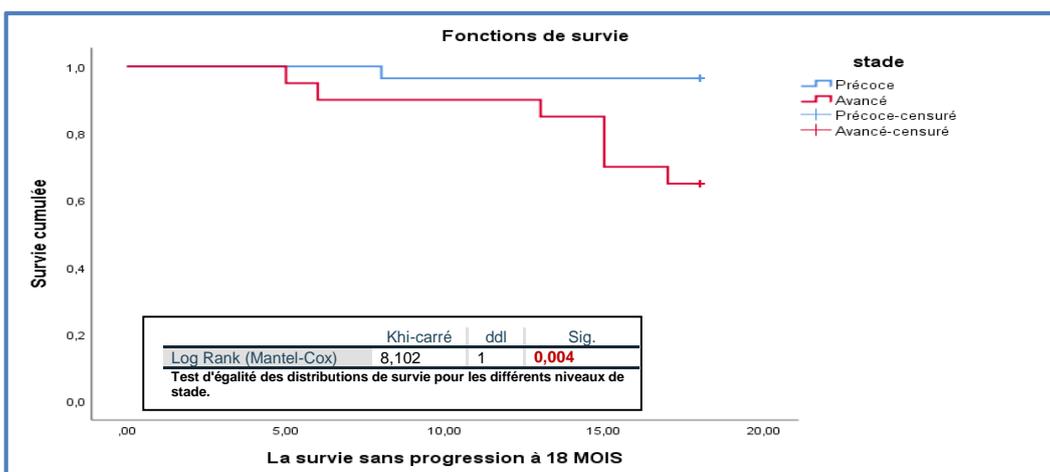
**3.1.2.2 Analyses univariées de survie sans progression en fonction de la résection tumorale (résection optimale R0)**

Le taux de survie sans progression des 48 patientes ayant eu une chirurgie de résection tumorale complète (R0) était de 83,3% (il était de 33,3% pour les patientes R1). Le tableau 34 résume les médianes de survie sans récurrence des patientes opérées R0.

Les deux éléments pour lesquels il existait une différence significative (en analyse univariée) sont : la spécialité de l'opérateur ( $p=0,046$ ) et le stade de la maladie ( $p=0,004$ ) (tableau XXXIV) (figures 43,44).



**Figure 43 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP (patientes opérées R0) en fonction de la spécialité de l'opérateur**



**Figure 44 : Courbe de Kaplan Meyer de survie sans récurrence (patientes opérées R0) en fonction du stade de la maladie**

Tableau XXXIV : Survie sans progression des patientes opérées R0

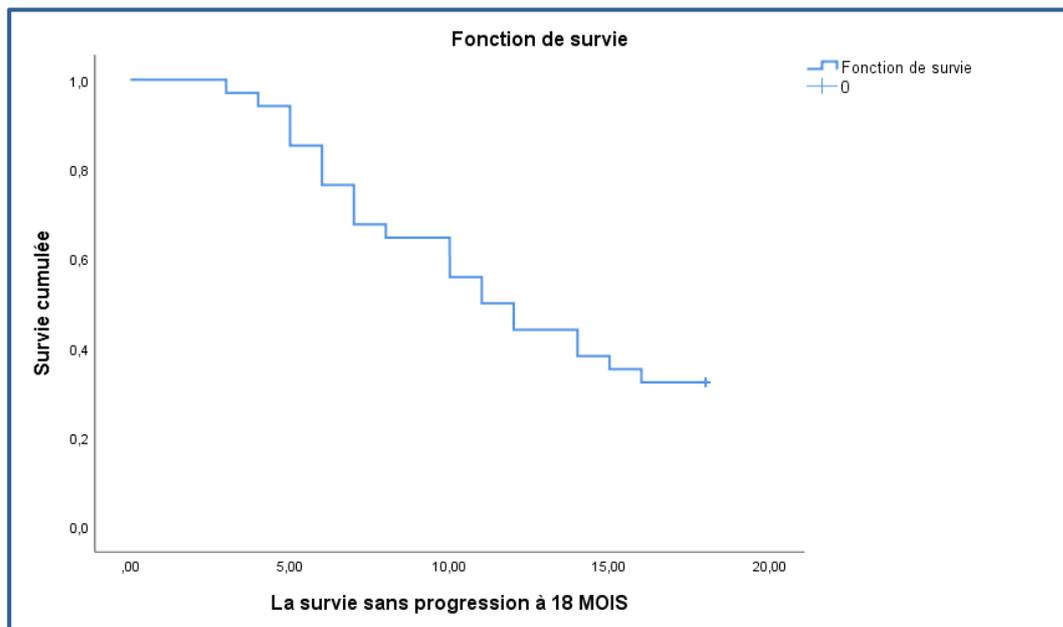
Paramètres étudiés		n	Survie sans progression à 18 mois			
			Taux de survie	Médiane de survie (IC95 %)	p-value Log Rank (Mantel-Cox)	
<b>Secteur</b>	Public	28	78,6%	oc	0,315	
	Libéral	20	90,0%	oc		
<b>Spécialité</b>	Gynécologue	28	92,9%	oc	<b>0,046</b>	
	Chirurgie viscérale	20	70,0%	oc		
<b>Age</b>	< 40 ans	7	85,7%	oc	0,483	
	[40-50]ans	12	66,7%	oc		
	[50-60]ans	20	90,0%	oc		
	[60-70]ans	8	87,5%	oc		
	≥ 70 ans	1	100,0%	oc		
<b>Temps de la chirurgie</b>	Initiale	29	82,8%	oc	0,845	
	D'intervalle	10	80,0%	oc		
	Clôture	9	88,9%	oc		
<b>Type histologique</b>	Cystadencarcinome séreux	40	80,0%	oc	0,778	
	Cystadencarcinome mucineux	3	100,0%	oc		
	Cystadencarcinome endométrioïde	1	100,0%	oc		
	Tumeur à cellules claires	3	100,0%	oc		
	Tumeur de Brenner	1	100,0%	oc		
	Tumeur mixte épithéliale	40	80,0%	oc		
<b>Stade</b>	Précoce	28	96,4%	oc	<b>0,004</b>	
	Avancé	20	65,0%	oc		
<b>Grade</b>	Grade 1	5	100,0%	oc	0,183	
	Grade 2	8	62,5%	oc		
	Grade3	11	72,7%	oc		
	Non précisé	24	91,7%	oc		
<b>Curage ganglionnaire</b>	Curage pelvien	Non	32	84,4%	0,872	
		Unilatéral	16	81,3%		oc
	Curage lombo-aortique	Non	41	82,9%	0,822	
		Unilatéral	2	100,0%		oc
		Bilatéral	5	80,0%		oc

oc : observations censurées, la médiane de survie n'est pas calculée, car toutes les observations sont censurées.

### 3.1.2.3 Analyses univariées de survie sans progression en fonction de la résection tumorale résection (sub-optimale R1)

Parmi les 66 patientes opérées par chirurgie radicale, 18 (27,27%) avaient un résidu tumoral.

Pour cette catégorie le taux de SSP à 18 mois est de 33,3% avec une médiane de survie sans progression de 11,00 mois (IC 95% : 5,456-16,544)



**Figure 45 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP des patientes opérées R1**

Pour ce sous groupe de patientes (avec résidu tumoral) et parmi les paramètres étudiés en univariée, aucune différence statistiquement significative n'a été noté pour les paramètres étudiés (tableau XXXV) mis à part la spécialité de l'opérateur ; pour laquelle la différence est à la limite de la signification avec un  $p=0,082$ .

Le taux de survie sans progression à 18 mois pour les 14 patientes opérées par un gynécologue est de 42,9% avec une médiane de survie de 14,00 mois (IC95% : 6,666-21,334). Tandis que les 4 patientes opérées par des chirurgiens viscéralistes avec un résidu post opératoire sont décédées, avec une médiane de survie sans progression de 7,00 mois (IC95% : 2,100-11,900). Cependant, le  $p=0,082$  est à la limite de la signification et la répartition est inhomogène (14 vs 4 malades) (tableau XXXV).

Tableau XXXV : Survie sans récurrence des patientes opérées R1

Paramètres étudiés		n (18)	Survie sans progression à 18 mois			
			Taux de survie	Médiane de survie (IC 95 %)	p-value Log Rank (Mantel-Cox)	
<b>Secteur</b>	Public	10	20,0%	10,00(5,445-14,555)	0,169	
	Libéral	8	50,0%	15,00		
<b>Spécialité</b>	Gynécologue	14	42,9%	14,00 (6,666-21,334)	0,082	
	Chirurgie viscérale	4	0,0%	7,00 (2,100-11,900)		
<b>Age</b>	[40-50]ans	4	25,0%	10,00(3,140-16,860)	0,815	
	[50-60]ans	7	42,9%	14,00 (3,735-24,265)		
	[60-70]ans	7	28,6%	11,00(0,735-21,265)		
<b>Temps de la chirurgie</b>	Initiale	14	35,7%	11,00(3,666-18,334)	0,884	
	D'intervalle	1	0,0%	14,00		
	Clôture	3	33,3%	7,00(3,799-10,201)		
<b>Type histologique</b>	Tumeur séreuse	14	28,6%	OC	0,642	
	Tumeur mucineuse	2	50,0%	OC		
	Tumeur endométrioïde	0	/	/		
	Tumeur à cellules claires	1	100%	OC		
	Tumeur de Brenner	1	0,0%	OC		
	Tumeur mixte épithéliale	0	/	/		
<b>Stade</b>	Précoce	3	33,3%	10,00(5,199-14,801)	0,916	
	Avancé	15	33,3%	14,00 (9,042-18,958)		
<b>Grade</b>	Grade 1	1	100%	OC	0,288	
	Grade 2	3	33,3%	OC		
	Grade3	3	66,7%	OC		
	Non précisé	11	18,2%	OC		
<b>Curage ganglionnaire</b>	Curage pelvien	Non	13	23,1%	11,00 (6,772-15,228)	0,316
		Oui	5	60,0%	OC	
	Curage lombo-aortique	Non	16	31,3%	11,00 (5,773-16,227)	0,759
		Oui	2	50,0%	7,00	

OC : observations censurées, la médiane de survie n'est pas calculée, car toutes les observations sont censurées.

### 3.1.3 Analyses univariées de survie sans progression pour les patientes ayant reçu un traitement systémique

Pour les 115 patientes ayant reçu un traitement systémique (chimiothérapie ± thérapie ciblée) le taux de survie est de 44,3% avec une médiane de SSP de 15,00 mois (IC 95%=11,503-18,497).

#### 3.1.3.1 Analyse de survie sans progression selon le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie

Nous avons analysé ce point parmi les patientes qui ont eu cette modalité thérapeutique, aucun impact du délai n'est retrouvé sur la survie sans rechute ( $p=0,813$ ) (tableau XXXVI).

**Tableau XXXVI : Taux de SSP selon le délai d'introduction de la chimiothérapie après la chirurgie**

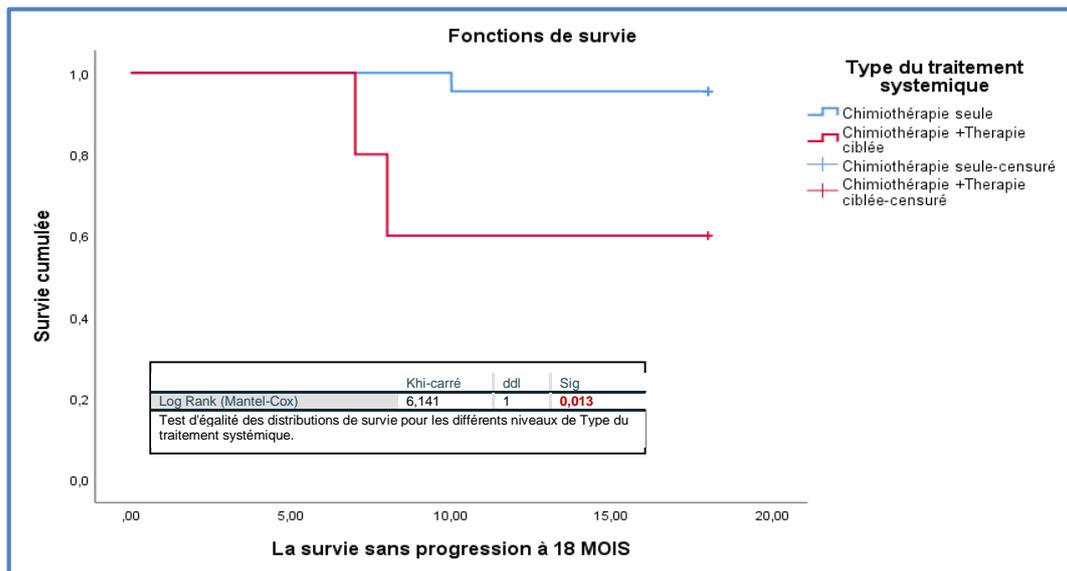
Délais (mois)	Effectif	Taux de SSP (%)	P-value Log rank (mantel-cox)
< 1	1	100,0	0,813
[1-2[	21	66,7	
≥ 2	39	66,7	
<b>Global</b>	61	67,2	

#### 3.1.3.2 Analyses univariées de survie sans progression à 18 mois pour les patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie

Pour les 27 patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie, il existait une différence significative (en analyse uni variée) de la survie sans progression en fonction : du type du traitement systémique et de l'évaluation de la réponse au traitement (tableau XXXVII).

- **Le type du traitement systémique :**

Le taux de SSP était de 95,5% pour les malades traitées par chimiothérapie seule, et il était de 60,0% pour celles traitées par chimiothérapie associée à la thérapie ciblée (p=0,013) (tableau XXXVII) (figure46).



**Figure 46 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du type de traitement systémique pour les stades précoces**

- **L'évaluation de la réponse au traitement :**

Le taux de survie était de 92, 3% pour les 26 patientes qui étaient en réponse complète, alors qu'une seule malade avait progressé à 7 mois après la fin du traitement (p<0,0001) (tableau XXXVII).

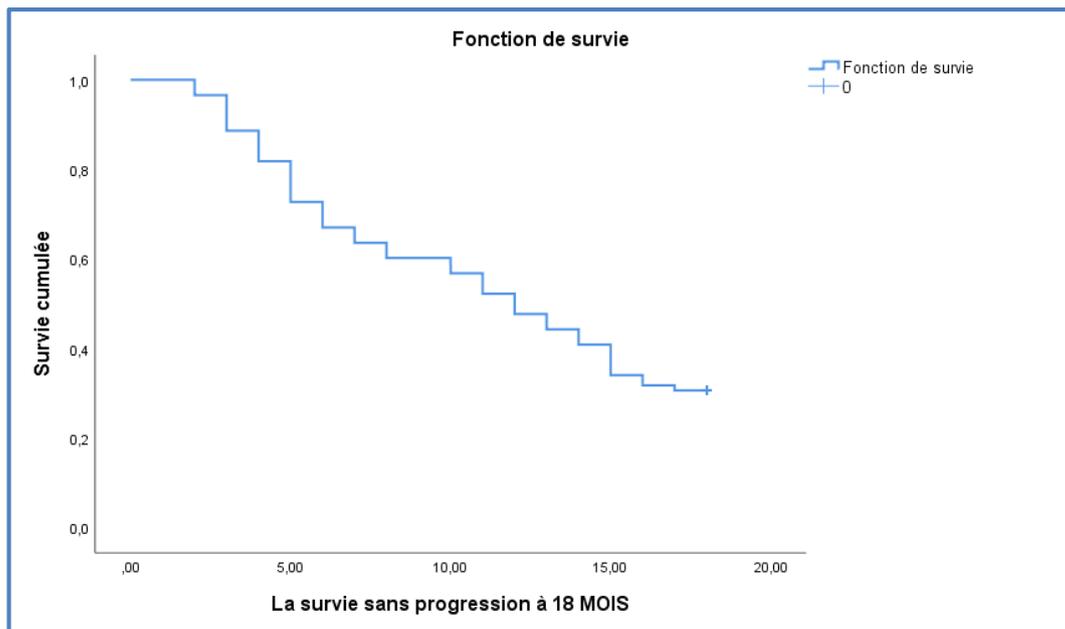
**Tableau XXXVII : Survie sans progression en fonction du traitement systémique pour les stades précoces**

Paramètres étudiés		n	Survie sans progression à 18 mois			
			Taux de survie	Médiane de survie	P-value Log rank (mantel-cox)	
<b>Modalité</b>	Induction	3	66,7%	OC	0,403	
	Adjuvante	23	91,3%	OC		
	Palliative	1	100,0%	OC		
<b>Type du traitement</b>	Chimiothérapie seule	22	95,5%	OC	<b>0,013</b>	
	Chimiothérapie +thérapie ciblée	5	60,0%	OC		
<b>Nombre de cures</b>	[4-6] cures	24	87,5%	OC	0,531	
	[7-9] cures	3	100,0%	OC		
<b>Toxicité</b>	Neutropénie	Non	23	91,3%	OC	0,286
		Oui	4	75,0%		
	Thrombopénie	Non	24	87,5%	OC	
		Oui	3	100,0%		
	Anémie	Non	20	95,0%	OC	
		Oui	7	71,4%		
<b>Grade de la toxicité</b>	Grade 1	2	100,0%	OC	0,527	
	Grade 2	5	80,0%	OC		
<b>Evaluation</b>	Réponse complète	26	92,3%	OC	<b>&lt;0,0001</b>	
	Progression	1	0,0%	OC		

OC : observations censurées, la médiane de survie n'est pas calculée, car toutes les observations sont censurées.

### 3.1.3.3 Analyses univariées de survie sans progression en fonction du traitement systémique des malades de stade avancé

Pour les 88 patientes qui ont reçu un traitement systémique pour un stade avancé de la maladie, le taux de SSP était de 30,7% (tableau XXXVIII). La médiane de survie sans progression était de 12,00 mois (IC 95%=9,495-14,505) (tableau XXXVIII) (figure47).



**Figure 47 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du traitement systémique des malades (stade avancé)**

En analyse uni variée, il existait une différence significative de la survie sans progression en fonction des éléments suivants : La modalité du traitement systémique, le nombre de cures, la survenue d'une thrombopénie, l'évaluation de la réponse au traitement (tableau XXXVIII).

- **La modalité du traitement systémique** : avec une médiane de SSP de 15,00 mois (IC 95%=12,757-17,243) pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie d'induction alors qu'elle était de 8,00 mois dans le cas d'une chimiothérapie palliative (IC 95%=3,926-12,074). Cette différence est statistiquement significative ( $p=0,001$ ) (tableau XXXVIII) (figure48).

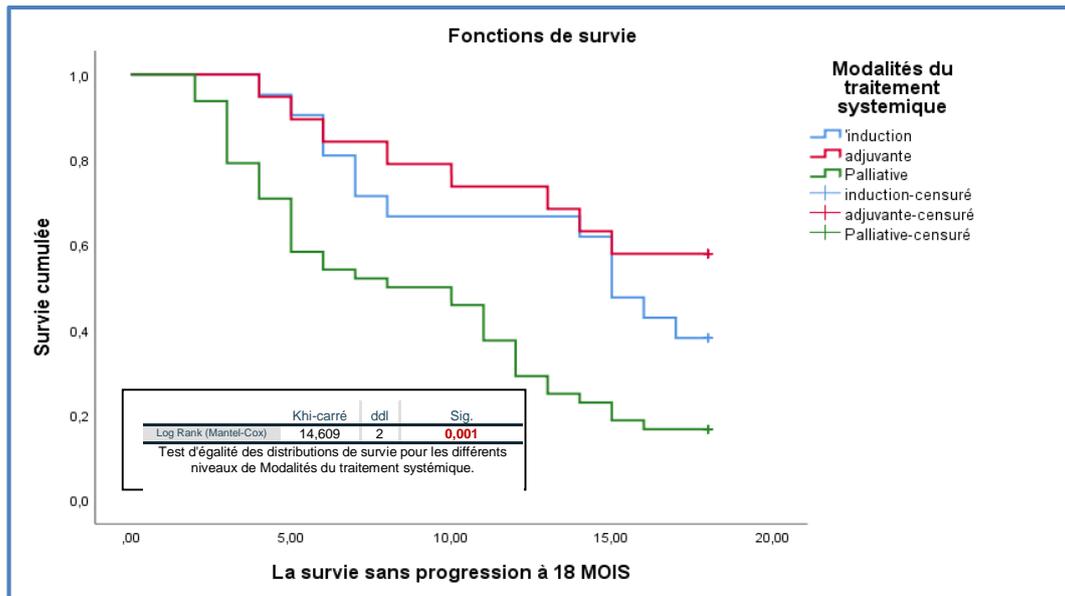


Figure 48 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction de la modalité de traitement systémique pour les stades avancés

- **Le nombre de cures :** La médiane de survie variait en fonction du nombre de cures.

Elle était de 3,00 mois (IC 95%=2,246-3,754) lorsque les malades avaient reçu entre une à trois cures, elle était de 12,00 mois (IC 95%=3,783-20,217) pour celles qui avaient reçu entre 4 à 6 cures alors qu'elle était de 13,00mois (IC 95%=8,862-17,138) si le nombre de cure était entre 7 et 9 avec un  $p < 0,0001$  (tableau XXXVIII) (figure 49).

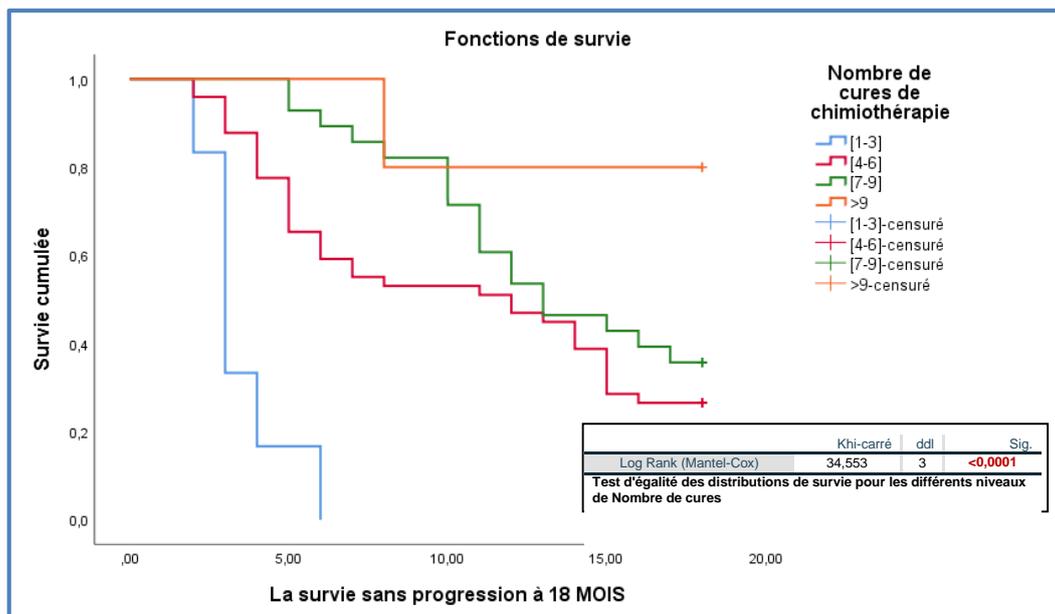
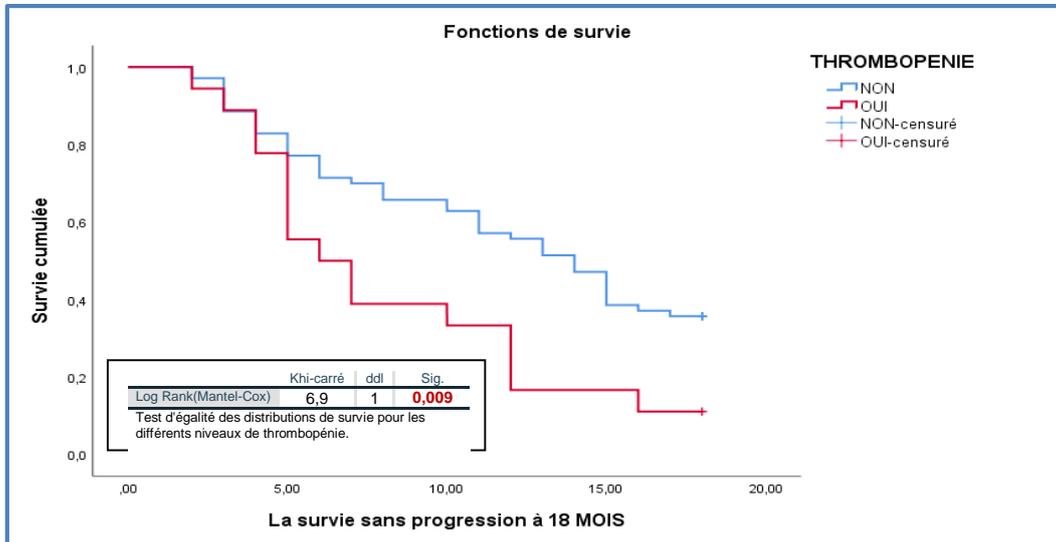


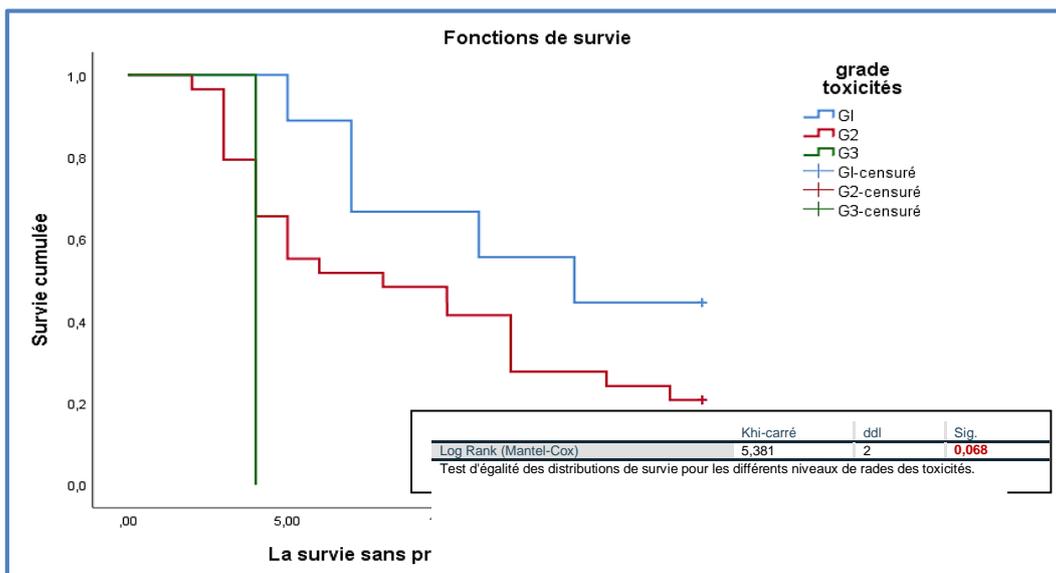
Figure 49 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du nombre de cures pour les stades avancés

- La survenue d'une thrombopénie** : En analyse univariée, la seule toxicité pour laquelle il y'avait une différence statistiquement significative était la thrombopénie, avec une médiane de SSP de 6,00 mois lorsque celle si était présente (IC95%= 3,228-8,772) ( $p=0,009$ ) (tableau XXXVIII) (figure50).



**Figure 50 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction de la survenue de thrombopénie suite au traitement systémique pour les stades avancés**

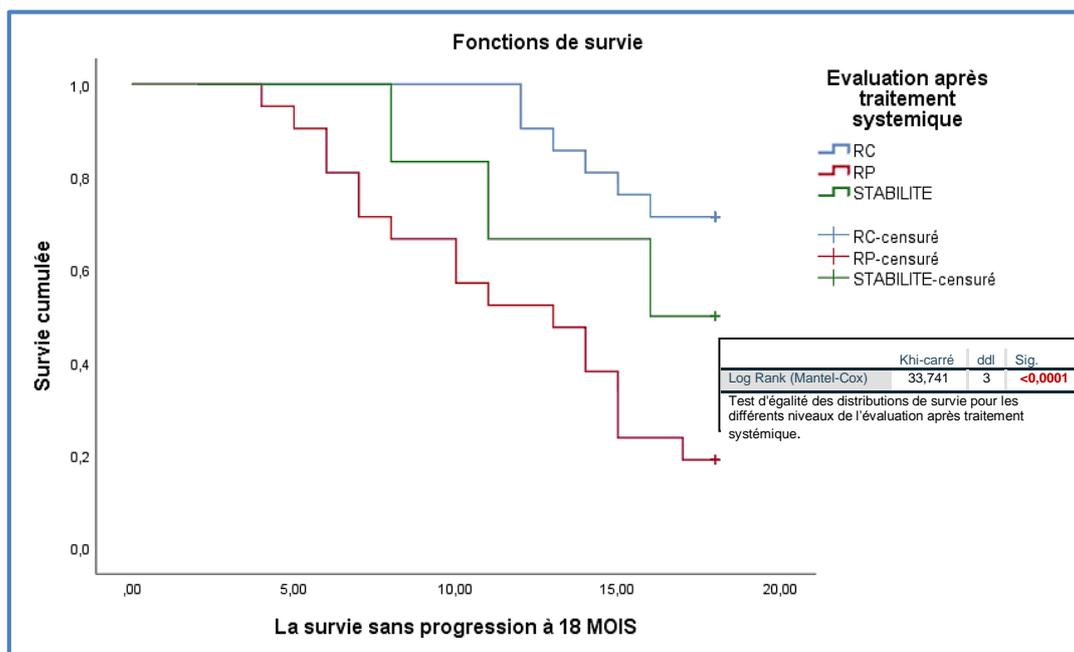
- Pour le grade des toxicités**, la différence est à la limite de la signification sur le plan statistique avec un  $p=0,068$ . La médiane de SSP est de 14,00 mois, IC 95% (5,235-22,765) si le grade est de 1, elle est de 8,00mois, IC95% (1,407-14,593) en cas de grade 2, alors qu'elle diminue à 4,00 mois, IC95% (8,862-17,138) si le grade est de 3 (figure51) (tableau XXVIII).



**Figure 51 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du grade de toxicités pour les stades avancés**

• L'évaluation de la réponse au traitement :

Des différences en SSP hautement significatives étaient constatées en analyse univariée selon la réponse au traitement ( $p < 0,0001$ ), avec une médiane de SSP de 13,00 mois (IC 95% = 8,514-17,486) en cas de réponse partielle et de 16 mois en cas de stabilité (tableau XXXVIII) (figure 52).



**Figure 52 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction de l'évaluation de la réponse au traitement systémique pour les stades avancés**

Le tableau XXXVIII résume les taux et médianes de survie sans récurrence des patientes de stade avancé de cancer épithélial de l'ovaire ayant reçu un traitement systémique.

**Tableau XXXVIII : Analyses univariées de survie sans progression en fonction du traitement systémique pour les stades avancés.**

Paramètres étudiés		n	Survie sans progression à 18 mois			
			Taux de survie	Médiane de survie (IC à 95 %)	P-value Log rank (mantel-cox)	
<b>Modalité</b>	Induction	21	38,1%	15,00(12,757-17,243)	<b>0,001</b>	
	Adjuvante	19	57,9%	OC		
	Palliative	48	16,7%	8,00 (3,926-12,074)		
<b>Type du traitement</b>	Chimiothérapie seule	42	33,3%	12,00 (6,562-17,438)	0,940	
	Chimiothérapie +thérapie ciblée	46	28,3%	12,00 (9,510-14,490)		
<b>Nombre de cures</b>	[1-3] cures	6	0,0%	3,00 (2,246-3,754)	<b>&lt;0,0001</b>	
	[4-6] cures	49	26,5%	12,00 (3,783-20,217)		
	[7-9] cures	28	35,7%	13,00 (8,862-17,138)		
	> 9 cures	5	80,0%	OC		
<b>Toxicité</b>	Neutropénie	Non	65	33,8%	13,00 (8,264-17,736)	0,340
		Oui	23	21,7%	10,00 (6,870-13,130)	
	Thrombopénie	Non	70	87,5%	14,00 (11,954-16,046)	<b>0,009</b>
		Oui	18	100,0%	6,00 (3,228-8,772)	
	Anémie	Non	54	29,6%	13,00 (9,914-16,086)	0,560
		Oui	34	32,4%	8,00 (,857-15,143)	
<b>Grade de la toxicité</b>	Grade I	9	44,4%	14,00 (5,235-22,765)	<b>0,068</b>	
	Grade 2	29	20,7%	8,00 (1,407-14,593)		
	Grade 3	2	0,0%	4,00 (8,862-17,138)		
<b>Evaluation</b>	Réponse complète	21	71,4%	OC	<b>0,0001</b>	
	Réponse Partielle	21	19,0%	13,00 (8,514-17,486)		
	Stabilité	6	50,0%	16,00		

OC : observations censurées, la médiane de survie n'est pas calculée, car toutes les observations sont censurées

### 3.1.4 Analyses multivariées de survie sans progression

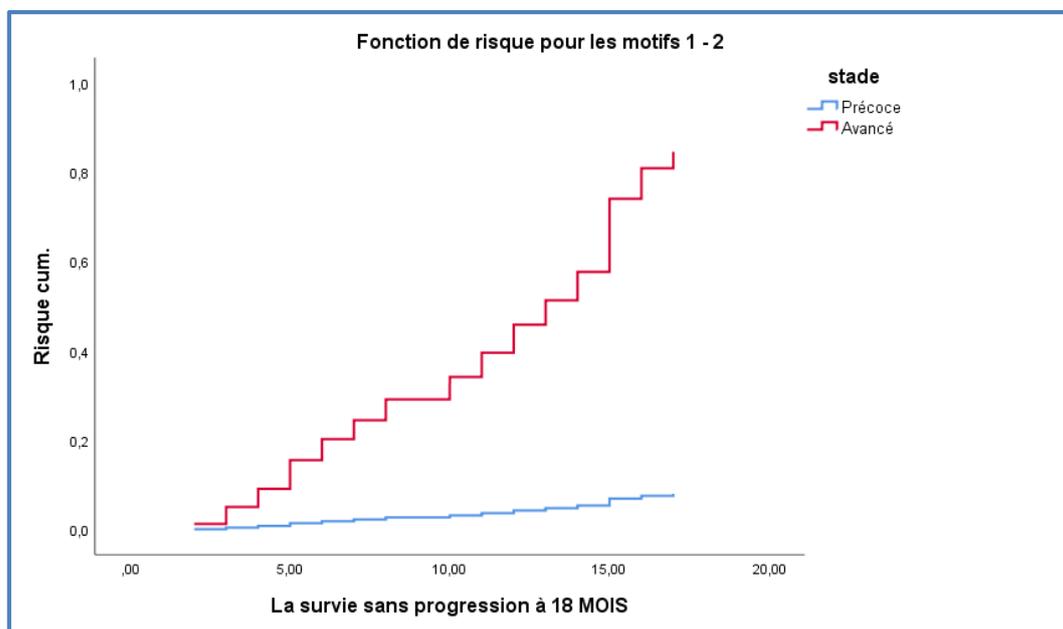
#### 3.1.4.1 Analyse multivariée de survie sans progression parmi l'ensemble de la population

L'impact de facteurs pronostiques (l'âge, le type histologique, le grade histologique, la modalité thérapeutique initiale, le stade FIGO et le statut chirurgical) sur la survie sans

progression a été étudiée en analyse multivariées en utilisant le model de COX, parmi l'ensemble de la cohorte (121 patientes). Les facteurs modifiants significativement la survie sans progression sont : le stade FIGO, la réalisation d'une chirurgie et le grade histologique.

- **Le stade FIGO :**

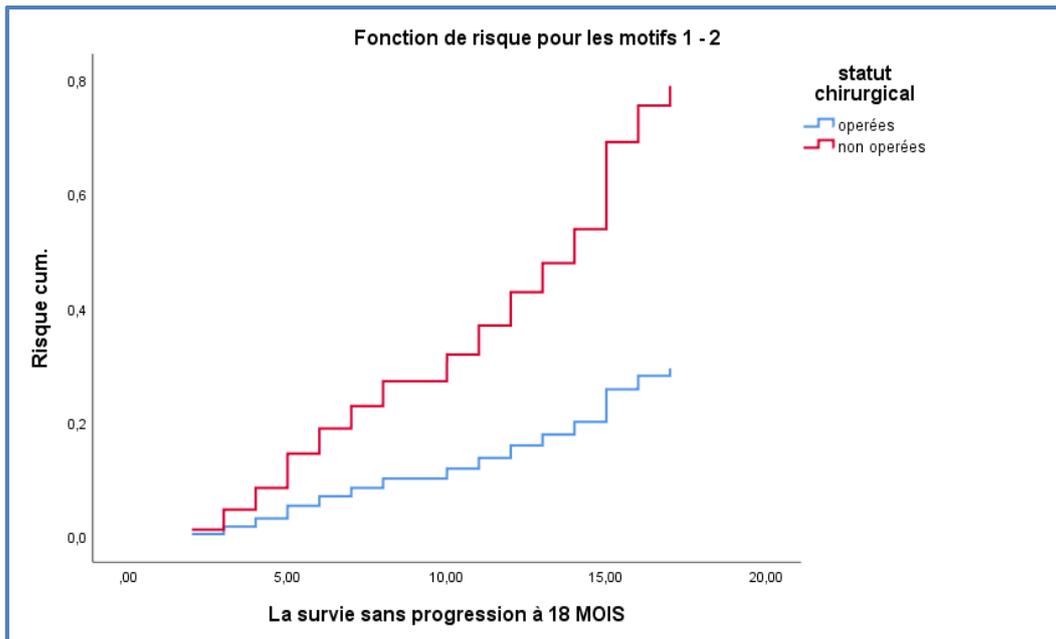
Le risque instantané de progression était 2,3 fois plus important pour un stade avancé de la maladie de façon statistiquement significative ( $p=0,004$ ), HR= 2,3 avec un IC95% (0,019-0,463) (figure53).



**Figure 53 : Risque de progression selon le stade de la maladie pour l'ensemble de la cohorte (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX)**

- **La réalisation d'une chirurgie :**

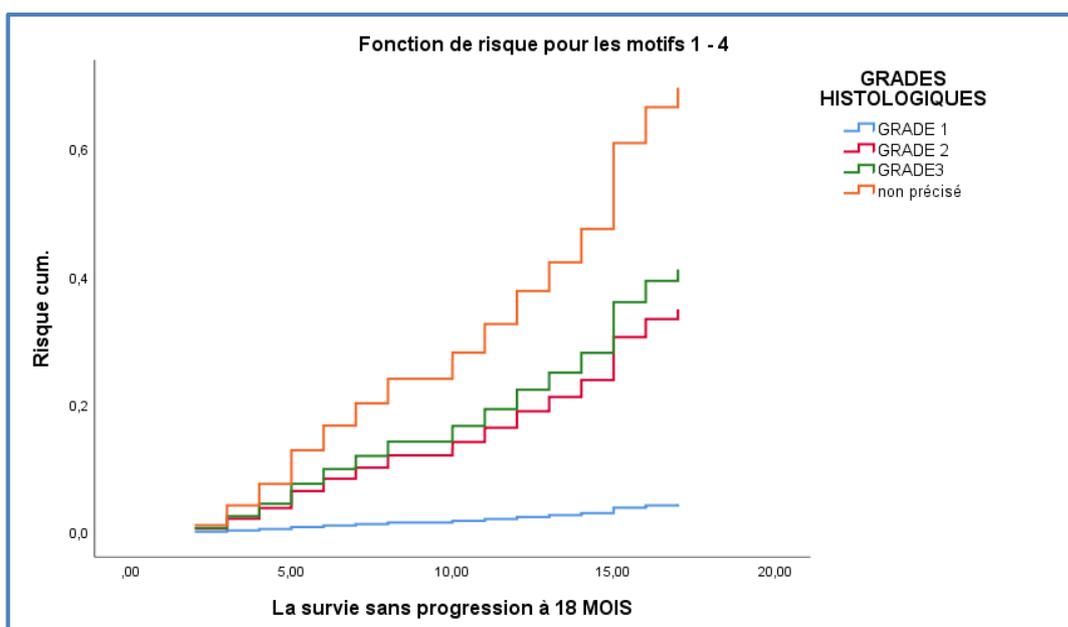
Les patientes opérées avaient moins de risque instantané de progression par rapport à celles non opérées et ceci avec un HR= 0,98, IC95% (0,144-0,969), ( $p=0,043$ ) (figure54).



**Figure 54 : Risque de progression selon le statut chirurgical pour l'ensemble de la cohorte (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX)**

- **Le grade histologique :**

Lorsque la tumeur est de bas grade histologique (grade 1), le risque de progression était moindre avec un HR=2,76, IC95% (0,005-0,732) et ceci de façon statistiquement significative  $p=0,027$  (figure55).

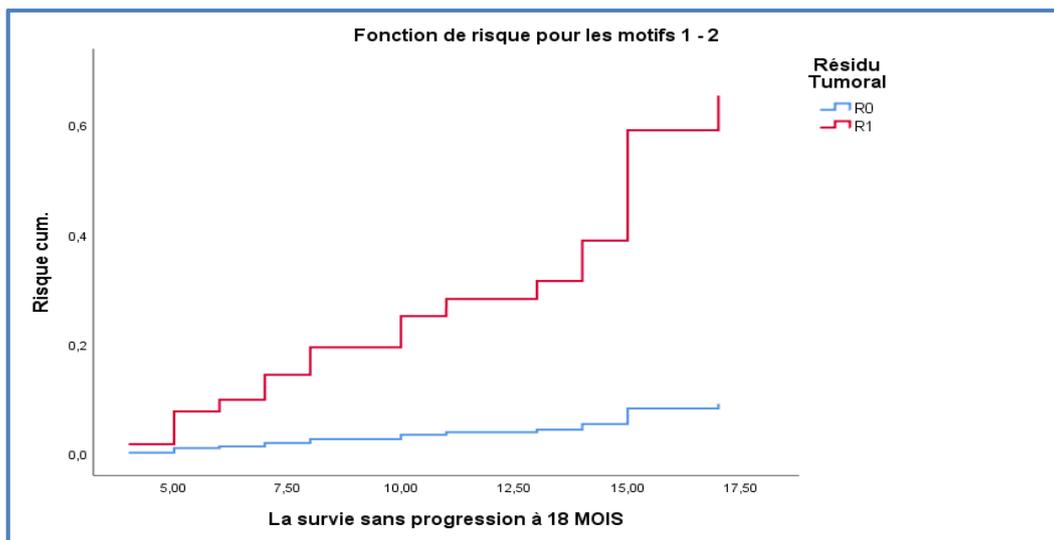


**Figure 55 : Risque de progression selon le grade histologique pour l'ensemble de la cohorte (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX)**

### 3.1.4.2 Analyse multivariée de survie sans progression parmi les patientes opérées

#### 3.1.4.2.1 Analyse multivariée de SSP de l'ensemble des patientes opérées

Le seul facteur modifiant significativement la survie sans progression en analyse multivariée en utilisant le modèle de COX parmi les patientes opérées (66 patientes) était le résidu tumoral ( $p=0,001$ )  $HR=1,923$ ,  $IC95\%$  (0,049-0,440) (figure56).



**Figure 56 : Risque de progression selon le résidu tumoral pour l'ensemble des malades opérées**

**(Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX)**

**3.1.4.2.2 Analyse multivariée de survie sans progression en fonction de la résection tumorale (résection optimale sans résidu -R0-)**

Selon les résultats de l'analyse univariée, les facteurs modifiant la SSP des patientes opérées avec une résection optimale (R0) de façon significative étaient le stade FIGO (p=0,004) et la spécialité de l'opérateur (p=0,046).

Cependant, en analyse multivariée en utilisant le modèle de COX aucun de ces facteurs n'a été retenu comme influençant la SSP avec p=0,062 pour le stade FIGO et un p=0,357 pour la spécialité de l'opérateur (tableau XXXIX)

**Tableau XXXIX : Analyses multivariées de survie sans progression à 18 mois en utilisant le modèle de COX en fonction de la résection tumorale (résection optimale sans résidu)**

Paramètres étudiés	HR	p	Exp(B)	IC 95,0% pour Exp(B)	
				Plus bas	Supérieur
Stade	-2,078	<b>0,062</b>	0,125	0,014	1,114
Opérateur chirurgie radicale	-0,784	<b>0,357</b>	0,457	0,086	2,420

**3.1.4.2.3 Analyse multivariée de survie sans progression en fonction de la résection tumorale (présence de résidu - R1-)**

En analyse multivariée aucun facteur n'a été identifiée comme facteur influant le risque instantané de progression de la maladie (tableau XL).

**Tableau XL : Analyses multivariées de survie sans progression à 18 mois en utilisant le modèle de COX en fonction de la résection tumorale (présence de résidu - R1-)**

Paramètres étudiés	HR	p	Exp(B)	IC 95,0% pour Exp(B)	
				Plus bas	Supérieur
Secteur chirurgie radicale	0,518	<b>0,465</b>	1,679	0,418	6,750
Opérateur chirurgie radicale	0,745	<b>0,302</b>	2,106	0,512	8,657

### 3.1.4.3 Analyse multivariée de survie sans progression pour les patientes ayant reçu un traitement systémique

#### 3.1.4.3.1 Analyse multivariée de survie sans progression pour les patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie

Aucun des facteurs qui ont été considérés en analyse univariée comme facteurs de risque n'a été retenu par l'analyse multivariée selon le modèle de COX (tableau XLI).

**Tableau XLI : Analyses multivariées de survie sans progression à 18 mois pour les patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie.**

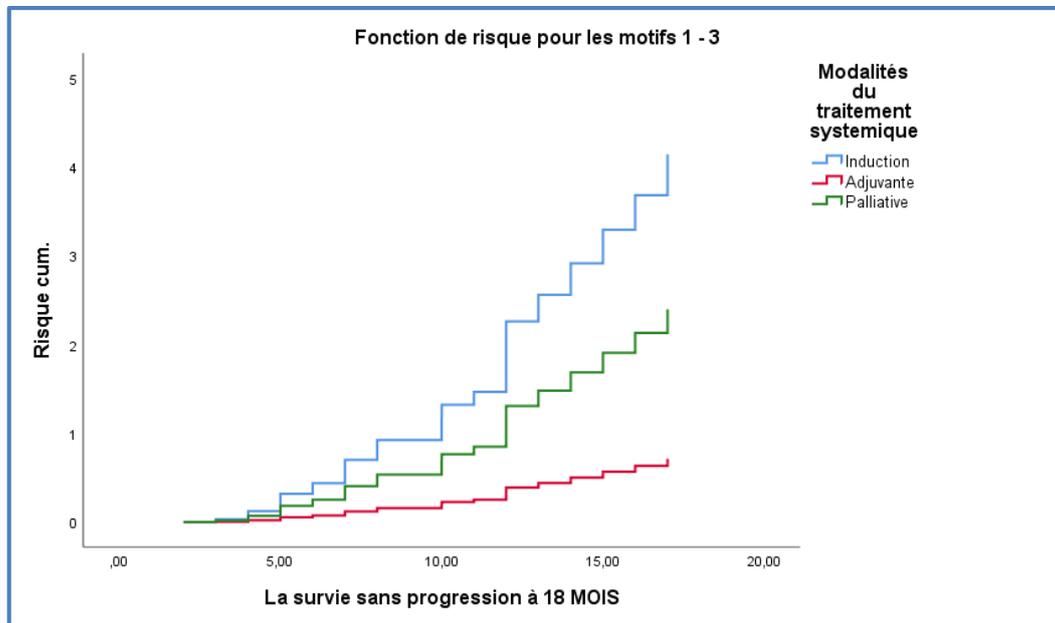
Paramètres étudiés	HR	p	Exp(B)	95,0% CI pour Exp(B)	
				Plus bas	Supérieur
Type du traitement	0,000	<b>1,000</b>	1,000	0,038	26,152
Anémie	0,000	<b>1,000</b>	1,000	0,068	14,762
Evaluation après traitement	0,000	<b>1,000</b>	1,000	0,026	38,053

#### 3.1.4.3.2 Analyse multivariée de survie sans progression en fonction du traitement systémique des malades de stades avancés

Les facteurs modifiants significativement la survie sans progression en analyse multivariée en utilisant le modèle de COX étaient : la modalité du traitement systémique, le nombre de cures de chimiothérapie, la survenue d'une thrombopénie en inter cure et l'évaluation après traitement systémique.

- **Modalité du traitement systémique :**

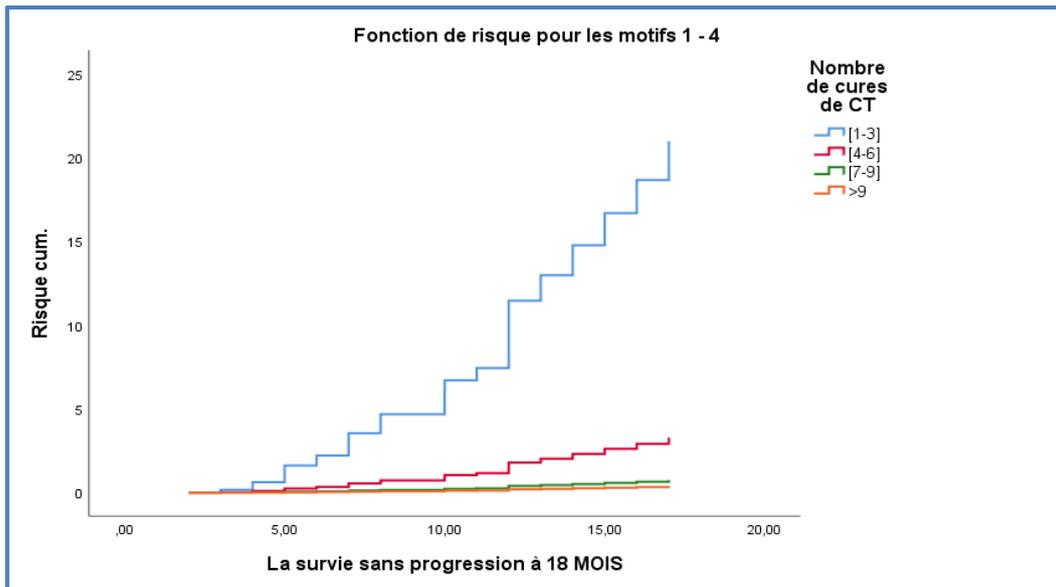
Les malades qui avaient reçu un traitement adjuvant avaient un risque instantané de progression plus bas avec un HR= -1,211, IC95% (0,105-0,846) et un p=0,023 (figure57).



**Figure 57 : Risque de progression selon la modalité du traitement systémique en cas de stade avancé de la maladie (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX)**

→ **Le nombre de cures de chimiothérapie :**

Les patientes qui avaient reçu un nombre de cures de traitement entre 1 à 3 cures avaient 4 fois plus de risque de progression de leur maladie cancéreuse HR=4,022 avec un IC95% (4,182-744,421), ce résultat est statistiquement hautement significatif (p=0,002). Tandis que le HR était égale à 2,168, IC95% (1,021-74,894) lorsque le nombre de cures variait entre 4 et 6 cures avec un p=0,048 (figure58).

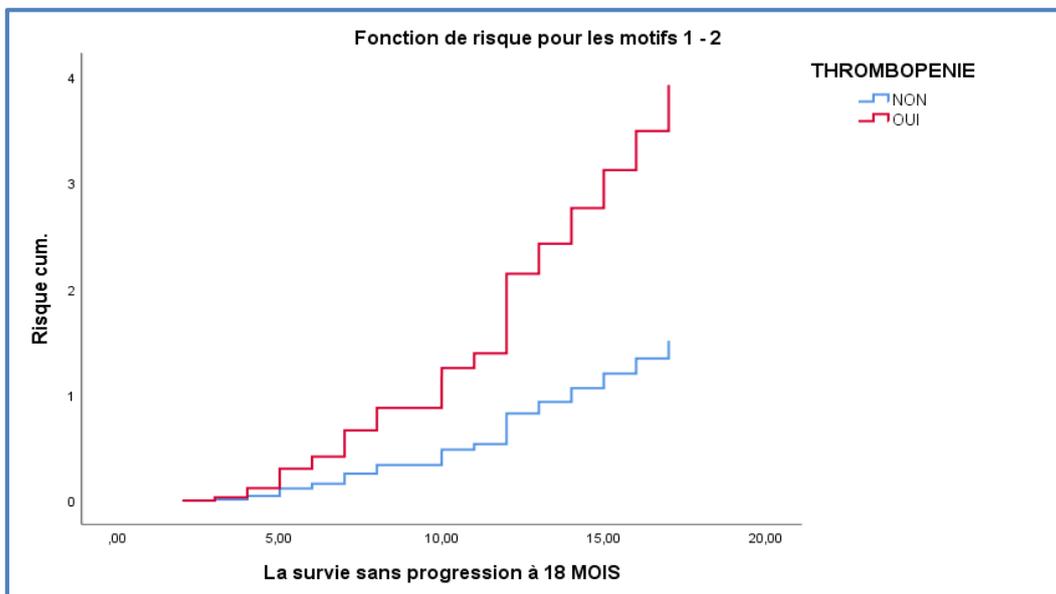


**Figure 58 : Risque de progression selon le nombre de cure en cas de stade avancé de la maladie (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX)**

→ **La survenue d'une thrombopénie en inter cure :**

L'absence de toxicité hématologique à type de thrombopénie constitue un facteur protecteur contre la progression de la maladie,  $HR=-0,955$  avec un IC (0,176-0,842).

Ce résultat est statistiquement significatif avec un  $p=0,017$  (figure 59).

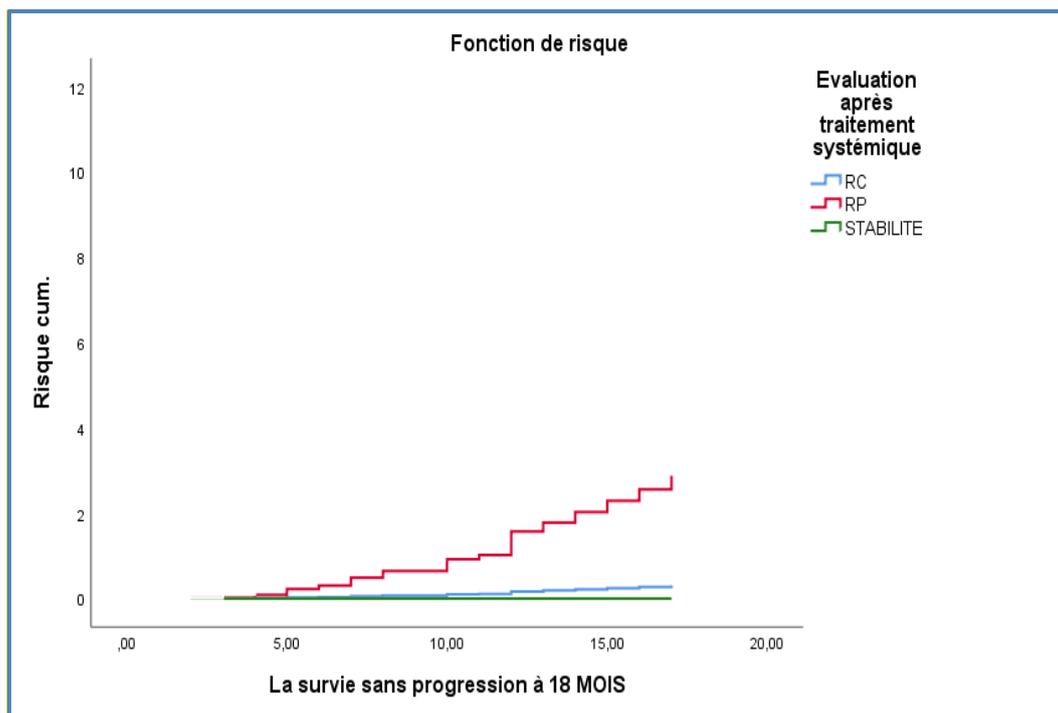


**Figure 59 : Risque de progression selon la survenue de thrombopénie en cas de stade avancé de la maladie (Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX)**

→ **L'évaluation après traitement systémique :**

Les patientes dont l'évaluation de l'effet du traitement systémique était une réponse complète avaient moins de risque instantané de progresser, HR= -3,61 avec un IC95% (0,005-0,141). Ce résultat est statistiquement hautement significatif avec un  $p < 0,0001$ .

Le risque instantané de progression était aussi diminué lorsque l'évaluation était en faveur d'une réponse partielle, avec un HR = -1,358, IC95% (0,082-0,806) et un  $p=0,020$  (figure 60).

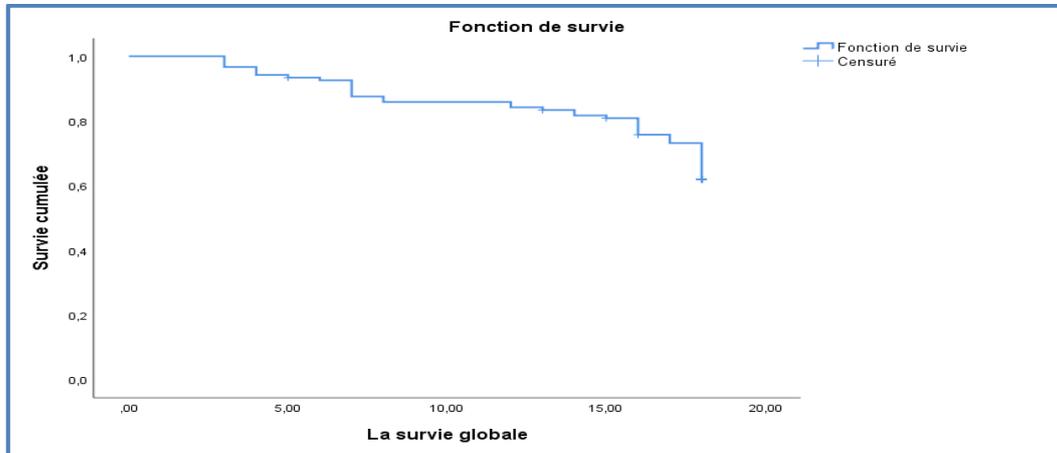


**Figure 60 : Risque de progression selon la réponse au traitement systémique en cas de stade avancé de la maladie**

**(Résultat de l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX)**

### 3.2 Analyse de survie globale

Le taux de survie globale à 18mois de notre cohorte était de 62,8% (figure 61).



**Figure 61 : Courbe de Kaplan Meyer de survie globale (ensemble de la cohorte)**

Pour l'étude de la survie globale, nous nous sommes limités à l'étude des paramètres qui nous semblent les plus pertinents, qui sont :

- L'âge
- Le type histologique
- Le grade histologique
- Le stade
- Le taux initial du CA125
- Pour la prise en charge thérapeutique :
  - Délai entre le diagnostic et le début du traitement
  - La modalité thérapeutique initiale
  - Le caractère opéré non opéré
  - Pour la prise en charge chirurgicale :
    - Le secteur de la prise en charge chirurgicale.
    - La spécialité de l'opérateur.
    - Type de chirurgie.
    - Le temps de la chirurgie (initiale, d'intervalle, de clôture).
    - Le résidu tumoral post opératoire.

→ Pour le traitement systémique :

- Modalité du traitement (neoadjuvante, adjuvante, palliative).
- Type du traitement (chimiothérapie associée ou pas à la thérapie ciblée).
- Protocole de chimiothérapie.
- Nombre de cures.
- Evolution sous traitement.

• Pour la récurrence

- Le délai de la récurrence.
- Le traitement de la récurrence.
- L'évaluation après traitement de la récurrence.

### 3.2.1 Survie globale en fonction de l'âge

Concernant l'âge, la différence de survie globale entre les différentes tranches d'âge était à la limite de la signification statistique ( $p=0,078$ ).

Nous constatons, comme détaillé dans le tableau XLII que le taux de survie à 18 mois était plus bas pour les patientes âgées de plus de 70 ans (taux de 50%) et il était plus important pour les femmes jeunes (âge < 40 ans) pour lesquelles le taux de survie était de 69,2%.

Pour les autres tranches d'âge, les taux de survie étaient presque similaires (tableau XLII).

**Tableau XLII : Taux de survie globale selon les tranches d'âge.**

Tranche d'âge	Effectif	Taux de survie globale	p value Log Rank (Mantel-Cox)
<40 ans	13	69,2%	0,078
[40-50[ans	26	61,5%	
[50-60[ans	38	65,8%	
[60-70[ans	30	63,3%	
≥70 ans	14	50,0%	
Global	121	62,8%	

### 3.2.2 Survie globale en fonction du type histologique

En vu des résultats de l'analyse univariée, une différence statistiquement significative de survie globale en fonction du type histologique a été constatée avec un  $p=0,017$  (tableau XLIII) (figure 62).

**Tableau XLIII : Taux de survie globale en fonction du type histologique**

Type histologique	Effectif	Nombre d'événements (décès)	Taux de survie globale	p value Log Rank (Mantel-Cox)
<b>Cystadenocarcinome séreux</b>	105	41	61,0%	<b>0,017</b>
<b>Tumeur mucineuse</b>	6	1	83,3%	
<b>Tumeur endométrioïde</b>	3	3	0,0%	
<b>Tumeur à cellules claires</b>	4	0	100%	
<b>Tumeur de Brenner</b>	2	0	100%	
<b>Tumeur mixte épithéliale</b>	1	0	100%	
<b>Global</b>	121	45	62,8%	

Le taux de survie globale à 18 mois était de 100% pour les 7 cas de tumeurs à cellules claires, tumeurs de Brenner et la tumeur mixte épithéliale, suivi par un taux de 83,3% de SG pour les tumeurs mucineuses. Tandis que les 3 patientes qui présentaient des tumeurs endométrioïdes étaient décédées à 18 mois (taux de survie 0,0%).

Le taux de SG des patientes présentant des tumeurs séreuses (type histologique le plus fréquent) est de 61,0% (tableau XLIII) (figure 62).

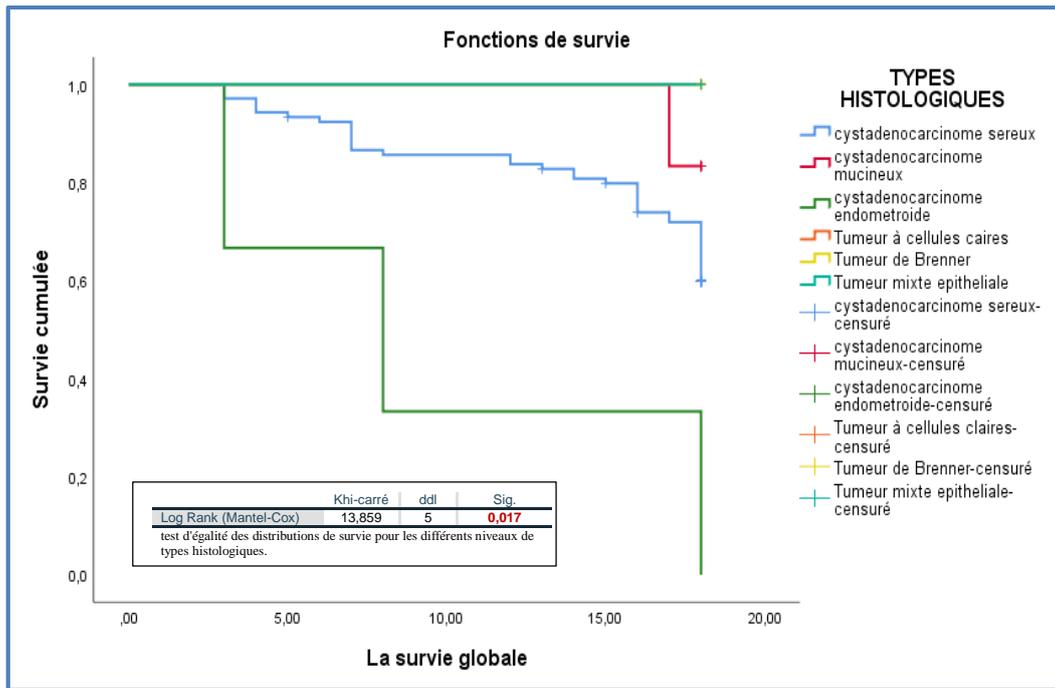


Figure 62 : Courbe de Kaplan Meyer de survie globale en fonction du type histologique

### 3.2.3 Survie globale en fonction du grade histologique

Les résultats de l'analyse univariée de SG en fonction du grade histologique des tumeurs ovariennes, montre que le taux de SG était plus élevé pour les tumeurs de grade 1 et 2 (77,8%), Tandis qu'il était plus bas en cas de grade élevé (56,3%).

Pour les 68 patientes dont le grade n'a pas été précisé dans le compte rendu anatomopathologique, le taux de survie était de 61,8% (p=0,379) (tableau XLIV) (figure 63).

Si on compare la SG des 53 patientes dont les grades histologiques ont été précisé, la différence est à la limite de la signification statistique avec un p=0,159.

Tableau XLIV : Taux de survie globale en fonction du grade histologique

Grade	Effectif	Nombre d'événements (décès)	Taux de survie globale	p value Log Rank (Mantel-Cox)
Grade 1	9	2	77,8%	0,379
Grade 2	12	3	75,0%	
Grade3	32	14	56,3%	
Non précisé	68	26	61,8%	

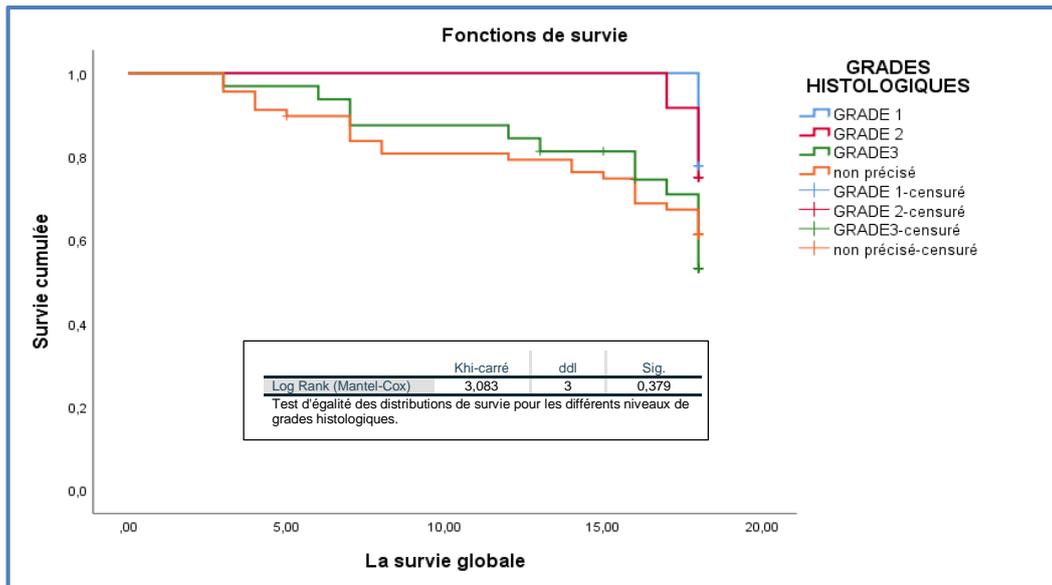


Figure 63 : Courbe de Kaplan Meyer de survie globale en fonction du type histologique

### 3.2.4 Survie globale en fonction du stade de la maladie

Le taux de survie globale diffèrait selon le stade de la maladie ( $p=0,042$ ). Il était de 75,0% pour le stade précoce et de 58, 4% pour les stades avancés (figure 64).

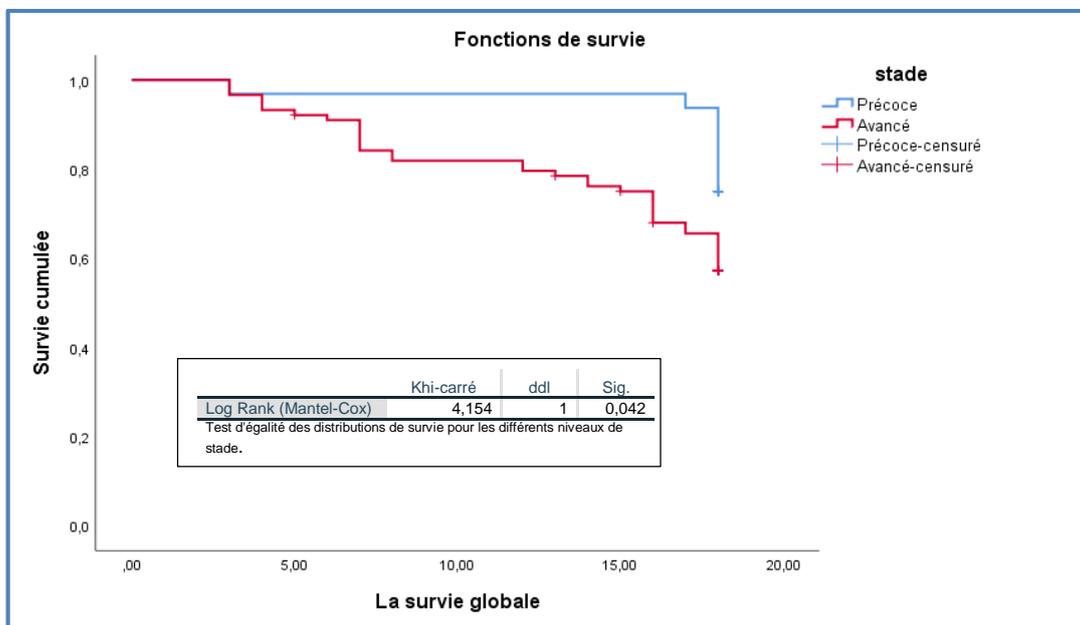


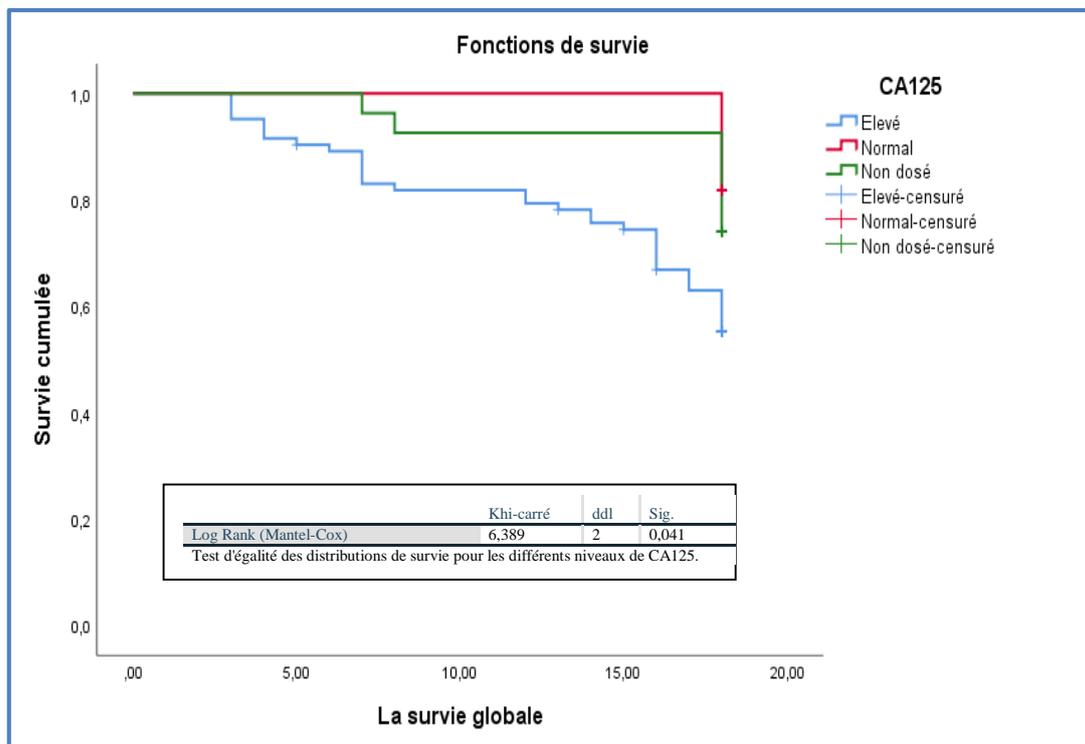
Figure 64 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du stade de la maladie

### 3.2.5 Survie globale en fonction du taux initial du CA125

En vu des résultats de l'analyse univariée de SG en fonction du taux initial du CA125, nous constatons que le taux de SG était plus bas (56,6%) lorsque le marqueur tumoral était initialement élevé. Cette différence de SG est statistiquement significative avec un  $p=0,041$  (figure 65) (tableau XLV).

**Tableau XLV : Taux de survie globale selon le taux initial du CA125**

CA125	Effectif	Nombre d'événements (décès)	Taux de survie globale	p value Log Rank (Mantel-Cox)
<b>Elevé</b>	83	36	56,6%	<b>0,041</b>
<b>Normal</b>	11	2	81,8%	
<b>Non dosé</b>	27	7	74,1%	
<b>Global</b>	121	45	62,8%	



**Figure 65: Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du taux initial du CA125**

### 3.2.6 Survie globale en fonction de la prise en charge thérapeutique

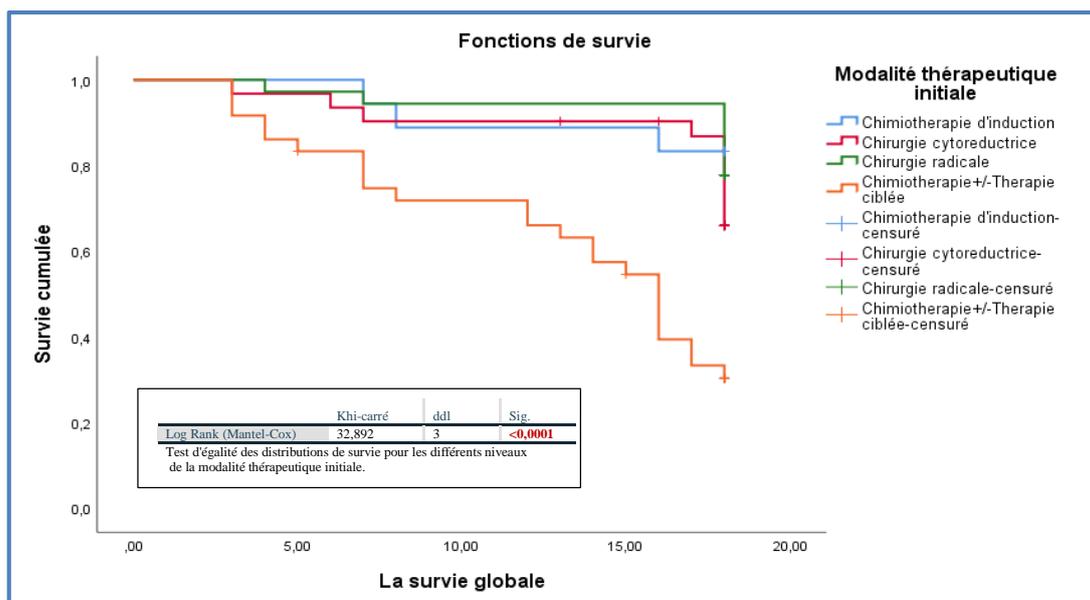
#### 3.2.6.1 Survie globale en fonction de la modalité thérapeutique initiale

En analysant la SG des patientes en fonction des modalités thérapeutiques initiales, nous constatons que le taux de survie le plus élevé (83%) était observé dans la population ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction suivi de celui des patientes opérées par cytoréduction première (67,7%) , puis celui des cas de chirurgie radicale première (77,8%). Tandis que, pour les femmes n'ayant reçu qu'un traitement systémique sans prise en charge chirurgicale ,ce taux de SG était le plus bas (33,3%) (tableau 46).

Cette différence de taux de survies est statistiquement hautement significative ( $p < 0,0001$ ) (tableau XLVI) (figure 66).

**Tableau XLVI : Taux de survie globale en fonction de la modalité thérapeutique initiale**

Modalités	n	Nombre d'événements (décès)	Taux de survie globale	p value Log Rank (Mantel-Cox)
<b>Chimiothérapie d'induction</b>	18	3	83,3%	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Chirurgie cytoréductive</b>	31	10	67,7%	
<b>Chirurgie radicale</b>	36	8	77,8%	
<b>Chimiothérapie +/- thérapie ciblée</b>	36	24	33,3%	
<b>Global</b>	121	45	62,8%	



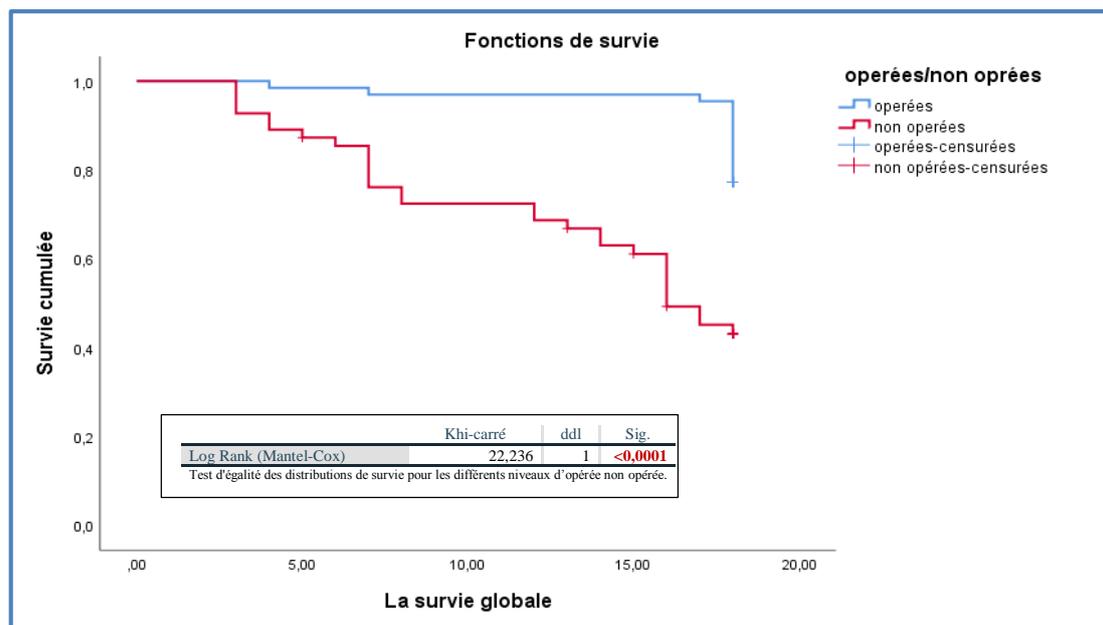
**Figure 66 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction de la modalité thérapeutique initiale**

**3.2.6.2 Survie globale en fonction du statut chirurgical (opérée /non opérée)**

L'analyse de SG de notre cohorte en fonction du statut chirurgical objective une différence statistiquement hautement significative ( $p < 0,0001$ ). Le taux de SG était de 77,3% chez les patientes opérées, tandis qu'il était de 45,5% en cas d'absence de chirurgie radicale (tableau XLVII) (figure 67).

**Tableau XLVII : Taux de survie globale en fonction du statut chirurgical**

Statut chirurgical	n	Nombre d'événements (décès)	Taux de survie globale	p value Log Rank (Mantel-Cox)
Opérée	66	15	77,3%	<b>&lt;0,0001</b>
Non opérée	55	30	45,5%	
Global	121	45	62,8%	



**Figure 67 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du statut chirurgical**

### 3.2.6.3 Survie globale des malades opérées

- Nous constatons comme illustré par la courbe de Kaplan Meyer (figure 68) que la survie diffèrait selon le type de chirurgie. Cette différence est statistiquement hautement significative ( $p < 0,0001$ ). La médiane de survie était de 16 mois en l'absence de prise en charge chirurgicale.

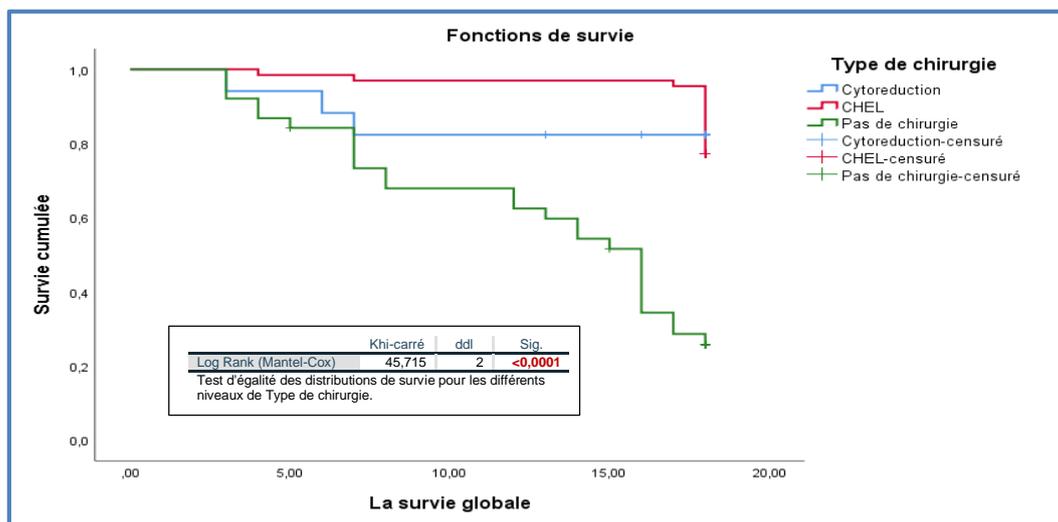


Figure 68 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du type de chirurgie

- Parmi les paramètres étudiés pour l'analyse de la SG des patientes opérées (tableau XLVIII), les deux pour lesquels une différence de survie était constatée sont :  
 → **Le secteur de la prise en charge** : Le taux de SG était plus élevé (89,2%) si la chirurgie est faite dans le secteur libéral ( $p = 0,025$ ) (tableau XLVIII) (figure 69).

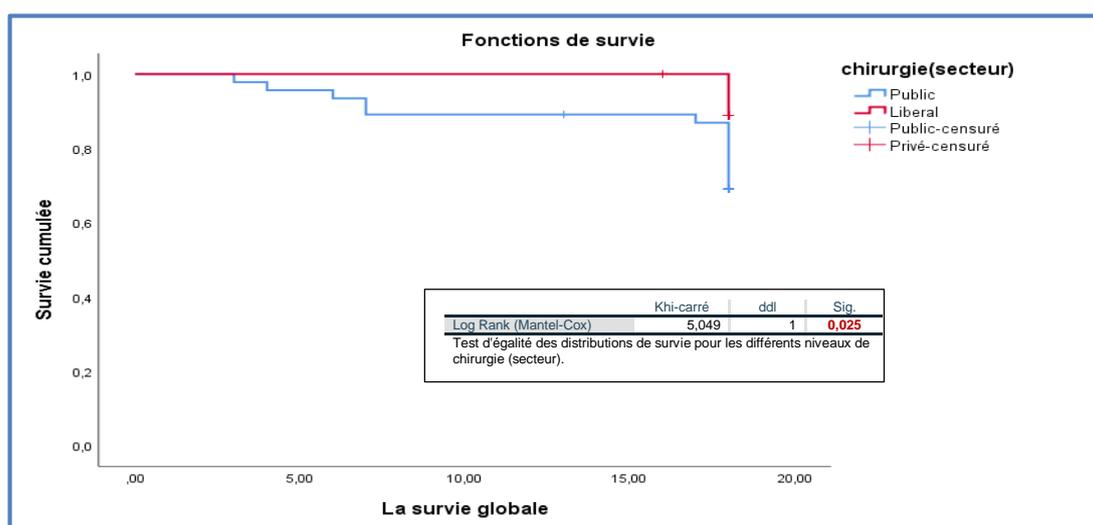
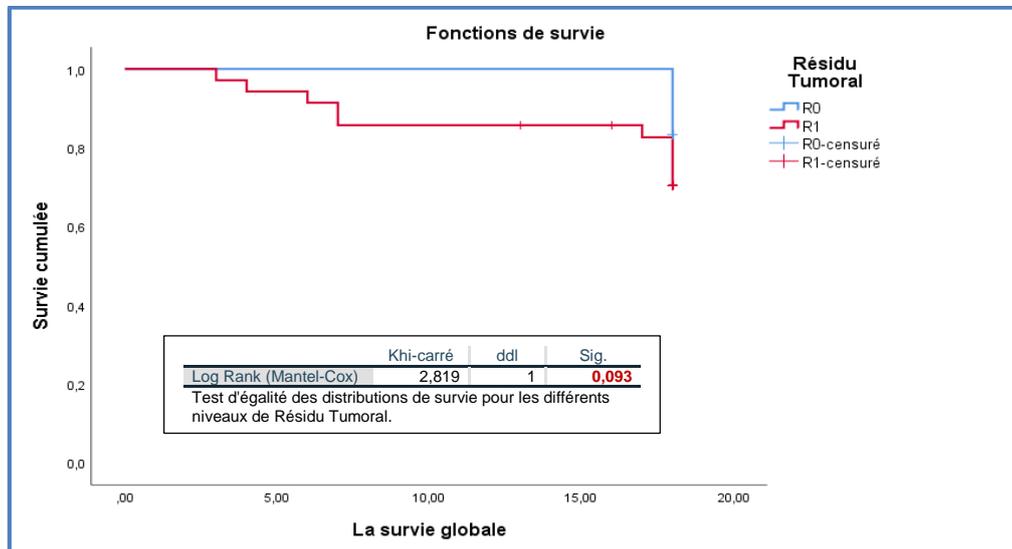


Figure 69 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du secteur de chirurgie

→ **Le résidu tumoral post opératoire** : Un taux de SG plus élevé était observé (83,3%) en cas chirurgie sans résidu tumoral post opératoire ( $p=0,093$ ) (tableau XLVIII) (figure70).



**Figure 70 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) En fonction du résidu post opératoire**

**Tableau XLVIII : Taux de SG pour les patientes opérées**

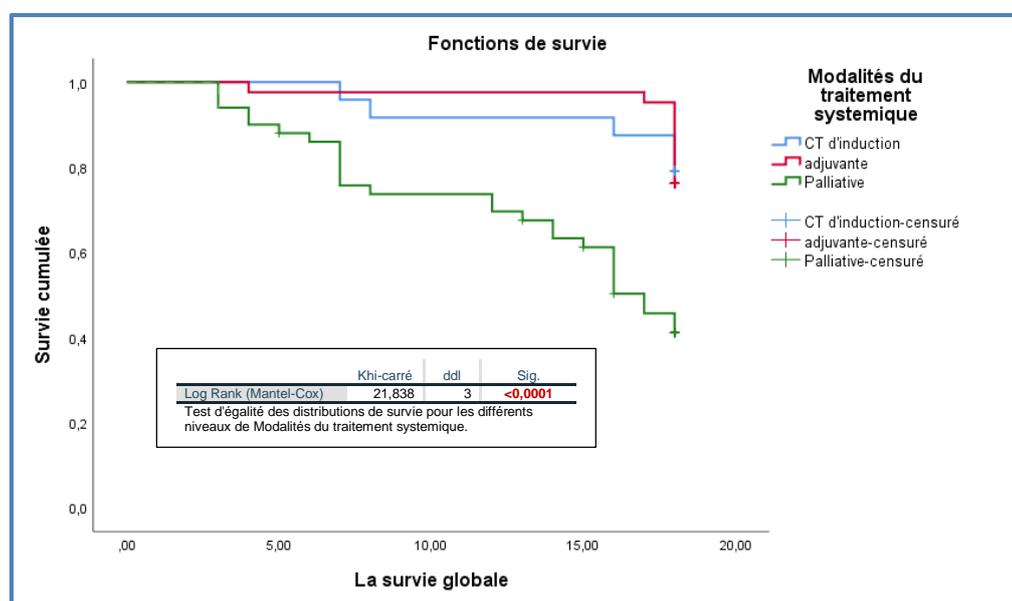
Paramètres étudiés		Taux de survie	p-value Log Rank (Mantel-Cox)
<b>Secteur</b>	Public	69,6%	<b>0,025</b>
	Libéral	89,2%	
<b>Spécialité</b>	Gynécologue	73,1%	0,365
	Chirurgien viscérale	80,7%	
<b>Temps de la chirurgie</b>	Initiale	79,1%	0,813
	Intervalle	72,7%	
	Clôture	75,0%	
<b>Résidu tumoral</b>	R0	83,3%	<b>0,093</b>
	R1	71,4%	

### 3.2.6.4 Survie globale des patientes ayant reçu un traitement systémique

#### 3.2.6.4.1 Analyse univariée

Parmi les paramètres étudiés pour l'analyse de la survie globale (tableau XLIX), nous avons constaté une différence statistiquement hautement significative selon :

→ **La modalité du traitement systémique** : le taux de SG le plus bas était observé en cas de traitement palliatif (44%) avec une médiane de survie globale 17,00 mois (IC95% : 14,869-19,131) ( $p < 0,0001$ ) (tableau XLIX) (figure71).



**Figure 71 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction de la modalité de chimiothérapie.**

→ **Protocole de traitement systémique** :

Le taux de survie globale diffèrait en fonction du protocole du traitement systémique administré ( $p=0,007$ ). Le taux le plus élevé (71,9%) était observé en cas d'utilisation d'un protocole à base de paclitaxel et carboplatine, suivi par celui constaté lors de l'association de ces mêmes drogues avec du bevacizumab (55,8%). Le taux le plus faible (42,9%) était observé lors de l'utilisation d'un protocole autre que le *Gold standard* qui est le Paclitaxel + Carboplatine ; dans ce cas de figure, la médiane de survie était de 7,00 mois (IC95% : 2,898-11,102) (tableau XLIX,L) (figure72).

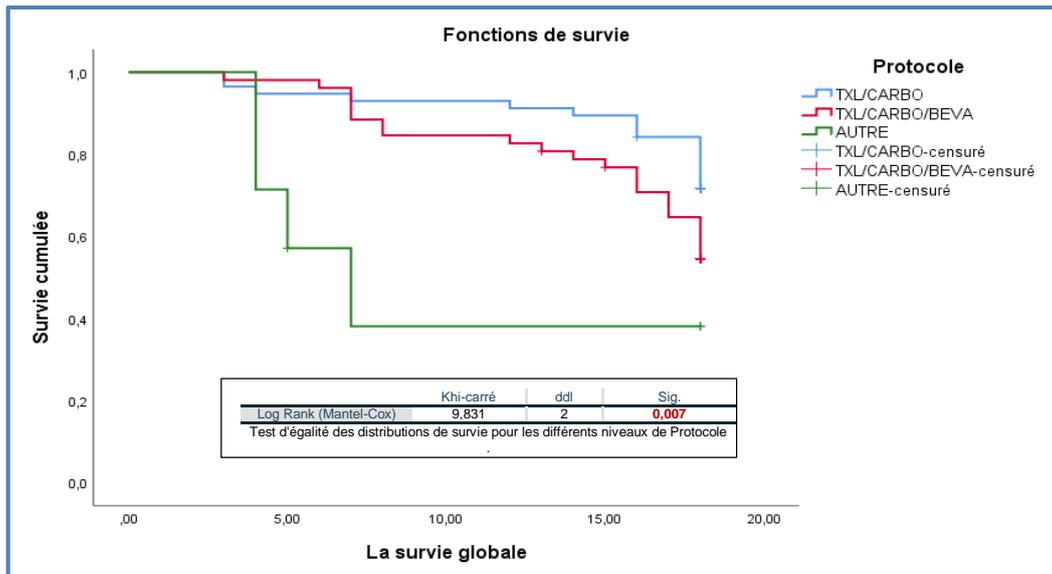


Figure 72 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du protocole de chimiothérapie.

Tableau XLIX : Taux de SG en fonction du protocole du traitement systémique.

Protocole	n	Nombre d'événements (décès)	Taux de survie	p-value Log Rank (Mantel-Cox)
Paclitaxel /Carboplatine	57	16	71,9%	<b>0,007</b>
Paclitaxel /Carboplatine/bevacizumab	52	23	55,8%	
Autre	7	4	42,9%	
Global	116	43	62,9%	

Tableau L : Moyennes et médianes pour la durée de survie globale en fonction du protocole du traitement systémique.

Protocole	Moyenne <sup>a</sup>				Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
Paclitaxel/Carboplatine	<b>16,754</b>	0,494	15,787	17,722	.	.	.	.
Paclitaxel /Carboplatine /bevacizumab	<b>15,719</b>	0,585	14,571	16,866	.	.	.	.
Autre	<b>10,048</b>	2,537	5,074	15,021	<b>7,000</b>	<b>2,093</b>	<b>2,898</b>	<b>11,102</b>
Global	15,907	0,407	15,108	16,706	.	.	.	.

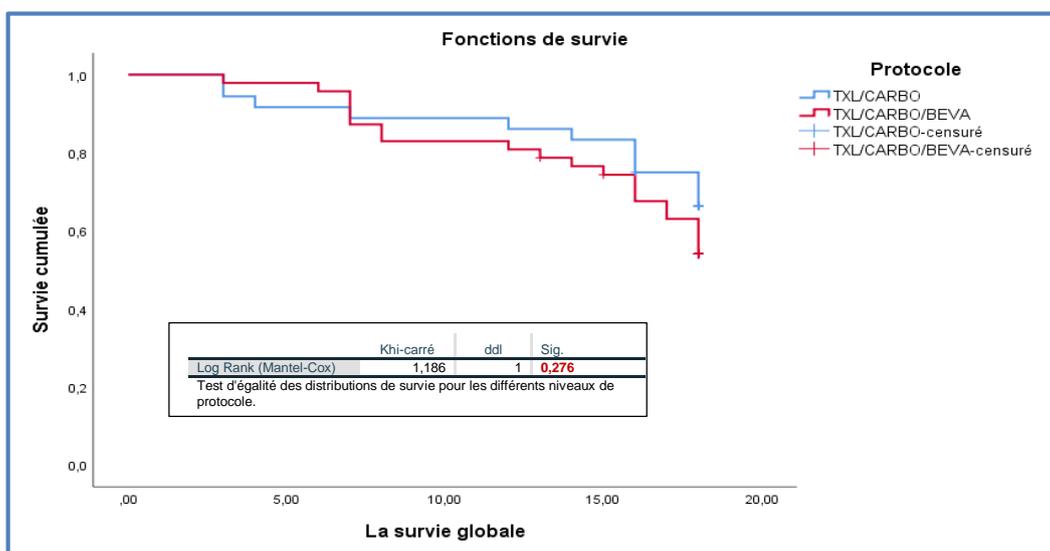
a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.

Ces résultats concernent l'ensemble de la cohorte (tous stades confondus).

L'analyse en sous groupes montre que les résultats diffèrent pour les patientes de stades avancés, et la différence des taux de survie n'est plus significative sur le plan statistique ( $p=0,276$ ) (tableau LI) (figure73).

**Tableau LI : Taux de SG en fonction du protocole du traitement systémique pour les stades avancés.**

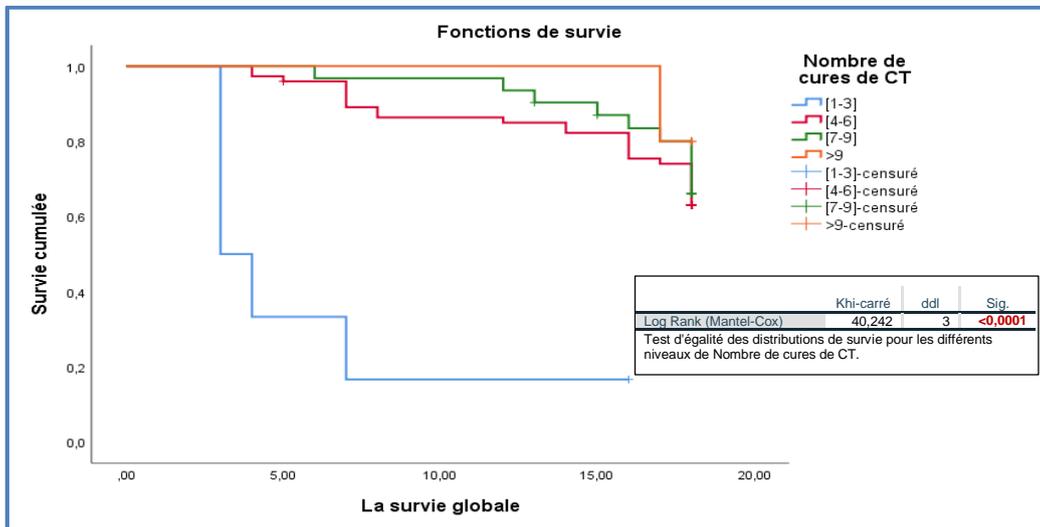
Protocole	n	Nombre d'événements (décès)	Taux de survie	p-value Log Rank (Mantel-Cox)
Paclitaxel /carboplatine	36	12	66,7%	0,276
Paclitaxel /carboplatine/bevacizumab	47	21	55,3%	
Global	83	33	60,2%	



**Figure 73 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du protocole de chimiothérapie pour les stades avancés.**

\* **Nombre de cures**

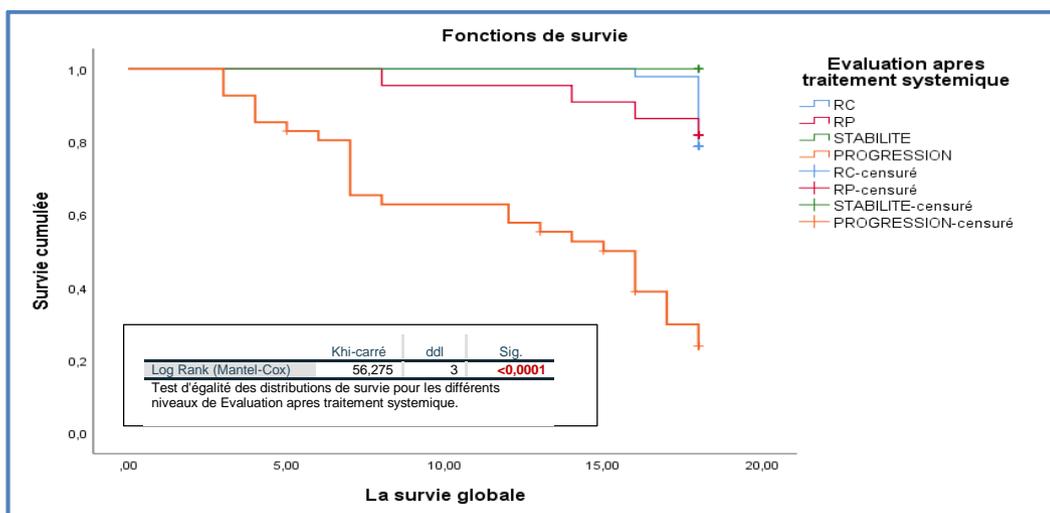
Le taux de survie le plus faible (16,7%) était observé pour les six malades qui avaient reçu entre 1 à 3 cures de chimiothérapie avec une médiane de SG de 3,00 mois. Nous retenons donc que les taux de survie diffèrent selon le nombre des cures ( $p < 0,0001$ ) (figure 74) (tableau LII).



**Figure 74 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction du nombre de cures de chimiothérapie.**

→ **Evolution sous traitement**

Vu les résultats obtenus, nous constatons que les taux de SG diffèrent selon la réponse au traitement systémique. Le taux de survie le plus bas (16,7%) était observé en cas de progression de la maladie. Cette différence de survies est statistiquement hautement significative ( $p < 0,0001$ ) (tableau LII) (figure 75).



**Figure 75 : Courbe de Kaplan Meyer (survie globale) en fonction de l'évolution sous traitement**

**Tableau LII : Survies globales des patientes ayant reçu un traitement systémique.**

Paramètres étudiés		n	Nombre d'événements (décès)	Taux de survie globale	P-value Log rank (mantel-cox)
<b>Modalité</b>	Induction	24	5	79,2%	<b>&lt;0,0001</b>
	Adjuvante	42	10	76,2%	
	Palliative	50	28	44,0%	
<b>Type du traitement</b>	Chimiothérapie seule	64	20	68,8%	0,150
	Chimiothérapie +thérapie ciblée	52	23	55,8%	
<b>Nombre de cures</b>	[1-3] cures	6	5	16,7%	<b>&lt;0,0001</b>
	[4-6] cures	74	27	63,5%	
	[7-9] cures	31	10	67,7%	
	>9 cures	5	1	80,0%	
<b>Evaluation</b>	Réponse complète	47	10	78,7%	<b>&lt;0,0001</b>
	Réponse Partielle	22	4	81,8%	
	Stabilité	6	0	100,0%	
	Progression	41	29	16,7%	

## CHAPITRE III : DISCUSSION

---

Sur les cinq centres la période d'inclusion s'est étendue de janvier 2016 à décembre 2017. Au total 121 patientes ont été incluses dans l'étude.

La population de notre étude est assez représentative des patientes suivies pour un cancer épithélial de l'ovaire.

L'objectif de notre étude était l'analyse de nos pratiques et de l'impact des stratégies thérapeutiques sur la survie sans progression des patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire, et la détermination des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et pronostiques ; par une étude multicentrique se déroulant au sein des centres de lutte contre le cancer de l'Est algérien et de l'unité d'oncologie médicale de l'EHS « Ibn Sina » de la wilaya d'Oum El Bouaghi.

Une réserve est à signaler, dans la conduite de notre travail : l'évaluation de l'apport des RCP n'a pas été vérifiée directement, ceci étant dû à la difficulté qu'on a rencontré à faire participer activement les différents acteurs de ces réunions en l'absence d'une institutionnalisation et d'une systématisation des RCP.

Nous tacherons toutefois d'exploiter de façon optimale ces données, afin de pouvoir les comparer avec des populations différentes et d'en tirer les conclusions les plus pertinentes.

## 1. Données anamnestiques

Pour la comparaison des données épidémiologiques, nous avons sélectionné 3 principales études portant sur des cancers épithéliaux de l'ovaire chez l'adulte, l'une Algérienne (ouest du pays-Tlemcen-) pour l'épidémiologie locale, l'autre Marocaine pour l'épidémiologie régionale Maghrébine et enfin une étude Française pour l'épidémiologie mondiale :

\* L'étude du Dr Tazouta [407] : étude descriptive , rétrospective portant sur 129 cas, conduite du 01 mars au 30 mai 2016, dont l'objectif principal était la caractérisation épidémiogénétique des patientes de la population de Tlemcen -Algérie- porteuses de cancers ovariens (les patientes participant à cette étude étaient recrutées à partir du registre du cancer de Tlemcen, des dossiers d'hospitalisation du service de gynécologie et du service d'oncologie

, ainsi que les données de l'enquête du Chabni et *al* dans le cadre du projet {recherche profil épidémiologique et la prédisposition génétique des cancers ovariens à Tlemcen à partir de 2011 jusqu'à 2013}).

\* L'étude du Dr Benjelloun Andaloussi [408] : étude rétrospective descriptive sur 81 patientes présentant un cancer de l'ovaire prises en charge dans le service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès Maroc, sur une période de 5 ans (janvier 2010 –décembre 2015).

\* L'étude de Julie Delvallee : [409] étude rétrospective, observationnelle, multicentrique sur une cohorte de 980 patientes prises en charge en chirurgie gynécologique au sein du groupe de recherche FRANCOGYN (janvier 2000 - 30 juin 2016) pour un cancer épithélial ovarien.

Le tableau (LIII) résume les caractéristiques générales de notre cohorte comparativement à celles des études choisies.

Nous allons traiter en sous-chapitres, les caractéristiques qui nous semblent importantes à discuter.

**Tableau LIII : Les caractéristiques générales de notre cohorte comparativement à celles des autres études choisies.**

Paramètres étudiés		Notre série (Est Algérien) n=121	Tazouta (Tlemcen) n=129	Benjelloun Andaloussi (maroc) n=81	Delvallee (France) n = 980
AGE	Moyenne±IC	54,88 ±12,18	50,34 ± 1,43	52	58,1 ± 11,8
	Extrêmes	27-84	13-86	24-80	30-85
	Tranche d'âge	50 - 60	40 - 60	51-60	-
Ménarche précoce		14,0%	0,7%	-	-
Parité	Nullipare	5,8%	8,8%	38,27%	25,6%
	Primipare	32,2%	8,8%	14,81%	-
	Multipare	62%	82,4%	46,92%	-
Contraception orale		58 ,67%	65%	58%	-
Traitement hormonal de l'infertilité		6,6%	-	-	-
Ménopause		71,1%	71%	80%	68,9%
Antécédents familiaux de cancer		18,18%	15,8%	-	-

### 1.1 Age

\* Nos données sont conformes aux données de la littérature avec une moyenne d'âge de 54,88 ± 12,18 ans et des extrêmes allant de 27 à 84 ans.

La tranche d'âge la plus représentée dans notre série est celle de 50 à 60 ans suivie par celle de 60 à 70 ans. Cependant, les tranches d'âge les moins représentées sont celles de plus de 70 ans et de moins de 40 ans.

- \* Dans l'étude de Tazouta, l'âge moyen était de  $50,34 \pm 1,43$  ans avec des extrêmes allant de 13 ans à 86 ans, cette légère différence est expliquée par le fait que l'étude avait inclus la population générale, cependant dans notre cohorte il s'agit d'une population exclusivement adulte.
- \* Dans l'étude marocaine de Benjelloun Andaloussi [408], l'âge moyen était de 52 ans avec des extrêmes allant de 24 à 80 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle entre 51 et 60 ans. Ses résultats sont similaires aux notre.
- \* Delvallee, rapporte que la moyenne d'âge est de  $58,1 \pm 11,8$  ans, une moyenne légèrement plus élevée que celles retrouvées dans les pays maghrébins, ceci pouvant être rattaché au fait que la population européenne est relativement plus âgée.

## 1.2 Caractéristiques gynéco-obstétricales

---

L'ovulation a un lien direct avec le risque de cancer de l'ovaire. Des études ont montré que plus une femme fait de cycles ovulatoires, plus son risque de développer un cancer de l'ovaire est élevé [45]. Cela peut être dû à la réponse pro-inflammatoire des trompes de Fallope pendant l'ovulation, ce qui favorise une dégénérescence ovarienne maligne [44]. Il est alors correct de supposer que les facteurs qui interrompent l'ovulation, comme la contraception orale, une ménarche tardive, la grossesse, l'allaitement et la ménopause précoce, peuvent réduire le risque de cancer de l'ovaire chez la femme [27,62,410].

### 1.2.1 Ménarche

Dans notre cohorte 14% des patientes ont eu leurs ménarches à un âge précoce (< 9ans). Dans l'étude de Tazouta le pourcentage était plus bas (0,7%).

### 1.2.2 Parité

Seulement 5,8% de nos patientes sont nullipares, ce pourcentage est proche de celui rapporté par Tazouta (8,8%), alors que dans l'étude marocaine la portion de femmes nullipares est de 38,27% et elle est de 25,6% dans la série française.

### 1.2.3 Contraception orale

Il a été démontré que l'utilisation de contraceptifs oraux diminue le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes à risque moyen de 40% à 50% [45,62].

\* La notion de prise de contraception orale était retrouvée chez environ 58,67 % de nos patientes ,pourcentage relativement comparable aux études de l'ouest algérien (65%) [407] ,et marocaine (58%) [408].

#### **1.2.4 Traitement hormonal de l'infertilité**

Les résultats d'une revue systématique suggèrent que les médicaments contre l'infertilité peuvent augmenter légèrement le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes hypofertiles traitées avec des médicaments contre l'infertilité comparativement à la population générale ou aux femmes hypofertiles non traitées. Le risque est légèrement plus élevé chez les femmes nullipares que chez les femmes multipares traitées avec des médicaments contre l'infertilité. Cependant, peu d'études ont été menées, le nombre de cas de cancer est très faible et l'information sur la dose ou le type de médicaments de l'infertilité utilisés est insuffisante [411].

\* Dans notre population d'étude la notion d'un traitement hormonal de l'infertilité a été rapportée chez 6,6% des patientes.

#### **1.2.5 Statut génital**

\* La majorité de nos patientes (71,1%) étaient ménopausées au moment du recrutement, ce résultat est similaire à ceux retrouvés dans l'étude de Tazouta (71%) et de Benjelloun Andaloussi (80%).

### **1.3 Antécédents familiaux de cancers**

---

L' hérédité dans le cadre d'un du cancer de l'ovaire représente 5 à 15% des cas [28].

\* Dans notre série d'étude, vingt deux patientes (18,18%) avaient au moins un antécédent familial de cancer, dont dix cancers du sein (45,45%), un cancer de l'endomètre (4,54%), quatre cancers de l'ovaire (18,18%), en plus d'autres localisations (deux cancers cérébraux, un cancer du poumon, deux cancers hépatiques, deux hémopathies malignes).

\* Dans l'étude de Tazouta [407], la notion de cancer dans la famille est présente chez 15% des cas (19 patientes). Un antécédent familial de cancer de l'ovaire est retrouvé chez une seule patiente (0,7%).

\* Dans l'étude de Delvallee [409], vingt-trois patientes avaient au moins un antécédent familial de cancer (25,6%), dont 12 pour le sein (12/23 soit 52,2%), 12 pour l'ovaire (12/23 soit 52,2%) et 3 pour l'endomètre (3/23 soit 1,3%).

## 2. Données diagnostiques

### 2.1 Circonstances de découverte

La symptomatologie clinique est différente selon le stade de la maladie et reste généralement non spécifique [412]. Pour ce volet nous avons choisi pour comparer nos résultats deux publications :

\* Une revue systématique effectuée par Ebel et al [3], qui ont cherché à déterminer la fréquence des symptômes individuels et des combinaisons de symptômes pour le diagnostic du cancer de l'ovaire.

\* Une étude rétrospective descriptive marocaine sur une série de 182 cas recensés au service de gynécologie obstétrique « A » du CHU Ibn Rochd de Casablanca sur une période de 2 ans [413].

Comme rapporté dans le tableau (LIV), nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature, la douleur et la distension abdominales restent les signes les plus fréquemment rencontrés, les quelques différences de pourcentages peuvent être rattachées aux variations des délais diagnostiques.

**Tableau LIV : Circonstances de découverte cliniques de notre cohorte comparativement à celles des autres études choisies.**

Signes cliniques	Ebel et al (revue systématique)	Benhessou (Maroc)	Notre série
<b>Douleur abdominale</b>	25,73%	70,9 %	58,7%
<b>Distension abdominale</b>	31,93%	34,6 %	42,1%
<b>Signes gynécologiques</b>	-	17 %	8,3%
<b>Signes digestifs+ Signes urinaires</b>	-	16%	16,5%(13,2+3,3)
<b>Signes généraux</b>	43,24%	8,8 %	4,13%

## 2.2 Délai au premier examen

\* Dans une enquête menée auprès de 1 709 femmes diagnostiquées avec un cancer des ovaires, 72 % ont déclaré avoir des symptômes pendant trois mois ou plus avant le diagnostic ; 35% ont signalé des symptômes pendant six mois ou plus [414].

\* Dans notre cohorte le délai moyen au premier examen est de  $4,31 \pm 4,3$  mois avec des extrêmes allant de 0,25 à 24 mois, le délai le plus fréquemment retrouvé est de 2 mois.

## 2.3 Examens radiologiques à visée diagnostique

Récemment, beaucoup d'efforts ont été investis dans l'amélioration du diagnostic pré-chirurgical des tumeurs annexielles en développant des modèles de risque et des systèmes de notation par échographie [415–417]. En routine, 5 à 25 % des lésions annexielles resteront indéterminées après l'échographie [415,416].

\* Dans notre série, presque la totalité des patientes ont eu une exploration échographique (97,5%) de première intention. Le scanner abdomino-pelvien était pratiqué chez 71,9% d'entre elles et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez 42 femmes (34,7%).

## 2.4 Coté de l'ovaire atteint

Pour le côté de l'ovaire atteint, nos résultats sont superposables à ceux de Benjelloun Andaloussi (Maroc) [408].

Comme pour la plupart des patientes, le diagnostic étant fait à un stade avancé de la maladie, on constate que l'atteinte bilatérale prédomine (47,10% pour notre série et 48% pour la série marocaine), suivi de l'atteinte du côté droit. Le tableau (LV) montre la comparaison de la répartition des pourcentages selon le côté de l'ovaire atteint.

**Tableau LV : Comparaison des résultats pour le côté de l'ovaire atteint**

Côté	Notre série (Algérie) n=121	Benjelloun Andaloussi (Maroc) n=81
Droit	31,40%	28%
Gauche	21,48%	23%
Bilatérale	47,10%	48%

## 2.5 Les marqueurs tumoraux

---

### 2.5.1 CA125

C'est le marqueur le plus sensible et le plus utilisé dans la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire à différents stades de la maladie. Ce dosage est utilisé au moment du diagnostic de la maladie pour évaluer la sensibilité à la chimiothérapie, et pour le diagnostic des récurrences. Il a donc une valeur diagnostique, pronostique et d'évaluation thérapeutique [418,419].

\* Le taux plasmatique du marqueur tumoral CA125 avant le début du traitement est disponible chez 77,7% de nos patientes, il était élevé dans 68,6 % des cas. Ses taux variaient entre 11,16 et 11988,00 UI/ml avec une valeur moyenne de 836,39 UI/ml et un écart-type de 1541,30 UI/ml, la valeur la plus fréquemment rapportée étant 600 UI/ml.

Nous avons constaté que le taux est d'autant plus élevé lorsque la maladie est en stade avancé ( $p < 0,0001$ ). Le CA125 était élevé dans 40,6% en cas de maladie de stade précoce et dans 78,7% en cas de stade avancé (tableau XIV). Ce résultat est concordant avec les données de la littérature qui rapportent que le taux du sérum CA125 est élevé dans 50% des stades précoces et 80 % des stades avancés de cancer épithélial de l'ovaire [119–121,420].

\* Dans l'étude de Kuehn [421], le taux plasmatique du marqueur tumoral CA125 avant le début du traitement était disponible chez 86 patientes (63,23%). Ses taux variaient entre 0 et 10 000 UI/ml avec une valeur moyenne de 981,2 UI/ml et un écart-type de 1 633,2 UI/ml.

\* D'après les résultats rapportés par Benjelloun Andaloussi [408], ce dosage était réalisé chez toutes les patientes (100%). Dans 93,82% des cas le dosage était élevé  $> 35$  U/ml.

### 2.5.2 CA 19-9 et ACE

Les données sur le CA19.9 et l'ACE pour le diagnostic positif du cancer de l'ovaire sont rares et ne justifient aucune utilisation pour évaluer une masse ovarienne indéterminée à l'imagerie. Ces marqueurs peuvent être réalisés en cas d'orientation clinique ou radiologique vers une tumeur mucineuse de l'ovaire si le CA125 est négatif [418].

- \* Dans notre cohorte : Le dosage du CA19-9 était réalisé chez 32 patientes (26,5 %), chez 6 cas le dosage s'est révélé positif (18,75%). Le dosage de l'ACE était pratiqué chez 38 patientes (31,4%), pour 4 cas le dosage s'est révélé positif (10,52%).
- \* Dans l'étude de Benjelloun Andaloussi [408] :
  - Le dosage du CA19.9 était réalisé chez 9 cas (11,11 %), il était positif pour 8 cas.
  - Le dosage de l'ACE était pratiqué chez 15 patientes (18,51%), dans 9 cas le dosage s'est révélé positif.

## 2.6 Diagnostic histologique

---

Avant l'administration d'une chimiothérapie, toutes les patientes doivent présenter un examen histologique de confirmation (biopsie de base de préférence). Dans des cas exceptionnels, lorsqu'une biopsie ne peut être effectuée, l'évaluation cytologique combinée avec un dosage du rapport CA125 / CEA supérieur à 25 est acceptable pour confirmer le diagnostic et exclure les cancers autres que ovariens [422].

La sécurité et les résultats de la laparoscopie de stadification ont été évalués dans le cadre d'une étude menée dans un seul établissement et d'une étude multicentrique portant sur des femmes atteintes de cancers avancés des ovaires [423,424]. Ces études ont démontré que la laparoscopie de stadification est à la fois faisable et sûre, et qu'elle offre une évaluation fiable de l'étendue de la maladie.

Selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence (France), la cœlioscopie s'impose comme le meilleur outil pour l'évaluation de la résécabilité initiale, elle est complémentaire de l'imagerie et de la biologie et permet en outre le diagnostic histologique (biopsie). Elle est indispensable avant toute décision thérapeutique [425]. La laparoscopie devient de plus en plus courante et pourrait affiner un algorithme clinique pour la prise en charge initiale [426,427].

- \* Dans notre cohorte, seulement 16 patientes (13,2%) avaient bénéficié d'une exploration cœlioscopique. Le diagnostic histologique était obtenu par biopsies scannoguidées chez 13,2% des malades et la laparotomie diagnostique était pratiquée chez 25 patientes (20,7%), pour le reste des cas le diagnostic histologique était fait sur pièce opératoire.

## 2.7 Bilan d'extension (avant traitement)

L'échographie est clairement insuffisante pour faire le bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire avec une faible sensibilité dans la détection des atteintes péritonéales, ganglionnaires ou parenchymateuses (69%, 32% et 57 % respectivement)[158] et hautement opérateur dépendant [159].

Une tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste est l'imagerie de référence du bilan d'extension. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être utile en cas de contre-indications à la TDM (insuffisance rénale, allergie aux produits de contraste, femmes enceintes). De plus, quelques études récentes montrent que sur des petites lésions de carcinose péritonéale, où le scanner est peu performant, l'IRM avec séquence de diffusion pourrait permettre de les détecter avec une sensibilité de 91 % [428–430].

\* Dans notre série, un bilan d'extension à distance avant d'entamer la démarche thérapeutique était fait chez 64,5% des malades (scanners thoraco-abdominaux (58,8%), radiographie thoracique standard avec échographie abdomino-pelvienne (5,8%)). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) était faite chez 42 femmes (34,7%).

## 2.8 Sites métastatiques

Le stade IV est défini comme la présence de métastase à distance; selon les données de la littérature 12 à 21 % des patients présentent une maladie de stade IV [431].

\* Dans notre cohorte, trente Cinq patientes (28,9%) étaient d'emblée métastatiques.

\* Benjelloun Andaloussi, rapporte que 31 malades (38,27%) étaient métastatiques.

**Tableau LVI : Comparaison de la répartition des sites métastatiques.**

Sites métastatiques	Notre série (Algérie) n=35	Benjelloun Andaloussi (Maroc) n=31
<b>Foie</b>	25 %	37,03%
<b>Pleuro-pulmonaire</b>	79,97%	30,86%
<b>Adénopathies</b>	5,71%	29,62%
<b>Autre</b>	5,71% (surrénale)	3,70% (os)

\*Il est à noter que ces localisations étaient associées chez certaines malades.

### 3. Données anatomopathologiques

#### 3.1 Stade anatomopathologique

En accord avec les données de la littérature, nous notons que près des trois quarts des patientes sont diagnostiquées à un stade avancé de la maladie (stade IIB et plus)[4].

\* La répartition des stades en fonction des centres de recrutement de nos patientes est homogène ( $p=0,084$ ).

**Tableau LVII : Comparaison de l'extension tumorale (stades FIGO) après l'analyse anatomopathologique**

Stade		Notre Série (Algérie)	Kuhen (France)	Benjelloun Andaloussi (Maroc)
Précoce	IA	10,7%	8,8%	4,93%
	IB	2,5%	2,9%	4,93%
	IC	5,0%	11,8%	1,23%
	IIA	8,3%	0,7%	6,17%
	IIB	2,5%	2,2%	0%
<b>Total (stade précoce)</b>		26,4%	24,2%	17,26%
Avancé	IIC	1,7%	2,9%	1,23%
	IIIA	5,0%	1,5%	7,40%
	IIIB	5,0%	3,7%	7,40%
	IIIC	29,8%	56,6%	28,39%
	IVA	3,3%	3,7%	38,27% (IVA+IVB)
	IVB	26,4%	4,4%	
<b>Total (stade avancé)</b>		73,6%	75,8%	82,69%

#### 3.2 Type histologique

Le cancer épithélial de l'ovaire de type séreux est le sous-type le plus fréquent (80%) [4,65,432].

\* Dans notre série, les tumeurs ovariennes épithéliales étaient majoritairement de type séreux (86,8%).

Le carcinome ovarien à cellules claires représente environ 5% des cancers de l'ovaire en Amérique du Nord et en Europe ; il est plus répandu au Japon, où il tend à se produire chez près de 25 % de toutes les patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire [2,433] .

\* Dans notre cohorte, il est de 3,3%.

Le cancer des ovaires mucineux est un sous-type rare représentant 2,4% des CEO[2,80].

\* Dans notre série le pourcentage retrouvé est de 5%.

Le cancer endométrioïde de l'ovaire représente environ 10 % des CEO[2].

\* Ce type représente 2,5% de notre cohorte.

La catégorie de carcinomes mixtes reste exceptionnelle (1,7 % des cas de carcinomes ovariens dans une étude morphologie de 871 carcinomes) [84]. Cette catégorie a été supprimée de la classification OMS 2014.

\* Une seule tumeur mixte a été recensée dans notre étude (0,8%)

**Tableau LVIII : Comparaison de la Répartition des tumeurs selon le type histologique.**

Type histologique	Notre Série (Algérie)	Kuhen (France)	Benjelloun Andaloussi (Maroc)
<b>Cystadenocarcinome séreux</b>	86,8%	86,8%	67,90%
<b>Cystadenocarcinome mucineux</b>	5,0%	2,9%	11,11%
<b>Cystadenocarcinome endométrioïde</b>	2,5%	1,5%	13,58%
<b>Tumeur à cellules claires</b>	3,3%	-	6,17%
<b>Tumeur de Brenner</b>	1,7%	-	-
<b>Tumeur mixte épithéliale</b>	0,8%	-	-

### 3.3 Grade histologique

\* Le grade histologique n'était pas documenté chez 56,20% des patientes. Lorsqu'il était disponible (53 patientes), la répartition était la suivante : plus de 60 % des tumeurs étaient de grade III, 22,64 % des tumeurs étaient de grade II et 16,98 % étaient de grade I.

Nos résultats se rapprochent de ceux de Benjelloun Andaloussi [408] et Kuhen [421].

**Tableau LIX : Comparaison de la Répartition des tumeurs selon le grade histologique.**

Grade		Notre série (Algérie)	Kuhen (France)	Benjelloun Andaloussi (Maroc)
Précisé	I	16,98 %	2,9%	5%
	II	22,64 %	14,7%	22%
	III	60,37 %	50%	72 %
Non précisé		56,20%	32,35%	55,55%

#### 4. Données thérapeutiques

##### 4.1 Délai entre diagnostic et traitement

\* Le délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement dans notre cohorte est de 2,5 mois avec des extrêmes allant de 0,5 à 15 mois.

\* Prades et al [198] ,ont signalé un impact des RCP sur la réduction du délai entre le diagnostic et le début du traitement, ainsi que sur l'obtention d'orientation précoces et appropriées.

\* Trois études incluses dans la revue Coory et al [197], ont également évalué ce sujet rapportant une réduction du délai médian entre le diagnostic et le premier traitement, Pillay et al [199] ,a décrit un nombre moyen de jours inférieur entre le diagnostic et le traitement grâce aux RCP .

##### 4.2 Prise en charge chirurgicale

\* Nous avons trouvé que 79,51% de nos patientes ont eu une prise en charge chirurgicale radicale de leur pathologie, 20,48 % des patientes n'ont eu qu'une cytoréduction et 31,40% n'ont pas été opérées (figure25).

\* Ceci était légèrement inférieur au taux retrouvé dans l'étude de Shalowitz [434] .

Il s'agit d'une étude observationnelle américaine réalisée entre 2003 et 2011 sur 210 667 patientes à partir de la base de données nationale sur le cancer. Shalowitz rapporte que 82% des patientes ont eu une prise en charge chirurgicale radicale. En analyse multivariée il a rapporté des facteurs de risque de ne pas être opéré qui étaient ; l'âge élevé, le stade élevé et

la présence de comorbidités. L'âge était particulièrement associé à la probabilité de traitement chirurgical. Par rapport aux patientes de moins de 45 ans, le rapport de cotes (OR) du traitement chirurgical pour les patientes âgées de plus de 85 ans était de 0,04 (IC 95 % : 0,04-0,05).

Par notre analyse, deux de ces mêmes facteurs de risque sont retrouvés, à savoir, l'âge élevé ( $p=0,001$ ) et le stade avancé de la maladie ( $p<0,0001$ ) (les comorbidités n'étaient pas étudiées dans notre travail) (tableau XXVI).

Concernant l'âge, nous avons trouvé que 88,42% des femmes ayant moins de 70 ans étaient opérées alors que pour celles âgées de 70 ans ou plus, seulement 11,5% ont reçu une prise en charge chirurgicale ( $p=0,001$ ) (tableau XXVI).

\* Des données publiées précédemment ont suggéré que les femmes âgées sont particulièrement exposées à un risque élevé d'absence ou d'insuffisance de traitement chirurgical pour un cancer des ovaires [435,436].

Concernant le stade de la maladie, parmi les 80 cas de stade avancé 43,75% ont été opérées, alors que presque la totalité (96,87%) des femmes en stade précoce l'ont été (à l'exception d'une seule patiente qui n'a eu qu'une annexectomie sans complément chirurgical (tableau XXVI).

Un autre facteur révélé par notre analyse étant le taux initial des CA125. Ce taux était élevé chez 53,0% des patientes opérées et 87,3% des patientes non opérées ( $p=0,0002$ ).

Dans le modèle de régression logistique que nous avons utilisé en analyse multivariée (incluant l'âge des patientes, le taux initial du CA125 et le stade de la maladie), le facteur de risque retenu était le taux initial du CA125.

Un taux initial élevé de CA125 était associé à un risque deux fois plus élevé de ne pas être opéré, avec un Odds ratio de 2,3 (IC95% : 2,16-56,14) ( $p=0,004$ ). Tandis que, pour un taux normal du marqueur, l'Odds ratio était de 1,06 (IC95% : 0,27-30,96) ( $p=0,37$ ).

#### **4.2.1 Spécialité et secteur de prise en charge chirurgicale**

La chirurgie a été un fondement important de la thérapie pour le cancer des ovaires. Des essais cliniques séquentiels ont établi l'impact significatif de la chirurgie entreprise par un gynécologue oncologue qualifié, dans le but d'obtenir une chirurgie optimale sans maladie résiduelle (R0) [5].

Un gynécologue oncologue s'est spécialisé dans la prise en charge chirurgicale et médicale des cancers gynécologiques et est formé pour effectuer la chirurgie nécessaire pour prendre en charge les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire et pour comprendre les risques et les complications liées à ces procédures thérapeutiques [422] .

La chirurgie complexe nécessaire pour obtenir la résection de toutes les maladies visibles complètement ou au moins à 1 cm est plus susceptibles de se produire lorsque l'opération est faite dans des hôpitaux avec des spécialistes qui pratiquent ces gestes fréquemment [437,438].

La prise en charge dans un centre spécialisé comportant au minimum 2 chirurgiens afin d'assurer la continuité des soins et réalisant plus de 20 cas par an avec un taux de résection complète supérieur à 50 % augmente la survie sans récurrence et globale[5]. Ces chirurgiens doivent avoir une formation à la chirurgie radicale avec résection digestive incluant des compétences à l'étage sus-mesocolique [5,252].

\* Dans notre étude l'opérateur était un gynécologue dans 63,6% des cas et chirurgien viscéral dans 36,4%.

Parmi les 66 patientes opérées par chirurgie radicale 57,6% étaient opérées au secteur public contre 42,4% au secteur libéral.

Les 38 patientes prises en charge au secteur public (57,6%) étaient opérées par des chirurgiens viscéraux dans 52,6% des cas et par des gynécologues dans 47,4% des cas.

Cependant, celles traitées au secteur privé (28 patientes) étaient majoritairement opérées par des gynécologues (85,7%).

### 4.2.2 Chirurgie radicale

Une stadification chirurgicale par un gynécologue oncologue qualifié est essentielle et implique une laparotomie médiane, avec exploration complète de l'abdomen et du pelvis, suivie au moins d'une hystérectomie totale, salpingo-ovariectomie bilatérale, et omentectomie [2]. Toutes les zones de la maladie doivent être réséquées, idéalement avec pas de maladie résiduelle macroscopique [2].

Le standard de prise en charge des patientes atteintes de cancer ovarien consiste en une chirurgie complète optimale (pas de résidu tumoral) par laparotomie médiane permettant une exploration complète de l'abdomen.

La chirurgie complète optimale comprend [223,224] :

- ✓ Hystérectomie totale ;
- ✓ Annexectomie bilatérale ;
- ✓ Résection de toutes les localisations tumorales ;
- ✓ Cytologie péritonéale et aspiration du liquide d'ascite ;
- ✓ Biopsies péritonéales ;
- ✓ Omentectomie ;
- ✓ Appendicectomie ;
- ✓ Curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique.

\* Dans notre cohorte, la chirurgie radicale a consisté majoritairement en une annexectomie bilatérale, une hystérectomie et une omentectomie. Les biopsies péritonéales n'étaient réalisées que dans 36,3% des cas (tableau LX).

Le pronostic du cancer épithélial de l'ovaire est bien plus lié à l'importance de la maladie péritonéale qu'à l'envahissement ganglionnaire. C'est pourquoi, le premier objectif à atteindre est celui de l'obtention d'un résidu tumoral macroscopique nul ; la lymphadénectomie rétro-péritonéale viendra compléter cette cytoréduction tumorale maximale [439,440].

\* Dans notre série, le curage lombo-aortique n'a été réalisé que chez 13,5% et le curage pelvien dans 31,7% des cas. On constate que ces taux sont réduits, ce qui peut être lié aux difficultés opératoires liées à la réalisation du curage lombo-aortique (CLA).

La plupart des études s'intéressant à l'intérêt des lymphadénectomies, évaluent essentiellement le rôle du CLA. En effet, les curages pelviens sont plus volontiers réalisés par des chirurgiens moins expérimentés en chirurgie carcinologique ; ce qui, en soi, est une autre façon d'insister sur l'importance d'une prise en charge par un centre spécialisé [421].

La récente étude LION (*Lymphadenectomy In Ovarian Tumors*) a montré que la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique systématique des ganglions lymphatiques cliniquement négatifs chez les patientes présentant un cancer épithélial ovarien avancé et une résection complète peut réduire la morbidité et la mortalité postopératoires[441].

En cas de chirurgie palliative ou de constat peropératoire de l'impossibilité de réaliser une chirurgie à résidu nul chez une patiente avec un cancer de stade FIGO III ou IV, il n'existe pas de données sur le type de geste chirurgical à effectuer ayant montré un impact sur la survie sans récurrence ou sur la qualité de vie, en cas de geste chirurgical réalisé, celui-ci doit être le moins morbide possible [275].

**Tableau LX : Les différents actes chirurgicaux d'exérèse.**

Gestes réalisés		Kuhen (France) n=136	Notre série (Algérie) n=66
Réalisation d'une omentectomie		99,3%	93,9%
Réalisation de biopsies péritonéales		97,8%	36,3%
Réalisation d'une appendicectomie		97,1%	47%
Réalisation de résections digestives		24,2%	6,0%
Réalisation d'un curage ganglionnaire pelvien	Unilatéral	22,8%	3,0%
	Bilatéral	61,1%	28,7%
Réalisation d'un curage ganglionnaire lomboaortique	Unilatéral	53,6 %	4,5 %
	Bilatéral	46,3%	9,0 %

#### 4.2.3 Résidu tumoral

Selon les données de la littérature, toutes les masses tumorales doivent être réséquées, idéalement sans maladie résiduelle macroscopique. Du Bois et al., ont clairement démontré l'impact de la maladie résiduelle sur la survie[5].

\* Dans l'étude de Kuhn [421], soixante-dix-sept pour cent des patientes n'avaient aucun résidu tumoral.

\* Selon les résultats rapportés par Delga [442], sur une série de 1473 patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de stade III et IV ; 64,7% des patientes ont eu une chirurgie permettant une résection complète.

\* Dans notre cohorte, 48 patientes (57,8%) n'avaient aucun résidu tumoral à la fin de l'intervention chirurgicale (résection R0).

✓ En analyse univariée, les facteurs prédictifs de résection sub-optimale qu'on a identifié sont ; le stade de la maladie et le taux initial du CA125.

- **Le stade de la maladie** : avec des taux de 58,3% de chirurgies optimales pour les stades précoces contre 41,7% pour les stades avancés, ce qui était statistiquement hautement significatif ( $p < 0,003$ ).

En 1998, Eisenkop [443] publiait une série prospective mono-centrique de 163 patientes opérées en chirurgie première avec un objectif de résection de toutes les lésions visibles. Dans cette étude réalisée entre 1990 et 1993 les auteurs décrivaient 85,3% de cytoréduction complète, 13,5% de résidu inférieur à 1cm et 1,2% de lésions non résécables. Les facteurs influençant la cytoréduction étaient le *performans status* (PS) initial, le nombre d'implants tumoraux sur le mésentère et la séreuse intestinale et le stade FIGO.

- Pour le taux du CA 125 on a trouvé un  $p=0,143$ . Cependant, si on analyse en excluant les cas où le dosage n'était pas fait, on trouve que la différence est statistiquement significative avec un  $p=0,02$  (tableau XXVIII).

Une méta-analyse de 14 études a évalué le taux initial du CA125 comme prédicteur de cytoréduction sub-optimale[444]. Un taux élevé de CA125 ( $> 500$  U/ml) a augmenté le risque de cytoréduction sub-optimale (OR : 3,69 ; IC à 95 %, 2,02- 6,73) mais une faible sensibilité (68,9%) et la spécificité (63,2%).

M. Timmermans et al., rapportent par une étude rétrospective (Janvier 2008-ecembre2015) , sur une série de 1232 patientes traitées pour CEO, dont les données ont été saisies à partir du registre du cancer des Pays-Bas, que les valeurs de CA125 préopératoires pour les patientes sans maladie résiduelle macroscopique après une chirurgie cytoréductive étaient significativement plus basses que celles des patientes avec une maladie résiduelle de 1 cm ( $p = 0,001$ ) ou plus de 1 cm ( $p = 0,003$ ) [445].

- Le taux de chirurgie complète n'était pas significativement différent en fonction du moment où la chirurgie était réalisée ( $p=0,291$ ) : 60,4% de chirurgie complète pour les patientes opérées en initial, 20,8% de chirurgie complète pour les patientes opérées en intervalle et 18,8% pour les patientes opérées en clôture.

Dans une étude observationnelle publiée en 2012, Luycks et al [266]., ont cherché à évaluer le taux de chirurgie complète des patientes opérées d'une tumeur de l'ovaire. Cette étude réalisée entre 2003 et 2007 dans 7 centres français sur 527 patientes avait 74% de cytoréduction complète en chirurgie d'intervalle et 65% pour les 26 patientes opérées initialement sans qu'ils précisent si cette différence était significative ou non.

- Dans notre étude, Il n'y avait pas de différence sur le plan statistique concernant le secteur de prise en charge chirurgicale ( $p=0,839$ ).
- La différence était à la limite de la signification concernant la spécialité du médecin opérateur ( $p=0,144$ ).

Des études ont montré que les femmes qui sont traitées par des gynécologues oncologues sont plus susceptibles de subir une stadification correcte, une chirurgie cytoréductive et une chimiothérapie adjuvante, par rapport à celles traitées par des gynécologues ou des chirurgiens généralistes, et ont des taux de survie supérieurs [446,447] .

### 4.3 Délai moyen entre chirurgie et chimiothérapie

---

Il existe très peu de données sur l'impact de l'intervalle de temps entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie postopératoire. Des résultats hétérogènes ont été rapportés, et portaient sur des chirurgies premières.

L'intervalle de temps maximal entre la chirurgie de cytoréduction et la reprise de la chimiothérapie postopératoire était de 3 semaines dans l'essai EORTC-55971, 4 semaines dans l'essai SCORPION, et 6 semaines dans l'essai CHORUS. Il était de 30 jours en médiane dans l'essai HIPEC. L'impact sur le risque de rechute de l'intervalle de temps entre la chirurgie de cytoréduction d'intervalle et la reprise de chimiothérapie adjuvante n'a pas été évalué.

Il est recommandé de débiter la chimiothérapie moins de 6 semaines (1,5mois) après la chirurgie de cytoréduction [279]. Cependant, dans notre cohorte, cet intervalle est plus long avec une moyenne de  $2,28 \pm 2,25$  mois et des extrêmes allant de 0,5 à 18 mois (une patiente non orientée au service d'oncologie qu'après progression de sa maladie à 18 mois après la chirurgie) ,le délai le plus fréquent est de 2 mois .

### 4.4 Traitement systémique

---

Les *guidelines* de traitement pour les CEO ont été largement orientés par le type séreux de haut grade, et la thérapie de première ligne a été largement établie sur la base de ce sous-groupe [4].

#### 4.4.1 Protocole thérapeutique

La chimiothérapie standard actuelle repose sur les résultats d'essais cliniques randomisés conduits dans les années 1990.

Une méta-analyse sur données individuelles issues de 37 essais cliniques randomisés suggérait en 1998 la supériorité des poly chimiothérapies sur les mono chimiothérapies, notamment quand celles-ci intégraient des sels de platine, ainsi que la non-infériorité du carboplatine par rapport au cisplatine. Cependant, cette méta-analyse n'avait intégré que des essais cliniques randomisés menés avant l'arrivée des taxanes [290] .

Deux essais de phase III ont démontré la supériorité de chimiothérapies associant le cisplatine et le paclitaxel par rapport aux standards de l'époque combinant cisplatine et cyclophosphamide en matière de survie globale et de survie sans progression (GOG-111 [448], OV-10 [6]). Ces 2 essais cliniques installaient donc l'association cisplatine et paclitaxel comme le nouveau traitement standard.

La non-infériorité du carboplatine par rapport au cisplatine, suggérée par la méta-analyse de 1998, a ensuite été confirmée dans 2 essais de phase III (GOG-158 [298], AGO-OVAR 3 [8]). Depuis la publication des directives GOG 111, GOG 158 et AGO-OVAR3 [7,8,291], les normes de soins pour le traitement de première ligne du cancer avancé de l'ovaire ont été de six cycles de carboplatine et de paclitaxel.

\* La majorité de nos patientes (94,9%) ont reçu une bi-chimiothérapie à base de sels de platine et paclitaxel dont 45% en association avec du bevacizumab.

Deux patientes (1,72%) ont reçu du carboplatine seul en raison de leurs âges avancés (>70 ans).

Quatre malades (3,44%) ont été traitées par de la gemcitabine en monothérapie à cause de l'état général ou des comorbidités.

\* Benjelloun Andaloussi [408], a rapporté que la chimiothérapie a été instaurée chez 81,48% des cas parmi lesquels 68,17% ont bénéficié de chimiothérapie à base de sels de platine associé au paclitaxel ; 25,75% ont bénéficié d'une chimiothérapie associée au bevacizumab ; 6,06% ont été mises sous FOLFOX (protocole de chimiothérapie utilisé dans le traitement des cancers digestifs).

#### **4.4.2 Nombre de cures de chimiothérapie**

L'essai GOG157 [285] a comparé trois contre six cycles de paclitaxel et de carboplatine, il n'y avait pas de différence dans les groupes, soutenant peut-être une réduction du nombre de cycles, avec une toxicité réduite chez les patientes avec un stade précoce de la maladie. Cependant, la recommandation standard dans la pratique est de six cycles de thérapie adjuvante au platine [4].

L'administration intraveineuse de carboplatine (AUC 5–6) et paclitaxel (175 mg / m<sup>2</sup> sur 3 h) toutes les 3 semaines est le protocole standard de chimiothérapie de première ligne pour le cancer épithélial de l'ovaire stade avancé [4,449] .

\* Plus que la moitié des patientes 55,2% soient 64 patientes ont reçu 6 cycles de chimiothérapie. Le nombre moyen de cures était de  $6,50 \pm 1,84$  avec des extrêmes allant de 2 à 13 cures.

Les 6 patientes qui avaient reçu entre 1 et 3 cures avaient arrêté leur traitement à cause de toxicités et d'altération de leur état général et 4,3% avaient reçu plus de 9 cures de chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine (figure 29).

## 4.5 Données de tolérance

### 4.5.1 Toxicité hématologique

La toxicité hématologique peut être évaluée par la mesure du degré d'anémie, neutropénie, ou thrombocytopenie[450].

En vue de la comparaison des toxicités hématologiques observées dans notre série et de celles de Benjelloum Andaloussi [408] et de J-H Son [451] (étude rétrospective sur 69 cas de cancer épithélial de l'ovaire de stade avancé de 2014 à 2017-Korea-), nous constatons que la toxicité la plus observée dans notre série et celle de J-H Son est l'anémie suivie de la neutropénie puis la thrombopénie, pour l'étude de Benjelloum Andaloussi les proportions étaient différentes avec une prédominance de la neutropénie (tableau LXI).

**Tableau LXI : Comparaison des toxicités du traitement systémique.**

Toxicité	Notre Série (Algérie) n=116	J-H Son (Korea) n=69	Benjelloum Andaloussi (Maroc) n=81
Anémie	35,33%	39,1%	53%
Thrombopénie	18,09%	24,6%	28,78%
Neutropénie	23,26%	39,1%	77,27 %

#### 4.6 Données d'efficacité thérapeutique

Après un traitement bien conduit d'un cancer de l'ovaire par chirurgie de réduction tumorale maximale et chimiothérapie incluant un sel de platine et du paclitaxel, le taux de rémission clinique est supérieur à 50 %, la rémission clinique étant définie par l'absence de signes cliniques d'évolution, la normalisation du CA 125 et l'absence d'anomalies suspectes à l'imagerie [369].

\* Nos résultats sont légèrement inférieurs aux données de la littérature concernant la réponse complète, ceci peut être le fait que le pourcentage est calculé parmi l'ensemble de la cohorte quelque soit la modalité thérapeutique et le type de chirurgie pratiquée. Cependant, ils restent plus en cohérence avec la littérature que ceux rapportés par Benjelloun Andaloussi, qui rapporte un taux de réponse complète de 4,54% (tableau LXII).

En dépit d'une prise en charge agressive, 20 % à 30 % des patientes traitées pour un cancer de l'ovaire vont continuer à progresser sans intervalle de rémission [370].

\* Nous rapportons un pourcentage de progression de 35,3%, pourcentage proche de celui rapporté dans la littérature.

**Tableau LXII : Comparaison de l'évaluation après traitement systémique**

<b>Evaluation</b>	<b>Notre Série (Algérie) n=116</b>	<b>Benjelloun Andaloussi (Maroc) n=81</b>
<b>Réponse complète</b>	40,5%	4,54%
<b>Réponse partielle</b>	19%	22,72%
<b>Stabilité</b>	5,2%	19,69%
<b>Progression</b>	35,3%	53,05%

## 5. Suivi et évolution

Dans une large étude randomisée incluant 2074 patientes issues de 130 centres dans 8 pays et conduite par « *the International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group* », 50–60 % des patientes qui présentaient une réponse complète histologique, avaient rechuté dans un délai de deux ans [297].

\* Le suivi médian de nos patientes est de 30 mois (18-42mois).

Comme rapporté dans la littérature ; 56,7% de nos patientes ont présenté une récurrence. La durée moyenne de l'intervalle libre entre la fin du traitement initial et la première récurrence était de 8,75 mois (+/- 5,281), avec des extrêmes variant entre 1 et 24 mois.

\* Dans l'étude de Delavalle [409], le délai moyen de récurrence était de 9 mois (sans précision de l'intervalle de confiance).

\* Dans l'étude de Delga[442], la médiane de survie sans récurrence était de 10,5 mois dans l'ensemble de la population de l'étude (sans précision de l'intervalle de confiance).

### 5.1 Sensibilité aux sels de platine

Le résultat clinique des patientes atteintes d'une maladie récurrente dépend strictement de l'intervalle sans platine, défini comme l'intervalle à partir de la dernière cure jusqu'à ce qu'une maladie évolutive soit documentée [452–456].

Selon les données de la littérature, environ 20 à 30 % des patientes récidivent ou progressent dans les 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie [4].

\* Parmi les cent douze patientes de notre cohorte qui ont eu une chimiothérapie à base de sels de platine, 65 ont présenté une récurrence.

\* Pour ce volet, on a comparé nos résultats à ceux d'une étude italienne mono centrique rétrospective (Mars 1996 - Novembre 2013) portant sur 104 patientes et conduite par Gadducci et al [457].

En vue de la comparaison de nos résultats à ceux de Gadduci (tableau LXIII), nous constatons que pour les patientes partiellement sensibles aux sels de platine, les pourcentages sont presque similaires, tandis que, dans la série de Gadduci il y'avait moins de patientes résistantes aux sels de platine (11, 4%). Ceci peut être dû au fait que l'étude comprenait seulement les patients qui :

- 1) Avaient une maladie avancée au moment de la présentation ;
- 2) Présentaient une réponse clinique ou pathologique complète après une cytoréduction primaire et six cycles de chimiothérapie à base de paclitaxel et de platine, et qui ont ensuite développé une progression.
- 3) Toutes les résections étaient R0.

Cependant, le taux élevé de progression précoce dans notre cohorte peut être lié à la qualité de la chirurgie et de la résection tumorale.

**Tableau LXIII : Comparaison des résultats en fonction de la sensibilité aux sels de platine**

<b>Sensibilité aux sels de platine</b>	<b>Notre série (Algérie) N=112</b>	<b>Gadduci (Italie) N=104</b>
<b>Patientes résistantes aux sels de platine (progression dans les 6mois)</b>	40,0%	11,4 %
<b>Patientes partiellement sensibles aux sels de platine (progression entre 6 à12 mois)</b>	33,8%	33,7 %
<b>Patientes sensibles aux sels de platine (progression après 12 mois)</b>	26,2%	54,8 %

## 5.2 Sites de la rechute

Les sites de récurrence du cancer de l’ovaire peuvent être intra-péritonéaux, extra-péritonéaux, ganglionnaires ou à distance. Leur localisation pourrait être influencée par l’exhaustivité de la réduction tumorale, le type et le mode d’administration de la chimiothérapie [369].

\* Selon Amate et al, le péritoine est le site de récurrence le plus fréquent au cours du suivi des stades précoces ou avancés. Les auteurs décrivent ainsi une récurrence péritonéale dans 20% des cas pour les stades I à IIA, et dans 62,1% pour les stades IIB à IV. Ces récurrences peuvent survenir sur une zone traitée chirurgicalement ou sur péritoine décrit comme étant sain initialement [374].

\* Dans notre cohorte, la rechute était péritonéale dans 76,9% des cas, ce résultat concordant avec les données de la littérature.

**Tableau LXIV : Description des sites de la première récurrence tumorale**

Site de la rechute	Kuhen [421]	Notre Série	Amate[458]
<b>Péritonéale</b>	28%	76,9%	75%
<b>Ganglionnaire</b>	50%	32,3%	38%
<b>Viscérales abdominale et/ou pelvienne</b>	16%	30,8%	-
<b>En dehors de l'abdomen/pelvis</b>	18%	21,5%	-

Remarque : un ou plusieurs sites peuvent être concernés par la récurrence tumorale

## 5.3 Traitement de la rechute

Bien que la plupart des patientes obtiennent une rémission après le traitement initial, le taux de récurrence est élevé et la plupart des patientes finissent par rechuter [459,460].

Selon les données de la littérature, les femmes qui développent une maladie évolutive en première ligne de traitement par chimiothérapie (c'est-à-dire les maladies réfractaires au platine) ont un mauvais pronostic avec une survie globale médiane de moins de un an, et souvent plus courte [461].

Avant la mise à disposition de thérapies ciblées, l'approche de traitement est restée largement inchangée pendant plus de 40 ans et se limitait à la chirurgie et à la chimiothérapie à base de platine.

La question de la place de la chirurgie (de réduction tumorale maximale, suivie d'une chimiothérapie) pour le traitement des récurrences des cancers ovariens a évolué récemment.

La Cochrane *database* a publié une méta-analyse en 2012, sur la prise en charge chirurgicale de la récurrence des cancers de l'ovaire, qui montrait [462] :

- ✓ La pauvreté des données disponibles avec seulement deux études prospectives et aucun essai contrôlé.
- ✓ Un bénéfice sur la survie globale, pour les patientes qui bénéficient d'une résection macroscopique complète.
- ✓ Les limites des recommandations, puisqu'il n'était pas possible de savoir si le résultat obtenu était dû à la sélection des patientes, l'effort chirurgical ou à la biologie tumorale.
- ✓ Que le résultat doit être comparé aux conséquences et risques de l'intervention.

Le score AGO (chirurgie initiale complète, bon état général (ECOG 0), récurrence limitée (ascite < 500cc)) permet de sélectionner les patientes avec des récurrences platinées sensibles potentiellement accessibles à une deuxième chirurgie de cytoréduction complète [395] .

Plusieurs schémas de chimiothérapie sont couramment utilisés, bien que la plupart de ces régimes n'aient pas réussi à améliorer la survie globale [460].

Des études rétrospectives de cohortes multicentriques font état d'un bénéfice potentiel en survie ; après la cytoréduction chez les patientes présentant une première rechute sensible au platine[395,460]. Toutefois, la sélection des patientes éligibles à l'intervention chirurgicale constituent un enjeu essentiel [460].

Le choix entre l'approche chirurgicale palliative par rapport à la tentative de cytoréduction, la thérapie systémique ou les soins de support doivent être bien réfléchis [460].

Il est nécessaire de disposer de définitions claires des différentes situations cliniques ainsi que des types et des objectifs de la chirurgie en cas de rechute du cancer des ovaires. La décision entre l'approche chirurgicale et/ou le traitement systémique doit être adaptée à la situation clinique, l'état général, ainsi qu'à la perception et les préférences de la patiente.

\* Dans notre cohorte et sur les 65 patientes qui ont récidivé, une seule a eu une chirurgie d'exérèse de la récurrence péritonéale qui était une chirurgie incomplète (R1).

Une chimiothérapie à base de sel de platine était la base du traitement de la rechute pour 58,4% des cas, celle-ci était associée au bevacizumab dans 24,6%.

Pour les malades dont l'état général était altéré avec un statut de performance  $\geq 2$  des soins de support étaient préconisés.

## 6. Analyses de survie

### 6.1 Analyses de survie parmi l'ensemble de la population

#### 6.1.1 Analyse de survie sans progression parmi l'ensemble de la population

Le taux de survie sans progression à 18 mois dans l'ensemble de la population de l'étude était de 46,2% avec une médiane de 15,00 mois (figure 34).

Parmi les éléments significatifs (en univariée) en matière de différence de survie sans progression, parmi l'ensemble de la population, figuraient : le stade FIGO, la modalité thérapeutique initiale, le statut chirurgical, le taux initial du marqueur tumoral CA125 (la différence de SSP en fonction du grade histologique était à la limite de la signification statistique avec un  $p=0,059$ ).

Les différences des taux de survie selon les deux paramètres âge et type histologique ; étaient à la limite de la signification statistique avec un  $p= 0,217$  pour l'âge et un  $p= 0,233$  pour le type histologique (tableau XXXII).

L'impact de ces facteurs pronostiques sur la SSP a été étudié en analyse multivariée en utilisant le modèle de COX, parmi l'ensemble de la cohorte (121 patientes). Les facteurs indépendants modifiant significativement la survie sans progression étaient : le stade FIGO, la réalisation d'une chirurgie et le grade histologique.

- **Le stade FIGO :**

Le pronostic des femmes qui développent un cancer des ovaires est directement lié du stade de la maladie au moment du diagnostic [10,14,64,400,463–466].

\* Pour notre cohorte, nous rapportons un taux de SSP des patientes diagnostiquées à un stade précoce de 90,3%. Pour un stade avancé de la maladie, il était de 30,7%, avec une médiane de SSP de 12,00 mois (IC 95%=9,495 -14,505) ( $p< 0,0001$ ) (tableau XXXII) (figure 35).

\* Delga [442], rapporte une médiane de survie sans récurrence de 10,5 mois dans l'ensemble de sa population d'étude (étude portant sur des stades avancés de la maladie).

Nous avons constaté que le risque instantané de progression est 2,3 fois plus important pour un stade avancé de la maladie de façon statistiquement significative ( $p=0,004$ ),  $HR= 2,3$  avec un  $IC95\%$  (0,019-0,463) (figure 53).

- **Le statut chirurgical :**

- \* Peres et al., par une étude rétrospective des données du SEER ont colligé 35 868 cas de CEO et ils ont rapporté que les femmes qui n'ont pas été opérées avaient un risque accru de mortalité juste après le diagnostic, mais cette association s'est atténuée pendant le reste de la période de suivi [14], ils ont aussi observé que le stade et la réalisation d'une chirurgie, sont fortement associés à la survie tout au long de la trajectoire de survie, ces facteurs sont les plus influents sur le pronostic dans la période qui suit le diagnostic [14].

- \* Dans notre étude, la médiane de SSP de l'ensemble de la cohorte était de 15 mois, le taux de SSP était de 69,7% pour les patientes opérées alors qu'il était de 17,0% pour celles non opérées avec une médiane de SSP de 8,00 mois parmi la population de patientes non opérées ( $IC\ 95\%=4,438-11,562$ ), cette différence est statistiquement hautement significative ( $p<0,0001$ ) (tableau XXXII) (figure 37).

Nous avons constaté que les patientes opérées avaient moins de risque instantané de progression par rapport à celles non opérées et ceci avec un  $HR= 0,98$ ,  $IC95\%$  (0,144-0,969) ( $p=0,043$ ) (figure 54).

L'intérêt de cette analyse est de souligner que renoncer à une prise en charge chirurgicale grève le pronostic des patientes. Il est intéressant de savoir quelle a été la raison faisant renoncer à une chirurgie : les patients étaient-elles bien toutes non opérables et l'opérabilité était-elle systématiquement bien évaluée, ceci pourrait faire l'objet de travaux ultérieurs. La prise en charge des populations fragiles a déjà fait l'objet de publications [467].

- **Le grade histologique**

- \* Dans notre étude, la médiane de survie sans progression est de 15,00 mois pour les patientes ayant une tumeur de grade 2, elle était de 13,00 mois ( $IC\ 95\% :6,070-9,930$ ) pour les grades 3 et de 12,00 mois ( $IC\ 95\%=8,019-5,981$ ) si le grade n'était pas précisé, la différence étant à la limite de la signification statistique ( $p=0,059$ ) (tableau XXXII) (figure 39).

Par l'analyse multivariée en utilisant le modèle de COX, nous avons constaté que lorsque la tumeur était de bas grade histologique, le risque de progression était moindre avec un HR= 2,76 (IC95% :0,005-0,732) et ceci de façon statistiquement significative  $p=0,027$  (figure55).

Ces résultats concordent avec ceux rapportés par Du Bois et al., par l'analyse menée sur trois essais prospectifs randomisés (AGO-OVAR 3, 5 et 7) portant sur des schémas de chimiothérapie à base de platine taxane dans le cancer avancé de l'ovaire, entre 1995 et 2002. Les auteurs ont clairement démontré l'impact du grade histologique sur la SG ( $p<0,0001$ ) et sur la SSP ( $p<0,0001$ ) [5].

### **6.1.2 Analyse de survie globale parmi l'ensemble de la population**

Le taux de survie globale à 18mois de notre cohorte était de 62,8%.

Sous réserve de la durée de suivi, les facteurs pour lesquels nous avons trouvé une différence significative en terme de SG en analyse univariée sont : le type histologique ( $p=0,017$ ), le stade de la maladie ( $p=0,042$ ), et le taux initial du CA125 ( $p=0,041$ ).

Cependant, pour l'âge et le grade histologique les différences de SG étaient à la limite de la signification statistique ( $p=0,078$  pour l'âge et  $p=0,159$  pour le grade histologique).

Concernant les données thérapeutiques, nous avons constaté une différence hautement significative pour la modalité thérapeutique initiale ( $p<0,0001$ ) et le statut chirurgical ( $p<0,0001$ ). Ces résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature.

\* La recherche sur les facteurs pronostiques s'appuie sur des études rétrospectives, les facteurs reconnus comprennent ; le jeune âge, le stade de la maladie, le grade histologique, le taux du CA125 et la maladie résiduelle microscopique après chirurgie [5,251,463,468–473].

\* Selon les données de la littérature, les femmes diagnostiquées au stade I de la maladie ont un taux de survie à cinq ans de 90 %. En cas de maladie régionale (c'est-à-dire que la maladie s'est propagée aux tissus adjacents), le taux de survie à 5 ans tombe à environ 80 %, et à 25 % chez les personnes atteintes de maladies métastatiques. Au cours des 30 dernières années, les taux de mortalité ont baissé de peu [24,25,64,401] .

\* Dans l'étude de Shalowitz [434] ,il était retrouvé une différence de survie majeure entre les patientes opérées et non opérées (57,4 mois de médiane de survie pour les patientes

opérées ayant eu ou non de la chimiothérapie, 11,9 mois de médiane de survie en cas de traitement médical uniquement et 1,4 mois de médiane de survie en cas d'abstention thérapeutique) ( $p < 0,001$ ).

\* Lan et al., a étudié les valeurs pronostiques des caractéristiques clinico-pathologiques des patientes atteintes de CEO invasifs diagnostiqués entre 1973 et 2015 obtenus à partir de la base de données SEER ,il rapporte que le bas grade et le stade précoce étaient liés à de meilleurs résultats de survie, HR= 0.421 (IC95% : 0.399–0.443)  $p = 0.001$ [64].

## 6.2 Analyses de survie parmi les patientes opérées

---

### 6.2.1 SSP de l'ensemble des patientes opérées

\* Pour les patientes opérées, il existait une différence significative (en analyse univariée) de la survie sans progression en fonction du stade de la maladie et du résidu tumoral. Tandis que, le moment de la chirurgie et le curage ganglionnaire n'avaient pas d'impact sur la SSP (tableau XXXIII).

Le seul facteur modifiant significativement la survie sans progression en analyse multivariée parmi les patientes opérées (66 patientes) était le résidu tumoral ( $p = 0,001$ ), HR=1,923, (IC95% : 0,049-0,440).

- **Résidu tumoral en fin de chirurgie :**

La totalité de la littérature est concordante sur le fait que l'absence de résidu tumoral (chirurgie complète) dans la chirurgie des cancers de l'ovaire de stades avancés représente le facteur pronostique majeur, quelle que soit l'histologie (séreux ou autres, haut ou bas grade) [5,248–251] .

Bien que le résidu tumoral soit le facteur de pronostic le plus important, la mesure de l'étendue de la maladie résiduelle est entravée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, elle est basée sur l'évaluation peropératoire des chirurgiens, et est donc soumise à la variabilité inter- et intra-observateurs. Deuxièmement, il peut être difficile de distinguer une tumeur résiduelle viable des lésions fibreuses, notamment après une chimiothérapie néoadjuvante. Troisièmement, la maladie résiduelle prend en considération la plus grande lésion, et Il s'agit

donc d'une mesure brute de la charge résiduelle de cancer. Des outils d'évaluation supplémentaires sont nécessaires pour établir le succès de la chirurgie cytoréductive pour prédire le pronostic des patientes avec plus de précision.

En dehors d'un essai prospectif utilisant un score précis tel que le PCI, le score de Fagotti et/ou la cotation CCS du résidu tumoral[474], obtenir la description précise du résidu reste difficile.

Depuis l'article de Meigs [475] paru en 1934, qui remarquait déjà que l'exhaustivité de la résection tumorale était un enjeu majeur, les concepts ont évolué de l'idée de la cytoréduction chirurgicale optimale, avec l'objectif d'un résidu tumoral inférieur à 1cm, à l'idée de la cytoréduction complète.

La méta analyse de Bristow[251], étudiait sur 6 885 patientes, grâce à 81 cohortes, l'effet du résidu tumoral sur la survie et retrouvait que la cytoréduction était le paramètre le plus puissant. Les auteurs l'illustraient par le fait que chaque augmentation de 10% du taux de chirurgie complète augmente de 5,5% la moyenne de survie de la cohorte.

L'étude observationnelle réalisée sur une base de données prospective de Chi [476], incluant 465 patientes, a imposé la formulation de chirurgie complète, par rapport à l'ancienne appellation de chirurgie optimale qui acceptait un résidu tumoral jusqu'à 1cm. Les auteurs retrouvaient que chaque diminution de 1 cm de la taille du résidu était associée à une augmentation de la survie globale. En analyse multivariée la taille du résidu tumoral était le facteur pronostic le plus fort.

Cette notion était entre autres confirmée par Winter et al[259] qui, sur une série rétrospective de 360 patientes en stade IV ayant une chirurgie première, montrait qu'une chirurgie sans résidu tumoral visible permettait de doubler la médiane de survie par rapport aux patientes ayant une résidu compris entre 1mm et 5cm.

Du Bois et al[5] ., combinaient 3 cohortes d'essais prospectifs et analysaient 3 126 patientes de stades IIB à IV. Cette étude prouvait la nécessité d'une chirurgie complète, en montrant qu'un résidu tumoral nul permettait une médiane de survie de 99 mois, très

significativement supérieure aux 36 mois de médiane de survie des patientes ayant un résidu inférieur à 1 cm ou au 29 mois de survie des patientes ayant un résidu tumoral supérieur à 1 cm. Le résultat de cette étude est intéressant et prouve avec un bon niveau de preuve que la présence d'un résidu, même millimétrique, est un critère péjoratif majeur. Cette notion de chirurgie complète a poussé les chirurgiens à ne plus réséquer uniquement les lésions pelviennes mais l'ensemble des lésions intra abdominales.

En 2006, Aletti et al[477] ., montraient que la résection des lésions diaphragmatiques augmente le taux de chirurgie complète et optimale et améliore la survie, même en comparant avec une chirurgie optimale sans résection diaphragmatique. Ceci était par la suite confirmé par les travaux de Chi, Eisenhauer et Zivanovic [477,478], montrant que la prise en compte des lésions sus méso-coliques rend plus complexe la chirurgie de *debulking*, diminue le taux de chirurgie complète et justifie le recours à des chirurgies spécialisées, mais permet parallèlement une amélioration significative de la survie.

En plus de l'importance de la résection des lésions sus mesocolique, se pose la question de la résection des localisations pleurales des stades IV. Plusieurs équipes américaines et allemandes [479–481], proposaient l'utilisation de la chirurgie thoracique vidéo assistée pour déterminer avec plus de précision l'étendue des lésions et le caractère résécable en totalité de celles-ci, afin de déterminer au mieux le temps de la chirurgie.

\* Dans notre série nous n'avons recensé aucun cas de chirurgie de lésions sus-mesocolique ou thoracique.

Elattar et al., par une revue systématique [248], concluait que l'absence de résidu tumoral visible permet une augmentation significative de la survie globale et sans récurrence, alors que la chirurgie optimale, comparée à la chirurgie sub-optimale, ne permet pas une différence significative de la survie globale et une différence à la limite de la significativité pour la survie sans récurrence.

La récente étude de Rutten et al[482]., visait à déterminer la valeur pronostique d'un résidu tumoral après chirurgie d'intervalle, sur une cohorte observationnelle de 689 patientes. Les auteurs montraient que l'absence de résidu tumoral est un facteur indépendant de survie.

Basées sur l'ensemble de cette littérature, les recommandations actuelles sont pour une chirurgie complète avec un résidu nul en fin d'intervention.

En analyse de survie, nos résultats concordent avec les données de la littérature, car nous avons trouvé que le seul facteur modifiant significativement la survie sans progression en analyse multivariée parmi les patientes opérées (66 patientes) était le résidu tumoral ( $p=0,001$ ),  $HR=1,923$  (IC95% : 0,049-0,440).

Le taux de SSP était de 83,3% pour les patientes dont la résection chirurgicale était considérée comme complète, tandis que, pour les patientes dont la résection chirurgicale était jugée incomplète, il était de 33,3% avec une médiane de survie de 11,00 mois (IC95% : 5,456-16,544) ( $p<0,0001$ ).

Selon les résultats de l'analyse univariée, les facteurs modifiant la SSP des patientes opérées avec une résection optimale (R0) de façon significative sont : le stade FIGO ( $p=0,004$ ) et la spécialité de l'opérateur ( $p=0,046$ ). Cependant, en analyse multivariée en utilisant le modèle de COX, aucun de ces facteurs n'a été retenu comme influençant sur la SSP avec  $p=0,062$  pour le stade FIGO et un  $p=0,357$  pour la spécialité de l'opérateur (tableau XXXIX).

- **Le moment de la chirurgie :**

\* Nous avons constaté que ce paramètre n'avait pas d'impact sur la survie sans progression. Parmi l'ensemble des patientes opérées, le taux de survie était de 67,4% pour les patientes ayant eu une chirurgie première, 72,7% pour les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalles et 75,0% pour les patientes ayant eu une chirurgie de clôture ( $p=0,916$ ).

À ce jour, les études EORTC [308] et CHORUS [306] sont les seuls essais randomisés de phase III qui ont évalué la chirurgie initiale par rapport à la chirurgie d'intervalles et n'ont montré aucune différence en matière de survie. Le choix entre une chirurgie initiale suivie d'une chimiothérapie et une chirurgie d'intervalles reste controversé [483].

Quand on évalue une patiente pour une chirurgie première et que l'on pense pouvoir laisser un résidu non nul inférieur ou supérieur à 1 cm, il faut discuter une chimiothérapie néoadjuvante puis une chirurgie avec un résidu nul et une moindre morbidité [484]. Il faut

savoir que l'évaluation cœlioscopique par un chirurgien spécialisé de centre expert dans la discipline peut permettre de savoir si la résection complète est possible [267,484,485]. Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur les critères de sélection des patientes pour l'une ou l'autre des attitudes, y compris une meilleure imagerie validée et des algorithmes de notation laparoscopique pour prédire la morbidité opératoire [4].

- **Le curage ganglionnaire :**

Depuis des décennies le rôle d'une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique complète dans un CEO avancé a été recommandé[486] .Cependant, une étude randomisée (*Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms –LION-*) de l'essai AGO-OVAR [441] a montré que la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique systématique des CEO avancés en cas de résection complète avec des ganglions lymphatiques cliniquement négatifs n'améliore pas la survie globale ou sans progression .

\* Nos résultats concordent avec ces données car on n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en survie sans progression entre les malades ayant eu ou pas un curage ganglionnaire, avec respectivement, un  $p=0,384$  pour le curage pelvien et un  $p=0,563$  pour le curage lombo-aortique (tableau XXXIII).

- **L'impact de l'équipe et du centre de prise en charge :**

Selon les données de la littérature, la chirurgie pratiquée par un chirurgien spécialisé dans ce type de chirurgie radicale permet une meilleure stadification, un haut taux de résection complète avec morbidité moindre impactant ainsi sur la survie. La sur spécialisation du chirurgien sont des facteurs indépendants de survie [258] .

L'étude de Bristow de 2010 [487] montrait que la survie des patientes était meilleure lorsqu'elles ont une prise en charge dans un centre réalisant plus de 20 prises en charge de cancers avancés de l'ovaire par an. Et les recommandations actuelles se basent sur ce nombre de 20 procédures par an et par centre et plus de 10 procédures par chirurgien.

\* Dans notre cohorte la spécialité et le secteur de travail de l'opérateur avaient un impact à la limite de la signification statistique avec un  $p= 0,186$  pour le secteur de prise en charge et un  $p=0,183$  pour la spécialité de l'opérateur (tableau XXXIII).

### 6.2.2 Survie globale des malades opérées

Nous constatons comme illustré par la courbe de Kaplan Meyer (figure 68), que la survie diffère selon le type de chirurgie, cette différence est statistiquement hautement significative ( $p < 0,0001$ ). La médiane de survie est de 16 mois en l'absence de prise en charge chirurgicale.

Parmi les paramètres étudiés pour l'analyse de la SG des patientes opérées (tableau XLVIII), les deux pour lesquels une différence de survie est constatée ; sont le secteur de la prise en charge chirurgicale (taux de SG plus élevé (89,2%) si la chirurgie est faite dans le secteur libéral,  $p = 0,025$ ) et le résidu tumoral post opératoire (taux de SG le plus élevé (83,3%) est observé en cas chirurgie sans résidu tumoral post opératoire,  $p = 0,093$ ).

En 1998, Eisenkop [443] publiait une série prospective mono centrique de 163 patientes opérées en chirurgie première avec un objectif de résection de toutes les lésions visibles. Dans cette étude réalisée entre 1990 et 1993, les auteurs décrivaient 85,3% de cytoréduction complète, 13,5% de résidu inférieur à 1cm et 1,2% de lésions non résécables.

La médiane de survie globale de cette série était de 54 mois et les facteurs pronostiques de survie retrouvés étaient : l'âge, le volume de l'ascite, le stade FIGO, le type histologique et la taille du résidu tumoral. Les auteurs concluaient qu'excepté en cas de conditions médicales défavorables, l'objectif chirurgical de ces patientes doit être une chirurgie première sans résidu tumoral visible. Cette étude a permis relativement tôt de définir l'objectif de la chirurgie qui doit chercher à être complète et non plus optimale, c'est-à-dire avec un résidu inférieur à 1 cm.

La revue Cochrane de 2011 [248] , concluait que l'absence de résidu tumoral visible permet une augmentation significative de la survie globale et sans récurrence, alors que la chirurgie optimale, comparée à la chirurgie sub-optimale, ne permet pas une différence significative de la survie globale et une différence à la limite de la significativité pour la survie sans récurrence.

### **6.2.3 Analyses de survie sans progression en fonction de la résection tumorale**

Le taux de survie sans progression des 48 patientes ayant eu une chirurgie de résection tumorale complète (R0) était de 83,3% (il était de 33,3% pour les patientes R1). Les deux éléments pour lesquels nous avons trouvé une différence statistiquement significative (en analyse uni variée); sont la spécialité de l'opérateur ( $p=0,046$ ) et le stade de la maladie ( $p=0,004$ ) (tableau XXXIV). Cependant, en analyse multivariée aucun de ces facteurs n'est retenu comme facteur indépendant de SSP ; avec  $p=0,062$  pour le stade FIGO et un  $p=0,357$  pour la spécialité de l'opérateur (tableau XXXIX).

Des études ont montré que les femmes qui sont traitées par un gynécologue oncologue sont plus susceptibles de subir une stadification correcte, une chirurgie cytoréductive complète et une chimiothérapie adjuvante, par rapport à celles traitées par un gynécologue ou un chirurgien viscéraliste, et ont des taux de survie supérieurs [446,447] .

La chirurgie complexe nécessaire pour obtenir la résection de toutes les lésions visibles est plus susceptible de se produire lorsque l'opération est pratiquée dans des hôpitaux avec des spécialistes qui pratiquent fréquemment ce type de procédure [437,438,488,489]. Étant donné que la tumeur résiduelle reste le plus important prédicteur de la survie globale et sans progression, la décision initiale de recourir à la chirurgie nécessite l'intervention d'un gynécologue oncologue [422].

## **6.3 Analyses de survie pour les patientes ayant reçu un traitement systémique**

---

### **6.3.1 Analyse de SSP des patientes ayant reçu un traitement systémique**

#### **6.3.1.1 Analyse de SSP en fonction du délai d'initiation de la chimiothérapie**

Pour certaines tumeurs, le délai d'initiation de la chimiothérapie peut avoir un impact sur le résultat du traitement. Ce point a été analysé dans une étude conjointe du NRG et du GOG ayant regroupé les patientes traitées à un stade précoce de la maladie dans 2 essais (GOG 95 et GOG157) [490]. Au total, 497 patientes ont été incluses et les auteurs ont étudié 3 intervalles de traitement de début de la chimiothérapie par rapport à la chirurgie : moins de 2 semaines, entre 2 et 4 semaines et plus que 4 semaines. Aucun impact du délai n'est retrouvé sur la survie sans rechute (72,8 %, 73,9 %, et 79,5 % ( $p = 0,62$ )) ou la survie globale à 5 ans (79,4 %, 81,9 %, et 82,8 %, ( $p = 0,51$ )).

Mahner et al., ont analysé 3326 patientes dans une méta-analyse reprenant 3 essais de phase III réalisés entre 1995 et 2002 par les groupes AGO-OVAR (*Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group*) et GINECO (groupe de recherche clinique académique spécialisé en cancérologie gynécologique) [254]. Les patientes ayant eu une résection complète avaient une meilleure survie en cas d'introduction précoce de la chimiothérapie. En cas de résection incomplète, il n'y avait, par contre, aucun bénéfice tout comme dans l'ensemble de la cohorte, rendant l'interprétation des résultats plus nuancée.

À l'inverse, Paulsen et al., n'ont pas trouvé de différence de survie en fonction du délai d'introduction de la chimiothérapie sur une cohorte prospective de 371 patientes provenant du registre norvégien du cancer entre 2002 et 2003 [255].

Rosa et al., ont analysé l'impact du délai d'introduction de la chimiothérapie adjuvante dans une étude rétrospective incluant 394 patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine de stade FIGO III, les auteurs ne retrouvaient pas de différence de survie en fonction du délai d'introduction de la chimiothérapie, mais il est à noter que, plus de 75 % des patientes avaient un résidu postopératoire [256].

\* Nous avons analysé ce point dans notre étude. Aucun impact du délai n'est retrouvé sur la survie sans rechute ( $p=0,813$ ) (tableau XXXVI).

Malgré des résultats disparates concernant l'impact du délai à l'introduction de la chimiothérapie, il semble important de débiter la chimiothérapie dans les 6 semaines postopératoires en cas de chirurgie complète [253,254].

### **6.3.1.2 Analyses de survie sans progression pour les patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie**

Des essais cliniques randomisés sur des stades précoces de la maladie ont été difficiles à faire car le diagnostic est souvent tardif.

Les paramètres étudiés dans l'analyse de SSP des patientes ayant reçu un traitement systémique pour un stade précoce de la maladie sont : la modalité thérapeutique, le type du

traitement, l'évaluation de la réponse au traitement et le nombre de cures de chimiothérapie.

- **Modalité thérapeutique :**

D'après l'analyse univariée de survie sans progression de nos patientes traitées par chimiothérapie à des stades précoces de la maladie (27 malades), il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon les différentes modalités de chimiothérapie avec un  $p=0,403$ . En effet, l'effectif étant réduit pour ces stades de la maladie avec une répartition inhomogène (3 cas traitées par chimiothérapie adjuvante, 2 malades traitées par chimiothérapie neoadjuvante et une seule malade traitée par chimiothérapie palliative) (tableau XXXVII) .

Les essais randomisés ICON [278] et ACTION [277] qui soutiennent l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante aux stades précoces de la maladie, avec un sel de platine mais pas de taxane ont été publiés en 2003 [277,278,491–494] .

Des preuves de haute qualité indiquent que la chimiothérapie adjuvante à base de platine est efficace pour prolonger la survie des femmes ayant un stade précoce (FIGO stade I/IIa) de cancer épithélial des ovaires. Il n'est pas certain que les femmes présentant un risque faible ou intermédiaire à un stade précoce de la maladie bénéficient autant de la chimiothérapie adjuvante que les femmes atteintes d'une maladie à haut risque [280].

La question du traitement adjuvant de la maladie à un stade précoce peut être discutée sur la base du sous-type et du grade histologiques [495].

- **Type du traitement :**

En analyse univariée le taux de SSP était de 95,5% pour les malades traitées par chimiothérapie seule et de 60,0% pour celles traitées par chimiothérapie associée à la thérapie ciblée ( $p=0,013$ ) (tableau IIIIVII) (figure 46).

Cependant, en analyse multivariée, ce facteur n'a pas été retenu comme facteur indépendant de SSP avec un HR=0,000 (IC95% : 0,038-26,152) et un  $p=1,000$

Ce résultat est concordant avec les données de la littérature ; car en ce qui concerne les thérapeutiques innovantes, il y'a un seul essai (ICON7) qui a évalué l'ajout d'un traitement antiangiogénique par bevacizumab à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel. Cet

essai avait inclus des patientes de stade I et II [289]. Cependant, le faible nombre de patientes dans cette situation ne permet pas de conclure à un bénéfice de l'ajout du bevacizumab pour ces patientes, et ce traitement ne bénéficie pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Il n'y a pas d'étude réalisée dans cette situation avec des thérapies ciblées (notamment inhibiteurs PARP) ou de l'immunothérapie[279].

- **L'évaluation de la réponse au traitement :**

Les cancers de l'ovaire, traités à un stade précoce, sont relativement de bon pronostic mais demeurent des maladies graves. En effet, 70 à 80 % des patientes sont en vie à 5 ans, avec un taux de rechute compris entre 20 et 30 % [278,279,496].

\* Dans notre cohorte, le taux de survie sans progression à 18 mois était de 92,3% pour les 26 patientes qui étaient en réponse complète, alors qu'une seule malade avait progressé à 7 mois après la fin du traitement ( $p < 0,0001$ ) (tableau XXXVII).

- **Nombre de cures de chimiothérapie :**

Pour ce paramètre, on n'a pas trouvé de différence de survie sans progression statistiquement significative avec un  $p = 0,531$  (tableau XXXVII). Ce résultat rejoint les données de la littérature car le nombre optimal de cycles de chimiothérapie n'est pas déterminé avec précision.

Une étude rétrospective du SEER sur 1394 patientes de stade I traitées entre 1992 et 2009 ne retrouve pas d'impact de la durée de la chimiothérapie (3 mois contre plus de 3 mois), même pour des patientes considérées de mauvais pronostic (carcinomes à cellules claires, grade 3, ou stade IC)[497].

Un seul essai randomisé (GOG 157), a comparé 3 cycles à 6 cycles de chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel [285], il n'a pas été montré de différences de survie sans rechute ( $HR = 0,761$  ;  $IC95\% : 0,51-1,13$ ,  $p = 0,18$ ), ou de survie globale ( $HR = 1,02$  ;  $IC95\% : 0,662-1,57$ ) entre ces 2 schémas thérapeutiques.

✓ Aucun des facteurs qui sont considérés en analyse univariée n'est retenu par l'analyse multivariée selon le modèle de COX dans ce cas de figure (tableau XLI).

### **6.3.1.3 Analyses de survie sans progression en fonction du traitement systémique des malades de stades avancés**

Pour les 88 patientes qui ont reçu un traitement systémique à un stade avancé de la maladie, le taux de SSP était de 30,7%, et la médiane de SSP de 12,00 mois (IC 95% : 9,495-14,505). En analyse uni variée, il existait une différence en fonction des éléments suivants : la modalité du traitement systémique, le nombre de cures, la tolérance de la chimiothérapie et l'évaluation de la réponse au traitement. Cependant, les facteurs indépendants retenus en analyse multivariée sont :

- **La modalité du traitement systémique :**

La médiane de SSP des patientes ayant reçu une chimiothérapie d'induction était de 15,00 mois (IC 95%=12,757-17,243) alors qu'elle était de 8,00 mois dans le cas d'une chimiothérapie palliative (IC 95%=3,926-12,074), (p=0,001) (tableau XXXVIII) (figure 48).

Les malades qui avaient reçu un traitement adjuvant avaient un risque instantané de progression plus bas avec un HR= -1,211, IC95% (0,105-0,846) et un p=0,023 (figure 57).

\* Les données publiées sur la place de la chimiothérapie neoadjuvante et péri opératoire reposent essentiellement sur 4 essais cliniques de phase III randomisés, dont 2 seulement intégraient des données de survie [304–308].

Dans ces études, la stratégie standard associant chirurgie de cytoréduction suivie de chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine, était comparée à une stratégie combinant chimiothérapie neoadjuvante pour 3 à 4 cures suivies d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalle puis d'une reprise de la chimiothérapie adjuvante pour 3 à 4 cures chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire avancé considérées opérables.

L'essai randomisé de l'EORTC-55971 [308], a montré la non-infériorité du bras chimiothérapie péri opératoire en matière de survie globale et de survie sans progression chez 670 patientes.

Dans l'essai CHORUS sur 550 patientes [306], la non-infériorité de l'approche péri opératoire et chirurgie d'intervalle par rapport à la stratégie standard a été démontrée pour la survie sans progression (10,7 vs 12,0 mois, HR = 0,91 ;IC95 % : 0,76–1,09).

- **Nombre de cures :**

Dans la grande majorité des essais cliniques de phase III, le nombre de cures de chimiothérapie était de six cycles, voire 9 cycles pour certains essais [279].

Les essais de phase III randomisés ont évalué l'intérêt des stratégies de consolidation par chimiothérapie de maintenance et n'ont jamais démontré leur supériorité sur l'approche classique [279,303].

\* Pour notre série, la médiane de survie variait en fonction du nombre de cures. Elle était de 3,00 mois (IC 95%=2,246-3,754) lorsque les malades avaient reçu entre une à trois cures, elle était de 12,00 mois (IC 95%=3,783-20,217) pour celles qui avaient reçu entre 4 à 6 cures alors qu'elle était de 13,00 mois (IC 95%=8,862-17,138) si le nombre de cures était entre 7 et 9 avec un  $p < 0,0001$  (tableau XXXVIII) (figure49).

Nous avons constaté que les patientes qui avaient reçu un nombre de cures de traitement entre 1 à 3 cures avaient 4 fois plus de risque instantané de progression de leur maladie cancéreuse HR=4,022 avec un IC95% (4,182-744,421), ce résultat est statistiquement hautement significatif ( $p=0,002$ ). Tandis que, le HR était égal à 2,168, IC95% (1,021-74,894) lorsque le nombre de cures était entre 4 et 6 cures avec un  $p=0,048$  (figure58).

- **Tolérance de la chimiothérapie :**

La neutropénie induite par la chimiothérapie a été associée à un meilleur pronostic dans plusieurs types de cancer [498–502]. Des données contrastées ont été rapportées dans le cas du cancer des ovaires de stades avancés [503].

G. Daniele et al [503]., Par une analyse de deux grands essais randomisés MITO-2 et MITO-7, rapporte que la neutropénie induite par la chimiothérapie (graves ou de tout grade) n'a pas de rôle pronostic significatif sur la survie sans progression (HR= 0.92, IC95%: 0.78–1.09,  $p = 0.34$ ) .

\* Les résultats obtenus dans notre étude concordent avec ces données car pour la neutropénie, en analyse univariée, on n'a pas retrouvé de différence de survie statistiquement significative entre les patientes ayant présenté ou pas une neutropénie chimio-induite avec

un  $p=0,340$  (ce paramètre n'a pas été étudié dans le modèle de COX en analyse multivariée vu l'absence de signification en univariée).

La seule toxicité pour laquelle nous avons constaté une différence statistiquement significative en analyse univariée, était la thrombopénie, avec une médiane de SSP lorsque celle-ci était présente de 6,00 mois (IC95% = 3,228-8,772) ( $p=0,009$ ) (tableau XXXVIII) (figure 50). L'absence de toxicité hématologique à type de thrombopénie constituait un facteur protecteur contre la progression de la maladie, HR=-0,955 avec un IC (0,176-0,842),  $p=0,017$  (figure 59).

On n'a pas trouvé de données concernant l'impact de la thrombopénie sur la survie sans progression des patientes traitées pour cancer épithélial de l'ovaire. La plupart des études portaient sur la neutropénie.

### **6.3.2 Analyse de survie globale pour les patientes ayant reçu un traitement systémique**

Parmi les paramètres étudiés pour l'analyse de la survie globale, nous avons constaté une différence des taux de SG statistiquement hautement significative pour : la modalité du traitement systémique, le protocole de traitement systémique, le nombre de cures et l'évolution sous traitement (tableau LII).

- **La modalité du traitement systémique :**

Le taux de SG le plus bas était observé en cas de traitement palliatif (44%) avec une médiane de survie globale 17,00 mois (IC95% : 14,869-19,131) ( $p < 0,0001$ ). Cependant, les taux de SG des patientes traitées selon les deux modalités néoadjuvante et adjuvante étaient respectivement de 79,2% et 76,2%.

\* L'essai randomisé de l'EORTC-55971[308], a montré la non-infériorité du bras chimiothérapie péri-opératoire en termes de survie globale et de survie sans progression chez 670 patientes. Ainsi, la survie globale médiane était de 29 mois dans le bras chirurgie première contre 30 mois dans le bras chirurgie d'intervalle (HR=0,98; IC90% : 0,84-1,13 ;  $p = 0,01$  pour la non-infériorité).

\* Dans l'essai CHORUS [306], la non-infériorité de l'approche péri-opératoire et chirurgie d'intervalle par rapport à la stratégie standard a été démontrée pour la survie médiane (22,6 mois vs 24,1 mois, HR = 0,87 ; IC95 % : 0,72–1,05)

- **Protocole de traitement systémique :**

Le taux de SG de notre cohorte diffèrait en fonction du protocole du traitement systémique administré ( $p=0,007$ ). Le taux le plus élevé (71,9%) était observé en cas d'utilisation d'un protocole à base de paclitaxel et carboplatine, suivi par celui constaté lors de l'association de ces mêmes drogues avec du bevacizumab (55, 8%). Tandis que, le taux le plus faible (42,9%) est observé lors de l'utilisation d'un protocole autre que le *Gold standard* qui est le paclitaxel + carboplatine ; dans ce cas de figure, la médiane de survie était de 7,00 mois (IC95% : 2,898-11,102) (tableau XLIX,L), (figure72). L'analyse en sous-groupe, ne trouve pas de différence statistiquement significative entre les patientes de stades avancés ayant reçu de la chimiothérapie seule vs chimiothérapie + thérapie ciblée ( $p=0,276$ ) (tableau LI) (figure73).

\* En matière de survie globale, l'addition du bevacizumab à la chimiothérapie ne s'accompagnait pas d'un bénéfice dans la population globale de l'étude ICON7, en dehors du sous-groupe des patientes à haut risque de progression. Dans cette cohorte, l'ajout du bevacizumab était associé à une survie globale de 39,3 mois (IC95 % : 37,0–41,7) contre seulement 34,5 mois (32,0–37,0) ( $p = 0,03$ ).

\* Il n'a pas été noté de bénéfice en survie globale avec le bevacizumab dans l'essai GOG218 ; Une tendance à l'amélioration de la survie globale a été rapportée pour les patientes du bras maintenance par rapport au groupe témoin dans une analyse actualisée en 2011 (HR = 0,885, IC95 % : 0,750–1,040).

- **Nombre de cures :**

\* Dans la grande majorité des essais cliniques de phase III, le nombre de cures de chimiothérapie était de six cycles, voire 9 cycles pour certains essais (annexe 12).

Les essais randomisés de phase III ayant évalué l'intérêt de la consolidation par chimiothérapie de maintenance n'ont pas démontré leur supériorité sur l'approche classique [279].

\* Dans notre cohorte, le taux de survie le plus faible (16,7%) est observé pour les six malades qui ont reçu entre 1 à 3 cures de chimiothérapie avec une médiane de SG de 3,00 mois. On constate que les taux de survie diffèrent selon le nombre de cures administrées ( $p < 0,0001$ ).

## CONCLUSION

En dépit de son incidence peu commune, le cancer de l'ovaire représente un problème de santé publique important en raison de ses résultats lamentables en matière de survie, qui ne se sont pas améliorés de manière substantielle depuis des décennies.

Au cours des 30 dernières années, tous les cancers ont globalement montré une augmentation de 20 % du taux relatif de survie à 5 ans, l'augmentation du taux de survie a été largement attribuée à la recherche et aux progrès dans les domaines du dépistage, de la chirurgie et des différentes méthodes de traitement. Malgré ces progrès, les taux de survie pour le cancer de l'ovaire ont évolué modestement, même dans les pays à ressources élevées.

Le dépistage en population a été inefficace, mais de nouvelles approches de diagnostic précoce et de prévention qui tirent parti de la génomique moléculaire sont en cours d'élaboration.

Le cancer de l'ovaire est plutôt conçu comme un spectre de malignité qui se différencie en termes de l'histologie, de la présentation clinique et des caractéristiques moléculaires et génétiques. Parmi les nombreux sous-types, le cystadénocarcinome séreux de haut grade est le plus courant et de loin le plus meurtrier.

Avec peu de signes avant-coureurs et une symptomatologie non spécifique, le cancer de l'ovaire est rarement diagnostiqué à ses débuts.

La valeur du traitement du cancer repose sur le bénéfice clinique et l'amélioration de la qualité de vie des patients, le traitement nécessite des soins multidisciplinaires spécialisés.

Les décisions relatives au traitement se font en fonction du stade et de la biologie de la maladie, des traitements antérieurs et des comorbidités. À l'heure actuelle, la seule possibilité de guérison se situe au traitement primaire, et l'efficacité dépend du stade et de l'histologie, la maladie à un stade précoce est guérissable chez 90 % des femmes, même chez celles qui présentent des sous-types histologiques plus agressifs en soulignant l'importance de la détection précoce et d'un traitement spécialisé en temps utile. Malheureusement, la majorité des femmes sont encore diagnostiquées tardivement, ce qui remet en cause l'efficacité des

différentes armes thérapeutiques.

Aujourd'hui, la prise en charge des cancers de l'ovaire, pour être de qualité, doit être multidisciplinaire. En effet, au-delà des compétences du chirurgien ou de l'oncologue, ce sont également les données anatomo-pathologiques et radiologiques qui contribuent à l'amélioration des résultats. C'est avec l'ensemble de ces éléments que la stratégie thérapeutique, chirurgie première ou chimiothérapie néoadjuvante, pourra être décidée.

La réunion de concertation pluridisciplinaire se base sur un examen approfondi des informations sur la patiente, y compris les antécédents médicaux et chirurgicaux, les résultats pathologiques, les thérapies antérieures et les études d'imagerie pertinentes, la précision du stade et du grade pathologique, l'évaluation de la récurrence de la tumeur qui sont des facteurs pronostiques déterminants.

Le traitement initial du cancer de l'ovaire repose en grande partie sur une chirurgie ayant comme but d'éliminer toute maladie cancéreuse et sur une chimiothérapie à base de sel de platine, avec l'ajout d'agents anti-angiogéniques chez les patientes qui ont une cytoréduction sub-optimale et un stade IV de la maladie.

La chirurgie est la pierre angulaire de la prise en charge des cancers gynécologiques : elle intervient en tant qu'outil diagnostic, pronostic, thérapeutique et quelquefois à titre palliatif. Il est convenu que pour certains cancers, celui de l'ovaire en particulier, la survie du malade dépend directement de la qualité de la chirurgie. C'est dire que si la conduite chirurgicale doit être sans failles ; elle s'intègre dans une approche pluridisciplinaire qui vise à contribuer à l'optimisation cette dernière étant donné que l'objectif de la chirurgie des cancers ovariens est l'obtention d'un résidu tumoral nul ; cet objectif est aujourd'hui consensuel et est devenu le standard du traitement chirurgical des cancers de l'ovaire.

Dans certains cas, l'importance des lésions amène à envisager une chimiothérapie néoadjuvante pour rendre la chirurgie complète faisable. Pour les patientes présentant une maladie à un stade FIGO IIIc ou IV ne permettant pas d'obtenir une chirurgie complète dans plus de 20 % des cas, la réalisation d'une chirurgie d'intervalle après trois à quatre cures de chimiothérapie néoadjuvante n'est pas inférieure en termes de survie globale et sans récurrence.

Etant un important facteur pronostic lié au traitement, la chirurgie complète est actuellement l'objectif thérapeutique principal. Soit la résection complète est d'emblée accessible : la patiente doit avoir une chirurgie première, soit les lésions ne permettent pas de garantir une chirurgie complète et la patiente doit avoir une chirurgie d'intervalle après une chimiothérapie sans risquer de perdre des chances de survie.

La majorité des patientes présentent donc une maladie qui s'est déjà largement répandue dans la cavité péritonéale, ce qui complique considérablement la tâche de résection chirurgicale. De plus, si la réponse initiale à la chimiothérapie de première ligne à base de platine est généralement excellente, la récurrence est presque de mise, avec une maladie qui finira par acquérir une résistance au traitement.

La récurrence est généralement incurable, et le contrôle des symptômes et la qualité de vie des patientes sont des considérations essentielles à ce stade de la maladie, les traitements contre la récurrence doivent être adaptés à chaque patiente.

La prise en charge chirurgicale de la maladie récurrente fait toujours l'objet d'un débat international. Seuls quelques essais cliniques prospectifs ont porté sur les effets de la chirurgie en cas de rechute du cancer de l'ovaire ont été publiés. Les données disponibles montrent une amélioration du pronostic grâce à la cytoréduction complète dans le cadre d'une récurrence. Toutefois, la sélection des patientes éligibles est la question essentielle, les facteurs prédictifs de la résection complète d'une tumeur ainsi que la définition du groupe de patientes qui pourraient bénéficier de cette approche restent un domaine de recherche. Récemment, les inhibiteurs de la PARP et les agents anti-angiogéniques sont entrés en usage clinique après avoir été approuvés dans un cadre récurrent et récemment dans un cadre de première ligne chez les femmes présentant des mutations BRCA1/BRCA2.

Les résultats en matière de cancer de l'ovaire dépendent d'un diagnostic opportun et de l'accès à une chirurgie et à une thérapie systémique appropriées, qui peuvent être considérés comme des indicateurs de l'efficacité du système de soins de santé d'un pays.

En l'état actuel des connaissances, la sélection adéquate des patientes éligibles à une chimiothérapie néoadjuvante est délicate et justifie pleinement l'importance de la discussion

de chaque situation clinique au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire. Il a été démontré dans d'autres pathologies néoplasiques que la discussion de la stratégie thérapeutique avant une chirurgie radicale améliorait la conformité globale aux référentiels de la prise en charge.

L'absence de travaux nationaux portant sur le cancer épithélial de l'ovaire et évaluant les pratiques locales, nous a incité à mener cette étude prospective multicentrique qui avait pour objectifs de déterminer les facteurs pronostiques thérapeutiques et clinico-pathologiques tout en décrivant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para cliniques et thérapeutiques des patientes traitées pour un cancer épithélial de l'ovaire dans l'Est algérien.

Dans notre série portant sur 121 patientes prises en charge pour un cancer épithélial de l'ovaire, près des trois quarts des cas sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, le type séreux est majoritaire et 60,3% des tumeurs sont de haut grade.

À partir de l'analyse de la provenance des malades, les patientes étaient orientées aux différents services d'oncologie médicale majoritairement de la part de médecins spécialistes en gynécologie (52,06%), en chirurgie générale (40,49%) et une minorité orientée d'autres spécialités. Selon le secteur de suivi les patientes étaient réparties de façon presque égale ; 50,4% étaient orientées du secteur public et 49,6% du secteur privé.

Concernant la démarche diagnostique, on a constaté d'après nos résultats que la cœlioscopie exploratrice qui est reconnue comme un standard pour l'évaluation de la résécabilité n'est pas encore pratiquée de façon systématique.

Le caractère pronostique et prédictif de survie de certains facteurs clinico-pathologiques et thérapeutiques a été confirmé dans notre étude, notamment pour l'âge, le stade de la maladie, le grade histologique, le taux initial du marqueur tumoral CA125, la modalité thérapeutique initiale, le résidu tumoral, le type du traitement systémique, le nombre de cure et la réponse au traitement systémique.

Nos résultats confortent ainsi les conclusions de travaux antérieurs retenant par l'analyse multivariée le résidu tumoral comme facteur pronostic le plus important.

Ce travail a également permis d'évaluer de façon descriptive les pratiques et de vérifier les stratégies de prise en charge aux différentes structures de lutte contre le cancer de l'Est algérien par rapport aux dernières recommandations internationales.

Aussi, ce travail a pour but de permettre une amélioration des pratiques aux différentes structures de prise en charge des cancers ovariens.

La recherche actuelle devra définir dans les conditions réelles de traitement, la prise en charge permettant la meilleure survie mais également la meilleure qualité de vie.

C'est dans cette optique que nos résultats, en contribuant à mieux déterminer les facteurs pronostiques thérapeutiques des cancers ovariens, encouragent l'approche multidisciplinaire coordonnée et structurée qui permettra d'accélérer les progrès cliniques et de recherche universitaire dans le domaine du cancer de l'ovaire et de modifier de manière significative le paradigme des soins.

Les avancées technologiques et la possibilité de personnaliser les plans de traitement des patients (thérapie ciblée, moléculaire et immunothérapie) ont encore accru la nécessité d'interactions régulières entre les professionnels de la santé de différents domaines d'expertise.

Par conséquent, au cours des dernières décennies, les preuves scientifiques démontrent que les soins contre le cancer sont de plus en plus souvent dispensés par des équipes multidisciplinaires. Toutes les revues de la littérature retrouvées ont mis en évidence un impact sur les stratégies et les processus de traitement de la collégialité de la décision. La finalité de cette réunion des compétences est une proposition active de soin, ce processus d'élaboration de la décision médicale porte en lui-même rationalité et multidisciplinarité.

En Algérie, l'axe stratégique numéro 4 du plan cancer 2015-2019 est de redynamiser le traitement, dont le premier objectif est d'améliorer la prise en charge des malades avec comme première action l'organisation des RCP (annexe1).

La mise en place obligatoire et la standardisation des RCP sont des avancées majeures dans la prise en charge des patients traités pour un cancer. La pluridisciplinarité permet

notamment d'explorer l'ensemble des possibilités de prise en charge thérapeutique et permet également de proposer des recommandations de prise en charge adaptées aux conditions locales d'exercice.

Une réserve est à signaler, dans la conduite de notre travail : l'évaluation de l'apport des RCP n'a pas été vérifiée directement, ceci étant dû à la difficulté qu'on a rencontré à faire participer activement les différents acteurs de ces réunions en l'absence d'une institutionnalisation et d'une systématisation des RCP.

Pour mettre cela en perspective, il est primordial d'instaurer une réglementation dans l'optique d'une institutionnalisation des RCP au travers de décret ministériel approprié.

Aussi, l'étape de la RCP doit être réalisée avec le maximum de précision possible. Car, si des éléments manquent, des dysfonctionnements peuvent survenir et retentir sur la qualité des thérapeutiques mises en place.

Ces réunions doivent devenir l'outil décisionnel incontournable et indispensable pour définir une stratégie thérapeutique adaptée. Tout dossier de cancérologie doit être présenté lors de cette réunion et si possible dès que le diagnostic histologique de cancer a été établi.

Des référentiels nationaux et régionaux et des guides de bonne pratique pourront ainsi être établis et mis à jour de façon périodique et adaptée aux données probantes de la science ainsi qu'aux conditions locales d'exercice, ce qui permettra une évaluation effective et continue des pratiques et encouragera la recherche universitaire et la progression scientifique dans notre pays.

L'amélioration de la survie dans cette maladie agressive est un vrai challenge, et pour le relever ; il est nécessaire d'avoir accès à des soins appropriés fondés sur des données probantes. La prestation de soins fondés sur des preuves et centrés sur le patient est primordiale pour l'amélioration des résultats.

Notre travail est particulièrement utile et peut servir d'amorce pour de futures recherches visant à améliorer les pratiques. Dans l'idéal, un travail prospectif sur l'évaluation directe du bénéfice des RCP de cancérologie gynécologique pouvant prendre comme groupe comparatif notre série d'étude en réalisant une étude « avant –après intervention ». Ceci ne pouvant être réalisable qu'après règlementation et institutionnalisation des RCP.

## PERSPECTIVES

Le traitement du cancer de l'ovaire a évolué au cours des 50 dernières années vers une approche fondée sur des données probantes qui intègre une chirurgie optimale et la thérapie systémique avec la spécificité des sous-types histologiques ; elle a également évolué pour offrir un algorithme bien développé de soins intégrés et multidisciplinaires.

L'enjeu de ce travail, qui souhaite s'inscrire dans une démarche de perfectionnement, était d'évaluer les stratégies thérapeutiques locales et d'objectiver les carences actuelles et de proposer des axes d'amélioration cohérents. Cette étude est un exemple de la nécessité de calibrer et d'évaluer de nouveaux outils, au service de la coordination, de la modernisation et de l'efficacité du système de santé autour du patient.

Notre étude nous a permis de mettre en lumière plusieurs axes d'amélioration :

- \* Il est nécessaire qu'un accent particulier soit mis sur l'amélioration de l'archivage des dossiers et la mise en place d'un système de diagnostic précoce. Cela permettra une meilleure maîtrise de l'épidémiologie et de la prise en charge de cette pathologie.
- \* Soutenir et développer l'oncogénétique (consultation et tests) ; par l'organisation de consultations d'oncogénétique à travers tout le pays, avec des missions de prévention, de dépistage, de diagnostic, de conseil génétique et de choix thérapeutiques personnalisés ; en recherchant des anomalies génétiques au niveau de la tumeur, de ses métastases, des cellules tumorales circulantes ou de l'ADN tumoral circulant (biopsies liquides). Ces biopsies liquides présentent de nombreux avantages, dont la possibilité de s'affranchir des biopsies tumorales profondes, dangereuses ou difficiles à réaliser, de les renouveler dans le cadre du suivi des patientes, ou d'ajuster la thérapeutique grâce à l'identification précoce des mutations responsables des résistances thérapeutiques.
- \* La coelioscopie exploratrice s'impose comme le meilleur outil pour l'évaluation de la résecabilité initiale et le diagnostic histologique. En cas de découverte de carcinose péritonéale après mise en place du trocart optique, les orifices de trocart doivent être réséqués lors de la cytoréduction éventuelle. La coelioscopie diagnostique permet de réduire le nombre

de laparotomies futiles chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire au stade avancé. Elle peut cependant être limitée en cas d'occlusion intestinale, de volumineuse masse annexielle, d'adhérences, d'antécédent de laparotomie antérieure.

\* Concernant le bilan d'extension initial, la tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne avec injection de produit de contraste est aujourd'hui l'imagerie de référence. La technique de cet examen doit être précise et le compte rendu doit comporter une liste exhaustive de l'étendue des lésions néoplasiques et des éléments pouvant compliquer le geste chirurgical.

\* Pour les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire, la prise de décision concernant le traitement de première ligne devrait être un processus partagé entre les cliniciens et leurs patientes. Les cliniciens doivent communiquer les options de traitement fondées sur des données probantes, y compris leurs avantages et leurs risques, et les patientes doivent être autorisées à exprimer leurs objectifs et leurs préférences.

\* Promouvoir la sur spécialisation en gynécologie oncologique, ce qui permettra d'améliorer les résultats de la chirurgie des cancers de l'ovaire.

\* Doivent figurer dans le compte rendu opératoire, la description des gestes réalisés ainsi que les scores de résécabilité qui ne sont pas encore utilisés ni précisé systématiquement.

\* Doivent figurer dans le compte-rendu histologique :

→ Le type histologique OMS et le grade.

→ Tous les éléments nécessaires au clinicien pour établir la classification FIGO Le statut BRCA tumoral, après information et consentement de la patiente.

→ En cas d'impossibilité de biopsie, un maximum d'informations doit être obtenu sur cytologie (immunohistochimie).

→ En cas de maladie inopérable, un maximum d'informations doit être obtenu sur la biopsie (immunohistochimie si possible).

→ En cas de doute sur la résécabilité, il faut privilégier une cœlioscopie (approche médiane) pour compléter l'évaluation.

\* La présentation de récurrences fréquentes nécessite l'établissement et le développement de normes thérapeutiques pour ce groupe de patientes, la détermination des facteurs prédictifs pour la résection complète de la tumeur et la définition du groupe de patientes présentant une maladie récurrente qui pourrait bénéficier de cette approche sont cruciales.

C'est avec l'ensemble de ces données cliniques, anatomo-pathologiques, chirurgicales et radiologiques que peut être définie la prise en charge optimale d'une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire.

\* La maladie cancéreuse relève d'un parcours de soin très complexe. Les RCP représentent la meilleure approche pour sa prise en charge, et permettent de prendre des décisions, de coordonner les soins et de réduire les délais d'attente, elles constituent aussi le premier espace de formation médicale continue en oncologie

Il est ainsi important voire primordial d'intégrer la pluridisciplinarité dans la prise en charge du cancer de l'ovaire, qui permettra de :

- ✓ Améliorer la qualité des soins.
- ✓ Adapter la stratégie thérapeutique pour chaque patiente.
- ✓ Discuter les thérapies les plus récentes.
- ✓ Promouvoir la recherche clinique.
- ✓ Elaborer des référentiels nationaux standardisés adaptés à notre population et à nos conditions d'exercice.
- ✓ Optimiser la collaboration entre les services et les établissements hospitaliers, et aussi avec le secteur libéral qui ; dans notre pays comme on l'a constaté par nos résultats, participe activement à la prise en charge chirurgicale des cancers ovariens.
- ✓ Favoriser la transparence de l'information entre tous les acteurs qui gravitent autour du patient et peuvent servir en cas de contentieux.

Afin d'améliorer l'impact des RCP sur la prestation des soins de santé et les résultats sanitaires, les facteurs susmentionnés devraient être pris en compte par les gestionnaires pour améliorer le travail d'équipe au sein de leurs organisations.

Cependant, le caractère multidisciplinaire reste un défi, car il nécessite une coordination des soins, une prise de décision efficace, une bonne communication et la participation active des parties prenantes, y compris les patients et tous les professionnels.

La disponibilité et la participation active des différents membres aux RCP sont l'obstacle majeur au quel nous avons été confronté, raison pour laquelle nous n'avons pas pu faire une évaluation directe de l'apport des RCP. Pour palier à cet obstacle et avec les progrès technologiques, la possibilité d'introduction de réunions virtuelles lorsque les membres de l'équipe ne sont pas disponibles sera d'un grand apport.

\* Le cadre législatif doit être strict autour des RCP en oncologie. Dans un premier temps, il est important de fixer des objectifs clairs à la RCP afin que les participants soient assidus et que la RCP se pérennise. De plus, ces réunions doivent faire l'objet de réévaluations périodiques afin de s'assurer de leur conformité.

\* Étant donné que la recherche progresse vers des essais fondés sur des hypothèses et vers la recherche translationnelle, l'accès aux essais cliniques et la collaboration jouent un rôle crucial dans ces progrès. La réalisation d'une médecine de précision individualisée exigera de donner la priorité aux essais cliniques de traitements innovants et d'affiner les biomarqueurs prédictifs qui permettront de sélectionner les patientes qui pourraient bénéficier d'une chimiothérapie, d'agents ciblés ou d'une immunothérapie. De ce fait, la construction d'un réseau multidisciplinaire solide avec l'intégration de la recherche à la pratique clinique est essentielle pour améliorer la médecine de précision qui affectera les soins des patientes ; les réunions pluridisciplinaires étant le terrain propice pour la sélection des patientes pouvant participer aux différents essais.

Ainsi, une approche coordonnée et structurée permettra d'accélérer les progrès cliniques et académiques importants dans le domaine du cancer de l'ovaire et de modifier de manière significative le paradigme des soins. Ces progrès sont nécessaires pour élaborer des directives de traitement fondées sur des preuves et un consensus pour chaque sous-groupe, et nécessitent une coopération nationale et internationale étroite pour la conduite d'essais cliniques par le biais de groupes de recherche universitaires.

**DÉCLARATION D'INTÉRÊTS**

Nous déclarons ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cette étude.

## Annexes

## Annexe1 : Axes stratégique du plan cancer 2015-2019

## HUIT AXES STRATÉGIQUES

*Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade*

- AXE STRATÉGIQUE 1** Améliorer la prévention contre les facteurs de risque  
Focus : Lutte contre le tabac
- AXE STRATÉGIQUE 2** Améliorer le dépistage de certains cancers  
Focus : Dépistage du cancer du sein
- AXE STRATÉGIQUE 3** Améliorer le diagnostic du cancer  
Focus : Anatomo CytoPathologie
- AXE STRATÉGIQUE 4** Redynamiser le traitement  
Focus : Interdisciplinarité
- AXE STRATÉGIQUE 5** Organiser l'orientation, l'accompagnement et le suivi du patient  
Focus : Les cellules d'accueil et d'orientation des patients cancéreux
- AXE STRATÉGIQUE 6** Développer le système d'information et la communication sur les cancers  
Focus : Les registres des cancers
- AXE STRATÉGIQUE 7** Renforcer la formation et la recherche sur les cancers  
Focus : Initiation aux nouveaux métiers et la recherche translationnelle
- AXE STRATÉGIQUE 8** Renforcer les capacités de financement de la prise en charge des cancers  
Focus : Optimiser et rationaliser les ressources financières disponibles

08 AXES STRATÉGIQUES

19 OBJECTIFS

60 ACTIONS

239 MESURES

**Annexe 2 : Axe numéro 4 du plan cancer 2015-2019**

## AXE STRATÉGIQUE 4

### REDYNAMISER LE TRAITEMENT

---

Cet objectif est sans aucun doute le plus complexe, dans la mesure où il fait appel à une volonté de coopération interdisciplinaire, ainsi qu'à une vision pragmatique concernant le parcours des patients. De plus, dans la pratique, il existe plusieurs structures qui se trouvent interpellées (services hospitaliers, SEMEP, "cellules d'accueil et d'orientation des patients cancéreux", laboratoires, radiologie....) et qui exercent dans des contextes variés.

C'est dans ce domaine que l'imagination des professionnels doit être vive et tournée vers l'intérêt des patients, aussi bien pour les informer des modalités de leur prise en charge à venir, que pour se coordonner afin que la réponse des différents spécialistes soit aussi organisée que possible pour éviter des retards dans la mise en œuvre du traitement.

Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) ont fait preuve dans le monde, d'utilité dans la prise en charge multidisciplinaire du cancer ; elles doivent être un instrument essentiel et incontournable en oncologie. Elles doivent être efficaces et intelligentes basées sur des règles précises de fonctionnement ainsi que sur la disponibilité de moyens humains et matériels. Elles constituent une approche qui permet une gestion rationnelle de la prise en charge des patients atteints de cancer quelque soit le stade évolutif de leur maladie.

L'engagement et l'intérêt portés par les professionnels conditionnent la réussite de leur bon fonctionnement. A moyen terme, les RCP permettent aussi de développer des protocoles thérapeutiques rationnels et efficaces. Enfin les résultats probants des expériences internationales ont largement prouvé que devant la complexité de la problématique du cancer seul le travail en équipe est porteur de succès.

## Annexe 2 (suite)

**OBJECTIF 1**

- Améliorer la prise en charge des malades

1

**Action 1.1 Organiser les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)**

- [Mesure 01] Formaliser l'organisation des RCP (définir un coordonnateur, un secrétariat, un système de traçabilité, une périodicité pour les réunions).
- [Mesure 02] Instaurer une coordination entre les secteurs public et privé dans l'organisation des RCP (Par exemple, sous l'égide de la DSP).
- [Mesure 03] Organiser la prise en charge et le suivi du patient (traçabilité dans le dossier du malade : protocole thérapeutique, nom du médecin/professionnel qui suit le malade, fiche de suivi, ...).
- [Mesure 04] Engager dans les meilleurs délais les procédures d'adoption des protocoles thérapeutiques (idem pour le diagnostic).
- [Mesure 05] Développer un guide national standard thérapeutique pour les cancers les plus prévalents (sein, poumon, colorectal, prostate, col utérin, thyroïde).
- [Mesure 06] Créer un comité national cancer qui regroupe des experts nationaux pour la mise à niveau périodique chaque 06 mois des différents guides thérapeutiques et la création de nouveaux guides si les données montrent l'augmentation de l'incidence de nouveaux cancers.
- [Mesure 07] Penser au futur à la création de pôles d'excellence régionaux pour chaque localisation cancéreuse.

## Annexe3 : Classifications FIGO et TNM des tumeurs épithéliales de l'ovaire

a : Classifications 2018 FIGO et TNM (7ème édition)				
T	N	M	Stades FIGO	Définition
<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade I</b>	<b>Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2)</b>
T1a	N0	M0	Stade IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade IC *	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : soit rupture capsulaire soit tumeur à la surface des ovaires soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Stade II</b>	<b>Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne</b>
T2a	N0	M0	Stade IIA	Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade IIB	Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
<b>T3</b>	<b>et/ou N1</b>	<b>M0</b>	<b>Stade III</b>	<b>Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire</b>
T3a	N0	M0	Stade IIIA **	Métastases rétro péritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
<b>Tous T</b>	<b>Tous N</b>	<b>M1</b>	<b>Stade IV ***</b>	<b>Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)</b>

**Stade IC \*** : IC1 : rupture peropératoire

IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

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

**Stade IIIA \*\*** : IIIA1 : adénopathie rétro péritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)

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

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

IIIA2 : extension péritonéale microscopique extra pelvienne ± adénopathies.

**Stade IV \*\*\*** : IVA : plèvre (cytologie positive).

IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

**Annexe3 (suite)****b : Classifications 2014 FIGO et TNM ((7ème édition)****Stade I : tumeur limitée aux ovaires**

- IA : un seul ovaire atteint ou une seule trompe, pas de tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe, pas de rupture capsulaire, pas d'ascite tumorale
- IB : les deux ovaires sont atteints ou les deux trompes, pas de tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe, pas de rupture capsulaire, pas d'ascite tumorale
- IC : tumeur limitée à un ou deux ovaires (ou trompes) avec : rupture chirurgicale (C1) ou rupture capsulaire avant la chirurgie ou atteinte ovarienne/tubaire de surface (C2) ou ascite ou cytologie péritonéale positive (C3)

**Stade II : tumeur ovarienne (ou tubaire) uni- ou bilatérale avec extension pelvienne ou carcinome péritonéal primitif**

- IIA : extension ou métastases sur les ovaires, sur l'utérus ou les trompes
- IIB : extension à d'autres structures pelviennes

**Stade III : tumeur ovarienne (ou tubaire) uni- ou bilatérale avec atteinte péritonéale extrapelvienne et/ou atteinte ganglionnaire rétropéritonéale**

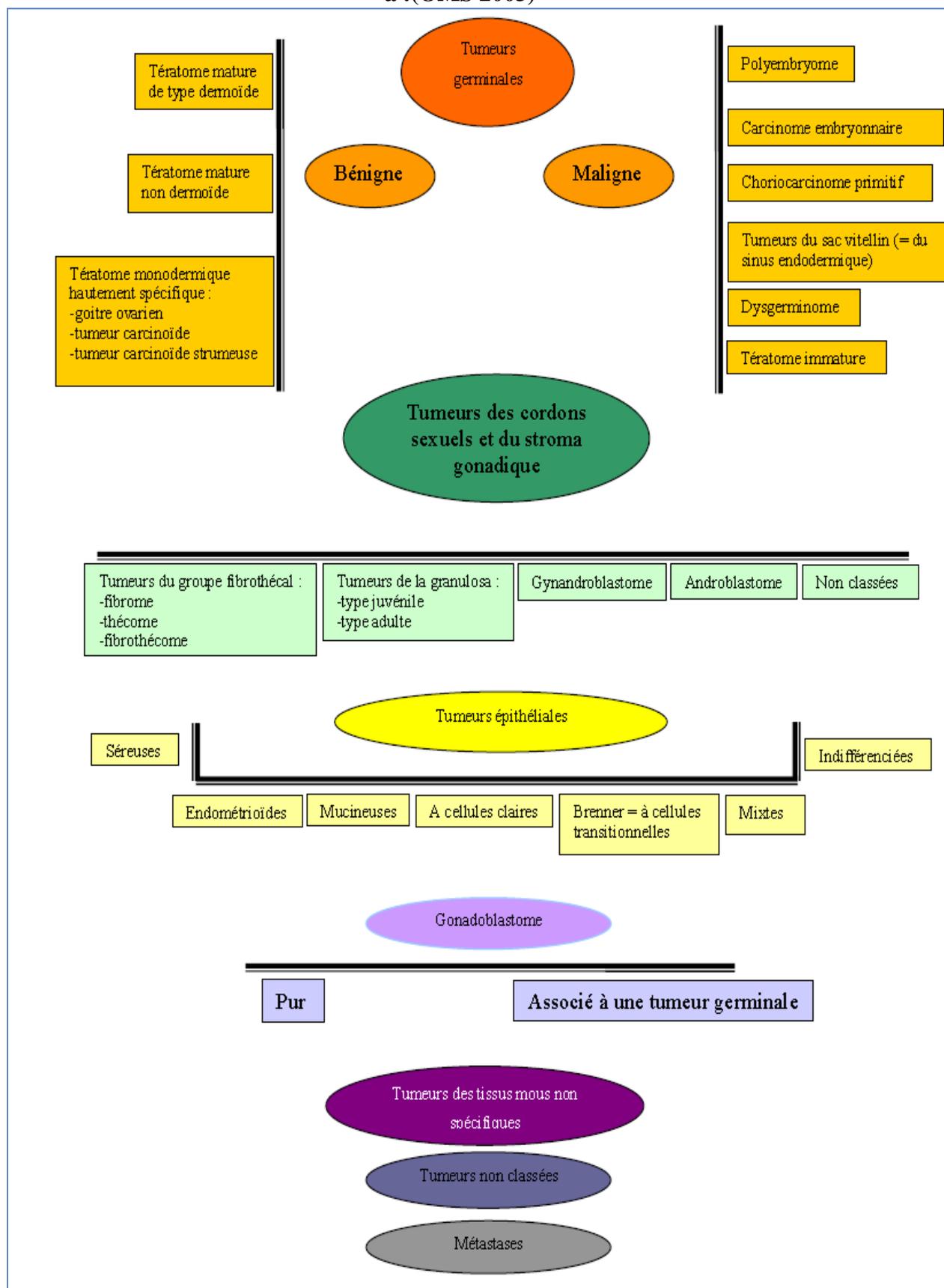
- IIIA1 : métastases ganglionnaires rétropéritonéales uniquement
- IIIA2 : atteinte extrapelvienne microscopique ± métastases ganglionnaires rétropéritonéales
- IIIB : métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm ± métastases ganglionnaires rétropéritonéales
- IIIC : métastases péritonéales macroscopiques > 2 cm ± métastases ganglionnaires rétropéritonéales

**Stade IV : métastases à distance à l'exclusion des métastases péritonéales**

- IVA : atteinte pleurale avec cytologie positive
- IVB : métastases parenchymateuses ou métastases extra-abdominales (incluant les ganglions inguinaux et les ganglions extra-abdominaux)

## Annexe 4 : Classification des tumeurs ovariennes

a : (OMS 2003)



## Annexe 4 :(Suite)

## b : Classification histologique des tumeurs de l'ovaire (OMS 2014).

Origine	Cellule épithéliale	Cellule germinale (ovocyte)	Stroma-cordons sexuels	Métastases
Fréquence (% des tumeurs de l'ovaire)	65–70 %	15–20 %	5–10 %	5 %
Âge habituel	+ de 20 ans	0–20 ans	Tout âge	
Sous-types	Séreuse Mucineuse Endométrioïde Cellules claires Cellules transitionnelles	Tératome mature/immature Dysgerminome Tumeur du sinus endodermique Choriocarcinome	Fibrome/fibrothécome Tumeurs thécales ou de la granulosa Tumeurs à cellules de Leydig/Sertoli	
% des tumeurs malignes de l'ovaire	90 %	3–5 %	2–3 %	5 %

**Annexe 5 : Score de Fagotti**

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

→ Le score total, pouvant varier de 0 à 14, est obtenu en additionnant le score pour chaque atteinte prise en compte (score=0 si atteinte absente, score=2 si atteinte présente).

→ La chirurgie d'exérèse est incomplète chez 100 % des patientes dont le score est  $\geq 8$ .

**Annexe 6 : Score de Fagotti modifié**

<b>Score de Fagotti modifié</b>	
<b>Paramètres</b>	<b>Score</b>
Carcinose diaphragmatique	0 ou 2
Rétraction mésentérique	0 ou 2
Infiltration de l'estomac	0 ou 2
Métastases hépatiques	0 ou 2

Le score varie de 0 à 8.

**Annexe 7 : Le score PCI (*Peritoneal Cancer Index*)**

<b>Index de Carcinose Péritonéale</b>	
<b>Taille de la tumeur</b>	<b>Score</b>
Tumeur absente ou non visible	0
Tumeur <0,5 cm	1
0,5 cm ≤ Tumeur ≤ 5 cm	2
Tumeur >5 cm ou confluyente	3

## Annexe 8 : Le score d'Eisenkop

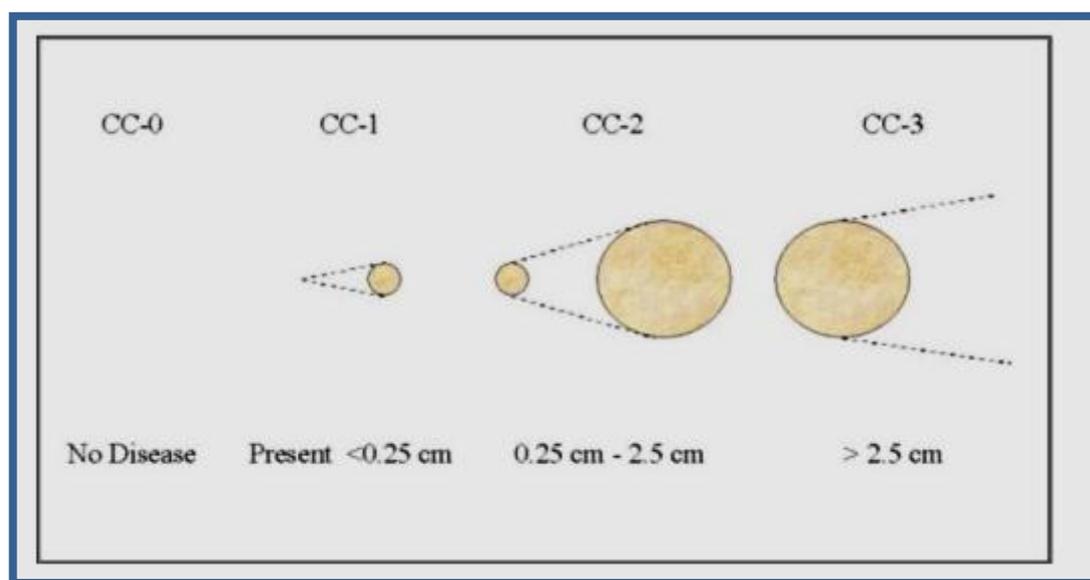
Score d'Eisenkop	
Site	Score
<b>* Pelvis</b>	
Atteinte uniquement annexielle	0
Nodules péritonéaux isolés ou adhérences annexielles	1
Infiltration du cul-de-sac ou du rectosigmoïde	2
Infiltration carcinologique massive du pelvis	3
<b>* Quadrant supérieur droit</b>	
Pas de carcinose visible	0
Nodules < 50 % de la surface de la coupole	1
Nodules >50 % de la surface de la coupole	2
Extension au muscle diaphragmatique, au foie, à la région portale, au péritoine rénal droit ou au duodénum	3
<b>* Quadrant supérieur gauche</b>	
Pas de carcinose visible	0
Infiltration de l'omentum infra-colique	1
Infiltration de l'omentum infra-gastrique	2
Infiltration de l'omentum entendue à la rate, à l'estomac, au colon transverse, à l'angle colique gauche, à la coupole diaphragmatique gauche ou aux lobes gauches du foie	3
<b>* Région abdominale centrale</b>	
Pas de carcinose visible en excluant le pelvis, l'omentum, le diaphragme, et la surface hépatique	0
<50 implants métastatiques	1
>50 implants métastatiques	2
Implants métastatiques contigus avec atteinte du tube digestif et/ou du mésentère	3
<b>* Région rétropéritonéale</b>	
Pas de ganglion métastatique	0
Atteinte ganglionnaire macroscopique < 1 cm	1
Atteinte ganglionnaire macroscopique > 1 cm	2
Atteinte ganglionnaire diffuse et ganglionnaire	3

## Annexe 9 : Le score d'Aletti

Le score d'Aletti	
Geste chirurgical	Score
Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale	1
Omentectomie	1
Lymphadénectomie pelvienne	1
Lymphadénectomie lombo-aortique1	1
Résection du péritoine pelvien	1
Résection du péritoine abdominal	1
Anastomose colorectale	3
Résection colique	2
Résection des coupes diaphragmatiques	2
Splénectomie	2
Résection hépatique	2
Résection jéjunale, iléale	1

Le score d'Aletti varie de 0 à 18.

## Annexe 10 : Score CCS (Score évaluant la taille du résidu tumoral en fin de chirurgie)



**Annexe 11 : Catégories de Makar**

<b>Catégories de Makar</b>	
<b>Chirurgie initiale</b>	
<b>Catégorie 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur localisée au pelvis</li> <li>• Peu ou pas d'ascite</li> <li>• Pas de nécessité de résection digestive</li> </ul>
<b>Catégorie 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur localisée au pelvis</li> <li>• Peu ou pas d'ascite</li> <li>• Une résection digestive est nécessaire</li> </ul>
<b>Catégorie 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique</li> <li>• Peu ou pas d'ascite</li> <li>• Pas de nécessité de résection digestive</li> </ul>
<b>Catégorie 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique</li> <li>• Peu ou pas d'ascite</li> <li>• Une résection digestive est nécessaire</li> </ul>
<b>Catégorie 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique</li> <li>• Ascite abondante ou présence de miliaire sur le méésentère</li> <li>• Nécessité de plusieurs résections digestives</li> </ul>

## Annexe 12 : Résultats des principaux essais cliniques randomisés de phase III chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade IIB-IV

Étude	Chimiothérapies évaluées	Objectif principal	Nombre de cures	Stades	Nombre de patientes	Taux de réponses	Survie sans progression médiane (mois) [IC 95 %]	Survie globale médiane (mois) [IC 95 %]
<i>Essais validant la place de sels de platine en association avec le paclitaxel</i>								
GOG-111	Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> vs Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> + cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup>	ND	6 cures	III avec résidus postopératoires ou IV	410	76 % vs 60 %, p=0,01	13,0 vs 18,0 mois, RR=0,7, [0,50-0,80]	24,0 vs 38,0 mois, RR=0,6, [0,50-0,80]
OV-10	Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> vs Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> + cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup>	Supériorité en SSP	6 à 9 cures	IIB-IV	680	58 % vs 45 %, p=0,01	15,5 vs 11,5 mois, p=0,005, HR=0,74, [0,63-0,88]	35,6 vs 25,8 mois, p=0,0016, HR=0,73, [0,60-0,89]
<i>Essais validant la place du carboplatine en association avec le paclitaxel</i>								
GOG-158	Carboplatine AUC 7,5 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> vs Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Non infériorité en SSP	6 cycles	III avec résidu < 1 cm	840	Non déterminé	20,7 vs 19,4 mois, RR=0,88, [0,75-1,03] non-infériorité validée	57,4 vs 48,7 mois, RR=0,84, [0,7-1,02]
AGO-OVAR 3	Carboplatine AUC6 + paclitaxel 185 mg/m <sup>2</sup> vs Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 185 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Non infériorité en SSP	Minimum 6 cycles	IIB-IV	798	67,7 % vs 81,4 %, p < 0,05	17,2 vs 19,1 mois, HR=0,91, [0,72-1,15] non-infériorité validée	43,3 vs 44,1 mois, HR=1,05, [0,87-1,26]
<i>Alternatives</i>								
ICON-3	Carboplatine AUC5 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (CT) vs Carboplatine AUC5 ou Cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> + doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> (CAP)	Supériorité en SG avec le bras carboplatine-paclitaxel (CT) par rapport aux 2 autres bras	6 cycles	I-IV	1265	Non défini	CT vs les 2 autres bras : 17,3 vs 16,1 mois, HR=0,93, [0,84-1,03] (HR=0,92, [0,81-1,04] pour CT vs carboplatine ; HR=0,95, [0,78-1,15] pour CT vs CAP)	CT vs les 2 autres bras : 36,1 vs 35,4 mois, HR=0,98, [0,87-1,10] (HR=0,98, [0,85-1,12] pour CT vs carboplatine ; HR=0,99, [0,81-1,22] pour CT vs CAP)
JCOG-3016	Carboplatine AUC 6 + paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> à j1, j8 et j15 toutes les 3 semaines vs Carboplatine AUC 6 + paclitaxel 180 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Supériorité en SSP avec le bras dose-dense fractionné	6 to 9 cycles	II-IV	637	56 % vs 53 %, p=0,72	28,0 vs 17,2 mois, HR=0,71 [0,58-0,88]	Survie à 2 ans 83,6 % vs 77,7 %, HR=0,75, [0,57-0,98]
GOG-0262	Carboplatine AUC 6 + paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> à j1, j8 et j15 toutes les 3 semaines vs Carboplatine AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Supériorité en SSP avec le bras dose-dense fractionné	6 cycles	III-IV avec ou sans résidu	692	Non défini	14,7 vs 14,0 mois, HR=0,89, [0,74-1,06]	40,2 vs 39,0 mois, HR=0,94, [0,72-1,23]
MITO-7	Carboplatine AUC 2 à j1, j8, j15 + paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> à j1, j8 et j15 toutes les 3 semaines vs Carboplatine AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Supériorité en SSP avec le bras fractionné	6 cycles	Ic-IV	822	56,2 % vs 58,8 %, p=0,63	18,3 vs 17,3 mois, HR=0,96, [0,80-1,16]	Survie à 2 ans, 77,3 % vs 78,9 %, HR=1,12, [0,90-1,61]

## Annexe 12(suite)

Étude	Chimiothérapies évaluées	Objectif principal	Nombre de cures	Stades	Nombre de patientes	Taux de réponses	Survie sans progression médiane (mois) [IC 95 %]	Survie globale médiane (mois) [IC 95 %]
SCOTROC	Carboplatine AUC 5+docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines vs carboplatine AUC 5+paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Supériorité en SSP avec le bras docetaxel	6 à 9 cycles	Ic-IV	1077	58,7 % vs 59,5 %, p=0,79	15,0 vs 14,8 mois, HR=0,97, [0,83-1,13]	SG 2 ans, 64,2 % vs 68,9 %, HR=1,13, [0,92-1,39]
TCON	Carboplatine AUC 5+gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> à j1, j8 toutes les 3 semaines vs carboplatine AUC 5+paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines	Supériorité en SSP avec le bras gemcitabine	6 cycles	Ic-IV	919	67,6 % vs 71,1 %, p=0,77	20,0 vs 22,2 mois, p=0,199	43,8 vs 57,3 mois, HR=1,22 [0,99-1,52] ; p=0,067
MITO-2	Carboplatine-doxorubicine liposomale pégylée vs Carboplatine-paclitaxel	SSP avec le bras fractionné. Pas d'indication sur schéma de supériorité ou non-infériorité	6 cycles	Ic-IV	820	57,0 vs 59,0 %, p=0,76	19,0 vs 16,8 mois, HR=0,95, [0,81-1,13]	61,6 vs 53,2 mois, HR=0,89, [0,72-1,12]

### Annexe 13 : Résultats des principaux essais cliniques randomisés de phase III évaluant la chimiothérapie péri opératoire

Étude	Traitements	Objectif principal	Nombre de cures	Stades	Nombres de patients	Complications postopératoires	Temps opératoires (range)	Taux de chirurgie complète CCO sans résidu	Survie sans progression	Survie globale
SCORPION	Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante	Supériorité en taux de complications postopératoires et en survie sans progression	Carboplatine AUC 5 - paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines pour 6 cycles au total Néoadjuvant : 3 à 4 cycles préopératoires	III-IV opérable Index prédictif de charge tumoral de 8 à 12 en coelioscopie	110	Taux de complications postopératoires de grade III-IV=52,7 % vs 5,7 %	451 min (230-720) vs 275 min (70-400)	ND	ND	ND
JCOG-0602	Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante d'intervalle	Non-infériorité en survie globale	Carboplatine AUC 6 - paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines pour 8 cycles au total Néoadjuvant : 4 cycles préopératoires	III-IV opérable	301	Taux de complications postopératoires de grade III-IV=15,0 % vs 4,6 %	341 min (ND) vs 273 min (ND)	ND	ND	ND
EORTC-55971	Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante	Non-infériorité en survie globale	Chimiothérapie à base de platine (AUC 5 ou cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> ) pour 6 cycles minimum Néoadjuvant : 3 cycles préopératoires, puis minimum 3 cycles postopératoires	IIIc coelioscopie IV opérable	670	Hémorragie grade 3-4=7,4 % vs 4,1 %, infection de grade 3-4=8,1 % vs 1,7 %	165 min (10-720) vs 180 (30-560)	Chirurgie première : 20 % Chirurgie d'intervalle : 52 %	12 mois dans les 2 bras HR=1,01, [0,89-1,15]	29,0 vs 30,0 mois, HR=0,98, [0,84-1,13]
CHORUS	Chirurgie de cytoréduction première puis chimiothérapie adjuvante vs chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle puis chimiothérapie adjuvante	Non-infériorité en survie globale	Carboplatine AUC 5 ou 6 - paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> ou carboplatine seul AUC 5 ou 6 toutes les 3 semaines pour 6 cycles au total Néoadjuvant : 3 cycles préopératoires	III-IV opérable	550	Taux de complications postopératoires de grade 3-4=24,0 % vs 14,0 %	120 min dans les 2 bras	Chirurgie première : 18 % Chirurgie d'intervalle : 29 %	10,7 vs 12,0 mois, HR=0,91, [0,76-1,09]	22,6 mois vs 24,1 mois, HR=0,87, [0,72-1,05], non-infériorité validée
HIPEC	Chimiothérapie périopératoire associée avec chirurgie de cytoréduction avec ou sans chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP)	Supériorité du bras cytoréduction avec CHIP en survie sans rechute	Carboplatine AUC 5 ou 6 - paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines pour 3 cycles avant chirurgie et 3 cycles après chirurgie	III non opérable ou en résection cinomplète	245	Taux de complications postopératoire de grade 3-4 : 25,0 % vs 27,0 %	192 min (153-241) vs 338 min (299-426)	Chirurgie seule : 67 % Chirurgie et CHIP : 69 %	10,7 vs 14,2 mois, HR=0,66, [0,50-0,87]	33,9 mois vs 45,7 mois, HR=0,67, [0,48-0,94]

**Annexe 14 : Performance status selon l'Organisation Mondiale de la Santé****Échelle ECOG /OMS**

<b>Indice</b>	<b>Description</b>
<b>0</b>	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
<b>1</b>	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
<b>2</b>	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
<b>3</b>	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
<b>4</b>	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
<b>5</b>	Mort.

## Annexe 15 : Cahier De Recueil Des Données

CAHIER DE RECUEIL DES DONNEES			
Fiche numéro : --/--/--/			
Date d'inclusion : --/--/----			
DONNEES CONCERNANT LE DOSSIER DE LA PATIENTE			
Service de suivi			
Numéro du dossier			
Adressé par		spécialité	secteur
DONNEES CONCERNANT LA PATIENTE			
Nom		prénom	
Age			
Provenance			
Téléphone			
ANTECEDENTS			
Gynécologiques	Menarches (Puberté) : <input type="checkbox"/> tardive <input type="checkbox"/> précoce		
	Statut génital : ménopause <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI : O tardive O précoce		
	Gestes :- - Parité :- - ABRT :- -		
	Première grossesse : <input type="checkbox"/> tardive <input type="checkbox"/> précoce (< ou >35 ans)		
	CO : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI		
	L'infertilité et son TRT (inducteurs de l'ovulation) <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI.		
Familiaux de cancer	→ Syndrome familiale de kc de l'ovaire : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI.		
	→ Syndrome sein ovaire : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI.		
	→ Syndrome de Lynch II :( association familiale de kc ovariens, endométriaux, coliques, sein) : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI.		
	1 : Localisation.....	âge :- -	Lien :.....
	2 : Localisation.....	âge :- -	Lien :.....
	3 : Localisation.....	âge :- -	Lien :.....
	AUTRE :		
	1 : Localisation.....	âge :- -	Lien :.....
	2 : Localisation.....	âge :- -	Lien :.....
	3 : Localisation.....	âge :- -	Lien :.....
	4 : Localisation.....	âge :- -	Lien :.....
HISTOIRE DE LA MALADIE			
SIGNES	<input type="checkbox"/> Douleurs Abdominales		
	<input type="checkbox"/> Distension abdominale		
	<input type="checkbox"/> Signes gynécologiques :....		
	<input type="checkbox"/> Signes digestifs :....		
	<input type="checkbox"/> Signes urinaires :....		
	<input type="checkbox"/> AUTRE :....		
DELAI AU 1 <sup>ER</sup> EXAMEN (en mois)			

## Annexe 15 (suite)

BILANS DIAGNOSTIQUES	
Echographie	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI :....
TDM	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI :....
IRM	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI :....
cœlioscopie	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI :.....
CA125	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI :....
Autres marqueurs	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI :....
Autre	.....
BILAN D'EXTENSION/CLASSIFICATION	
Bilan d'extension	TDM TAP : <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI :.....  Autre :..... ..... .....
Stadification	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> IC <input type="checkbox"/> IIA <input type="checkbox"/> IIB <input type="checkbox"/> IIC <input type="checkbox"/> IIIA <input type="checkbox"/> IIIB <input type="checkbox"/> IIIC <input type="checkbox"/> IV
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	
MODALITES THERAPEUTIQUES	
<input type="checkbox"/> Annexectomie →Chimiothérapie→Complément Chirurgical	
<input type="checkbox"/> CHEL→Chimiothérapie+/- TC	
<input type="checkbox"/> Chimiothérapie+/- TC→Chirurgie	
<input type="checkbox"/> Chimiothérapie Palliative+/- TC	
<input type="checkbox"/> Autre	
DELAIS DE PRISE EN CHARGE(en mois)	
Symptômes→DGC	
DGC→TRT initial	
Différentes séquences thérapeutiques	Si Chirurgie 1ere : <input type="checkbox"/> Délai entre chirurgie→chimiothérapie
	<input type="checkbox"/> Délai entre chimio (dernière cure)→chirurgie complémentaire
	Si Chimio neoadjuvante : Délai entre dernière cure de chimio→chirurgie
MODALITE THERAPEUTIQUE INITIALE	<input type="checkbox"/> Chimiothérapie neoadjuvante
	<input type="checkbox"/> chirurgie cytoréductrice
	<input type="checkbox"/> chirurgie radicale
	<input type="checkbox"/> Chimiothérapie palliative
PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE	
Type de chirurgie	
<input type="checkbox"/> Annexectomie	
<input type="checkbox"/> Chirurgie radicale 1ere	
<input type="checkbox"/> Annexectomie puis complément chirurgical	
<input type="checkbox"/> Pas de chirurgie	

## Annexe 15 (suite)

Annexectomie	
Date	--/--/----
Lieu (secteur)	<input type="checkbox"/> publique <input type="checkbox"/> privé
Opérateur	
Coté de l'annexectomie	<input type="checkbox"/> droite <input type="checkbox"/> gauche <input type="checkbox"/> bilatérale
Chirurgie radicale	
Date	--/--/----
Lieu (secteur)	<input type="checkbox"/> publique <input type="checkbox"/> privé
Opérateur	
Type de chirurgie	<input type="checkbox"/> néant <input type="checkbox"/> initiale <input type="checkbox"/> reprise
Indication de la reprise chirurgicale	<input type="checkbox"/> (pas reprise) <input type="checkbox"/> stadification ou Régularisation <input type="checkbox"/> chirurgie intervallaire <input type="checkbox"/> récidive <input type="checkbox"/> deuxième look
Côté de l'ovaire atteint	<input type="checkbox"/> unilatéral : <input type="checkbox"/> droit <input type="checkbox"/> gauche <input type="checkbox"/> bilatéral
Ascite	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Extension pelvienne	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui. (préciser)
Extension extra-pelvienne	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui. (préciser)
Réalisation d'un curage pelvien	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> unilatéral <input type="checkbox"/> bilatéral.
Réalisation curage LA	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> unilatéral <input type="checkbox"/> bilatéral
Stadification per-opératoire	
Réalisation d'une colpo-hystérectomie totale	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui.
Réalisation d'une omentectomie	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Réalisation d'une annexectomie	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Réalisation appendicectomie (Considérer comme réalisée si antécédent d'appendicectomie)	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Analyse du liquide de lavage péritonéal / ascite	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Réalisation de biopsies péritonéales	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui.
Résection digestive	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui et type (préciser)
Autre gestes (splénectomie,...)	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui et type (préciser)
Résidu tumoral en fin intervention	<input type="checkbox"/> R0 <input type="checkbox"/> R1
DONNEES HISTOLOGIQUES	
Type histologique	<input type="checkbox"/> Tumeur séreuse
	<input type="checkbox"/> Tumeur mucineuse
	<input type="checkbox"/> Kc endométrioïdes
	<input type="checkbox"/> Tumeur à cellules claires
	<input type="checkbox"/> Tumeur de Brenner
	<input type="checkbox"/> Tumeur anaplasique
	<input type="checkbox"/> Tumeur mixte épithéliale :
Grade histologique	
Biopsies péritonéales	
Ascite/lavage	<input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> positif
envahissement ganglionnaire	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Stadification anatomo-pathologique	

<b>BILAN POST OPERATOIRE</b>	
<b>Date de consultation</b>	__ / __ / ____
<b>Clinique</b>	-Etat général : OMS : <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 - Signes fonctionnels : ..... ..... -Ex abdomino pelv : ..... ..... -Ex aires gg : -EX Sénologique : ..... -le reste de l'examen clinique : .....
<b>Radiologique</b>	<input type="checkbox"/> TDM AP : date : __ / __ / ____ resultat : ..... ..... <input type="checkbox"/> TDM TAP : date : __ / __ / ____ resultat : ..... ..... <input type="checkbox"/> IRM P : date : __ / __ / ____ resultat : ..... ..... <input type="checkbox"/> IRM AP : date : __ / __ / ____ resultat : ..... .....
<b>Biologique</b>	<input type="checkbox"/> CA125 : ____ <input type="checkbox"/> Autres marqueurs : <input type="checkbox"/> CA19 9 : ____ <input type="checkbox"/> ACE ____ <input type="checkbox"/> autres :
<b>Remarques</b>	.....
<b>TRAITEMENTS SYSTEMIQUES</b>	
<b>Modalité</b>	<input type="checkbox"/> neoadjuvante <input type="checkbox"/> adjuvant <input type="checkbox"/> palliatif
<b>Type</b>	<input type="checkbox"/> chimiothérapie seule <input type="checkbox"/> CT+TC
<b>Protocole</b>	<input type="checkbox"/> TXL/CARBO <input type="checkbox"/> TXL/CARBO+BEVA <input type="checkbox"/> AUTRE :
<b>Nombre de cures</b>	<input type="checkbox"/> Chimio seule : <input type="checkbox"/> TC+CT : <input type="checkbox"/> TC seule :
<b>Tolérance</b>	<input type="checkbox"/> bonne <input type="checkbox"/> toxicité : type ....      grade...
<b>Evaluation</b>	<input type="checkbox"/> RC <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> STABILITE <input type="checkbox"/> PROGRESSION
<b>Remarques</b>	

## Annexe 15 (suite)

<b>RECHUTE n°1</b>	
Délai entre la fin de la 1ère chimiothérapie et la rechute : <input type="checkbox"/> <6mois <input type="checkbox"/> 6-12mois <input type="checkbox"/> 12-24 mois <input type="checkbox"/> >24mois	
- Type de récurrence : <input type="checkbox"/> ganglionnaire <input type="checkbox"/> péritonéale abdominale et /ou pelvienne, <input type="checkbox"/> viscérale abdominale et /ou pelvienne, <input type="checkbox"/> en dehors de l'abdomen/pelvis.	
- Chimiothérapie : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui ➤ Si oui : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Délais :</li> <li>• molécules :</li> <li>• nombre de cures :</li> <li>• Date de la fin :</li> <li>• Tolérance :</li> <li>• Evaluation :</li> </ul>	
- Prise en charge chirurgicale : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui, Si oui type :	
<b>SUIVI (EVOLUTION)</b>	
Date de la dernière consultation	__/__/__
contrôle (rémission)	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui :....
Sous TRT	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui. Si oui :- protocole : -nb cure : -date de la dernière cure -évolution sous TRT :
Décès	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui    Si oui donner la date : __/__/__
Perdue de vue	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Recul (en mois) depuis le début du traitement jusqu'à la date de la dernière consultation	
<b>DATES IMPORTANTES</b>	
Date d'origine : la date du début du traitement	__/__/__
La survie sans progression : temps écoulé (en mois) entre le début du traitement (prise en charge chirurgicale et/ou médicale) et la progression de la maladie cancéreuse (récurrence ou métastase)	__
La date des dernières nouvelles : date de la dernière consultation pour les malades survivantes ou date du décès si c'est le cas.	__/__/__ -
date de pointe : dix huit mois de suivi après recrutement de la dernière malade.	30 /6/2019
La survie globale : temps écoulé (en mois) entre le début du traitement (prise en charge chirurgicale et/ou médicale) et le décès (toutes causes confondues), ou la date des dernières nouvelles pour les patientes survivantes (y compris les perdues de vue).	__



## Références

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;**68**:394–424.
2. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2019;**69**:280–304.
3. Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A Systematic Review of Symptoms for the Diagnosis of Ovarian Cancer. *Am J Prev Med* 2016;**50**:384–94.
4. Lheureux S, Gourley C, Vergote I *et al.* Epithelial ovarian cancer. *The Lancet* 2019;**393**:1240–53.
5. 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 : (AGO-OVAR) (GINECO). *Cancer* 2009;**115**(6):1234–44.
6. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, *et al.* Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;**92**:699–708.
7. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, *et al.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003; **21**:3194–3200.
8. Du Bois A, Lück HJ, Meier W, *et al.* A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; **95**:1320– 1329.
9. Rosendhal M, Hogdall CK, Mosgaard BJ. Restaging and survival analysis of 4036 ovarian cancer patients according to the 2013 FIGO classification for ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;**26**: 680-687.
10. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Kobel M, *et al.* Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst.* 2019;**111**:60-68.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2020;**70**:7–30.
12. Armstrong DK, Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist.* 2002;**7** (5): 20–28.
13. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet.* 2014;**384**:1376–1388.
14. Peres LC, Sinha S, Townsend MK *et al.* Predictors of survival trajectories among women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2020;**156**:459–66.
15. Specchia ML, Frisicale EM, Carini E *et al.* The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. *BMC Health Serv Res* 2020;**20**, DOI: 10.1186/s12913-

020-4930-3.

16. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: ovarian cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. (Accessed 12 May 2020).

17. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015, 136, 359–386.

18. Lisio M-A, Fu L, Goyeneche A *et al.* High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci* 2019;20, DOI: 10.3390/ijms20040952.

19. Hammouda. Registre des Tumeurs de la wilaya d'Alger 2017. 2019:33.

20. Lakehal A. Rapport : Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine; Algérie - Année 2014. *ResearchGate*.

21. Hamdi Cherif M. Premier atlas cancer 2014-2016. 2017:55–86.

22. Vaughan S, Coward J I, Bast RC, Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, et al. Rethinking ovarian cancer: Recommendations for improving outcomes. *Nat. Rev. Cancer* 2011;11, 719–725.

23. Street W. Cancer Facts & Figures 2018. *American cancer society* 1930:76.

24. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:151–6.

25. Vargas AN. Natural history of ovarian cancer. *Ecancermedicalscience*. 2014;8:465.

26. Tewari KS, Monk BJ, Bradley, The 21st Century Handbook of Clinical Ovarian Cancer. Springer, 2015.

27. Slatnik C, Duff E. Ovarian cancer: ensuring early diagnosis. *Nurse Pract.* 2015;40:47–54.

28. Andrews L, et al. Hereditary Ovarian Cancer & Risk Reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gyn.* 2017.

29. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet.* 2009;374(9698):1371-82. .

30. Tonin PN, et al. histopathological subtypes of ov cancer in BRCA-related Fr Canadian cancer families. *Fam C.* 2007;6(4):491-7.

31. Risch HA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies & cancer penetrances. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1694-706. .

32. Pennington KP, et al. Germline & somatic mut in homologous recomb predict platinum resp & survival. *Clin C Res.* 2014;20(3):764-75.

33. Tschernichovsky R, Goodman A. Risk-reducing strategies for ovarian cancer in BRCA

---

- mutation carriers: a balancing act. *Oncologist*. 2017;22:450–459.
34. Tuttlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome – literature review. *Hered Cancer Clin Pract* 2013;11(1):9.
35. Coffin E, Dhooge M, Abou Ali E *et al*. Syndrome de LYNCH : identification et prise en charge. *Presse Médicale* 2019;48:904–14.
36. Ana F, et al. Epidemiology & Etiology of Ovarian Cancer. <http://www.intechopen.com/books/ovarian-cancer-basic-scienceper/>. 2012.
37. Huang X, Wang X, Shang J, et al. Association between dietary fiber intake and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies. *J Int Med Res*. 2018;46:3995–4005.
38. Guo H, Guo J, Xie W, Yuan L, Sheng X. The role of vitamin D in ovarian cancer: epidemiology, molecular mechanism and prevention. *J Ovarian Res*. 2018;11:71.
39. Collaborative Group On Epidemiological Studies, Menopausal hormone use and ov cancer risk. *Lancet*, 2015; 385(9980)1835-42.
40. Hunn, J. et al, Ovarian cancer: etiology, risk factors and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol*, 2012. 55(1): p. 3-23.
41. Murakami K, Kotani Y, Shiro R *et al*. Endometriosis-associated ovarian cancer occurs early during follow-up of endometrial cysts. *Int J Clin Oncol* 2020;25:51–8.
42. Collaborative Group On Epidemiological Studies, Menopausal hormone use & ov cancer risk. *Lancet*, 2015. 385(9980)1835-42.
43. Cramer, D.W., The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2012. 26(1): p. 1-12.
44. Mallen A, Soong T, Townsend M, Wenham R, Crum C, Tworoger S. Surgical prevention strategies in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;151:166–175.
45. Walker J, Powell B, Chen L, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*. 2015;121:2108–2120.
46. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016;387:945-956.
47. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early detection of ovarian cancer using the risk of ovarian cancer algorithm with frequent CA125 testing in women at increased familial risk - combined results from two screening trials. *Clin Cancer Res*. 2017;23:3628-3637.
48. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clinical Oncol*. 2017;35:1411-1420.
49. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol*
-

Oncol. 2009;112:40-46.

50. Widschwendter M, Zikan M, Wahl B, et al. The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and management of ovarian cancer. *Genome Med.* 2017;9:116.

51. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet.* 2002;3:415-428.

52. Momparler RL, Bovenzi V. DNA methylation and cancer. *J Cell Physiol.* 2000; 183:145-154.

53. Lehmann-Werman R, Neiman D, Zemmour H, et al. Identification of tissue-specific cell death using methylation patterns of circulating DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113:E1826- E1834.

54. Kurman R J et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs(IARC WHO Classification of Tumours).2014.V6.

55. Chen VW et al . (2003) Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*;97(10); pp2631-42.

56. <https://canceraustralia.gov.au/cancertypes/gynaecologicalcancers/about-ovarian-cancer>. ©Commonwealth of Australia 2016.

57. Björkholm E, Pettersson F, Einhorn N *et al.* Long-Term Follow-Up and Prognostic Factors in Ovarian Carcinoma: The Radiumhemmet series 1958 to 1973. *Acta Radiol Oncol* 1982;21:413–9.

58. Scully RE. Classification of human ovarian tumors. *Environ Health Perspect* 1987;73:15–24.

59. Hogberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1993 ;48(1):38-49.

60. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian Tumorigenesis. *Am J Pathol* 2004;164:1511–8.

61. McCluggage WG. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol.* 2008;61(2):152-63.

62. Chien J, Poole E. Ovarian cancer prevention, screening and early detection: report from the 11th Biennial Ovarian Cancer Research Symposium. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;27:S20–S22.

63. Bergamini A, Candiani M, Taccagni G, et al. Different patterns of disease spread between advanced-stage type I and II epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81:10–14.

64. Lan A, Yang G. Clinicopathological parameters and survival of invasive epithelial ovarian cancer by histotype and disease stage. *Future Oncol* 2019;15:2029–39.

65. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous

---

- ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol*. 2016;143:433-438.
66. Klotz DM, Wimberger P. Cells of origin of ovarian cancer: ovarian surface epithelium or fallopian tube? *Arch Gynecol Obstet* 2017;**296**:1055–62.
67. Jayson, G.C.; Kohn, E.C.; Kitchener, H.C.; Ledermann, J.A. Ovarian cancer. *Lancet* 2014, 384, 1376–1388.
68. Kossai M, Leary A, Scoazec J-Y *et al*. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology* 2018;**85**:41–9.
69. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J Oncol* 2010; 2010:932371.
70. Kroeger PT, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;**29**:26–34.
71. Jordan S, Green A, Webb P. Benign epithelial ovarian tumours-cancer precursors or markers for ovarian cancer risk? *Cance*.
72. Merritt MA, Cramer DW. Molecular pathogenesis of endometrial and ovarian cancer. *Cancer Biomark*. 2010;9(1-6):287-305.
73. O'Hara AJ, Bell DW. The genomics and genetics of endometrial cancer. *Adv Genomics Genet*. 2012;2012(2):33-47.
74. Prat J. Pathology of borderline and invasive cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016.
75. Mabuchi S, Sugiyama T, Kimura T. Clear cell carcinoma of the ovary: molecular insights and future therapeutic perspectiv.
76. Karanian-Philippe M, Velasco V, Longy M, Floquet A, Arnould L, Coindre JM, et al. SMARCA4 (BRG1) loss of expression is a useful marker for the diagnosis of ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type (ovarian rhabdoid tumor): a comprehensive analysis of 116 rare gynecologic tumors, 9 soft tissue tumors, and 9 melanomas. *Am J Surg Pathol* 2015;39(9):1197–205.
77. Chui MH, Ryan P, Radigan J, Ferguson SE, Pollett A, Aronson M, et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific screening strategy. *Am J Surg Pathol* 2014;38(9):1173–81.
78. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 2000;24(11):1447–64.
79. Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26(2):139–52.
80. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve
-

- intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:985-993.
81. Silva EG, Tornos C, Bailey MA, Morris M. Undifferentiated carcinoma of the ovary. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115(4):377–81.
82. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Mod Pathol* 2010;23(6):781–9.
83. Ramos P, Karnezis AN, Hendricks WP, Wang Y, Tembe W, Zismann VL, et al. Loss of the tumor suppressor SMARCA4 in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT). *Rare Dis* 2014;2(1):e967148.
84. Mackenzie R, Talhouk A, Eshragh S, Lau S, Cheung D, Chow C, et al. Morphologic and molecular characteristics of mixed epithelial ovarian cancers. *Am J Surg Pathol* 2015;39(11):1548–57.
85. DeLair D, Oliva E, Koebel M, Macias A, Gilks CB, Soslow RA. Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):36–44.
86. Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):556–67.
87. Vit Weinberger. Brenner tumor of the ovary — ultrasound features and clinical management of a rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer. 2018.
88. Lim D, Ip PP, Cheung AN, Kiyokawa T, Oliva E. Immunohistochemical comparison of ovarian and uterine endometrioid carcinoma, endometrioid carcinoma with clear cell change, and clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39(8): 1061–9.
89. Laury AR, Perets R, Piao H, Krane JF, Barletta JA, French C, et al. A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2011;35(6):816–26.
90. Devouassoux-Shisheboran M, Le Frère-Belda M-A, Leary A. Biopathologie des carcinomes ovariens des stades précoces et avancés. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2019;47:155–67.
91. Ahmed A A et al. The origin of ovarian cancer. *BJOG*, 2012. 119(2): p. 134-6.
92. Cheng W et al. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes. *Nat Med*, 2005. 11(5): p. 531-7.
93. Fathalla M F, Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *The Lancet*, 1971. 2(7716): p. 163.
94. Ng A, Barker N, Ovary and fimbrial stem cells: biology, niche and cancer origins. *Nat Rev*
-

Mol Cell Biol .2015;16(10):p. 625-38.

95. Tan TZ, Miow QH, Huang RY-J *et al.* Functional genomics identifies five distinct molecular subtypes with clinical relevance and pathways for growth control in epithelial ovarian cancer. *EMBO Mol Med* 2013;**5**:983–98.

96. Brenton, J.D. and J. Stingl, Stem cells: Anatomy of an ovarian cancer. *Nature*, 2013.495(7440): p. 183-4.

97. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes?. *GynOncol.* 1999 Mar;**72**(3):437-42. d.

98. Piek JM, Diest PJV, Zweemer RP *et al.* Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001;**195**(4):451-6.

99. Erickson, *et al.* The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 2013.209(5): p. 409-14.

100. Rescigno P, Pensabene M. New Hypothesis on Pathogenesis of Ovarian Cancer Lead to Future Tailored Approaches. *BioMed Research International*. 2013;**(2)**:852839.

101. Kuhn E, Kurman RJ, Shih I-M. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012;**1**:1–9.

102. Kurman RJ, Shih LM. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer—a Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol.* 2010 March ; **34**(3): 433–443.

103. Li J, Abushahin N, Pang S, Li Xiang<sup>1,2</sup>, Setsuko K Chambers<sup>3,4</sup>, Oluwole Fadare<sup>5</sup>, Beihua Kong<sup>1</sup> and Wenxin Zheng<sup>1</sup> Tubal origin of ‘ovarian’ low-grade serous carcinoma.

104. Samartzis EP, Noske A, Dedes KJ, Fink D, Imesch P. ARID1A Mutations and PI3K/AKT Pathway Alterations in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2013; **14**(9): 18824–18849.

105. Vaughan, S. *et al.* Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature reviews. Cancer* **11**, 719–25 (2011).

106. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;**143** Suppl 2:59-78.

107. Bast RC Jr, Xu F J, Yu Y H, Barnhill S, Zhang Z, Mills G B. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers.* 1998;**13**(4):179-87.

108. Rustin GJ *et al.* Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA-125: a north thames ovary g.

109. Welch PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genetics.* 2001;**10**(7): 705-713.

110. Tas F, Karabulut S, Serilmez MCiftci, Derya Duranyildiz R. Increased serum level of epidermal growth factor receptor (EGFR) is associated with poor progression-free survival in

---

patients with epithelial ovarian cancer .Cancer Chemother Pharmacol . 2014 Mar;73(3):631-7.

111. Dobrzycka B, Mackowiak-Matejczyk B, Terlikowska KM, Kulesza-Bronczyk B, Kinalski M, Terlikowski S J. Serum levels of IL-6, IL-8 and CRP as prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *Eur Cytokine Netw* . 2013;24(3):106-13.

112. Huang S, Robinson JB, DeGuzman A *et al.* Blockade of Nuclear Factor- $\kappa$ B Signaling Inhibits Angiogenesis and Tumorigenicity of Human Ovarian Cancer Cells by Suppressing Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin 8. :7.

113. Leroy-Dudal J, Kellouche S, La micro-écologie des tumeurs épithéliales de l'ovaire. *Bull Cancer*, 2008. 95(9): p. 829-39.

114. Martin VR. Ovarian cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2002;18(3):174-83.

115. Partridge EE, Barnes MN. Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 1999;49(5):297-320.

116. Argento M, et al. Ovarian cancer detection & treatment: current situation & future pros. *Anticancer Res*. 2008;28(5B):3135-8.

117. Henderson JT, et al. Routine bimanual pelvic examinations. *Am J Obstet Gyn*. 2013;208(2):109 e1-7.

118. Doubeni CA. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Ovarian Cancer* 2016;93:8.

119. Bendifallah S, Body G, Darai E *et al.* Pertinence des marqueurs tumoraux, scores (cliniques et biologiques) et algorithmes à visée diagnostique et pronostique devant une masse ovarienne suspecte d'un cancer épithélial. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2019;47:134-54.

120. Bocheva Y, Bochev P, Ivanov S. Ca-125 in diagnosis and monitoring of patients with ovarian cancer. *Akush Ginekol (Sofia)* 2015;54:11-7.

121. Alexandre J, Brown C, Coëffic D, Raban N, Pfisterer J et al. CA-125 can be part of the tumour evaluation criteria in ovarian cancer trials : experience of the GCIG CALYPSO trial. *Br J Cancer* 2012;106:633-7.

122. Montagnana M, Benati M, Danese E. Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective. *Ann Transl Med* 2017;5:276-276.

123. Mircea R et al. Expression of CA-125 in ovarian cancer. *Rev Med Chir S Med Nat Iasi*. 2009;113(4):1191-4. .

124. Dolscheid-Pommerich RC, Keyver-Paik M, Hecking T, Kuhn W, Hartmann G, Stoffel-Wagner B, et al. Clinical performance of LOCITM-based tumor marker assays for tumor markers CA 15-3, CA 125, CEA, CA 19-9 and AFP in gynecological cancers. *Tumour Biol J*

2017;39.

125. Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R, Sagi S. CA 19-9 in evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. *Int J Biol Markers* 2015;30:e333–40.

126. Liang Y, Wang W, Fang C *et al.* Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer. *Oncotarget* 2016;7, DOI: 10.18632/oncotarget.10391.

127. Canney PA, Wilkinson PM, James RD *et al.* CA19-9 as a marker for ovarian cancer: Alone and in comparison with CA125. *Br J Cancer* 1985;52:131–3.

128. Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R *et al.* CA 19-9 in Evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. *Int J Biol Markers* 2015;30:333–40.

129. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M *et al.* The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: Relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155–60.

130. Dolscheid-Pommerich RC, Keyver-Paik M, Hecking T *et al.* Clinical performance of LOCI™-based tumor marker assays for tumor markers CA 15-3, CA 125, CEA, CA 19-9 and AFP in gynecological cancers. *Tumor Biol* 2017;39:101042831773024.

131. Zhou Q, Li W, Leng B, Zheng W, He Z, Zuo M, *et al.* Circulating cell free DNA as the diagnostic marker for ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis. *PloS One* 2016;11:e0155495.

132. Fortner RT, Damms-Machado A, Kaaks R. Systematic review: tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol* 2017;147:465–80.

133. Zaenker P, Ziman MR. Serologic autoantibodies as diagnostic cancer biomarkers — a review. *Cancer Epidemiol Biomark* 2013;22:2161–81.

134. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK *et al.* A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40–6.

135. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, *et al.* HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011;104:863–70.

136. Chan KKL, Chen C-A, Nam J-H, Ochiai K, Wilailak S, Choon A-T, *et al.* The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2013;128:239–44. 2013.

137. Hack K, Glanc P. The Abnormal Ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46:607–24.

138. Timmerman D, Van Calster B, Testa A *et al.* Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis

- group. *Am J Obstet Gynecol* 2016;**214**:424–37.
139. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D *et al.* Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;**341**:c6839–c6839.
140. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the “gold standard” in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;**132**:661–8.
141. Jung SI, Park HS, Kim YJ *et al.* Multidetector Computed Tomography for the Assessment of Adnexal Mass: Is Unenhanced CT Scan Necessary? *Korean J Radiol* 2014;**15**:72–9.
142. Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM *et al.* ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol* 2017;**27**:2248–57.
143. Thomassin-Naggara I, Daraï E, Lécure F *et al.* Valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, doppler, scanner, IRM et TEP-TDM) pour le diagnostic d'une masse ovarienne suspecte et le bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire, des trompes ou péritonéal primitif. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2019;**47**:123–33.
144. Thomassin-Naggara I, Aubert E, Rockall A *et al.* Adnexal Masses: Development and Preliminary Validation of an MR Imaging Scoring System. *Radiology* 2013;**267**:432–43.
145. Karoo RO, Lloyd TD, Garcea G, Redway HD, Robertson GS. How valuable is ascitic cytology in the detection and management of malignancy? *Postgrad Med J* 2003;**79**(931):292–4.
146. Mokhatri M, Shekarkhar G, Sarraf Z. Fine-needle aspiration biopsies of ovarian masses: a reliable technique. *Acta Cytol* 2016;**60**(5):465–74.
147. May A, Love K, Gull S. Comparing ascitic aspirate and tissue biopsy in the diagnosis of ovarian malignancy. *J Obstet Gynaecol* 2011;**31**(6):535–8.
148. Altman AD, Nelson GS, Ghatage P, McIntyre JB, Capper D, Chu P, *et al.* The diagnostic utility of TP53 and CDKN2A to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors. *Mod Pathol* 2013;**26**(9):1255–63.
149. Griffin N, Grant LA, Freeman SJ, Jimenez-Linan M, Berman LH, Earl H, *et al.* Image-guided biopsy in patients with suspected ovarian carcinoma: a safe and effective technique? *Eur Radiol* 2009;**19**(1):230–5.
150. McCluggage WG, Lyness RW, Atkinson RJ, Dobbs SP, Harley I, McClelland HR, *et al.* Morphological effects of chemotherapy on ovarian carcinoma. *J Clin Pathol* 2002;**55**(1):27–
-

31.

151. Miller K, Price JH, Dobbs SP, McClelland RH, Kennedy K, McCluggage WG. An immunohistochemical and morphological analysis of post-chemotherapy ovarian carcinoma. *J Clin Pathol* 2008;61(5):652–7.

152. Wang Y, Wang Y, Zheng W. Cytologic changes of ovarian epithelial cancer induced by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(10): 2121–8.

153. Casey L, et al. A comparison of p53 and WT1 immunohistochemical expression patterns in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma before and after neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2017;71(5):736–42.

154. Weinberger V, Fischerova D, Semeradova I *et al.* Prospective Evaluation of Ultrasound Accuracy in the Detection of Pelvic Carcinomatosis in Patients with Ovarian Cancer. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:2196–202.

155. Fischerova D, Zikan M, Semeradova I *et al.* Ultrasound in preoperative assessment of pelvic and abdominal spread in patients with ovarian cancer: a prospective study: Role of ultrasound for ovarian cancer staging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:263–74.

156. Tempany CMC, Zou KH, Silverman SG *et al.* Staging of Advanced Ovarian Cancer: Comparison of Imaging Modalities—Report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000;215:761–7.

157. Hanbidge AE, Lynch D, Wilson SR. US of the Peritoneum. *RadioGraphics* 2003;23:663–85.

158. Tempany CM, Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities *Radiology* 2000 ; 215 : 761-7.

159. Hanbidge AE, Lynch D, Wilson SR. US of the peritoneum. *Radiographics*.2003 ; 23 : 663-84 .

160. Michielsen K, Dresen R, Vanslebrouck R *et al.* Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2017;83:88–98.

161. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM *et al.* A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:27–31.

162. Chandrashekhara SH, Thulkar S, Srivastava DN *et al.* Pre-operative evaluation of peritoneal deposits using multidetector computed tomography in ovarian cancer. *Br J Radiol* 2011;84:38–43.

163. Lee IO, Lee J-Y, Kim HJ *et al.* Prognostic significance of supradiaphragmatic lymph node metastasis detected by 18F-FDG PET/CT in advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2018;18:1165.

164. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E *et al.* Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J*

---

*Nucl Med Mol Imaging* 2008;**35**:1912–20.

165. Dresen RC, De Vuysere S, De Keyzer F *et al.* Whole-body diffusion-weighted MRI for operability assessment in patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. *Cancer Imaging* 2019;**19**:1.

166. Jacquet P, *et al.* Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993 ; 72 : 1631-6.

167. Chi DS, *et al.* What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for stage IIIc (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103:559-64.

168. Kitajima K, *et al.* Diagnostic accuracy integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging of ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Imaging* 2008;35.

169. Castellucci P, *et al.* Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in ovarian cancer. *Nucl Med Commun* 2007 ; 28 : 589-95.

170. Turlakow A, *et al.* Peritoneal carcinomatosis: role of (18) F-FDG PET. *J Nucl Med* 2003 ; 44 : 1407-12.

171. Yoshida Y, *et al.* Benefits of FDG PET emission tomography over CT for the preop staging of ovarian cancer. *AJR* 2004;182:227-33.

172. Dirisamer A, *et al.* Detection of peritoneal carcinomatosis with fused 18F-FDG PET/MDCT. *EJR* 2009;69:536-41.

173. Signorelli M, Guerra L, Pirovano C *et al.* Detection of nodal metastases by 18F-FDG PET/CT in apparent early stage ovarian cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol* 2013;**131**:395–9.

174. Bats A-S, Hugonnet F, Huchon C *et al.* Prognostic significance of mediastinal 18F-FDG uptake in PET/CT in advanced ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;**39**:474–80.

175. Risum S, Loft A, Høgdall C *et al.* Standardized FDG uptake as a prognostic variable and as a predictor of incomplete cytoreduction in primary advanced ovarian cancer. *Acta Oncol* 2011;**50**:415–9.

176. Gallicchio R, Nardelli A, Venetucci A *et al.* F-18 FDG PET/CT metabolic tumor volume predicts overall survival in patients with disseminated epithelial ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2017;**93**:107–13.

177. Low RN, *et al.* Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2009 ; 193 : 461-70.

178. Low RN, *et al.* Diffusion-weighted MRI in the oncology patient. *J Magn Reson Imaging* 2007 ; 25 : 848-58.

179. Roy C, Bierry G, Matau A *et al.* Value of diffusion-weighted imaging to detect small malignant pelvic lymph nodes at 3 T. *Eur Radiol* 2010;**20**:1803–11.

180. Forstner R, *et al.* ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol*

---

2010 ; 20 : 2773-80.

181. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13722 women. *BMJ*. 2012;344: e2718.
  182. Définition du mot « Pluridisciplinarité ». <http://fr.wikipedia.org/wiki/Pluridisciplinarite>.
  183. Lesslie M, Parikh JR. Implementing a Multidisciplinary Tumor Board in the Community Practice Setting. *Diagnostic (Basel)*. 2017;7(4):55.
  184. Fleissig AJ, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol*. 2006;7(11):935–43.
  185. Taylor C, Munro AJ, Glynne-Jones R, Griffith C, Trevatt P, Richards M, et al. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? *BMJ*. 2010; 340:c951.
  186. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Dunlop DJ. An evaluation of the impact of a multidisciplinary team, in a single Centre, on treatment and survival in patients with inoperable non-smallcell lung cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:977–8.
  187. Murphy ML. The multidiscipline team in a cancer center. *Cancer*. 1975; 35(S3):876–83.
  188. Plan National Cancer 2015-2019, nouvelle vision stratégique centrée sur la maladie, Octobre2014. [http://www.sante.gov.dz/plan%20cancer/plan\\_national\\_cancer.pdf](http://www.sante.gov.dz/plan%20cancer/plan_national_cancer.pdf).
  189. Sundi D, Cohen JE, Cole AP, Neuman BP, Cooper J, Faisal FA, et al. Establishment of a new prostate cancer multidisciplinary clinic: format and initial experience. *Prostate*. 2015;75(2):191–9.
  190. Vinod SK, Sidhom MA, Gabriel GS, Lee MT, Delaney GP. Why do some lung cancer patients receive no anticancer treatment? *J Thorac Oncol*. 2010;5(7):1025–32.
  191. Korman H, Lanni T, Shah C, Parslow J, Tull J, Ghilezan M, et al. Impact of a prostate multidisciplinary clinic program on patient treatment decisions and on adherence to NCCN guidelines: the William Beaumont Hospital experience. *Am J Clin Oncol*. 2013;20(6):778–84.
  192. Kelly SL, Jackson JE, Hickey BE, Szallasi FG, Bond CA. Multidisciplinary clinic care improves adherence to best practice in head and neck cancer. *Am J Otolaryng*. 2013;34(1):57–60.
  193. Yopp A, Mansour J, Beg M, Arenas J, Trimmer C, Reddick M, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1287–95.
  194. Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases: the effect of evaluation in a multidisciplinary team setting. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(3):302–6.
  195. Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE, Lord I, Blackshaw GR, Hodzovic I, et al. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for
-

esophageal. *Dis Esophagus*. 2006;19(3):164–71.

196. Prosper S. Favoriser l'égalité d'accès aux soins de qualité par la généralisation des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). *Cahiers Droit, Sciences & Technologies*. 2015 ; 5 : 139-48.

197. Coory M, Gkolia P, Yang IA, Bowman RV, Fong KM. Systematic review of multidisciplinary teams in the management of lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Apr;60(1):14–21.

198. Prades J, Remue E, van Hoof E, Borrás JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy*. 2015;119(4):464–7.

199. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, Crowe J, Costello AJ. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2016;42:56–72.

200. Basta YL, Bolle S, Fockens P, Tytgat KMAJ. The value of multidisciplinary team meetings for patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2017 Sep;24(9):2669–78.

201. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, Vincent C, Green JSA, Sevdalis N. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2116–25.

202. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE *et al*. Multi-Institutional Reciprocal Validation Study of Computed Tomography Predictors of Suboptimal Primary Cytoreduction in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:384–9.

203. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC *et al*. Ovarian cancer surgical resectability: Relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006;100:33–7.

204. Kang S, Kim T-J, Nam B-H, Seo S-S, Kim B-G, Bae D-S, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a metaanalysis. *J Surg Oncol* 2010;101:13–7.

205. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103:559–64.

206. Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin W-CM. “Optimal” cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol Oncol* 2006;103:329–35.

207. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2005;96:729–35.

208. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al.

- Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:642e1–6.
209. Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(Suppl. 1):11–9.
210. Rutten MJ, Leeflang MMG, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD009786.
211. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35:613–21.
212. Brun J-L, Rouzier R, Uzan S, Darai E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008;110:354–9.
213. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept. *Gynecol Oncol* 2015;139:5–9.
214. Mereu L, Ruffo G, Landi S, Barbieri F, Zaccoletti R, Fiaccavento A, et al. Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: short-term morbidity. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:463–9.
215. Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, Gallotta V, Ercoli A, Paglia A, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? *Gynecol Oncol* 2010;116:72–7.
216. Chereau E, Lavoue V, Ballester M, Coutant C, Selle F, Cortez A, et al. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability for patients with advanced ovarian cancer undergoing interval debulking surgery. *Anticancer Res* 2011;31:4469–74.
217. Varnoux C, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Achouri A, Nos C, et al. Diagnostic accuracy of hand-assisted laparoscopy in predicting resectability of peritoneal carcinomatosis from gynecological malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:774–9.
218. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:455–61.
219. Tentes A, Tripsiannis K, Markakidis G, Karanikiotis SK, Tzegas CN, Georgiadis G, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:69–73.
220. Lluëca A, Escrig J, MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:163–9.
221. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al.
-

Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2011;120:23–8.

222. Maringe C, Walters S, Butler J, Coleman MP, Hacker N, Hanna L, et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Gynecol Oncol* 2012;127:75–82.

223. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:93–109.

224. Bolze P-A, Collinet P, Golfier F *et al.* Chirurgie des stades précoces des cancers ovariens. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2019;47:168–79.

225. Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontanelli R, et al. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3849–55.

226. Shroff R, Brooks RA, Zigelboim I, Powell MA, Thaker PH, Mutch DG, et al. The utility of peritoneal biopsy and omentectomy in the upstaging of apparent early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(7):1208–12.

227. Ayhan A, Gultekin M, Celik NY, Dursun P, Taskiran C, Aksan G, et al. Occult metastasis in early ovarian cancers: risk factors and associated prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:81.

228. Lee J-Y, Kim HS, Chung HH, Kim J-W, Park NH, Song YS. The role of omentectomy and random peritoneal biopsies as part of comprehensive surgical staging in apparent early-stage epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2762–6.

229. Powless CA, Bakkum-Gamez JN, Aletti GD, Cliby WA. Random peritoneal biopsies have limited value in staging of apparent early stage epithelial ovarian cancer after thorough exploration. *Gynecol Oncol* 2009;115:86–9.

230. Cress RD, Bauer K, O'Malley CD, Kahn AR, Schymura MJ, Wike JM, et al. Surgical staging of early stage epithelial ovarian cancer: results from the CDC-NPCR ovarian patterns of care study. *Gynecol Oncol* 2011;121:94–9.

231. McNally L, Teng NNH, Kapp DS, Karam A. Does omentectomy in epithelial ovarian cancer affect survival? An analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:607–15.

232. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699–704.

233. Kleppe M, van der Aa MA, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruitwagen RFPM. The impact of lymph node dissection and adjuvant chemotherapy on survival: a nationwide cohort study

---

- of patients with clinical early-stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2016;66:83–90.
234. Heitz F, Harter P, Ataseven B, Heikaus S, Schneider S, Prader S, et al. Stage- and histologic subtype-dependent frequency of lymph node metastases in patients with epithelial ovarian cancer undergoing systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2018;25(7):2053–9.
235. Bogani G, Tagliabue E, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Casarin J, et al. Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: a predictors- and nomogram-based analyses. *Gynecol Oncol* 2017;147:61–5.
236. Minig L, Heitz F, Cibula D, Bakkum-Gamez JN, Germanova A, Dowdy SC, et al. Patterns of lymph node metastases in apparent stage I low-grade epithelial ovarian cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2720–6.
237. Chan JK, Munro EG, Cheung MK, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2007;109:12–9.
238. Kokanali MK, Guzel AI, Erkilinc S, Tokmak A, Topcu HO, Gungor T. Risk factors for appendiceal metastasis with epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:2689–92.
239. Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;144:215–22.
240. Bogani G, Cromi A, Serati M, Di Naro E, Casarin J, Pinelli C, et al. Laparoscopic and open abdominal staging for early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1241–9.
241. Minig L, Saadi J, Patrono MG, Giavedoni ME, Ca´rdenas-Rebollo JM, Perrotta M. Laparoscopic surgical staging in women with early stage epithelial ovarian cancer performed by recently certified gynecologic oncologists. *Eur J Obstet Gynecol* 2016;201:94–100.
242. Lu Q, Qu H, Liu C, Wang S, Zhang Z, Zhang Z. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of apparent early ovarian cancer. *Medicine* 2016;95:e3655–7.
243. Lu Y, Yao D-S, Xu J-H. Systematic review of laparoscopic comprehensive staging surgery in early stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54:29–38.
244. Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:279–89.
245. Higashi M, Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Mizuno K, Hosono S, et al. Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. *Gynecol Oncol* 2011;123:474–8.
246. Rosendahl M, Mosgaard BJ, Høgdall C. The influence of cyst emptying, lymph node resection and chemotherapy on survival in stage IA and IC1 epithelial ovarian cancer.
-

Anticancer Res 2016;36:5373–9.

247. Paulsen T, Kærn J, Trope C. Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. *Gynecol Oncol* 2011;122:83–8.

248. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2011;8 [CD007565].

249. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):493–8.

250. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecol Oncol* 2016;140(3):457–62.

251. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248–59.

252. Querleu D, Ray-Coquard I, Classe JM, Aucoeur JS, Bonnet F, Bonnier P, et al. Quality indicators in ovarian cancer surgery : report from the French Society of Gynecologic Oncology (Societe francaise d'oncologie gynecologique, SFOG). *Ann Oncol* 2013;24(11):2732–9.

253. 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* 2013;131(1):15–20.

254. Mahner S, Eulenburg C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. *Eur J Cancer* 2013;49(1):142–9.

255. Paulsen T, Kaern J, Kjaerheim K, Haldorsen T, Trope C. Influence of interval between primary surgery and chemotherapy on short-term survival of patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):447–52.

256. Rosa DD, Clamp A, Mullamitha S, Ton NC, Lau S, Byrd L, et al. The interval from surgery to chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(5):588–91.

257. Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, Lewin SN, et al. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):871–81.

258. Makar AP, Trope CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced ovarian cancer: primary or interval debulking? Five categories of patients in view of the results of

---

- randomized trials and tumor biology: primary debulking surgery and interval debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Oncologist* 2016;21(6):745–54.
259. Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26(1):83–9.
260. Soleymani Majd H, Ferrari F, Manek S, Gubbala K, Campanile RG, Hardern K, et al. Diaphragmatic peritonectomy vs. full thickness resection with pleurectomy during Visceral-Peritoneal Debulking (VPD) in 100 consecutive patients with stage IIIC-IV ovarian cancer: a surgical-histological analysis. *Gynecol Oncol* 2016;140(3):430–5.
261. Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46(8):718–26.
262. Kim HS, Ju W, Jee BC, Kim YB, Park NH, Song YS, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(4):520–8.
263. Gao J, Yang X, Zhang Y. Systematic lymphadenectomy in the treatment of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of multiple epidemiology studies. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(1):49–60.
264. 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 Canc Inst* 2005;97(8):560–6.
265. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol* 2015;33(8):937–43.
266. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Darai E, Classe JM, et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(8):1337–43.
267. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, O’Cearbhaill RE, Alvi FA, El HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol* 2016;140(3):436–42.
268. Kessous R, Laskov I, Abitbol J, Bitharas J, Yasmineen A, Salvador S, et al. Clinical outcome of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144(3):474–9.
269. Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, Herlea V, David L, Brasoveanu V, et al. Initial incomplete surgery modifies prognosis in advanced ovarian cancer regardless of subsequent management. *Anticancer Res* 2015;35(4):2315–20.
-

270. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralisation of services for gynaecological cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3 [CD007945].
271. Favero G, Maceroux N, Pfiffer T, Kohler C, da CMV, Estevez Diz MP, et al. Oncologic concerns regarding laparoscopic cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. *Oncology* 2015;89(3):159–66.
272. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, Bregar AJ, Wright JD, Boruta DM, et al. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1) [50.e1–50.e12].
273. Nezhat FR, Finger TN, Vetere P, Radjabi AR, Vega M, Averbuch L, et al. Comparison of perioperative outcomes and complication rates between conventional versus robotic-assisted laparoscopy in the evaluation and management of early, advanced, and recurrent stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3):600–7.
274. Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, Costantini B, et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595): a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(4) [503e1–503e6].
275. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol* 2016;140(2):215–20.
276. Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and predictive value of the peritoneal cancer index in primary advanced epithelial ovarian cancer patients after complete cytoreductive surgery: study of tumor bank ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2729–37.
277. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of cancer Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113–25.
278. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:125–32.
279. de la Motte Rouge T, Ray-Coquard I, You B. Traitements médicaux des cancers de l’ovaire lors de la prise en charge initiale. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l’égide du CNGOF et labellisée par l’INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2019;47:222–37.
280. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004706. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004706.pub5>.
281. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy
-

- for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD004706. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004706>. pub3.
282. Adams G, Zekri J, Wong H, Walking J, Green JA. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2010;117:1459–67.
283. Garcia-Saenz JA, Custodio A, Casado A, Vidart JA, Coronado PJ, Martí'n M, et al. Platinum-based adjuvant chemotherapy on moderate- and high-risk stage I and II epithelial ovarian cancer patients. Long-term single institution experience and literature review. *Clin Transl Oncol* 2011;13:121–32.
284. Chen CA, Chiang CJ, Chen YY, You SL, Hsieh SF, Tang CH, et al. Survival benefit of patients with early-stage ovarian carcinoma treated with paclitaxel chemotherapeutic regimens. *J Gynecol Oncol* 2018;29:e16.
285. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432–9.
286. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2011;122:89–94.
287. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301–6.
288. Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, et al. Is there a high-risk subgroup of stage I epithelial ovarian cancer that is most likely to benefit from 6 versus 3 cycles of adjuvant chemotherapy? *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(7):1125–31.
289. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484–96.
290. Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer* 1998;78:1479–87.
291. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996; 334:1–6.
292. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:396–405.
-

293. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dosedense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2009;374:1331–8.
294. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682–91.
295. Gordon AN, Teneriello M, Janicek MF, Hines J, Lim PC, Chen MD, et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:479–85.
296. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO- 2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628–35.
297. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2002;360:505–15.
298. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194–200.
299. Misset JL, Vennin P, Chollet PH, Pouillart P, Laplaige PH, Frobert JL, et al. Multicenter phase II-III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemo-naïve advanced ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2001;12:1411–5.
300. Du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs nationaux pour l'étude des cancers ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24:1127–35.
301. Du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard A-C, Müller H-H, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4162–9.
302. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line 236 T. de la Motte Rouge, B. You / *Gyne´cologie Obsté´trique Fertilité´ & Se´nologie* 47 (2019) 222–237 treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036–45.
303. Mei L, Chen H, Wei DM, Fang F, Liu GJ, Xie HY, et al. Maintenance chemotherapy for
-

ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD007414.

304. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230–40.

305. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2016;59:22–33.

306. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2015;386:249–57.

307. Onda T, Kobayashi H, Nakanishi T, Hatae M, Iwasaka T, Konishi I, et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Gynecol Oncol* 2009;113:57–62.

308. Vergote I, Trope´ CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.

309. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4733–40.

310. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25;Suppl 3:iii93-101.

311. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB *et al.* Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev* 2020;86:102017.

312. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(26):2317–28.

313. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Icon trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):928–36.

314. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039–45.

---

315. Coleman RL, Enserro D, Spirtos N, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Abstract 5501: A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. 2018 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2018.
316. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):779–91.
317. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302–8.
318. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, version 2.2019 - September 17, 2019; 2019.
319. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. Querleu D, ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30(5):672–705.
320. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi24–32.
321. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2473-2483.
322. Gonzalez-Martin A, Gladieff L, Tholander B, Stroyakovsky D, Gore M, Scambia G, et al. Efficacy and safety results from OCTAVIA, a single-arm phase II study evaluating front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel for ovarian cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2013;49:3831–8.
323. Rouzier R, Gouy S, Selle F, Lambaudie E, Floquet A, Fourchotte V, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2017;70:133–42.
324. Oza AM, Selle F, Davidenko I, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer: ROSiA single-arm phase 3B study. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 50–58.
325. Du Bois A, Floquet A, Kim J-W, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol*
-

2014;32:3374–82.

326. Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N, et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:78–89.

327. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol*. 2011;5(4), 387–393.

328. Gunderson CC, Moore KN. Olaparib: an oral PARP-1 and PARP-2 inhibitor with promising activity in ovarian cancer. *Fut Oncol*.2015; 11(5), 747–757.

329. Washington CR, Richardson DL, Moore KN. Olaparib in the treatment of ovarian cancer. *Future Oncol* 2019;15:3435–49.

330. Kurtz JE, Marth C, Oaknin A, Asselain B, Baumann KH, Cibula D, Vergote I, et al. Abstract TPS5607: ATALANTE (ENGOT-ov29): A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chemotherapy and bevacizumab. In 2018 ASCO Annual Meeting. *Journal of Clinical Oncology*; 2018.

331. Liu JF, Herold C, Luo W, Penson R, Horowitz N, Konstantinopoulos P, Castro C, et al. A phase 2 trial of combination nivolumab and bevacizumab in recurrent ovarian cancer. In ESMO 2018 Congress; Munich, Germany. *Annals of Oncology*; 2018.

332. Moore KN, Okamoto A, Wu F, Lin YG, Pignata S. Abstract 985TiP: IMagyn050/GOG3015/ENGOT-ov39: A randomized, double-blind, phase III study of atezolizumab vs placebo combined with chemotherapy + bevacizumab in stage III-IV ovarian, fallopian tube & peritoneal cancers (OC). In ESMO 2017 Congress; Madrid, Spain. *Annals of Oncology*; 2017.

333. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian. *Cancer N Engl J Med* 2019;381(25):2416–28.

334. Gershenson Dm, Bodurka Dc, Coleman Rl, Lu Kh, Malpica a, Sun Cc. Hormonal Maintenance Therapy for Women with Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1103–11.

335. Lee N, Zakka LR, Mihm MC Jr, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology* 2016;48(2):177–87.

336. Wang W, Kryczek I, Dostal L, et al. Effector T cells abrogate stroma-mediated chemoresistance in ovarian cancer. *Cell* 2016;165(5):1092–105.

337. Wang W, Liu JR, Zou W. Immunotherapy in Ovarian Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2019;28:447–64.

338. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(3): 203–13.

---

339. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004;10(9):942–9.
340. Sato E, Olson SH, Ahn J, et al. Intraepithelial CD81 tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD81/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(51):18538–43.
341. Jackson SR, Yuan J, Teague RM. Targeting CD81 T-cell tolerance for cancer immunotherapy. *Immunotherapy* 2014;6(7):833–52.
342. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1974–82.
343. Odunsi K. Immunotherapy in ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:viii1–7.
344. Ventriglia J, Paciolla I, Pisano C *et al.* Immunotherapy in ovarian, endometrial and cervical cancer: State of the art and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2017;59:109–16.
345. Cui TX, Kryczek I, Zhao L, et al. Myeloid-derived suppressor cells enhance stemness of cancer cells by inducing microRNA101 and suppressing the corepressor CtBP2. *Immunity* 2013;39(3):611–21.
346. Li W, Tanikawa T, Kryczek I, et al. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific CEBPB isoform in triplenegative breast cancer. *Cell Metab* 2018;28(1):87–103.e6.
347. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 2005;5(4):263–74.
348. Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med* 2016;8(328):328rv324.
349. Lee J-M, Minasian L, Kohn EC. New strategies in ovarian cancer treatment. *Cancer* 2019;125:4623–9.
350. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2039-2045.
351. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:779-791.
352. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15: 1207-1214.
-

353. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2019;30:551-557.
354. Disis ML, Taylor MH, Kelly K, et al. Efficacy and safety of avelumab for patients with recurrent or refractory ovarian cancer: phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5: 393-401.
355. Qiu Y, Tan M, McMeekin S *et al*. Early prediction of clinical benefit of treating ovarian cancer using quantitative CT image feature analysis. *Acta Radiol* 2016;**57**:1149–55.
356. Sala E, Kataoka MY, Priest AN *et al*. Advanced Ovarian Cancer: Multiparametric MR Imaging Demonstrates Response- and Metastasis-specific Effects. *Radiology* 2012;**263**:149–59.
357. Kyriazi S, Collins DJ, Messiou C *et al*. Metastatic Ovarian and Primary Peritoneal Cancer: Assessing Chemotherapy Response with Diffusion-weighted MR Imaging—Value of Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficients. *Radiology* 2011;**261**:182–92.
358. Vallius T, Peter A, Auranen A *et al*. 18F-FDG-PET/CT can identify histopathological non-responders to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;**140**:29–35.
359. Munk Jensen M, Erichsen KD, Björkling F *et al*. Imaging of Treatment Response to the Combination of Carboplatin and Paclitaxel in Human Ovarian Cancer Xenograft Tumors in Mice Using FDG and FLT PET. *PLoS ONE* 2013;**8**, DOI: 10.1371/journal.pone.0085126.
360. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B *et al*. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy by Sequential F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2005;**23**:7445–53.
361. Ducoulombier S, Golfier F, Colombaro O, Benayoun D, Bolze P-A, Tod M, et al. Modeling CA-125 during neoadjuvant chemotherapy for predicting optimal cytoreduction and relapse risk in ovarian cancer. *Anticancer Res* 2017;**37**:6879–86.
362. Matsushashi T, Takeshita T, Yamamoto A, Kawase R, Yamada T, Kurose K, et al. Serum CA 125 level after neoadjuvant chemotherapy is predictive of prognosis and debulking surgery outcomes in advanced epithelial ovarian cancer. *J Nippon Med Sch* 2017;**84**:170–6.
363. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, Montera R, Aloisi A, Damiani P, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer? *Tumour Biol J* 2012;**33**:2117–23.
364. Gill SE, McGree ME, Weaver AL, Cliby WA, Langstraat CL. Optimizing the treatment of ovarian cancer: neoadjuvant chemotherapy and interval debulking versus primary debulking surgery for epithelial ovarian cancers likely to have suboptimal resection. *Gynecol Oncol* 2017;**144**:266–73.
365. Pelissier A, Roulot A, Gue´ry B, Bonneau C, Bellet D, Rouzier R. Serum CA125 and HE4 levels as predictors for optimal interval surgery and platinum sensitivity after neoadjuvant platinum-based chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian
-

cancer. *J Ovarian Res* 2016;9:61.

366. Zeng J, Yin J, Song X, Jin Y, Li Y, Pan L. Reduction of CA125 levels during neoadjuvant chemotherapy can predict cytoreduction to no visible residual disease in patients with advanced epithelial ovarian cancer, primary carcinoma of fallopian tube and peritoneal carcinoma. *J Cancer* 2016;7:2327–32.

367. Mahdi H, Maurer KA, Nutter B, Rose PG. The impact of percent reduction in CA- 125 levels on prediction of the extent of interval cytoreduction and outcome in patients with advanced-stage cancer of müllerian origin treated with neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:823–9.

368. Furukawa N, Sasaki Y, Shigemitsu A, Akasaka J, Kanayama S, Kawaguchi R, et al. CA-125 cut-off value as a predictor for complete interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24:141–5.

369. Sénéchal C, Akladios C, Bendifallah S *et al.* Surveillance après traitement initial d'une tumeur épithéliale de l'ovaire, place du traitement hormonal de la ménopause et de la contraception. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie* 2019;47:250–62.

370. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519–29.

371. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(1):43–52.

372. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993;329:1550–9.

373. Esselen KM, Rodriguez N, Growdon W, Krasner C, Horowitz NS, Campos S. Patterns of recurrence in advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers treated with intraperitoneal chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):51–4.

374. Amate P, Huchon C, Dessapt AL, Bensaid C, Medioni J, Le Frère Belda M-A, et al. Ovarian cancer: sites of recurrence. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2013;23(9):1590–6.

375. Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, Golan A, Levy T. Follow-up of ovarian and primary peritoneal carcinoma: the value of physical examination in patients with pretreatment elevated CA125 levels. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):137–40.

376. Fehm T, Heller F, Krämer S, Jäger W, Gebauer G. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 2005;25(3A):1551–4.

377. Armstrong A, Otvos B, Singh S, Debernardo R. Evaluation of the cost of CA- 125 measurement, physical exam, and imaging in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):503–7.

---

378. Rettenmaier NB, Rettenmaier CR, Wojciechowski T, Abaid LN, Brown 3rd JV, Micha JP, et al. The utility and cost of routine follow-up procedures in the surveillance of ovarian and primary peritoneal carcinoma: a 16-year institutional review. *Br J Cancer* 2010;103(11):1657–62.
379. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Radiol* 2009;71(1):164–74.
380. Yang ZJ, Zhao BB, Li L. The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2016;9(1):57.
381. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155–63.
382. Prat A, Parera M, Adamo B, Peralta S, Perez-Benavente MA, Garcia A, et al. Risk of recurrence during follow-up for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer (EOC) with a low-level increase of serum CA-125 levels. *Ann Oncol* 2009;20(2):294–7.
383. Levy T, Weiser R, Boaz M, Shem EB, Golan A, Menczer J. Prognostic significance of rising serum CA-125 levels within the normal range in patients with epithelial ovarian, primary peritoneal, and tubal cancers, who, after initial treatment, had a complete clinical response. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(8):1344–8.
384. Liu PY, Alberts DS, Monk BJ, Brady M, Moon J, Markman M. An early signal of CA-125 progression for ovarian cancer patients receiving maintenance treatment after complete clinical response to primary therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3615–20.
385. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, Terranova C, Montera R, Scaletta G, et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. *Med Oncol* 2017;34(9): 164.
386. Cao H, You D, Lan Z, Ye H, Hou M, Xi M. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18(4):371–83.
387. Shinagare AB, O'Neill AC, Cheng S, Somarouthu B, Tirumani SH, Nishino M, et al. Advanced high-grade serous ovarian cancer: frequency and timing of thoracic metastases and the implications for chest imaging follow-up. *Radiology* 2015;277(3):733–40.
388. Ricke J, Sehouli J, Hach C, Haˆnninen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur Radiol* 2003;13(5):943–9.
389. Garcia-Velloso MJ, Jurado M, Ceamanos C, Aramendi´a JM, Garrastachu MP, Lopez-Garcia G, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET in the follow-up of platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(9):1396–405.
390. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of
-

- cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):183–91.
391. Simcock B, Neesham D, Quinn M, Drummond E, Milner A, Hicks RJ. The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):271–6.
392. Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD006119.
393. Vuento M, Salmi T, Klemi P, Gre´nman S. Ultrasonographic-guided pervaginal cul-de-sac cytology in the follow-up of ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 2007;27(2):1015–8.
394. Paik ES, Kim TJ, Lee YY, Choi CH, Lee JW, et al. Comparison of survival outcomes after recurrence detected by cancer antigen 125 elevation versus imaging study in epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27(5):e46.
395. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:289–95.
396. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *Journal of Clinical Oncology* 38.2020, no. 15\_suppl.6000.
397. Mularski RA, et al. A systematic review of measures of end-of-life care and its outcomes. *Health Serv Res*. 2007; 42(5):1848-1870.
398. Radwany SM, von Gruenigen VE. Palliative and end-of-life care for patients with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(1):173-184.
399. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:209–62.
400. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176–82.
401. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: ovarian cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
402. Biglia N, Sgandurra P, Bounous VE, Maggiorotto F, Piva E, Pivetta E, et al. Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. *Ecancermedalscience* 2016;10:639.
403. Hendry S, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: part 2, *Adv Anat Pathol* 2017;24(6):311–35.
404. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*
-

2012;124(2):192–8.

405. James FR, Jiminez-Linan M, Alsop J, Mack M, Song H, Brenton JD, et al. Association between tumour infiltrating lymphocytes, histotype and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2017;17(1):657.

406. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26(2):259–71.

407. Tazouta Z. Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen atteintes par un cancer de l’ovaire [Thèse].Génétique des populations:Tlemcen;2016.38p.

408. Benjelloun Andalloussi A. La prise en charge du cancer de l’ovaire au sein de service d’oncologie médicale chu hassan II de fes ( à propos de 81 cas ) [Thèse].Médecine: Fès ;2017.171p.

409. Julie D. Fiabilité de diagnostic d’étendue de carcinose péritonéale par TEP TDM initiale dans les cancers de l’ovaire épithéliaux : une étude multicentrique du groupe de recherche FRANCOGYN[Thèse].Médecine: 2017:47p.

410. Carlson KJ. Screening for Ovarian Cancer[En ligne].Up To Date,2018[Jan 10, 2020;Jul 2020]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-ovarian-cancer>.

411. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013, DOI: 10.1002/14651858.CD008215.pub2.

412. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Statistical summaries: cancer stat fact sheets (ovary) and cancer statistics review (CSR), 1975-2013.

413. Benhessou M. Epithelial Ovarian Cancer in Morocco: epidemiology analysis on a series of 182 cases at the Ibn Rochd University Hospital of Casablanca, Morocco. 2016.

414. Goff BA, et al. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*. 2004;291(22):2705-2712.

415. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E . Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* .2010;341:c6839.

416. Van Calster B, Timmerman D, Valentin L et al . Triaging women with ovarian masses for surgery: observational diagnostic study to compare RCOG guidelines with an International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group protocol. *BJOG*.2012; 119:662–671.

417. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*.2014,20:449–462.

418. Cayrol M. Tumeurs de l’ovaire. *La Revue du praticien* 2013;63:1–10.

---

419. Gundogdu F, Soylu F, Erkan L, Tatli O, Mavi S, Yavuzcan A. The role of serum CA125 levels and CA125 tissue expression positivity in the prediction of the recurrence of stage III and IV epithelial ovarian tumors (CA125 levels and tissue CA125 in ovarian tumors). *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(6):1397-402. Epub 2010 Jul 20.
420. Bast RC, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl. 3):274–81.
421. Mohammadi-kuehn F. Le curage gonglionaire lombo-aortique dans la prise en charge des cancers epitheliaux de l'ovaire : Evaluation des pratiques au centre Alexis Vautrin » [Thèse]. Médecine: Nancy; 2011. 130p.
422. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK *et al*. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:3460–73.
423. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol*. 2013; 131:341–346.
424. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209:462. e1- e11.
425. Classe JM, Rouzier R, Glehen O, et al. Cancer de l'ovaire et chimiothérapie néoadjuvante. In: Premières recommandations sur le cancer de l'ovaire. Nice - Saint-Paul-deVence; 2012.
426. Fleming ND, Nick AM, Coleman RL, et al. Laparoscopic surgical algorithm to triage the timing of tumor reductive surgery in advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2018;132:545-554.
427. Gomez-Hidalgo NR, Martinez-Cannon BA, Nick AM, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecol Oncol*. 2015;137: 553-558.
428. Espada M, Garcia-Flores JR, Jimenez M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2013;23(9):2636–42.
429. Fischerova D, Burgetova A. Imaging techniques for the evaluation of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28 (5):697–720.
430. Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24:889–901.
431. Prat J, FIGO Committee on Gyn Oncology. Staging classification for cancer of the
-

ovary, *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1-5.

432. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012;460: 237-249.

433. Fujiwara K, McAlpine JN, Lheureux S, Matsumura N, Oza AM. Paradigm shift in the management strategy for epithelial ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e247-e257.

434. Shalowitz DI, Epstein AJ, Ko EM *et al.* Non-surgical management of ovarian cancer: Prevalence and implications. *Gynecol Oncol* 2016;**142**:30–7.

435. Goff BA, Matthews BJ, Larson EH *et al.*, Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer, *Cancer* .2007;109 (10): 2031–2042,.

436. Trillsch F, Woelber L, Eulenburg C *et al.*, Treatment reality in elderly patients with advanced ovarian cancer: a prospective analysis of the OVCAD consortium, *J Ovarian Res.* 2013; 6: 42.

437. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, *et al.* Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg.* 2015; 220:940–950.

438. Vernooij F, Heintz AP, Coebergh JW, *et al.* Specialized and high-volume care leads to better outcomes of ovarian cancer treatment in the Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2009; 112:455–461.

439. Aletti, G.D., Dowdy, S.C., Gostout, B.S., Jones, M.B., Stanhope, C.R., Wilson, T.O., Podratz, K.C., and Cliby, W.A., Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(1): p. 77-85.

440. Chi, D.S., Eisenhauer, E.L., Zivanovic, O., Sonoda, Y., and Abu-Rustum, N.R., Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*, 2009. 114: p. 26-31.

441. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, *et al.* LION: lymphadenectomy in ovarian neoplasms—a prospective randomized AGO study group led Gynecologic Cancer InterGroup trial [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):5500.

442. Delga B. Tumeurs épithéliales de l’ovaire aux stades III et IV : analyse observationnelle des pratiques et impact des stratégies thérapeutiques sur la survie à partir d’une série bi centrique de 1473 patientes [Thèse]. Médecine:Nantes;2016.56p.

443. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 1998;69:103-8.

444. Kang S, Kim TJ, Nam BH, *et al.* Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2010; 101:13–17. [PubMed: 20025071].

---

445. Timmermans M, Zwakman N, Sonke GS *et al.* Perioperative change in CA125 is an independent prognostic factor for improved clinical outcome in advanced ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;**240**:364–9.
446. Chan, J.K, *et al.*, Influence of gynecologic oncologist on the survival of ovarian cancer patients. *Obs Gyn*, 2007.109(6):1342-50.
447. Goff BA, Matthews BJ, Wynn M, *et al.* Ovarian cancer: patterns of surgical care across the United States. *Gynecol Oncol.* 2006; 103:383–390.
448. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, *et al.* Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin Oncol* 1996;**23**:40–7.
449. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, *et al.*, and the participants of the 5th Ovarian Cancer Consensus Conference. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol* 2017; 28: 711–17.
450. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), 2010 1–80.
451. Son J-H, Lee J-H, Jung J-A *et al.* Risk factors for septic adverse events and their impact on survival in advanced ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery. *Gynecol Oncol* 2018;**151**:32–8.
452. Gadducci A., Conte P., Cianci C., Negri S., Genazzani A.R.: “Treatment options in patients with recurrent ovarian cancer”. *Anticancer Res*, 2001, 21, 3557.
453. Friedlander M., Trimble E., Tinker A., Alberts D., Avall-Lundqvist E., Brady M., *et al.*: “Clinical trials in recurrent ovarian cancer”. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2011, 21, 771.
454. Pujade-Lauraine E.: “How to approach patients in relapse”. *Ann. Oncol.*, 2012, 23, 128.
455. Poveda A., Ray-Coquard I., Romero I., Lopez-Guerrero J.A., Colombo N.: “Emerging treatment strategies in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: focus on trabectedin”. *Cancer Treat. Rev.*, 2014, 40, 366.
456. Markman, M.A. Second-line platinum in ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* (1991) Vol.:9, 389–393.
457. Gadducci A, Notarnicola M, Menichetti A, Lanfredini N, Fanucchi A, Cosio S. Has serum CA 125 assay at the time of relapse a prognostic relevance for patients with recurrent ovarian carcinoma after primary cytoreduction and platinum and paclitaxel-based chemotherapy? *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;**37**(2):182–8.
458. Amate P, Huchon C, Dessapt AL *et al.* Ovarian Cancer: Sites of Recurrence. *Int J Gynecol Cancer* 2013;**23**:1590–6.
459. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, *et al.* Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*
-

2006;95(Suppl. 1):161e92.

460. Sehouli J, Grabowski JP. Surgery for recurrent ovarian cancer: Options and limits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;**41**:88–95.

461. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3312–3322.

462. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008765.

463. Hornung R, Urs E, Serenella E *et al.* Analysis of potential prognostic factors in 111 patients with ovarian cancer. *Cancer Lett* 2004;**206**:97–106.

464. Lee J-Y, Kim S, Kim YT *et al.* Changes in ovarian cancer survival during the 20 years before the era of targeted therapy. *BMC Cancer* 2018;**18**, DOI: 10.1186/s12885-018-4498-z.

465. Milam MR, Harrell R, Bassett R *et al.* Clinical Characteristics of Patients With Prolonged Disease-Free Survival After Primary Treatment in Advanced Ovarian Cancer: A Brief Report. *Int J Gynecol Cancer* 2011;**21**:475–7.

466. Dinca AL, Birla RD, Dinca VG *et al.* Prognostic Factors in Advanced Ovarian Cancer - A Clinical Trial. *Chirurgia (Bucur)* 2020;**115**:50.

467. Sabatier R, Calderon B, Lambaudie E, Chereau E, Provansal M, Cappiello M-A, et al. Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;**25**:815–22.

468. W.E. Winter, L. Maxwell, C. Tian, J.W. Carlson, R.F. Ozols, P.G. Rose, et al., Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study, *J. Clin. Oncol.* 25 (2007) 3621–3627.

469. J.K. Chan, V. Loizzi, Y.G. Lin, K. Osann, W.R. Brewster, P.J. DiSaia, I.I.I. Stages, IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet. Gynecol.* 102 (2003) 156–161.

470. V. Asher, J. Lee, A. Bali, Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer, *Med. Oncol.* 29 (2012) 2005–2009.

471. T. Thigpen, M.F. Brady, G.A. Omura, W.T. Creasman, W.P. McGuire, W.J. Hoskins, et al., Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience, *Cancer* 71 (1993) 606–614.

472. Bamias A, Psaltopoulou T, Sotiropoulou M, Haidopoulos D, Lianos E, Bournakis E et al., Mucinous but not clear cell histology is associated with inferior survival in patients with advanced stage ovarian carcinoma treated with platinum-paclitaxel chemotherapy, *Cancer* 2010; (116) :1462–1468.

473. Xu X, Wang Y, Wang F, Jia L, Zhou Y, Deng F et al., Nadir CA-125 level as prognosis

---

indicator of high-grade serous ovarian cancer, *J. Ovarian Res.* 2013;( 6) 31.

474. Chereau E, Lavoue V, Ballester M, Coutant C, Selle F, Cortez A, et al. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability for patients with advanced ovarian cancer undergoing interval debulking surgery. *Anticancer Res.* 2011;31:4469-74.

475. Meigs JV. Cancer of the Ovary. *N Engl J Med.* 1939;220:545-53.

476. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* 2006;103:559-64.

477. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100:283-7.

478. Zivanovic O, Eisenhauer EL, Zhou Q, Iasonos A, Sabbatini P, Sonoda Y, et al. The impact of bulky upper abdominal disease cephalad to the greater omentum on surgical outcome for stage IIIc epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108:287-92.

479. Juretzka MM, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Downey RJ, Flores RM, Park BJ, et al. The impact of video-assisted thoracic surgery (VATS) in patients with suspected advanced ovarian malignancies and pleural effusions. *Gynecol Oncol.* 2007;104:670-4.

480. Klar M, Farthmann J, Bossart M, Stremmel C, Gitsch G, Passlick B, et al. Videoassisted thoracic surgery (VATS) evaluation of intrathoracic disease in patients with FIGO III and IV stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;126:397-402.

481. Diaz JP, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Downey RJ, Park BJ, Flores RM, et al. Videoassisted thoracic surgery (VATS) evaluation of pleural effusions in patients with newly diagnosed advanced ovarian carcinoma can influence the primary management choice for these patients. *Gynecol Oncol.* 2010;116:483-8.

482. Rutten MJ, Sonke GS, Westermann AM, van Driel WJ, Trum JW, Kenter GG, et al. Prognostic Value of Residual Disease after Interval Debulking Surgery for FIGO Stage IIIc and IV Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2015;2015:464123.

483. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: ociety of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3460–73.

484. Ferron G, Narducci F, Pouget N *et al.* Chirurgie des cancers avancés de l'ovaire. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2019;47:197–213.

485. Sehouli J, Savvatis K, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary

---

- versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(8):1331–40.
486. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 103–06.
487. Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol*. 2010;118:262–7.
488. Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, et al. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecol Oncol*. 2009; 115:334–338.
489. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: contemporary patterns of care associated with improved survival. *Gynecol Oncol*. 2015; 136:11–17.
490. Chan JK, Java JJ, Fuh K, Monk BJ, Kapp DS, Herzog T, et al. The association between timing of initiation of adjuvant therapy and the survival of early stage ovarian cancer patients – An analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group trials. *Gynecol Oncol* 2016;143:490–5.
491. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al, and the International Collaborative Ovarian Neoplasm 1, and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy un Ovarian Neoplasm. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105–12.
492. Tropé C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281–88.
493. Young RC. Early-stage ovarian cancer: to treat or not to treat. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 94–95.
494. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6: 887–93.
495. Oseledchyk A, Leitao MM Jr, Konner J, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear-cell ovarian cancer in the platinum era: a surveillance, epidemiology, and end results cohort study, 2000–2013. *Ann Oncol* 2017; 28: 2985–93.
496. ARCAGY-GINECO. Observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques. Le site des Centres experts; 2018 [[http://www.ovaire-rare.org/TMRG/public/accueil\\_public.aspx](http://www.ovaire-rare.org/TMRG/public/accueil_public.aspx),.
497. Dinkelspiel HE, Tergas AI, Zimmerman LA, Burke WM, Hou JY, Chen L, et al. Use and duration of chemotherapy and its impact on survival in early-stage ovarian cancer. *Gynecol*
-

Oncol 2015;137:203–9.

498. D.A. Cameron, C. Massie, G. Kerr, R.C. Leonard, Moderate neutropenia with adjuvant CMF confers improved survival in early breast cancer, *Br. J. Cancer* 89 (2003) 1837–1842.

499. M. Di Maio, C. Gridelli, C. Gallo, F. Shepherd, F.V. Piantedosi, S. Cigolari, et al., Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced nonsmall-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials, *Lancet Oncol.* 6 (2005) 669–677.

500. S. Khan, A. Dhadda, D. Fyfe, S. Sundar, Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy for solid tumours, *Eur. J. Cancer Care* 17 (2008) 19–25.

501. K. Shitara, K. Matsuo, D. Takahari, T. Yokota, Y. Inaba, H. Yamaura, et al., Neutropaenia as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients undergoing chemotherapy with first-line FOLFOX, *Eur. J. Cancer* 45 (2009) 1757–1763.

502. K. Shitara, K. Matsuo, I. Oze, A. Mizota, C. Kondo, M. Nomura, et al., Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 68 (2011) 301–307.

503. Daniele G, Arenare L, Scambia G *et al.* Prognostic role of chemotherapy-induced neutropenia in first-line treatment of advanced ovarian cancer. A pooled analysis of MITO2 and MITO7 trials. *Gynecol Oncol* 2019;**154**:83–8.

<b>First name and surname:</b> <b>Dalal ZERROUK</b>	<b>Title:</b> <b>Role of tumor board in the management of epithelial ovarian cancer: impact of therapeutic strategies on survival</b>
<p style="text-align: center;"><b>Abstract</b></p> <p><b>Background:</b> Ovarian cancer is one of the most difficult diseases to treat in gynaecological oncology due to its late presentation at the time of diagnosis. Treatment requires expert multidisciplinary care. Surgery and platinum-based chemotherapy with the addition of antiangiogenic agents in patients who have suboptimally debulked and stage IV disease are the cornerstones of multi-modal treatment. The postoperative residual tumour mass is the most relevant prognostic factor. The aim of the study was to analyse our practices in the management of patients with epithelial ovarian cancer and the impact of therapeutic strategies on survival, also to describe the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic characteristics.</p> <p><b>Patients and methods:</b> This is a prospective longitudinal observational multicenter cohort study, including 121 patients with epithelial ovarian cancer, treated in Eastern Algeria (Constantine, Annaba, Sétif, Batna, Oum el Bouaghi). Recruitment took place from January 2016 to December 2017 and follow-up extended until 30 June 2019. Descriptive and analytical statistical tools, a univariate analysis of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) using the Kaplan Meir method, and a multivariate analysis (by logistic regression according to the COX model) of PFS were carried out.</p> <p><b>Results:</b> We collected 121 patients from the five centres. The average age of our cohort was <math>54.88 \pm 12.18</math> years, three quarters of patients were at an advanced stage of diagnosis. The serous type was the most common histologic subtype (86.8%) and high grade neoplasms accounted for over 90% of EOCs (epithelial ovarian cancer). The average time between diagnosis and the start of treatment was 2.5 months. Complete cytoreduction management was performed in 79, 51%, 20.48% of patients had only suboptimal cytoreduction and surgery wasn't performed in 31.40% of cases. Surgery was undertaken by gynaecologists in 63.6% of cases and general surgeons in 36.4%. Surgery was performed in the public sector for 57.6% of the 66 women who underwent debulking surgery. The resection was optimal in 57.8% of cases. The median PFS at 18 months in the whole study population was 15.00 months. Multivariate analysis revealed that the independent factors significantly modifying PFS were: FIGO stage [HR=2.3 (95% CI; 0.019-0.463) (p=0.004)], the performance of surgery [HR= 0.98 (95% CI; 0.144-0.969) (p=0.043)] and histological grade [HR=2.76 (95% CI; 0.005-0.732) (p=0.027)]. The only factor significantly modifying PFS among the patients operated on was the residual disease [HR=1.923 (95% CI: 0.049-0.440) (p=0.001)]. The rate of OS at 18 months was 62.8%, factors modifying OS are: histology (p=0.017), stage disease (p=0.042), initial CA125 rate (p=0.041), initial treatment modality (p&lt;0.0001), surgical status (p&lt;0.0001), surgical management sector (p=0.025), systemic treatment modality (p&lt;0.0001), systemic regimen (p=0.007), number of cycles (p&lt;0.0001) and the evolution under treatment (p&lt;0.0001).</p> <p><b>Conclusion:</b> Ovarian cancer relies on a multimodal treatment. Each therapeutic modality has an impact on the prognosis, hence the need for close collaboration and multidisciplinary network to improve survival outcomes .Together, a coordinated and a structured approach will accelerate significant clinical and academic advancements in ovarian cancer and meaningfully change the paradigm of care.</p>	
<p><b>Key words:</b> Epithelial ovarian cancer, prognostic factors, progression-free survival, overall survival, multidisciplinary network.</p>	
<b>Thesis director : Pr Taha FILALI</b>	<b>Faculty of Medicine of Constantine-University of Constantine 3</b>
<p style="text-align: center;"><b>2019-2020</b></p>	

### ملخص

**مقدمة:** يعتبر سرطان المبيض من أصعب الأمراض التي يمكن علاجها في طب الأورام النسائية نظراً للتشخيص في مراحل متقدمة من المرض، يتطلب العلاج رعاية متعددة التخصصات. تعتبر الجراحة والعلاج الكيميائي باستخدام البلاتين مع إضافة عوامل مضادة لتولد الأوعية لدى المرضى الذين يعانون من استئصال دون المستوى الأمثل ومرضى في المراحل المتقدمة حجر الأساس في العلاج متعدد الوسائط وتعد كتلة الورم المتبقية بعد الجراحة العامل النذير الأكثر أهمية.

كان الهدف من الدراسة هو تحليل تأثير الاستراتيجيات العلاجية على البقاء على قيد الحياة لدى المريضات اللواتي يعانين من ورم المبيض الظهاري ووصف الخصائص الوبائية والسريرية، شبه السريرية والعلاجية لسرطان المبيض الظهاري.

**المرضى والطرق:** قمنا بدراسة رصدية طولية متعددة المراكز، شملت 121 مريضةً بسرطان المبيض الظهاري، تم علاجهن في مراكز السرطان بشرق الجزائر (قسنطينة، عنابة، سطيف، باتنة) ووحدة الأورام السرطانية التابعة لمركز الصحة" ابن سينا" بأم البواقي. تم ادراج المرضى من يناير 2016 إلى ديسمبر 2017 وتمت المتابعة حتى 30 يونيو 2019. تم استعمال أدوات الإحصاء الوصفي والتحليلي، التحليل أحادي المتغير للبقاء الخالي من تقدم المرض (PFS) والبقاء الكلي على قيد الحياة (OS) بواسطة طريقة Kaplan Meir، بالإضافة إلى التحليل متعدد المتغيرات (عن طريق الانحدار اللوجستي وفقاً لنموذج COX).

**النتائج:** على مستوى المراكز الخمسة جمعنا 121 مريضة. متوسط عمر مجموعتنا هو  $54.88 \pm 12.18$  سنة، ثلاثة أرباع المريضات لديهن مرحلة متقدمة عند التشخيص. النوع المصلي سائد (86.8%) و92% من الأورام عالية الدرجة. متوسط الوقت بين التشخيص وبدء العلاج 2.5 شهر. تم إجراء المعالجة الجراحية الجذرية لدى 79.51% من الحالات، ولدى 20.48% تم إجراء استئصال خلوي دون المستوى الأمثل و31.40% لم يخضعن للجراحة. تمت الجراحة من طرف طبيب أمراض نسائية في 63.6% من الحالات وجراح أحشاء في 36.4%. من بين 66 حالة التي أجريت لها عمليات جراحية جذرية، 57.6% منها تم إجراؤها في القطاع العام. كان الاستئصال تام لدى 57.8% من الحالات. متوسط البقاء الخالي من تقدم المرض (PFS) عند 18 شهراً في مجموعة الدراسة بأكملها 15.00 شهراً. كشف التحليل متعدد المتغيرات أن العوامل المستقلة التي تعدل بشكل كبير PFS هي: مرحلة ال مرض FIGO [HR=2,3 (IC95% ; 0,019-0,463) (p=0,004)]، إجراء الجراحة [HR= 0,98 (IC95% ; 0,144-0,969) (p=0,043)]، والدرجة النسيجية [HR=2,76 (IC95% ; 0,005-0,732) (p=0,027)]. العامل الوحيد المؤثر على PFS على المريضات اللواتي خضعن للجراحة هو بقاء الورم بعد الجراحة [HR=1,923 (IC95% : 0,049-0,440) (p=0,001)] كان معدل OS في 18 شهراً 62.8%، والعوامل المؤثرة هي: النوع النسيجي (p=0.017)، مرحلة المرض (p=0,042)، مستوى CA125 الأولي (p=0,041)، الطريقة العلاجية الأولية (p<0.0001)، الحالة الجراحية (p<0.0001)، قطاع الإدارة الجراحية (p = 0.025)، طريقة العلاج الوريدي (p<0.0001)، بروتوكول العلاج الوريدي (p=0,007)، عدد الجلسات العلاجية (p<0,0001) والاستجابة للعلاج (p<0,0001).

**خلاصة:** يتطلب سرطان المبيض علاجاً متعدد الوسائط. تؤثر كل طريقة علاجية على مصير المرض، ومن هنا تأتي الحاجة إلى التعاون الوثيق والتشاور متعدد التخصصات لتحسين نتائج البقاء على قيد الحياة.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان المبيض الظهاري، عوامل الإنذار حول مصير المرض، البقاء على قيد الحياة بلا تقدم المرض، البقاء على قيد الحياة بشكل عام، استشارة متعددة التخصصات.

<b>Prénom et nom :</b> <b>Dalal ZERROUK</b>	<b>Titre :</b> <b>Place des réunions de concertation pluridisciplinaire dans la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire : impact des stratégies thérapeutiques sur la survie</b>
<b>Résumé</b>	
<p><b>Introduction :</b> Le cancer de l'ovaire est l'une des maladies les plus difficiles à traiter en oncologie gynécologique en raison de la présentation tardive au moment du diagnostic. Le traitement nécessite des soins multidisciplinaires spécialisés. La chirurgie et la chimiothérapie à base de platine avec l'ajout d'agents anti-angiogéniques chez les patientes dont la résection est sub-optimale et au stade IV de la maladie sont les pierres angulaires du traitement multimodal. La masse tumorale résiduelle postopératoire est le facteur pronostic le plus pertinent.</p> <p>L'objectif de l'étude était l'analyse de nos pratiques et de l'impact des stratégies thérapeutiques sur la survie dans la prise en charge des patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire et de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para cliniques et thérapeutiques des cancers épithéliaux de l'ovaire</p>	
<p><b>Patientes et méthodes :</b> Il s'agit d'une étude prospective longitudinale observationnelle multicentrique, incluant 121 patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, prises en charge dans les centres de lutte contre le cancer de l'Est algérien (Constantine, Annaba, Sétif, Batna) et l'unité d'oncologie médicale de l'EHS Ibn Sina d'Oum el Bouaghi. Le recrutement s'est fait de Janvier 2016 à Décembre 2017 et le suivi s'est étendu jusqu'au 30 Juin 2019. Des outils de la statistique descriptive et analytique, une analyse univariée de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) par méthode de Kaplan Meir, ainsi qu'une analyse multivariée (par régression logistique selon le modèle de COX) de la SSP ont été effectuées.</p>	
<p><b>Résultats :</b> Sur les cinq centres, nous avons colligé 121 patientes. La moyenne d'âge de notre cohorte est de 54,88 ± 12,18 ans, trois quarts des patientes avaient un stade avancé au diagnostic. Le type séreux est prédominant (86,8%) et 92% des tumeurs sont de haut grade. Le délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement est de 2,5 mois. Une prise en charge chirurgicale radicale a été pratiquée chez 79, 51% des patientes, 20,48 % des patientes n'ont eu qu'une cytoréduction sub optimale et 31,40% n'ont pas été opérées. L'opérateur était un gynécologue dans 63,6% des cas et un chirurgien viscéraliste dans 36,4%. Parmi les 66 patientes opérées par chirurgie radicale 57,6% étaient opérées au secteur public. La résection était optimale dans 57,8% des cas. La médiane de SSP à 18 mois dans l'ensemble de la population de l'étude était de 15,00 mois. L'analyse multivariée a révélé que les facteurs indépendants modifiant significativement la SSP sont : le stade FIGO [HR=2,3 (IC95% ; 0,019-0,463) (p=0,004)], la réalisation d'une chirurgie [HR= 0,98 (IC95% ; 0,144-0,969) (p=0,043)] et le grade histologique [HR=2,76 (IC95% ; 0,005-0,732) (p=0,027)]. Le seul facteur modifiant significativement la SSP parmi les patientes opérées était le résidu tumoral [HR=1,923 (IC95% ; 0,049-0,440) (p=0,001)]. Le taux de SG à 18 mois était de 62,8%, les facteurs modifiant la SG sont : le type histologique (p=0,017), le stade de la maladie (p=0,042), le taux initial du CA125 (p=0,041), la modalité thérapeutique initiale (p&lt;0,0001), le statut chirurgical (p&lt;0,0001), le secteur de la prise en charge chirurgicale (p=0,025), la modalité du traitement systémique (p&lt;0,0001), le protocole de traitement systémique (p=0,007), le nombre de cures (p&lt;0,0001) et l'évolution sous traitement (p&lt;0,0001).</p>	
<p><b>Conclusion :</b> Le cancer de l'ovaire relève d'un traitement multimodal. Chaque modalité thérapeutique impacte le pronostic d'où la nécessité d'une collaboration étroite et d'une concertation pluridisciplinaire pour améliorer les résultats de survie.</p>	
<p><b>Mots clés:</b> Cancer épithélial de l'ovaire, facteurs pronostiques, survie sans progression, survie globale, concertation pluridisciplinaire.</p>	
<b>Directeur de thèse : Pr Taha FILALI</b>	<b>Faculté de Médecine de Constantine-Université de Constantine 3</b>
<b>2019-2020</b>	

