



**HAL**  
open science

# Facteurs prédictifs des carcinomes d'origine annexielle pour la réponse à la CHIP. Une étude rétrospective niçoise

Émilie Roux

► **To cite this version:**

Émilie Roux. Facteurs prédictifs des carcinomes d'origine annexielle pour la réponse à la CHIP. Une étude rétrospective niçoise. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02382606

**HAL Id: dumas-02382606**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02382606v1>**

Submitted on 27 Nov 2019

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

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

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS**

**FACULTE DE MEDECINE**

**THESE D'EXERCICE DE MEDECINE**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

**Le 19 Septembre 2019**

**Par Emilie ROUX**

Née le 6 Avril 1990 à Paris (15<sup>ème</sup>), interne de D.E.S. de Gynécologie-Obstétrique

**Facteurs prédictifs des carcinoses d'origine  
annexielle pour la réponse à la CHIP.  
Une étude rétrospective niçoise.**

**MEMBRES DU JURY :**

Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE	Président du jury
Monsieur le Professeur Emmanuel BARRANGER	Assesseur
Monsieur le Professeur Nicolas MOUNIER	Assesseur
Monsieur le Docteur Jean-Marc BEREDER	Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie  
Recherche  
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA jean  
M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

**Doyens Honoraires**

**M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel**

## Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**
**PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE**

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury :

**A Monsieur le Président du jury, le Professeur Jérôme DELOTTE :** Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, aboutissement des cinq années passées dans votre service. Votre engagement dans la gestion du service, dans le bien-être des membres du personnel et dans le suivi des patientes, force le respect. Merci de m'avoir fait découvrir « la beauté intérieure de la femme » et de m'avoir donné goût à la chirurgie. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

**A Monsieur le Professeur Emmanuel BARRANGER :** Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. C'est un honneur pour moi de soumettre mon travail à votre regard aiguisé. A vos côtés, j'ai pu apprécier l'excellence de votre geste chirurgical et l'humanité de vos relations avec les patientes. Vous avez su éveiller mon intérêt pour la cancérologie et je vous suis extrêmement reconnaissante de me laisser continuer à apprendre dans votre service.

**A Monsieur le Professeur Nicolas MOUNIER :** Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude sincère.

**A Monsieur le Docteur Jean-Marc BEREDER :** Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Vous m'avez fait l'honneur de me faire comprendre ce sujet, d'accorder de l'importance à mon travail, et d'avoir été extrêmement présent dans les phases finales (!). Veuillez trouver ici le témoignage de mes plus profonds remerciements et de mon plus grand respect.

### A ma famille et mes amis :

**A mes parents :** Merci pour tout, sans vous je ne serai pas là aujourd'hui. Ma petite maman tout ce que tu fais tous les jours pour nous crée un cocon douillet parfait pour tous les 4. On est très chanceux de t'avoir et j'espère qu'on te le rend suffisamment. Mon petit papa, ton merlu te houspille un peu trop souvent à ton goût, mais c'est pour ton bien tu le sais ! Vous êtes les meilleurs parents du monde ! Merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années. Je ne saurai jamais assez vous remercier et je ne vous le dis pas souvent mais...je vous aime.

**A ma sister Caroline :** Merci de m'avoir supportée toi aussi ! Je suis fière de toi, de ton travail et de ce que tu es devenue. Tu es la petite touche de folie de la famille (surtout après un verre de cidre !) ! Je t'aime pipi poilu !

**A Jérémie :** La vie est encore plus belle depuis que tu y es entré. Tu es quelqu'un d'exceptionnel et je suis heureuse de faire partie de ta vie. Merci aux abcès de nous avoir fait nous rencontrer ! Je t'aime.

**A mes grands-parents :** Merci de nous avoir fait passer des vacances d'enfance si douces et pleines d'apprentissage.

**A mon tonton François,** merci pour tout et en particulier toutes ces vidéos et mes sourires figés face à la caméra ! Un peu de la fibre médicale perdue dans la famille ! **A tatie Martine,** c'est toujours agréable de discuter avec toi ! **A Philippe,** toutes ces années à manger de l'herbe à Grandfresnoy et à écouter tes discours de littérature, c'était quand même le pied !

**A mon tonton Michel,** ton kikinou est très heureuse que tu sois là aujourd'hui ! **A tatie,** et à tes discours incompréhensibles, mais qu'est-ce qu'on les aime ! **A Julie,** merci pour tous ces dimanches dans ta chambre quand nos pères regardaient des films de gros durs ! Merci d'être descendue de Paris aujourd'hui et courage pour ta thèse !!!

**A mes 10 « toulousaines un jour, toulousaines toujours » :** **Amélie,** merci d'avoir rejoint notre groupe de folles, ravie d'avoir vraiment appris à te connaître en Amérique du Sud et de t'en aimer chaque jour davantage ! **Ariane,** ces soirées « vieilles putes et mac » n'auraient pas été les mêmes sans tes longs cils roses ! Merci d'être la meilleure partenaire de dance-floor que j'ai jamais eue !!! **Aricie,** merci pour ce bel évènement où tu nous as toutes réunies. Je suis très heureuse que l'on ait un pied-à-terre basque dans ta nouvelle vie que tu mérites d'avoir si belle ! **Clémence,** tu as un grand cœur et cela te va si bien de vouloir les soigner !!! Merci pour la Patagonie et pour toutes ces folles soirées ! **Julie,** extrêmement heureuse que tu reviennes de tes îles paradisiaques pour qu'on se voie plus plus plus !!!! **Lucile,** merci pour ces nuits têtes bêches chez les bonne-sœurs et pour avoir été ma première cop's en médecine ! **Marion,** belle Marion, celle à qui j'aime le plus faire mes petits guilis d'amour en papotant des heures ! **Mathilde,** ma coloc d'amour, ma partenaire de parties endiablées de tennis ou de salsa, merci de me compter parmi tes amies, parce que tu en es une exceptionnelle ! **Morgane,** la 2<sup>ème</sup> gynéco de la bande, merci de ces sous-colles avec tes mignons de chats, même si on n'était pas très sérieuses !!! **Pauline,** le Bénin, ses moustiques, ses zems et ses amibes resteront gravées à jamais dans mes souvenirs ! Je vous aime les filles et j'espère que l'on n'arrêtera jamais nos week-ends de retrouvailles !!!!

**et à leurs conjoints !!! Olivier, Micha, Vincent, Damien, Nico, Stan, PM, Gus et Sylvain,** merci de les rendre si heureuse et de nous supporter dans nos folies de week-ends !!!!! **Et aux autres petits mecs, Aubin, Augustin, Ulysse, Georges...**les filles faudrait penser à faire des filles !!!

**A Chloé :** Même si tu vagabondes dans le monde entier, on ne perdra jamais notre amitié, ça je le sais ! Merci au latin et au grec de nous avoir réunies en Italie !!! Et merci pour ton aide précieuse sur cette thèse, toi et tes amies les stats !!!!!!!

**A Ju et Morgane :** mes 2 autres meufs du lycée, merci les filles pour tous ces bons moments, et j'espère qu'il y en aura encore de nombreux !!!!!!!

**A Guillemette,** on ne se voit pas souvent, mais à chaque fois c'est tellement bon ! Je suis très heureuse de t'avoir parmi mes amis !

**A mes co-internes de l'Archet Beach :** Gary, mon petit chou d'amour, et mon coloc adoré, je suis tellement heureuse que tu sois rentré avec fracas dans ma vie ! Tu es une boule de joie et de gentillesse ! Netflix et Polo et Pan, infusions et burgers, j'ai adoré tout ça avec toi, et je veux que ça dure pour toute la vie ! **Fanny**, ma Fanny d'amour, tu es une co-interne et une amie en or, ravie de continuer à bosser avec toi et j'espère que notre amitié jamais ne s'arrêtera !!! **Justine**, tu ne réponds peut-être pas aux messages mais cela ne nous arrêtera pas à continuer à nous voir ! Aux chaussettes dépareillées et Céline Dion hip hip hip hurra ! Ah nan (!).....**Vincent** on bossera pas ensemble, mais j'espère que tu voudras bien toujours voir tes meufs aux chineurs !!! **Pauline**, pareil pour les chineurs, même si c'est resté « en apesanteur » ces six mois (!), on refera des apéros et ça nous donnera la bonne humeur (pour la rime !!!). **Sarah**, la dernière des 4 fantastiques aux monitos, j'espère te voir encore longtemps venir prendre un petit Maseng aux chichis avec nous !!! **Audrey**, notre belle Corse, plein de bonheur pour la suite, mais fais signe pour tes virées niçoises ! **Jellila**, ravie de t'avoir rencontrée et de travailler avec toi à Cannes ! **MT**, l'électron libre de notre bande d'internes, **Estelle**, il me tarde de travailler avec toi ! **Mathilde, Samantha, Marion, Morgan, Antoine, Carole**, ma binôme de choc à la CGU, les abcès n'ont plus de secret pour nous !, **PA, Louise, Edouard, Delphine, Inès, Héléna, Camille, Christopher** et **Alexis**, devenus mes chefs au fil des temps, les repas à l'internat avec vos blagues et vidéos douteuses vont me manquer ! Et aux plus jeunes **Alice, Alix, Caroline, Marie, Geoffrey, Christopher, Mareva**.

**Béné**, merci à ces années de coloc de rêve !!! Les citrons, le lambrusco, les pâtes à 4h du mat', ce sera toujours toi dans mon souvenir. Tu es une fille adorable et, promis je vais venir à Bordeaux !!! Merci **François** de la rendre encore plus heureuse !

**Julien**, merci pour ce semestre à Cannes, pour cette virée mariage époustouflante, et pour nous inviter j'espère encore longtemps dans ton exotique PamPam ! Merci **Mélanie**, grâce à toi j'ai vu Julien en tutu rose pendant quelques heures !!!

**Eva**, un de mes meilleurs semestres, les urgences étaient tellement plus funs avec toi !!!! Tu es une nana au top et ton implication pour la femme, dans ce que tu as choisi de faire est juste brillante ! Et **Axel**, je t'ai moins vu en gynéco, mais j'espère qu'on continuera à se voir tous les 3 !

**Aux copains du A4 :** merci pour ce semestre génialissime, c'était émotionnellement dur mais c'était aussi tellement super de vous avoir rencontrés ! **Claire**, la voleuse de boucles d'oreilles la plus adorable que je connaisse (oui je l'ai écrit !), **Claire**, notre canadienne préférée, on viendra t'embêter à Montréal ! Merci pour les pauses café, les 2èmes pauses café, et tous les autres bons moments !!! **Caroline**, merci pour tout ce que tu m'as appris, on attend les tutos maquillage ! **Jérémy**, je serai devenue un peu moins mauvaise au lancer de boules de papier grâce à toi !!!

**Aux copains de Berlin Calling Margaux, Clément, Ségo, Thibaut, Greg, Maud, Albéric, Chloé, Luc, Patrick, Marine, Louis, Kelly** !!! Merci pour ces premières années d'internat mémorables et pour cette virée berlinoise au sommet !!!

**Justine**, ces quelques mois de coloc étaient super sympas ! Toi et ton petit Igloo étaient adorables !

**Aux copains de Bastia**, merci pour ce semestre estival au top ! : **Jennifer, Louisa, Gwendoline, Marion, Nico, Marie-Doha. Aux copains de folles soirées, Mathilde et Ana-Maria**, les filles vous êtes des fofolles et c'est cool !

**A Poumpoum**, ces VAC au bloc miam, de bons souvenirs... **A Christophe et Marion**, on viendra vous embêter à Strasbourg !!!

A toutes les équipes géniales de mes différents stages, auprès desquelles j'ai tant appris :

**A l'équipe de gynécologie-obstétrique de l'Archet :** merci pour tout ce que vous m'avez appris au fil de ces années : les Dr Mélanie FRIGENZA, Maxence DOREZ, Samir BOUKAÏDI, Pr BONGAIN, Magali HILMI, Cynthia TRASTOUR, Caroline ADRADOS, Julie ANATOMARCHI, Marine QUINQUIN, Maria MUNOZ, Justine CAGNAT. Aux anesthésistes : Steph, Dr LALLIA, Ana-Lisa, Isa, Sophie, Lucia, Elodie, Aurore.

**A l'équipe de gynécologie-obstétrique de Bastia :** aux médecins, les Dr Thomas DARNAUD, Caroline GALAIS, Jean-Pierre ALFONSI, Claude BASTIEN, Dominique COLOMBANI, Thomas POPOWSKI.

**A l'équipe de gynécologie-obstétrique de Cannes :** aux médecins, les Dr Olivier TOULLALAN, Amélie GROUIN, Floriane SCHNEIDER, Anne-Claire SANS, Dr BADETTI, Dr VERNIOLLE, merci pour ce semestre très agréable et à bientôt avec grand plaisir !

**A l'équipe du A4 au CAL :** aux médecins, les Dr Magali DEJODE, Pr BARRANGER, Yann ELPECH, Andréa FIGL, Yves FOUCHE.

**Au B3 :** aux médecins, les Dr Eric FRANCOIS, Philippe FOLLANA, Ludovic EVESQUE, Rabia BOULHASSAS, Josiane OTTO, Esma SAADA, Pr Antoine THYSS.

**A la CGU :** aux médecins, les Dr Benjamin SALUCKI, Daniela MARIAGE, Pr Patrick BAQUE, Emmanuel BENIZRI, Lionel SEBASTIANELLI, Alexandre MAUBERT, Amine RAHILI, Cécilia CERIBELLI, Clémentine MAZOYER, Vincent CASANOVA, Eric SEJOR

**A l'équipe de gynécologie-obstétrique de Toulouse :** aux médecins, les Dr Martin BAUJAT, Fabien VIDAL, Yann TANGUY-LE-GAC, Clémence BRETAUDEAU, Hélène POL, Christelle PLARD, Edith BRAZET, Sikiyah OMAR-MOUSSA, Flora BAUBIL, Marion GROUSSOLES, Michaël ALLOUCHE, Agnès SARTOR, Virginie EMMANUELLI, Anaïs PRADELLES, Géraldine CARTRON, Pr Christophe VAYSSIERES, Pr Olivier PARANT.

**Aux sages-femmes,** sans qui nous serions incapables de travailler, vous êtes toutes uniques et exceptionnelles, merci.

**Aux IADE, IBODE, secrétaires, aides-soignantes, aides-puéricultrices, cadres,** sans vous, la boutique ne tourne pas ! Je ne peux pas citer tout le monde mais vous êtes au top !

**Et à toutes les femmes.**

# SOMMAIRE

## Abréviations

<b>I – INTRODUCTION</b> .....	15
<b>II – MATERIEL ET METHODES</b> .....	20
A- <u>Etude</u> .....	20
B- <u>Population</u> .....	20
C- <u>Procédure chirurgicale et CHIP</u> .....	23
D- <u>Types histologiques</u> .....	25
E- <u>Analyse statistique</u> .....	25
F- <u>Conflits d'intérêt et éthique</u> .....	25
<b>III – RESULTATS</b> .....	26
A- <u>Caractéristiques des patientes</u> .....	26
1) <u>Globales</u> .....	26
2) <u>Par groupes</u> .....	27
B- <u>Résultats à court terme : complications post-opératoires</u> .....	28
C- <u>Résultats à long terme : survie globale</u> .....	29
1) <u>Analyse univariée</u> .....	29
2) <u>Analyse multivariée</u> .....	31
D- <u>Résultats à long terme : survie sans récurrence</u> .....	35
<b>IV – DISCUSSION</b> .....	39
Annexes.....	44
Références bibliographiques.....	56
Serment d'Hippocrate.....	59
Résumé.....	60
Mots-clés.....	60

## **ABREVIATIONS**

ADP : Adénopathie

ASA : American Society of Anesthesiologists Classification Grade

BMI : Body Mass Index

CCS : Score de Complétude de Cytoréduction (Completeness of Cytoreduction Score)

CHIP : Chimiothérapie hyperthermique par voie intra-péritonéale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CP : Carcinose péritonéale

CRS : Chirurgie de cytoréduction maximale

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

EI : Evénement Indésirable

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

IGS 2 : Indice de Gravité Simplifié

INCA : Institut National du Cancer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCI : Peritoneal Cancer Index

PS : Performance Status

WHO : World Health Organization

## I- INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire, des trompes et du péritoine primitif, est le huitième cancer de la femme par ordre de fréquence. Il en est le quatrième lorsque l'on parle de mortalité. Il s'agit d'un problème de santé publique tant par l'importance de son incidence (5000 nouveaux cas par an en France), que par son mauvais pronostic. En effet, la survie à cinq ans, tous stades confondus, est de 43% seulement. Son traitement typique consiste en une chirurgie de cytoréduction maximale, ou debulking, c'est-à-dire l'exérèse chirurgicale macroscopique de la totalité de la maladie en intra-péritonéal, suivie d'une chimiothérapie par voie intraveineuse, par sel de platine et taxane associée ou non à un traitement anti-angiogénique<sup>1</sup>. Si la chirurgie totale ne peut être réalisée d'emblée, il est effectué une chimiothérapie néo-adjuvante. Le cancer de l'ovaire a, dans un premier temps, une réponse favorable aux traitements initiaux (80%). Cependant, 70% des patientes présentent une récurrence dans les deux ans, avec le plus souvent la récurrence de la maladie sous la forme d'une carcinose péritonéale (*fig. 3*).

Depuis de nombreuses années, une thérapeutique a émergé, de façon plus ou moins controversée. Il s'agit de la CHIP, chimiothérapie hyperthermique par voie intrapéritonéale, qui est associée à la chirurgie de cytoréduction maximale.

La CHIP consiste en un bain de chimiothérapie à température élevée administrée directement dans la cavité péritonéale après réalisation de la CRS. Le rationnel repose sur l'action cytotoxique synergique de l'hyperthermie et de certains antimétabolites, la localisation première restreinte à l'intrapéritonéal de la maladie, cible première d'un traitement loco-régional, et l'acquisition de profils de chimio-résistance, motivant la recherche de nouvelles armes thérapeutiques. De plus, le fait de réaliser la chimiothérapie durant l'intervention diminue le délai d'action sur la maladie microscopique, en comparaison avec l'administration intraveineuse réalisée quelques semaines après la chirurgie. Et une méta-analyse a établi que le délai entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie améliorait la survie<sup>2</sup>. Cette technique fait partie du traitement de référence du pseudomyxome<sup>3</sup> et du mésothéliome péritonéal<sup>4</sup>, et dans certaines indications du cancer colorectal. Dans le cancer de l'ovaire, elle est réalisée par les équipes françaises en situation intermédiaire ou en situation de récurrence. Il n'a pas été montré d'intérêt à la réaliser en situation première ou en clôture<sup>5</sup>. De nombreuses études montrent une amélioration de la survie globale et/ou de la survie sans récurrence avec réalisation de la CHIP, surtout en situation intermédiaire<sup>6</sup>. L'INCA, dans son référentiel de novembre 2018 sur la prise en charge du cancer épithélial de l'ovaire, ne recommande pas



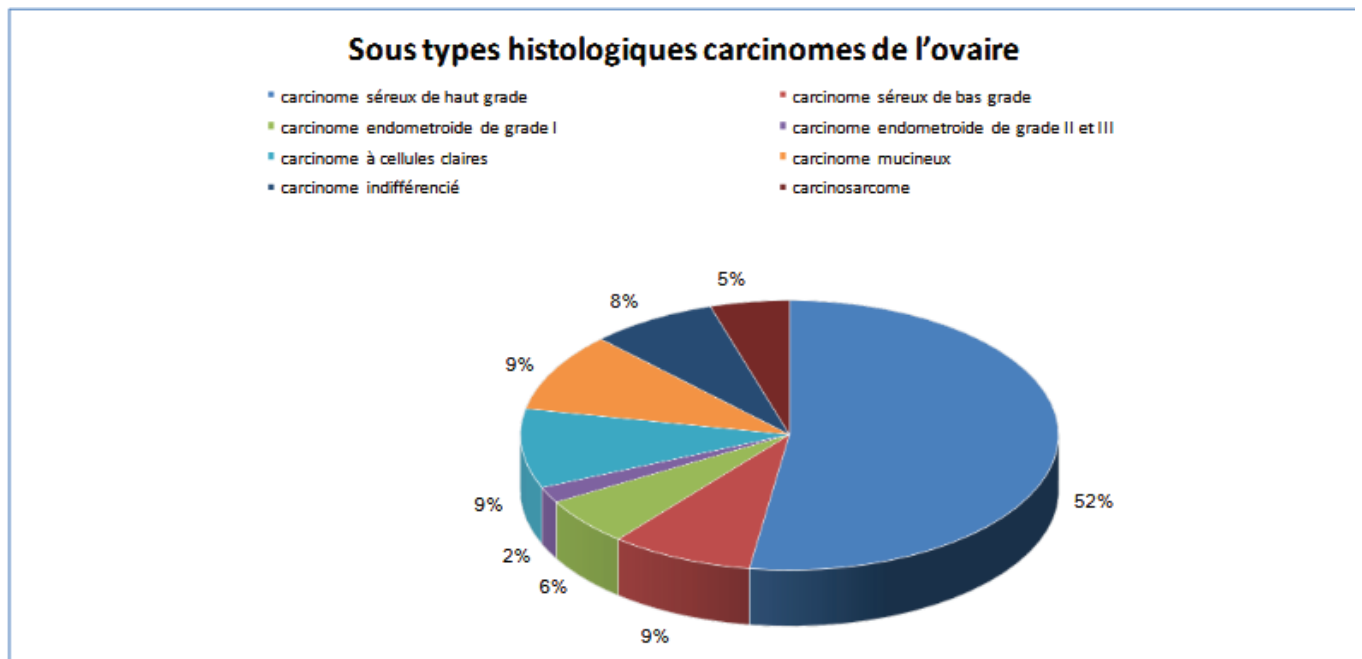
de façon systématique la pratique d'une CHIP. Il la cite comme alternative possible en situation intervalaire, dans les conditions de réalisation précises exposées dans l'essai OVHIPEC<sup>6,7</sup>. A savoir « une CHIP peut être proposée dans les carcinomes ovariens, tubaires, ou péritonéaux primitifs de stade FIGO III, lors d'une chirurgie d'intervalle avec un résidu < 10mm, réalisée après 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse, chez des patientes ayant une maladie initialement non résecable ». Le protocole accompagnant cette CHIP est également très précis. Il n'y a pas de place dans les recommandations pour la CHIP en première ligne, en clôture, ou en récurrence.

Il a été exposé dans la littérature que cette CHIP peut entraîner de nombreux effets indésirables et complications. Certaines équipes ont donc recherché des facteurs prédictifs précis pour évaluer au mieux l'indication de la CHIP. Certains facteurs précis étudiés ont été les marqueurs biologiques. Et ils ont été étudiés, en ce qui concerne leur pouvoir de prédiction pronostique et plus précisément de chimio-sensibilité, uniquement dans les cancers épithéliaux ovariens. Il s'agit par exemple des micro-RNA148a<sup>8</sup>, de CDC6<sup>9</sup>, de l'interleukine 33<sup>10</sup>, et de bien d'autres. Il a été recherché une implication du type histologique dans la réponse au traitement de base par chirurgie et chimiothérapie intraveineuse<sup>11,12</sup>. Mais aucune équipe ne s'est intéressée au type histologique même, à l'anatomopathologie pure du tissu de la tumeur de départ dans le cadre d'un traitement par CHIP.

En ce qui concerne ce lien possible entre le type histologique et le pronostic de CRS + CHIP, nous pouvons citer le travail de Desantis et al<sup>13</sup>. Ce travail a été réalisé dans la carcinome péritonéale de différentes origines (ovarienne, colorectale ou du mésothéliome péritonéal) : l'origine de l'organe atteint et de l'histologie de la tumeur de départ a une influence certaine et statistiquement significative sur le pronostic. Et nous pouvons également citer l'étude de Simkens et al<sup>14</sup> qui démontre l'impact du type histologique dans la réponse au traitement par CRS + CHIP dans le cancer colorectal.

Pour revenir aux cancers annexiels, ils regroupent de nombreux types de tumeur différents. Ci-joint la classification selon l'OMS (*Annexe 1*). Les mises à jour en 2019 des journées de Saint-Paul-de-Vence ont donné ce diagramme synthétique :

Figure 1 : Sous-types histologiques dans les carcinomes ovariens, journées de Saint-Paul-de-Vence, 2019



Depuis quelques années, il est apparu une nouvelle approche dans la classification des cancers de l'ovaire. Elle correspond à une analyse plus précise des tumeurs en fonction du type histologique, lui-même lié à des marqueurs biomoléculaires.

Il a d'abord été présenté une classification en 2 groupes<sup>15</sup> :

- type I, les moins agressifs, comprenant les endométrioïdes de bas grade, les séreux de bas grade, les tumeurs à cellules claires, les carcinomes mucineux et les cancers non épithéliaux ;
- type II, les plus agressifs, comprenant les séreux de haut grade, les endométrioïdes de haut grade, les carcinosarcomes, et les carcinomes indifférenciés.

Il a été retrouvé, dans chacun des types, des mutations biomoléculaires particulières : les types I possèdent des mutations KRAS, BRAF, PTEN. Les types II ont plutôt des mutations sur TP53. Ces mutations sont probablement en lien avec une chimio-sensibilité particulière. Il en résulte d'ores et déjà des variations de pronostic au traitement.

Il a ensuite été présenté une classification en cinq groupes, répondant mieux à la disparité importante des types histologiques, et donc à leur chimio-sensibilité et à leur pronostic (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Classification histologique des cancers ovariens selon Kurman.

	Carcinomes						
	Séieux grade	– haut	Séieux grade	– bas	Mucineux	Endométrioïde	Cellules claires
Fréquence, %	70		< 5		3	10	5–10
Facteurs de risque	BRCA1/2		?		?	HNPCC	HNPCC ±
Précurseur	STIC		Borderline séreux		Borderline mucineux	Endométriiose	Endométriiose
Anomalies moléculaires	P53 (96 %) BRCA (22 %)		BRAF (5–38 %) KRAS (19 %)		KRAS (86 %) HER2 (18 %)	B-caténine (48 %) PTEN (20 %) ARID1A (33 %) MSI (19 %)	HNF1b (95 %) ARID1A (46 %) PIK3CA (33 %) MET (24 %)
Extension	Rapide cœlomique	trans-	Trans-cœlomique		Plutôt confiné à l’ovaire	Plutôt confiné au pelvis	Plutôt confiné au pelvis
Chimio-sensibilité	Haute		Intermédiaire		Faible	Haute	Faible
<b>Pronostic</b>	Défavorable		Intermédiaire		Favorable	Favorable	Intermédiaire

Le fait d’augmenter la précision dans la connaissance des cancers de l’ovaire a déjà permis, grâce à ces classifications, d’augmenter la pertinence dans le choix des traitements adjuvants. Ainsi, les carcinomes endométrioïdes et à cellules claires pourraient bénéficier de thérapie ciblant la voie PI3K/AKT/mTor en utilisant les inhibiteurs de mTor. Les carcinomes séreux de bas grade et les carcinomes mucineux pourraient bénéficier d’inhibiteurs de BRAF et KRAS comme le selumetinib et le trametinib, qui sont des inhibiteurs de MEK1 et MEK2 (qui inhibent indirectement les voies BRAF et KRAS). Les carcinomes séreux de haut grade, présentant préférentiellement des mutations de p53 et BRCA, auront tendance à être traités par des inhibiteurs de PARP, afin d’agir sur les mécanismes de réparation de l’ADN.

Nous savons que l’effort réalisé lors de la chirurgie, et l’expérience du centre dans laquelle elle est réalisée, conditionnent le pronostic de la patiente<sup>16</sup>. Les partisans à la CHIP, encore controversée, savent que la bonne détermination des indications de la CHIP conditionnera également le pronostic.

Nous avons donc analysé l’impact du type histologique de départ d’un cancer de l’ovaire ou de la trompe sur le traitement usuel : CRS et CHIP. Et nous avons ainsi recherché tous les facteurs pouvant être prédictifs de la réponse à la CHIP, parmi lesquels le type histologique, dans une population niçoise correspondant à un recrutement de plusieurs années.

Cette question est d'autant plus pertinente que le cancer de l'ovaire reste un problème de santé publique.

Nous nous sommes donc attelés à démontrer que la connaissance des facteurs prédictifs du cancer annexiel permettait de prédire la réponse à son traitement, CRS et CHIP, et donc d'en améliorer les indications. Et avec ces résultats, des stratégies thérapeutiques pour les patientes diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire pourraient être optimisées.

## II- MATERIEL ET METHODES

### A- Etude

Pour notre sujet, nous avons réalisé une étude analytique observationnelle de cohorte rétrospective monocentrique.

Notre objectif était de montrer que l'on peut prédire l'impact sur le pronostic des cancers annexiels en carcinose péritonéale traités par CRS + CHIP en fonction de certains facteurs prédictifs.

Pour cela, notre critère de jugement principal a été la survie globale, les critères de jugement secondaire ont été la survie sans récurrence à cinq ans et les complications post-opératoires.

### B- Population

La population correspondait à 268 femmes de 28 à 77 ans, incluses dans une base de données informatique. Toutes les patientes ont été incluses, car les critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude correspondaient aux indications de CHIP dans le centre.

Les critères d'inclusion étaient : patientes ayant bénéficié d'un traitement par CRS + CHIP, avec CHIP d'intervalle (ou de rattrapage) ou en récurrence (2ème ligne) pour le diagnostic d'un cancer ovarien ou tubaire.

Les critères d'exclusion étaient : CRS seule ou CHIP seule, score de BALDUCCI trop élevé (patiente dépendante, comorbidités  $\geq 3$ , dénutrition...), réalisation d'un schéma CRS + CHIP initiale (1<sup>ère</sup> ligne) ou de consolidation (clôture).

Notre sélection de patientes s'est faite sur une période de diagnostic de cancer annexiel de 2001 à 2015, soit une période de 14 ans, avec un profil de répartition au fil des années présenté en *figure 2*.

Les patientes incluses l'ont été dans un centre unique, le CHU de L'Archet II à Nice, dans les services de gynécologie et chirurgie viscérale.

Le suivi des patientes s'est déroulé comme suit : une consultation avec leur chirurgien tous les 4 mois sur 3 années puis tous les 6 mois sur 2 années. Une mise à jour de la base de données avec relevé de la survie ou non et apparition de récurrence ou non s'est effectuée par contact téléphonique par des médecins du service dans le CHU de Nice.

Figure 2 : Nombre de procédures de CHIP par année sur le CHU de Nice.



A noter que nous avons défini quatre groupes de patientes :

- les patientes pour lesquelles la CHIP a été réalisée en situation intervallaire, **1**,
- les patientes pour lesquelles la CHIP a été réalisée en situation de récurrence à moins de 6 mois, les platine-résistantes, **2**,
- les patientes pour lesquelles la CHIP a été réalisée en situation de récurrence entre 6 et 12 mois, les platine-intermédiaires, **3**,
- les patientes pour lesquelles la CHIP a été réalisée en situation de récurrence à plus de 12 mois, les platine-sensibles, **4**.

Il est présenté ci-après, en *figure 3*, un schéma récapitulatif de la prise en charge du cancer de l'ovaire, de la réalisation de la CHIP, et il est noté nos quatre groupes de patientes comme mentionné ci-dessus.

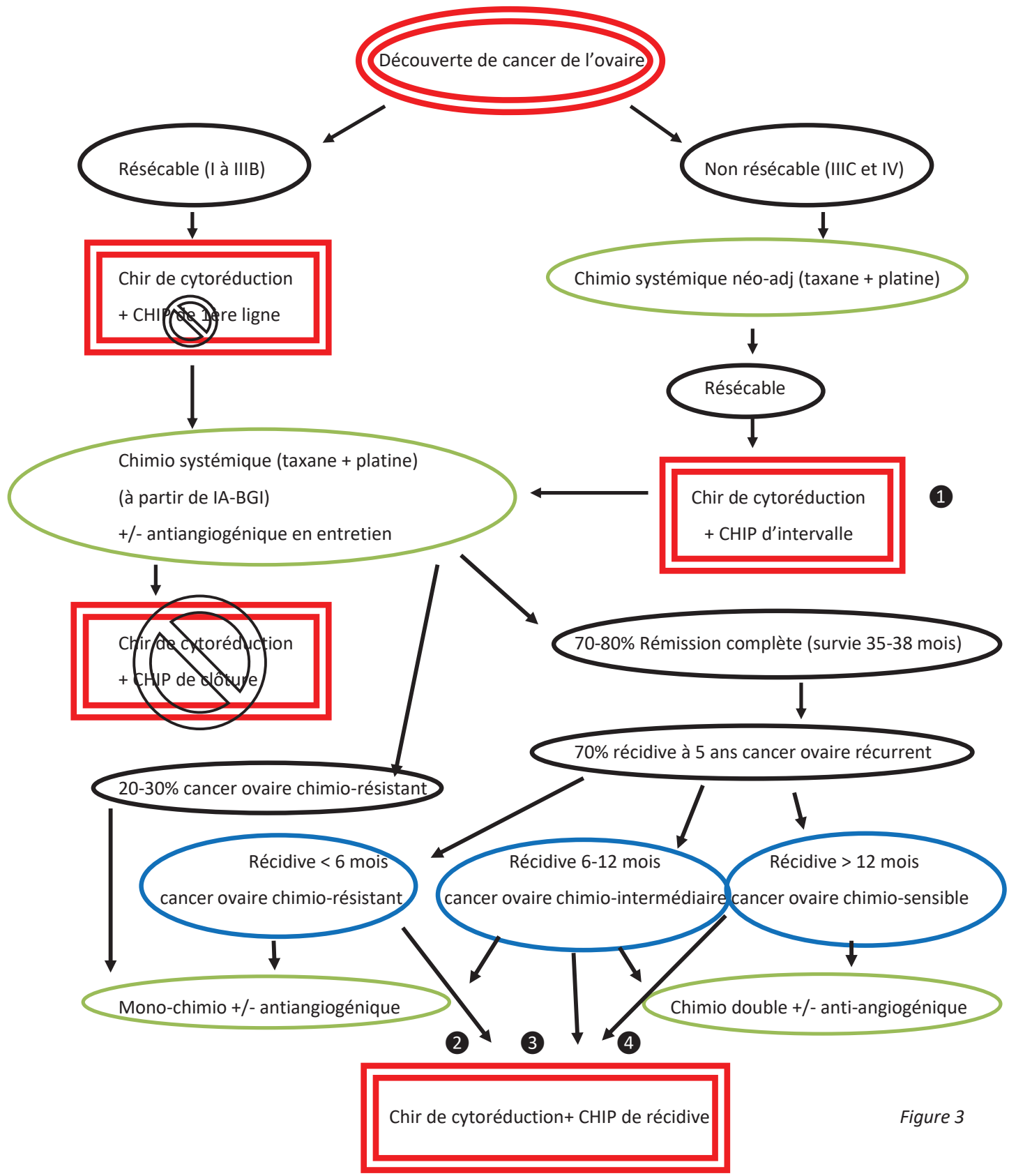


Figure 3

A noter que dans notre recueil de données, il a été défini comme durée d'évolution de la maladie, le temps entre le diagnostic du cancer annexiel et la première prise en charge chirurgicale associée à la CHIP. Il a été défini comme intervalle libre initial, le temps entre la dernière chimiothérapie et le diagnostic de récurrence.

Il a été également défini :

- la survie globale comme l'intervalle de temps entre la première CHIP et la date de décès, ou de dernier suivi, ou de fin de l'étude,
- la survie sans récurrence comme l'intervalle de temps entre la première CHIP et la récurrence suivante, ou le dernier suivi, ou la fin de l'étude.

### C- Procédure chirurgicale et CHIP

La technique chirurgicale a été basée sur les principes de Sugarbaker<sup>1</sup>. La CRS a consisté en la réalisation des gestes suivants : hystérectomie, salpingo-ovariectomie bilatérale, omentectomie, biopsies péritonéales, appendicectomie, curages inguinaux et lombo-aortique (ces derniers sont désormais réalisés uniquement si ADP suspecte en préopératoire sur bilan d'imagerie ou suspecte en per-opératoire). Des gestes supplémentaires en fonction de l'extension de la CP ont pu être réalisés : colectomie, résection de grêle, hépatectomie, cystectomie, résection urétérale, néphrectomie, splénectomie, gastrectomie, surrénalectomie.

Le protocole de la CHIP est du cisplatine (CDDP 50mg/m<sup>2</sup>/L) combinée à de la doxorubicine (15mg/m<sup>2</sup>/L) perfusés en intra-péritonéal par technique ouverte dite du « Colisée » pendant 60 minutes à 43 °C, à un débit de 800ml/min.

La procédure de CHIP n'est réalisée que pour une CRS complète, ainsi un bénéfice sur la survie peut être observé. Deux facteurs pronostiques de résectabilité ont été identifiés.

Le premier est le PCI définissant l'étendue de la maladie avant la chirurgie en laparotomie, calculé en per-opératoire. Il correspond à la somme des scores attribués à 13 régions abdomino-pelviennes.

Pour le calculer, il faut :

- Mesurer l'implant tumoral possédant le plus grand diamètre dans chaque région
- Attribuer un score de 0 à 3 à chaque région selon la taille de l'implant tumoral
- Additionner les scores des 13 régions pour obtenir le score total, pouvant varier de 0 à 39.



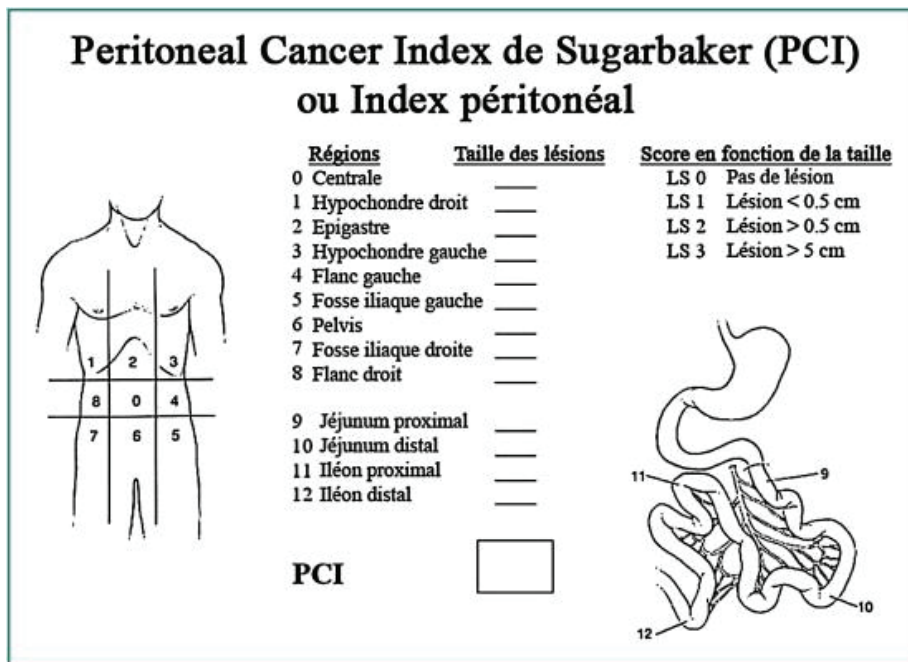


Figure 4 : PCI

Le deuxième est le CCS, mesurant la qualité de la CRS, évalué en fin d'intervention.

La qualité de la résection chirurgicale est ensuite stratifiée :

- CCs 0 = pas de résidu tumoral
- CCs 1 = résidu < 2,5 mm
- CCs 2 = 2,5 mm < résidu < 2,5 cm
- CCs 3 = résidu > 2,5 cm.

A noter que le score de Fagotti est utilisé pour une stadification en cœlioscopie première, et les catégories de Makar sont utilisées en chirurgie d'exérèse pour suite de la prise en charge des FIGO III et IV. Ils n'ont pas été utilisés pour cette étude.

L'IGS 2 (Indice de Gravité Simplifiée, version 2) est un système simplifié d'évaluation de la sévérité, utilisé en anesthésie-réanimation, comportant 17 paramètres pondérés chacun par un score différent, évaluant la sévérité du patient. Il est calculé à la 24<sup>ème</sup> heure après l'admission du patient en secteur de réanimation.

#### D- Types histologiques

Certains types histologiques de notre étude n'étaient pas compris dans la classification OMS 2014, mais sont bien souvent décrits dans la littérature.

Le carcinosarcome est une tumeur complexe associant les deux composantes, carcinome et sarcome.

Le psammome, ou psammocarcinome est une calcification au sens strict mais se présente comme un adénocarcinome séreux présentant de nombreuses calcifications visibles en tomodensitométrie et décrites à l'anatomopathologie.

Le carcinome à cellules basophiles est une tumeur rare.

#### E- Analyse statistique

Les données descriptives ont été données en moyenne pour les valeurs quantitatives et en nombre avec pourcentage pour les valeurs qualitatives.

Le test du Chi 2 a été utilisé pour étudier le lien entre le type histologique étudié et les caractéristiques cliniques. La survie globale a été analysée par méthode de Kaplan-Meier avec test du log-rank. Une analyse grâce à un modèle de régression de Cox a été utilisée pour évaluer les effets des facteurs étudiés sur la valeur du pronostic des différentes données en analyse multivariée. Il a également été réalisé une analyse par régression logistique pour étudier l'impact de chaque caractéristique des patientes sur les complications post-opératoires.

Une valeur seuil de  $p \leq 0,05$  a été définie comme statistiquement significative.

#### F- Conflits d'intérêt et éthique

Les auteurs n'ont à déclarer aucun conflit d'intérêt pour cette étude.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004, applicable aux dates de recueil des données et aux dates de rédaction de l'étude, les recherches n'ont nécessité aucune approbation par un comité d'éthique.

### **III - RESULTATS**

#### A- Caractéristiques des patientes

##### 1) Globales

Les caractéristiques de l'ensemble des patientes ont été reprises dans le tableau en *annexe 2*.

De 2001 à 2015, 268 patientes ont bénéficié d'une intervention de type CRS + CHIP dans le service de chirurgie viscérale de l'Archet II à Nice. Il s'agissait d'une première procédure pour 201 d'entre elles, de la deuxième pour 44 patientes, de la troisième pour 15 autres, et huit patientes réalisaient leur quatrième intervention. Les femmes de notre étude avaient une médiane d'âge de 59,16 ans [28,64-77,64], un poids médian de 60 kg [39-110] et une taille médiane de 163 cm [145-180]. L'état général des patientes était évalué comme suit : le BMI, dont la médiane était de 23 [17-38], le score ASA, qui était  $\leq 2$  chez 95,9% des patientes, le statut nutritionnel, avec une albuminémie médiane de 44g/L [23-51], et le WHO performance status qui était  $\leq 1$  chez 90,3% des femmes. Il a été posé le diagnostic de cancer annexiel pour toutes ces femmes avec une médiane d'évolution de la maladie avant le traitement CRS+CHIP de deux ans et l'administration antérieure de lignes de chimiothérapie pour 262 patientes (97,8%), pour la plupart une ou deux lignes de chimiothérapie effectuées (73,9%). L'intervalle libre initial était de 10 mois en médiane pour les patientes en récurrence [0-240].

Les patientes ont bénéficié de la CHIP dans notre étude pour 70 en situation intermédiaire et pour 198 après le diagnostic de récurrence. 163 interventions avaient un score de cytoréduction CCS0 (60,8%) et 97 CCS1 (36,2%). Le ratio de radicalité était ainsi très bon (ratio à 0,97). Le temps opératoire était en médiane de 5,5 heures [1,8-12], avec une médiane de score PCI de 9 [0-26], un nombre de régions atteintes de 5 en médiane [0-13] et la nécessité d'une transfusion dans 13,2% des cas.

Pour rappel, le score de PCI est la somme des scores attribués aux 13 régions abdomino-pelviennes, tandis que le nombre de régions atteintes comptabilise seulement celles-ci, sans y attribuer une valeur correspondant à un envahissement tumoral particulier.

Durant les interventions de debulking et préalablement à la CHIP, il a été réalisé en moyenne 3 péritonectomies, et en ce qui concerne les résections d'organes ne rentrant pas dans la technique standard, il y a eu 28 splénectomies, 11 gastrectomies, 9 segmentectomies, 2 surrénalectomies, 2 néphrectomies, 5 résections urétérales, 7 cystectomies, 50 résections de grêle et 56 colectomies, quelles qu'elles soient. Il a été retiré 12 métastases hépatiques. Les résultats histologiques retrouvaient : 19 rates

envahies, 6 estomacs envahis, 2 surrénales, 1 rein, 5 uretères, 3 vessies, 30 grêles et 90 atteintes coliques. L'analyse histologique rendait relativement bien compte de ce que le chirurgien analysait en per-opératoire. On retrouvait cependant plus de proportions de résection de colon envahies à l'analyse anatomopathologique.

Il a été réalisé 37 curages et 61 paquets ganglionnaires retirés à distance, or, à l'anatomopathologie finale, il y avait 28 adénopathies envahies aortico-caves et 76 à distance (iliaques, du mésentère et coeliaques).

La mortalité per-opératoire a été faible avec seulement 2 cas de décès et les complications de grade 3-4 selon le CTCAE (voir *Annexe 3*) ne se sont élevées qu'à hauteur de 13,4%. La durée d'hospitalisation complète médiane a été de 13 jours [2-164].

Concernant l'analyse histologique, il y avait 261 cancers de l'ovaire et 7 cancers de la trompe avec comme description anatomopathologique finale : 169 tumeurs épithéliales séreuses (67,3%), 21 tumeurs épithéliales mucineuses (8,4%), 8 tumeurs épithéliales endométrioïdes (1,2%), 3 tumeurs de la granulosa, 2 carcinosarcomes, 1 psammome, 1 tumeur à cellules claires, 1 tumeur basophile, et 45 comptes-rendus anatomopathologiques ne précisaient pas le type histologique définitif.

## 2) Par groupes (intervallaires, platine-résistantes, platine-intermédiaires, platine-sensibles)

Les caractéristiques des patientes, par groupes, ont été reprises dans le tableau en *annexe 4*.

Il y avait respectivement dans les groupes intervallaires, platine-résistantes, platine-intermédiaires et platine-sensibles, 70, 36, 41 et 121 patientes.

## B- Résultats à court terme : complications post-opératoires

**Pour l'analyse globale** des patientes, il n'y avait pas de donnée statistiquement significative.

**Pour le groupe intermédiaire**, on retrouvait la durée d'évolution de la maladie comme facteur influant de façon significative sur les complications post-opératoires. En effet, l'Odds-Ratio étant de 1,2 (IC [1,005-1,366],  $p=0,0395$ ), lorsque la durée d'évolution de la maladie augmentait d'un mois, le risque de complications post-opératoires était augmenté de 20 %.

**Pour le groupe platine-résistant**, on retrouvait comme facteurs influant de façon significative sur les complications post-opératoires, le nombre de transfusions, le nombre d'anastomoses, la durée de séjour en réanimation, la durée d'hospitalisation complète et la durée de l'intervention. A chaque poche de transfusion délivrée à la patiente, le risque d'avoir des complications post-opératoires était augmenté de 170 % (Odds-Ratio 2,7 (IC [1,185-7,040],  $p=0,0231$ )). S'il était réalisé une anastomose durant l'intervention, il y avait 140 % de risque supplémentaire de complications post-opératoires (Odds-Ratio 2,4 (IC [1,175-6,400],  $p=0,0308$ )). Un jour supplémentaire d'hospitalisation en réanimation augmentait les complications post-opératoires de 50 % (Odds-Ratio 1,5 (IC [1,064-2,282],  $p=0,0416$ )). Et un jour supplémentaire d'hospitalisation complète à l'hôpital les augmentait de 20 % (Odds-Ratio 1,2 (IC [1,071-1,527],  $p=0,0132$ )). Le temps opératoire était le dernier élément significatif : Odds-Ratio 1 (IC [1,001-1,015],  $p=0,0248$ ).

**Pour le groupe platine-intermédiaire**, on retrouvait uniquement l'âge comme facteur influant de façon significative sur les complications post-opératoires. Une patiente présentant une année de moins à l'intervention diminuait ses complications post-opératoires de 20 % (Odds-Ratio 0,8 (IC [0,648-0,947],  $p=0,0255$ )).

**Pour le groupe platine-sensible**, on retrouvait comme facteurs influant de façon significative sur les complications post-opératoires, l'atteinte de la vessie, l'atteinte du foie, les métastases hépatiques, le score CCS et la durée d'hospitalisation complète. L'atteinte de la vessie à l'anatomopathologie et celle du foie augmentaient le risque de complications avec Odds-Ratio de 15,8 (IC [1,417-356,310],  $p=0,0287$ ) et 6,3 (IC [1,118-32,299],  $p=0,0265$ ) respectivement, et la présence de métastases hépatiques per-opératoires réséquées les augmentait avec un Odds-Ratio de 5 (IC [0,938-22,863],  $p=0,0413$ ). Un score de qualité de cytoréduction supérieur était également un facteur significatif (Odds-Ratio 3,4 (IC [1,163-10,628],  $p=0,0283$ )). Enfin, un jour supplémentaire d'hospitalisation complète à l'hôpital augmentait ce risque de 10 % (Odds-Ratio 1,1 (IC [1,068-1,207],  $p=0,0001$ )).

## C- Résultats à long terme : survie globale

### 1) Analyse univariée

Dans l'analyse univariée, les facteurs influant de façon significative sur la survie globale ont été :

**Pour toutes les patientes**, la présence d'un envahissement nodulaire au curage visible en per-opératoire, le fait que la chirurgie associée à la CHIP ait été faite en situation de récurrence, le nombre de chimiothérapies antérieurement réalisées, le nombre de poches de transfusion administrées, le nombre de péritonectomies réalisées, le nombre de régions atteintes en per-opératoire, le score PCI, la durée d'hospitalisation complète, la durée opératoire, l'importance de l'intervalle libre initial. Les données sont données dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Facteurs prédictifs sur la CHIP pour la survie globale en analyse univariée pour toutes les patientes

Variable	Hazard Ratio	IC 95	P
ADP dans le curage	1,56	[1,02-2,38]	0,049
Récurrence	1,51	[1,01-2,25]	0,035
Nombre de lignes de chimiothérapies	1,22	[1,07-1,40]	0,004
Transfusion	1,14	[1,01-1,28]	0,046
Nombre de péritonectomies	1,12	[1,04-1,22]	0,004
Nombre de régions atteintes	1,09	[1,05-1,13]	0,000...
Score PCI	1,06	[1,03-1,08]	0,000...
Durée d'hospitalisation	1,01	[1-1,02]	0,017
Temps opératoire	1	[1-1]	0,000...
Intervalle libre initial	0,99	[0,99-1]	0,044

**Pour le groupe intermédiaire**, l'âge uniquement, avec un Hazard Ratio à 1,06 (IC [1,01-1,11], p=0,011).

**Pour les groupes platine-résistant et platine-intermédiaire**, la présence d'un colon envahi à l'anatomopathologie, la nécessité de transfusion per-opératoire, le nombre de chimiothérapies antérieurement réalisées, le nombre de régions atteintes et le score PCI. Les données sont données dans le tableau ci-après.

Tableau 3 : Facteurs prédictifs sur la CHIP pour la survie globale en analyse univariée pour les groupes platine-résistant et platine-intermédiaire.

Variable	Hazard Ratio	IC 95	P
Colon envahi	2,04	[1,12-3,72]	0,020
Transfusion	1,42	[1,07-1,89]	0,027
Nombre de lignes de chimiothérapies	1,36	[1,08-1,72]	0,014
Nombre de régions atteintes	1,11	[1,04-1,20]	0,003
Score PCI	1,07	[1,03-1,11]	0,001

**Pour le groupe platine-sensible**, la présence d'un envahissement nodulaire à distance, la durée d'hospitalisation en réanimation, le nombre de péritonectomies, le nombre de régions atteintes, le score PCI, la durée d'évolution de la maladie et l'intervalle libre initial. Les données sont données dans le tableau ci-après.

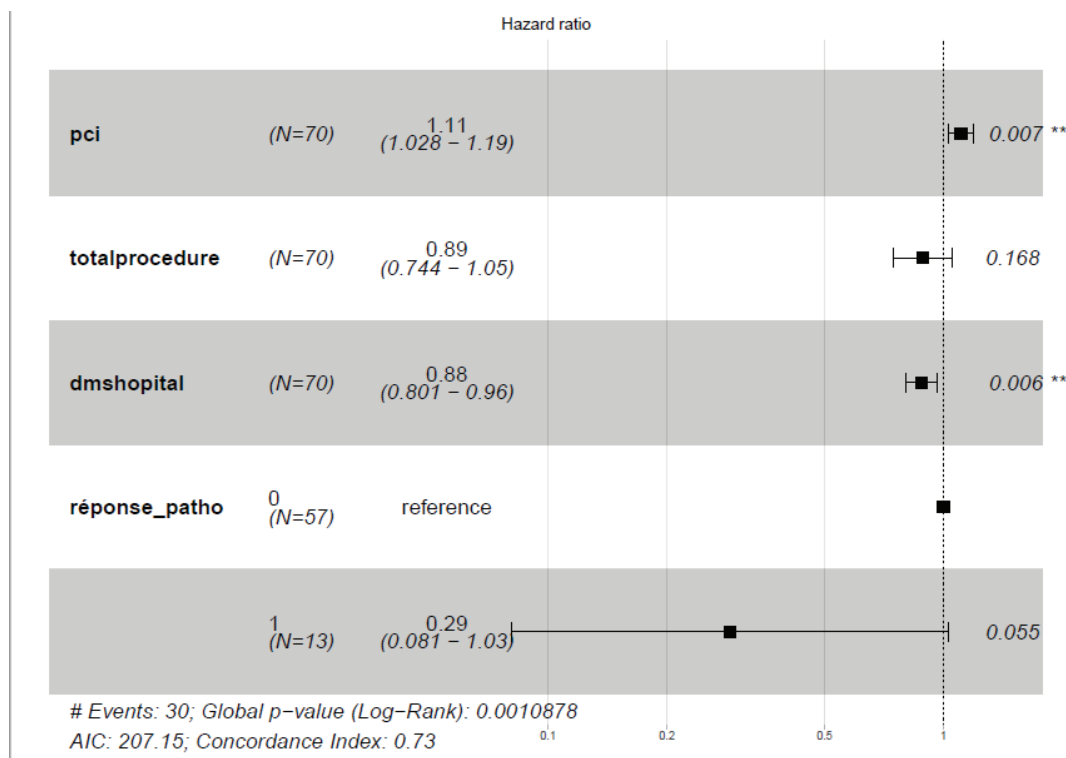
Tableau 4 : Facteurs prédictifs sur la CHIP pour la survie globale en analyse univariée pour le groupe platine-sensible.

Variable	Hazard Ratio	IC 95	P
ADP à distance	1,76	[1,06-2,93]	0,038
DMS STCPO	1,17	[1,08-1,28]	0,001
Nombre de péritonectomies	1,11	[1-1,23]	0,046
Nombre de régions atteintes	1,08	[1,02-1,15]	0,012
Score PCI	1,04	[1,01-1,08]	0,011
Durée d'évolution de la maladie	0,99	[0,98-1]	0,000...
Intervalle libre initial	0,98	[0,97-0,99]	0,000...

## 2) Analyse multivariée

**Pour le groupe intervallaire**, on retrouvait le PCI et la durée d'hospitalisation comme facteurs de risque influant de façon significative. L'augmentation de un jour de la durée d'hospitalisation augmente de 12 % le risque d'avoir des complications (HR 0,88, p=0,006).

Figure 5 : Forest plot sur l'analyse multivariée en chirurgie d'intervalle pour la survie globale.



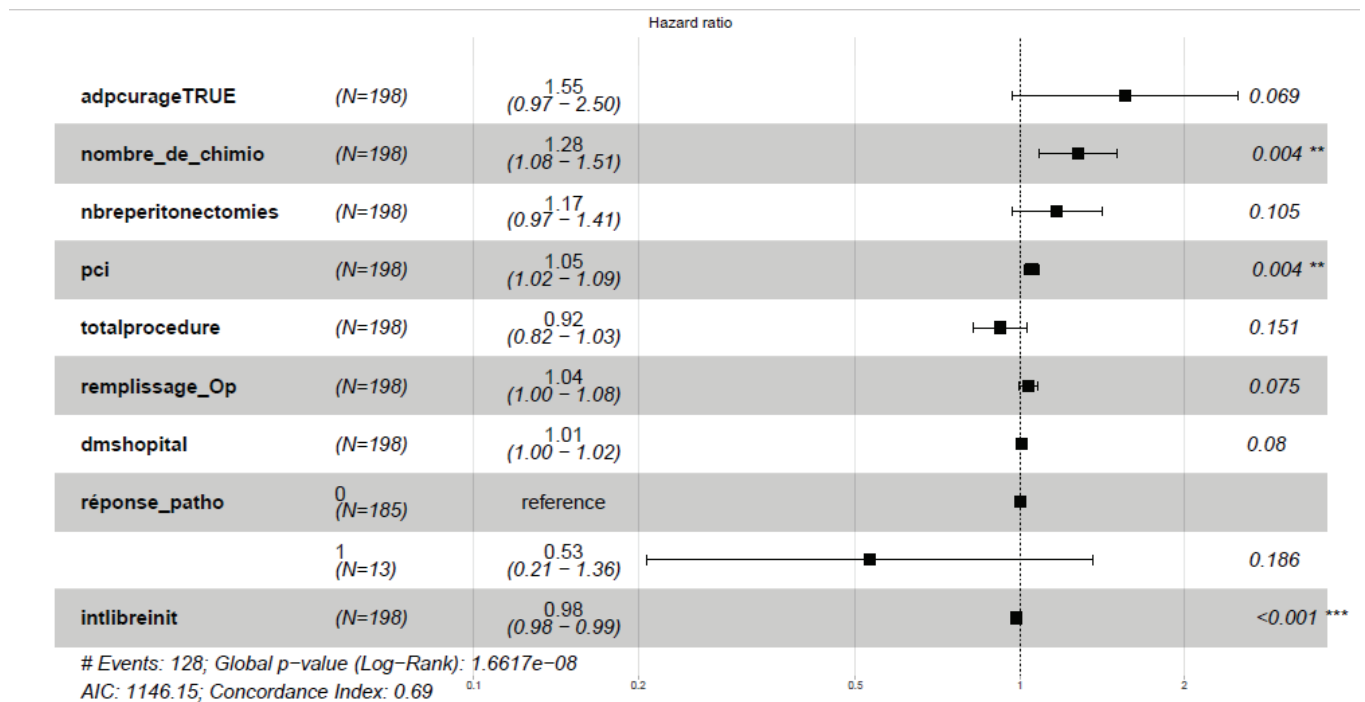
Les médianes de survie globale pour le groupe intervallaire stratifiées sur la charge tumorale (PCI) étaient de 97,6 mois pour un PCI entre 0 et 8, 79,8 mois pour un PCI entre 9 et 16 et 28,3 mois pour un PCI entre 17 et 26, avec des différences non significatives (p = 0,054).

La survie globale était statistiquement plus importante pour les cancers de type histologique II (97,3 mois) que pour les types I (38,3 mois), p = 0,044 (fig. 6). Les médianes de survie globale pour le groupe intervallaire ajustées selon le type histologique I ou II étaient de 33,1 mois pour les types I et de 62,7 mois pour les types II, avec des différences non significatives (p = 0,18).



Pour les groupes en récidive, dans l'analyse multivariée, on retrouvait comme facteurs de risque à une diminution statistiquement significative de la survie globale le nombre de chimiothérapies antérieures et le PCI, et comme facteur protecteur l'intervalle libre initial.

Figure 6 : Forest plot sur l'analyse multivariée en chirurgie d'intervalle pour la survie globale.



Nous avons pu noter sur la courbe de médianes de survie globale que le PCI augmentait celle-ci quand le PCI diminuait de façon significative ( $p = 0,00046$ ) avec médiane pour PCI [0-8] de 59,3 mois IC 95 [45,1-75,4], médiane pour PCI [9-16] de 47,8 mois IC 95 [37,5-64,7] et médiane pour PCI [17-26] de 24,2 mois IC 95 [18,3-41,5] (fig. 7).

Les médianes de survie globale en récidive stratifiées sur la sensibilité aux sels de platine étaient de 38,6 mois pour le groupe platine-résistant, 42,7 mois pour le groupe platine-intermédiaire et 49,8 mois pour le groupe platine-sensible, avec des différences non significatives ( $p = 0,27$ ) (fig. 8).

Nous avons pu noter sur la courbe de médianes de survie globale que la survie augmentait quand les patientes avaient reçu moins de lignes de chimiothérapies de façon significative ( $p = 0,0028$ ) avec médiane pour deux lignes de chimiothérapies ou moins de 50,3 mois IC 95 [40,9-64,6] et médiane pour plus de deux

lignes de chimiothérapie de 37,3 mois IC 95 [30,1-53,4] (fig. 9). Ces résultats indiquaient qu'en cas de récurrence, il faudrait envisager la réalisation de la CHIP le plus tôt possible, et notamment lorsque la patiente a reçu deux lignes de chimiothérapie ou moins, pour éviter cet impact défavorable sur la survie globale.

Figure 7 : Survie globale en chirurgie de récurrence et CHIP stratifiée sur le PCI selon méthode de Kaplan-Meier

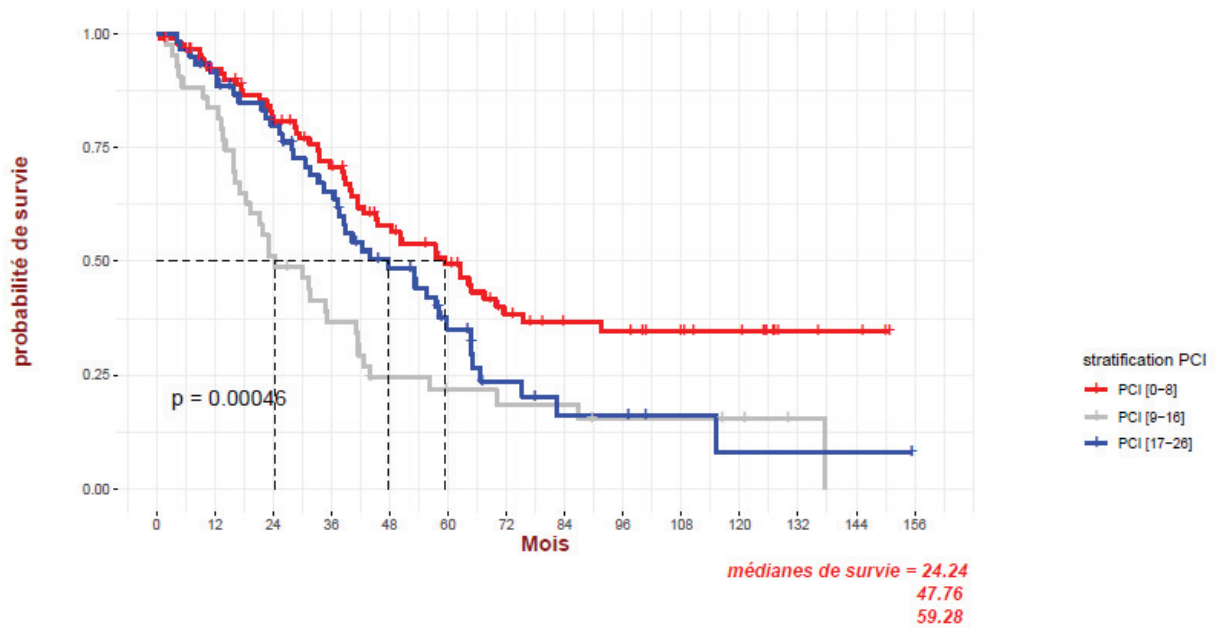


Figure 8 : Survie globale en chirurgie de récurrence et CHIP stratifiée sur la sensibilité aux sels de platine selon méthode de Kaplan-Meier

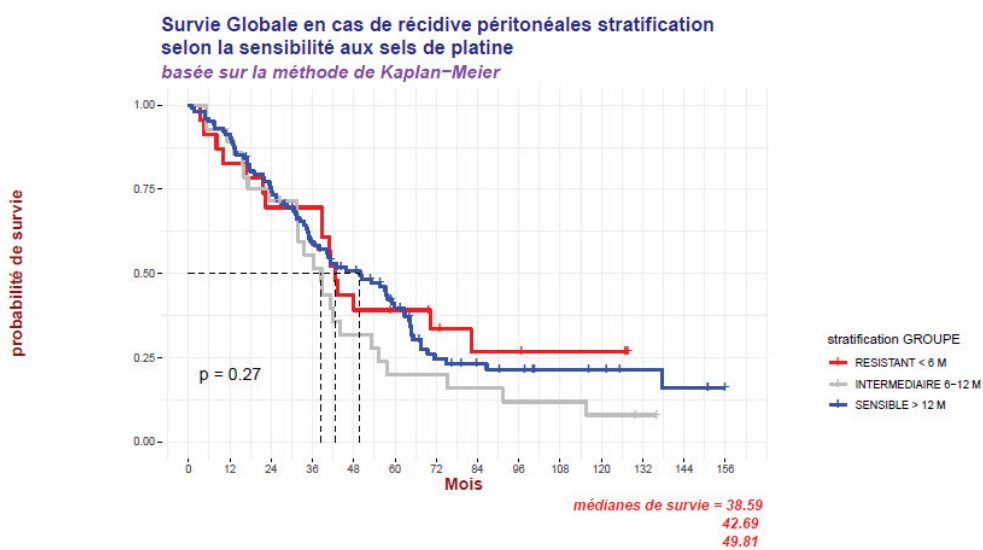
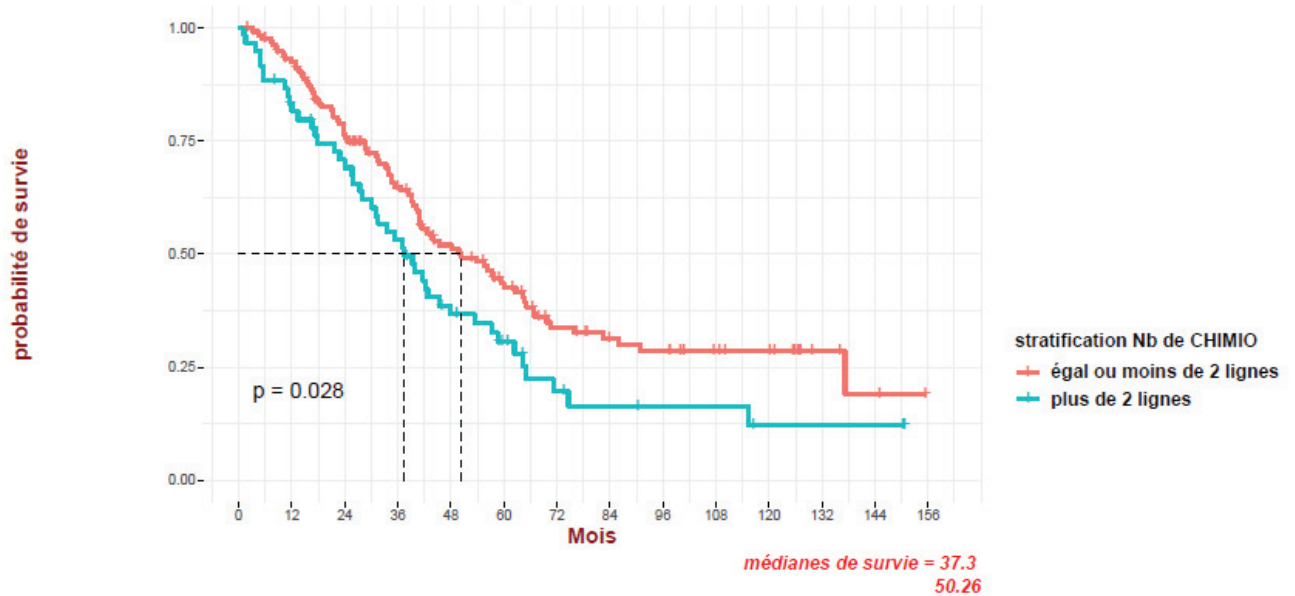
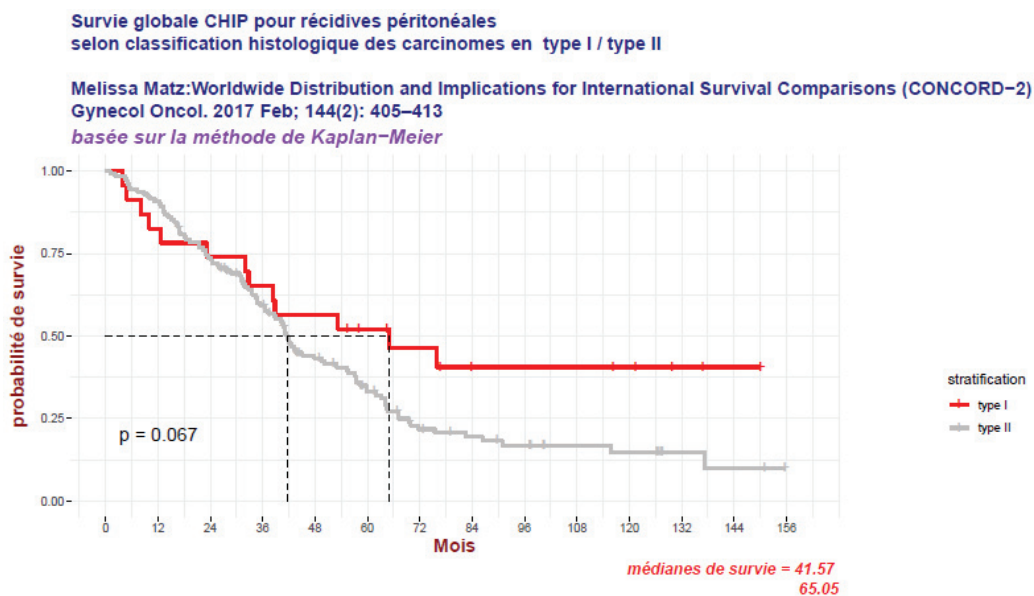


Figure 9 : Survie globale en chirurgie de récurrence et CHIP stratifiée sur le nombre de chimiothérapies antérieures selon méthode de Kaplan-Meier



Les médianes de survie globale en récurrence stratifiées sur le type histologique étaient de 65 mois pour le type I et 41,6 mois pour le type II, avec des différences non significatives ( $p = 0,067$ ) (fig. 10).

Figure 10 : Survie globale en chirurgie de récurrence et CHIP selon type histologique selon méthode de Kaplan-Meier

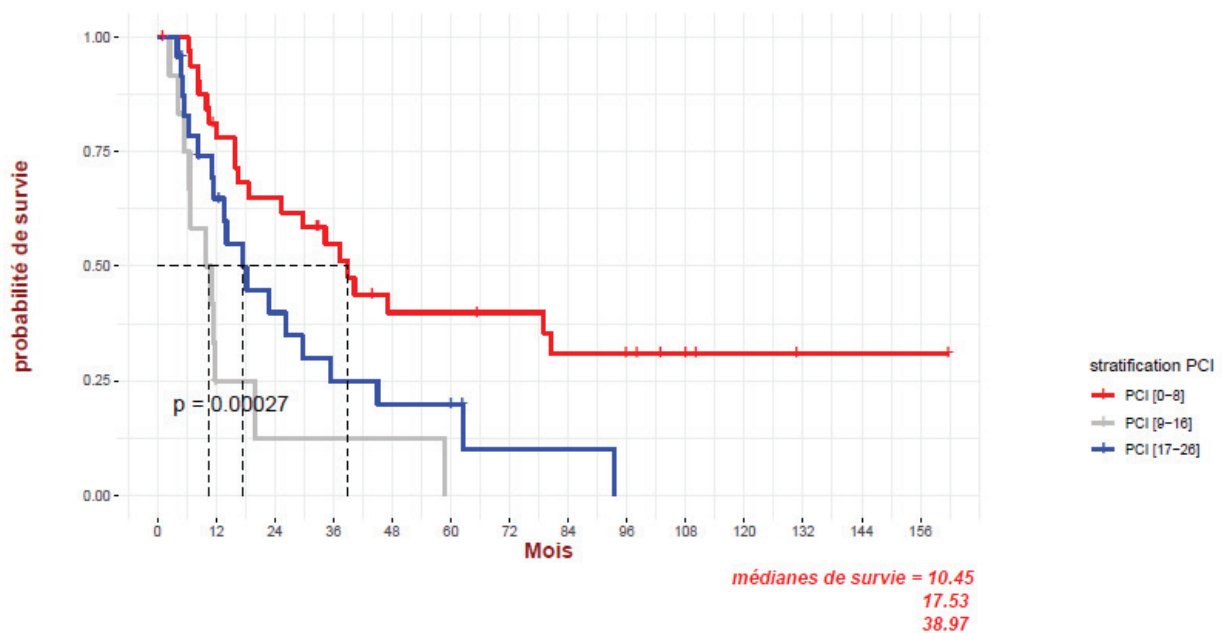


D- Résultats à long terme : survie sans récurrence

Pour le **groupe intervallaire**, en ce qui concerne l'analyse multifactorielle ajustée sur la survie sans récurrence, les facteurs influant de façon statistiquement significative ont été l'IGS2 avec HR 1,04 IC 95 [1,01-1,07]  $p < 0,001$ , le fait d'avoir reçu une chimiothérapie antérieure avec HR 6,68 IC 95 [1,37-32,54]  $p < 0,01$  et le type histologique carcinosarcome avec HR 23,81 IC 95 [1,02-555,78]  $p < 0,01$ .

La médiane de survie sans récurrence diminue de façon significative selon la charge tumorale exprimée par le PCI ( $p = 0,00027$ ) avec médiane pour PCI [0-8] de 39 mois IC 95 [25,4-NA], médiane pour PCI [9-16] de 17,6 mois IC 95 [11,4-45] et médiane pour PCI [17-26] de 10,5 mois IC 95 [6,5-NA] (fig. 11).

Figure 11 : Survie sans récurrence en chirurgie intervallaire et CHIP selon le PCI selon méthode de Kaplan-Meier

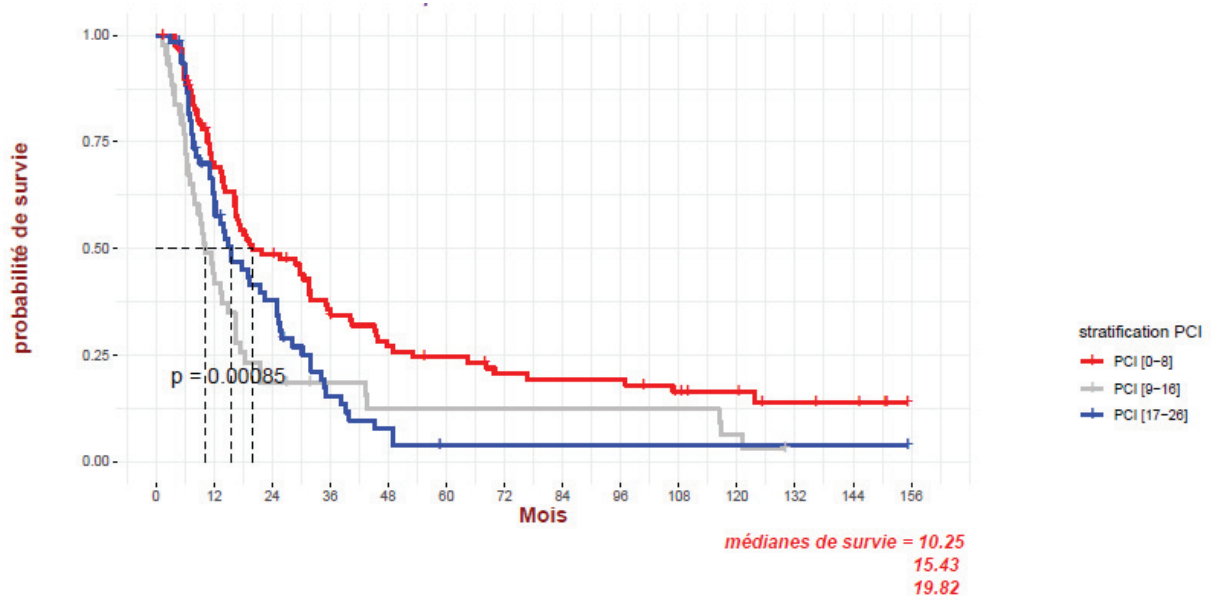


Les médianes de survie sans récurrence dans les groupes en récurrence ajustées sur le type histologique étaient de 19,6 mois pour le type I et 10,8 mois pour le type II, avec des différences non significatives ( $p = 0,11$ ).

**Pour les groupes en récidive** (3 groupes en récidive étudiés ensemble), en ce qui concerne l'analyse multifactorielle ajustée sur la survie sans récidive, les facteurs qui influent de façon statistiquement significative ont été le PCI avec HR 1,05 IC 95 [1,03-1,08]  $p < 0,0001$ , l'IGS2 avec HR 1,04 IC 95 [1,02-1,07]  $p < 0,001$ , le type II histologique avec HR 2,33 IC95 [1,3-5,8]  $p < 0,007$ , et le fait d'avoir reçu une chimiothérapie antérieure avec HR 5,695 IC 95 [1,35-23,97]  $p < 0,01$ . Il était retrouvé de façon significative comme facteur protecteur sur la survie sans récidive le groupe platine-sensible avec HR 0,56 IC 95 [0,36-0,88]  $p < 0,01$ .

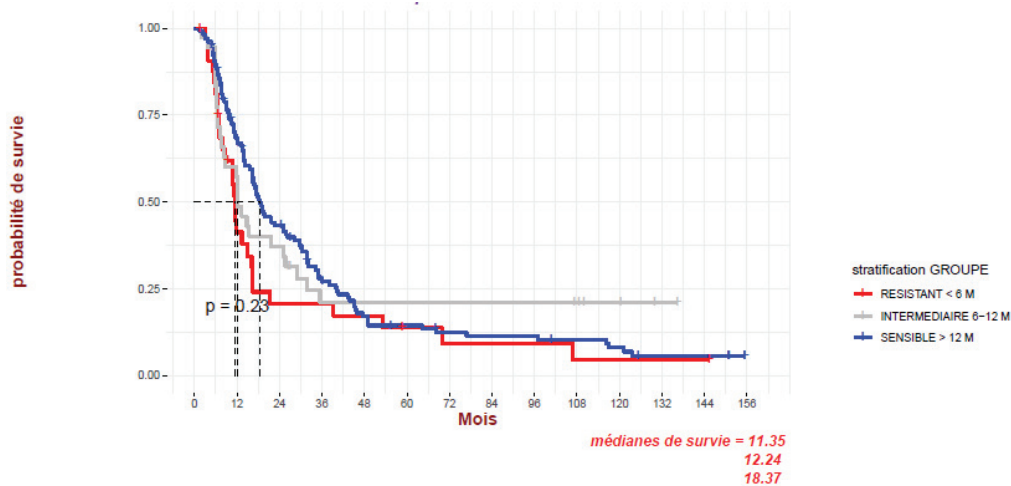
Nous avons pu noter sur la courbe de médianes de survie sans récidive que le PCI augmentait celle-ci quand le PCI diminuait de façon significative ( $p = 0,00085$ ) avec médiane pour PCI [0-8] de 19,8 mois IC 95 [16,4-31,8], médiane pour PCI [9-16] de 15,4 mois IC 95 [12-25,1] et médiane pour PCI [17-26] de 10,2 mois IC 95 [7,6-16,4] (fig. 12).

Figure 12 : Survie sans récidive en chirurgie de récidive et CHIP selon le PCI selon méthode de Kaplan-Meier



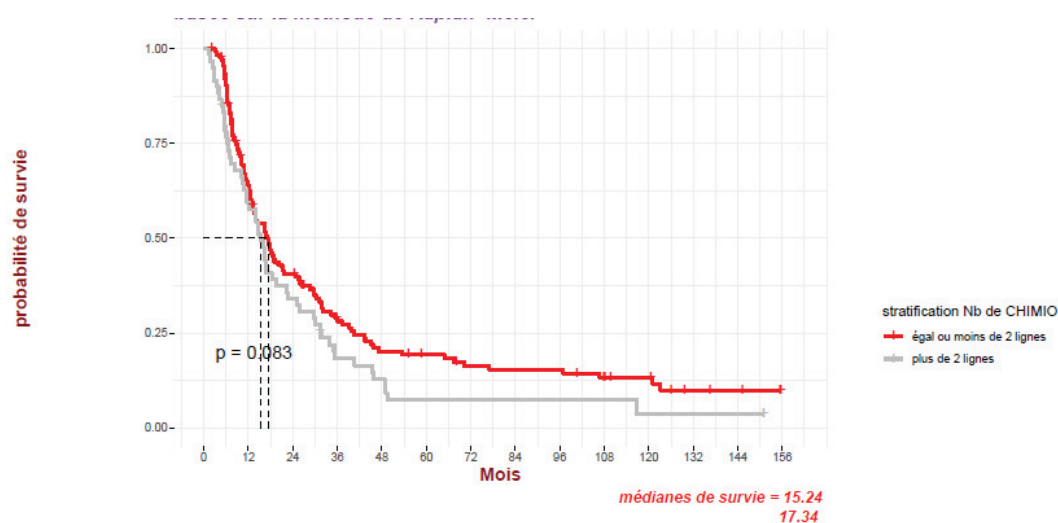
Les médianes de survie sans récidive en récidive stratifiées sur la sensibilité aux sels de platine étaient de 12,2 mois pour le groupe platine-résistant, 11,3 mois pour le groupe platine-intermédiaire et 18,4 mois pour le groupe platine-sensible, avec des différences non significatives ( $p = 0,23$ ) (fig. 13).

Figure 13 : Survie sans récidive en chirurgie de récidive et CHIP selon sensibilité aux sels de platine selon méthode de Kaplan-Meier



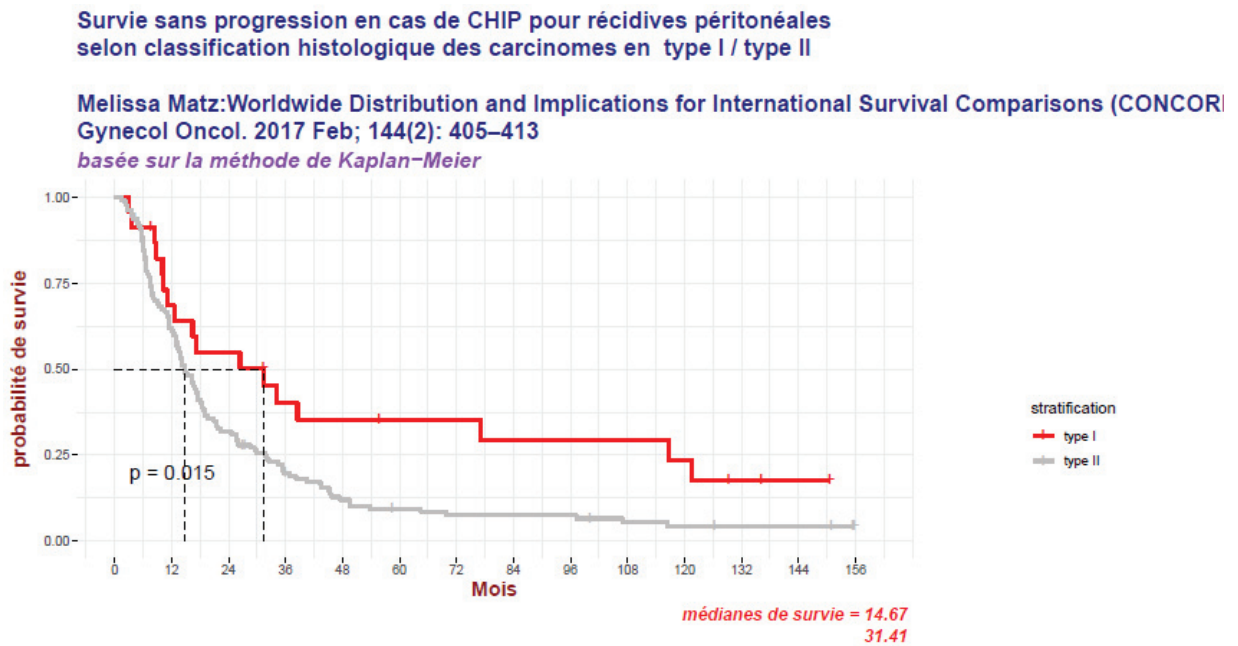
Les médianes de survie sans récidive en récidive stratifiées sur le nombre de chimiothérapies antérieures étaient de 17,3 mois quand les patientes avaient reçu deux lignes de chimiothérapie ou moins, 15,2 mois quand elles en avaient reçu plus de deux avec des différences non significatives ( $p = 0,083$ ) (fig. 14).

Figure 14 : Survie sans récidive en chirurgie de récidive et CHIP selon nombre de chimiothérapies antérieures selon méthode de Kaplan-Meier



Les médianes de survie sans récurrence en récurrence stratifiées sur le type histologique étaient statistiquement plus importantes pour les types I avec médiane de 31,4 mois (IC 95 [12,6-121,6]) que pour les types II avec médiane de 14,7 mois (IC 95 [13,1-18,1]) ( $p = 0,015$ ) (fig. 15).

Figure 15 : Survie sans récurrence en chirurgie de récurrence et CHIP selon type histologique selon méthode de Kaplan-Meier



## **IV – DISCUSSION**

Nous rapportons ici les résultats d'une analyse rétrospective sur les facteurs prédictifs de tumeurs annexielles traitées par CRS + CHIP.

Certains facteurs prédictifs ont été retrouvés comme impactant de façon significative sur la survie globale. Des facteurs prédictifs ont également été mis en évidence pour les objectifs secondaires, survie sans récurrence et complications post-opératoires.

Notamment, le score PCI était ici un facteur prédictif rémanent dans les différents groupes :

- Sur la survie globale, en analyse univariée pour toutes les patientes, pour le groupe platine résistant et intermédiaire, pour le groupe platine-sensible, en analyse multivariée pour le groupe intervallaire et pour les groupes en récurrence,
- Sur la survie sans récurrence, en analyse multivariée pour les groupes en récurrence.

Les courbes de survie font d'ailleurs état de différences significatives pour les médianes :

- en survie globale pour le groupe en récurrence avec médiane pour PCI [0-8] de 59,3 mois IC 95 [45,1-75,4], médiane pour PCI [9-16] de 47,8 mois IC 95 [37,5-64,7] et médiane pour PCI [17-26] de 24,2 mois IC 95 [18,3-41,5] ( $p=0,00046$ ),
- en survie sans récurrence pour le groupe intervallaire avec médiane pour PCI [0-8] de 39 mois IC 95 [25,4-NA], médiane pour PCI [9-16] de 17,6 mois IC 95 [11,4-45] et médiane pour PCI [17-26] de 10,5 mois IC 95 [6,5-NA] ( $p=0,00027$ ),
- en survie sans récurrence pour le groupe en récurrence avec médiane pour PCI [0-8] de 19,8 mois IC 95 [16,4-31,8], médiane pour PCI [9-16] de 15,4 mois IC 95 [12-25,1] et médiane pour PCI [17-26] de 10,2 mois IC 95 [7,6-16,4] ( $p=0,00085$ ).

Le PCI a déjà été démontré comme étant un facteur prédictif à la CHIP dans la littérature, que ce soit pour l'ovaire<sup>17,18</sup>, ou pour le pseudomyxome péritonéal<sup>3</sup>. Il représente la charge tumorale au moment de la prise en charge initiale. Il est un facteur important dans la survie globale et la survie sans récurrence.



Le nombre de chimiothérapies antérieures (pour 98 % des patientes de l'étude) était un facteur de risque pour de nombreuses situations étudiées (en analyse univariée sur la survie globale pour les groupes platine-résistant et platine-intermédiaire, et pour l'analyse de toutes les patientes ; en analyse multivariée sur la survie globale pour les groupes en récidive ; en analyse multivariée sur la survie sans récidive pour les groupes intervallaire et CHIP en récidive). Dans notre étude, la survie augmentait quand les patientes avaient reçu moins de lignes de chimiothérapies de façon significative ( $p = 0,0028$ ) avec médiane pour deux lignes de chimiothérapies ou moins de 50,3 mois IC 95 [40,9-64,6] et médiane pour plus de deux lignes de chimiothérapie de 37,3 mois IC 95 [30,1-53,4].

Ces résultats ont été retrouvés dans l'analyse de Mercier et al.<sup>19</sup>, sur les caractères prédictifs de réponse à la CHIP pour les tumeurs rares de l'ovaire. Le fait de recevoir une chimiothérapie préopératoire sélectionne probablement les patientes avec une maladie plus avancée et plus agressive ou résistante à la chimiothérapie avant la chirurgie. Nous rappelons que les conditions de réalisation de la CHIP selon les recommandations INCA sont très précises : dans les carcinomes ovariens, tubaires, ou péritonéaux primitifs de stade FIGO III, lors d'une chirurgie d'intervalle avec un résidu < 10mm, réalisée après 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse, chez des patientes ayant une maladie initialement non résecable. A ce jour, aucune étude n'a évalué la CHIP dans le traitement du cancer de l'ovaire en première ligne. Dans cette situation, la CHIP aurait l'avantage de traiter précocement la maladie résiduelle intra-péritonéale avant l'apparition d'un profil de résistance aux sels de platine acquis potentiellement après de multiples chimiothérapies systémiques. Il pourrait donc être intéressant de mener une étude en ce sens, même si un tel projet expose à de nombreux problèmes éthiques et à une incertitude évidente devant cette maladie agressive. Pour l'heure, il reste à ne réaliser la CHIP qu'en situation intervallaire, de façon validée par l'INCA, ou en récidive après un nombre le plus limité possible de lignes de chimiothérapie (plus de deux lignes de chimiothérapie serait un facteur de mauvais pronostic dans notre étude).

Au sein des séries de la littérature française, en analyse multivariée, plusieurs facteurs indépendants de morbidité ont été évalués comme étant significatifs : l'extension de la carcinome, la radicalité de la cytoréduction, la durée de la chirurgie, l'importance des péritonectomies et le nombre d'anastomoses<sup>20,21</sup>. Dans notre étude, on retrouvait dans les complications post-opératoires, certes, la durée opératoire et le nombre d'anastomoses dans le groupe platine-résistant, ainsi que le score CCS dans le groupe platine-sensible, mais aucun facteur prédictif ne ressortait réellement de façon globale et évidente. On y retrouvait également la durée d'évolution de la maladie, le nombre de transfusions, les durées

d'hospitalisation et de séjour en réanimation, l'âge, les atteintes de la vessie, du foie, et les métastases hépatiques. Notre étude n'étudiait les complications post-opératoires qu'en objectif secondaire. Il faudrait donc une étude dédiée pour trouver des facteurs prédictifs plus pertinents en ce qui concerne les complications inhérentes à la CHIP.

Dans ces séries, le taux de complications de grade 3-4 s'élevait de 0 à 32 %<sup>18</sup>. Il a été de 13,4 % dans notre série.

En ce qui concerne le taux de mortalité retrouvé dans les séries françaises, dans le cancer ovarien, dans le cadre de la CHIP, il est de 0,8 %<sup>18</sup>. Il était de 0,7 % dans notre étude, représentant un résultat très similaire.

Nous pouvons ajouter à cela que les dernières études<sup>6</sup> montraient des taux de complications similaires entre une CRS seule et l'association CRS + CHIP (essai HORSE de 2015 par exemple).

268 patientes sur 11 ans ont été incluses, représentant un bon échantillon pour une étude menée sur la CHIP. L'âge moyen des patientes était de 59 ans avec un état général satisfaisant ( $PS \leq 1$  chez 90 % des patientes).

La CHIP était réalisée en moyenne deux ans après le diagnostic de la maladie, en intervallaire ou en récurrence. Nous avons défini quatre groupes de patientes, intervallaire, platine-résistante, platine-intermédiaire et platine-sensible. On a pu noter que les groupes platine-résistant et platine-intermédiaire ont le même comportement de réponse, notamment pour les résultats en survie globale, et se distinguent alors du groupe platine-sensible. En revanche, il n'a pas été retrouvé de différence significative sur les courbes et médianes en survie globale et sans récurrence après ajustement sur la sensibilité aux sels de platine. Dans la littérature, on retrouve parfois une dichotomie dans les récurrences en platine-sensible et platine-résistant uniquement, rendant peut-être compte d'une meilleure pertinence pour les stratégies thérapeutiques<sup>22</sup>.

Un objectif important de cette étude était d'étudier la réponse à la CHIP pour les carcinomes péritonéaux d'origine ovarienne pour tous les types histologiques, et pas seulement les carcinomes épithéliaux, comme dans de nombreuses études. Il s'agit d'une étude rétrospective pour laquelle les données ont été recueillies sur les dossiers informatisés. Cela apporte donc l'avantage d'une certaine transparence dans

les données et une accessibilité aisée. Le caractère monocentrique de l'étude permet d'évaluer la pratique d'une équipe, n'entraînant pas de biais par effet centre.

Les limites de cette étude ont tout d'abord été, évidemment son côté rétrospectif (biais d'inclusion et données manquantes affectant l'analyse de survie, impossibilité de généralisation par manque de puissance), la taille limitée de sa population et son caractère monocentrique, les procédures de CHIP étant encore multiples et non standardisées, rendant toute extrapolation hasardeuse. Pour autant, la plupart des centres utilise désormais des techniques proches, avec une majorité d'application de la voie ouverte dite « en Colisée », et une utilisation prépondérante pour le cisplatine et la mitomycine C, durant une heure, à 42°C, à un débit de 70mg/m<sup>2</sup> comme l'exposent N. Bakrin et al. dans leur article<sup>20,23</sup>. Le protocole de la CHIP était, pour nous, de la cisplatine (CDDP 50mg/m<sup>2</sup>/L) combinée à de la doxorubicine (15mg/m<sup>2</sup>/L) perfusées en intra-péritonéal par technique ouverte dite « en Colisée » pendant 60 minutes à 43 °C, à un débit de 800ml/min, correspondant à un protocole classique.

A noter, que dans notre étude, le score de radicalité, qui est souvent retrouvé comme facteur prédictif dans les études sur la CHIP<sup>3,4,19</sup>, apparaît non significatif, car la très grande majorité des carcinomes a été réséquée complètement. Il n'y a eu que quelques cas de CCS2 en début d'expérience niçoise (8 cas, 3 % des chirurgies) et aucune résection CCS3. Les carcinomes avec une chirurgie de cytoréduction non satisfaisante, CCS2 ou CCS3, donc réséqués incomplètement, ne bénéficiaient plus de la CHIP. Et ceci, grâce à l'avancée des connaissances sur la CHIP et la connaissance de la nécessité d'une chirurgie complète afin d'envisager réaliser la CHIP.

En ce qui concerne notre questionnement sur le caractère prédictif du type histologique sur la réponse à la CHIP, on a pu noter que l'on ne retrouvait pas dans nos résultats un type histologique comme facteur de risque, hormis le type carcinosarcome dans l'analyse multivariée en survie sans récurrence pour le groupe intermédiaire. Lorsque l'on regarde les courbes de survie ajustées sur le type histologique I ou II, il n'y a de différence significative que pour la survie sans récurrence pour les groupes en récurrence. Cependant, on peut noter que nos effectifs étaient très faibles pour les types I avec 6 tumeurs seulement, ceci pouvant diminuer la puissance des résultats.

Dans l'étude rétrospective américaine de 2007 conduite par Winter et al.<sup>11</sup>, il était retrouvé comme facteur prédictif histologique dans les cancers ovariens épithéliaux de type III de la FIGO, après un traitement consistant en une chirurgie et une chimiothérapie intraveineuse, les types mucineux et carcinomes à cellules claires, en comparaison avec le type séreux avec une aggravation de la survie globale et de la survie sans récurrence. Dans l'étude grecque de 2006<sup>12</sup> sur la prise en charge des cancers ovariens de type III de la FIGO, les carcinomes à cellules claires avaient significativement une moins bonne survie globale. Ces résultats ont été retrouvés pour un traitement sans technique de CHIP. Dans l'article de Mercier et al.<sup>19</sup>, sur les caractères prédictifs de réponse à la CHIP pour les tumeurs rares de l'ovaire, il n'y avait pas de différence significative en survie globale en fonction du type histologique. En revanche, les résultats en survie sans récurrence étaient meilleurs de façon significative pour les carcinomes mucineux et les tumeurs germinales.

Nous pouvons noter que les différents types histologiques se comportent de manière différente et ont des facteurs de risque différents<sup>24</sup>. Leur réponse à la CHIP doit donc être très différente. Dans notre étude, nous pouvons noter que la proportion des carcinomes séreux était telle (67,3 %), qu'une différence significative ne pourrait apparaître que pour une population plus importante.

Des études complémentaires multicentriques avec de plus larges échantillons seraient donc nécessaires pour confirmer ou infirmer le caractère prédictif de certains types histologiques, compte-tenu des effectifs souvent faibles de certains types histologiques. La conduite de ces études, avec recherche de facteurs prédictifs permettrait d'optimiser les indications de la CHIP dans le cancer ovarien, au pronostic restant encore effrayable et aux armes thérapeutiques encore limitées.

## **Annexe 1 : Classification des tumeurs de l'ovaire (d'après OMS 2003)**

### **Tumeurs épithéliales**

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

Séreuses

Mucineuses

Endométrioïdes

A cellules claires

A cellules transitionnelles

Épithéliales mixtes

Indifférenciées.

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

### **Tumeurs germinales**

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

- Tératomes

- ☒ Pluritissulaires

  - matures

  - immatures

- ☒ Monotissulaires

  - Struma ovarii (goître ovarien)

  - Tumeurs carcinoïdes

  - Tumeurs neuroectodermiques

- Tumeurs non tératomeuses

  - Dysgerminome

  - Tumeur vitelline

  - Carcinome embryonnaire

  - Choriocarcinome non gestationnel

  - Polyembryome

- Tumeurs germinales mixtes

### **Tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels et tumeurs stéroïdes**

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

- Tumeurs du stroma gonadique

  - Fibrome

  - Thécome

  - Fibrosarcome

  - Tumeur stromale avec composante mineure des cordons sexuels

  - Tumeur stromale sclérosante

  - Tumeur stromale à cellules en bague à chaton

- Tumeurs des cordons sexuels

☒ Tumeur à cellules de la granulosa

Type adulte

Type juvénile

☒ Tumeur à cellules de Sertoli – Leydig

☒ Tumeur à cellules de Sertoli

☒ Tumeur du stroma gonadique et des cordons sexuels de type mixte et formes indifférenciées

Gynandroblastome

Tumeur à cellules de Sertoli avec tubes annelés

Tumeur des cordons sexuels indifférenciée

• Tumeurs à cellules stéroïdes

Lutéome stromal

Tumeurs à cellules de Leydig

Tumeurs à cellules stéroïdes

### ☒ **Tumeurs mixtes des cordons sexuels et germinales**

Gonadoblastome

Tumeur mixte des cordons sexuels et des cellules germinales

### ☒ **Tumeurs du rete ovarii**

Adénome

Adénocarcinome

### ☒ **Autres**

Carcinome à petites cellules

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Carcinome hépatoïde

Carcinome adénoïde kystique

FATWO (tumeur Wolffienne)

Paragangliome

Myxome

Lymphomes

Tumeurs conjonctives

### ☒ **Tumeurs secondaires**

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

*Document élaboré à partir :*

*. Classification OMS 2003 des tumeurs de l'ovaire.*

*. Bulletin de l'Académie Internationale de Pathologie (Division Française) n°43 - Juin 2006*

Annexe 2 : Relevé de données

Caractéristique épidémiologique	Catégorie	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<b>Nombre de sujets</b>	—	268	100
<b>Sexe</b>	Femme Homme	268 0	100 0
<b>Age (médiane en années)</b>	—	59,16 [28,64-77,64]	—
<b>Poids (médiane en kilos) (1 missing)</b>	—	60 [39-110]	—
<b>Taille (médiane en cm) (1 missing)</b>	—	163 [145-180]	—
<b>Score ASA (1 missing)</b>	ASA 1 ASA 2 ASA 3	20 236 11	7,5 88,4 4,1
<b>Statut nutritionnel :</b>			
- Albumine (médiane en g/L) (82 missing)	—	44 [20,5-51]	—
- BMI (médiane) (2 missing)	—	23 [17-38]	—
<b>PS</b>	0 1 2 3	21 221 17 9	7,8 82,5 6,3 3,4
<b>Preuve histologique de cancer</b>	Ovaire Trompe	261 7	97,4 2,6
<b>Durée de la maladie (médiane en mois) (7 missing)</b>	—	24 [0-265]	—
<b>Nombre de chirurgies</b>	1 2 3 4	201 44 15 8	75 16,4 5,6 3
<b>Nombre de lignes de chimiothérapie</b>	0 1 2 3 4 5 6	6 111 87 38 15 9 2	2,2 41,4 32,5 14,2 5,6 3,4 0,7
<b>Intervalle libre initial (médiane en mois)</b>	—	10 [0-240]	—

Caractéristique interventionnelle	Catégorie	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<b>Temps opératoire (médiane en minutes) (2 missing)</b>	—	330 [110-720]	—
<b>Type de CHIP</b>	Intervallaire	70	26,1
	En récursive	198	73,9
<b>Score PCI (médiane)</b>	—	9 [0-26]	—
<b>Nombre de régions atteintes</b>	Médiane	5 [0-13]	—
	0	7	2,6
	1	23	8,6
	2	32	11,9
	3	22	8,2
	4	27	10,1
	5	24	9
	6	19	7,1
	7	24	9
	8	15	5,6
	9	16	6
	10	10	3,7
	11	15	5,6
	12	12	4,5
	13	22	8,2
<b>Score de cytoréduction CCS</b>	0	163	60,8
	1	97	36,2
	2	8	3
<b>Nombre de péritonectomies</b>	Médiane	3 [0-9]	—
	0	39	14,6
	1	28	10,4
	2	51	19
	3	56	20,9
	4	31	11,6
	5	24	9
	6	24	9
	7	10	3,7
	8	4	1,5
	9	1	0,4
<b>Nombre de résections d'organes</b>	0	33	12,3
	1	78	29,1
	2	62	23,1
	3	49	18,3
	4	31	11,6
	5	10	3,7
	6	4	1,5
	7	1	0,4
<b>Splénectomie</b>	Oui	28	10,4
	Non	240	89,6
<b>Gastrectomie</b>	Oui	11	4,1
	Non	257	95,9
<b>Segmentectomie</b>	Oui	9	3,4
	Non	259	96,6



Surrénalectomie	Oui	2	0,8
	Non	266	99,2
Néphrectomie	Oui	2	0,8
	Non	266	99,2
Résection urétérale	Oui	5	1,9
	Non	263	98,1
Cystectomie	Oui	7	2,6
	Non	261	97,4
Métastase hépatique	Oui	12	4,5
	Non	256	95,5
ADP dans le curage	Oui	37	13,8
	Non	231	86,2
ADP distante	Oui	61	22,8
	Non	207	77,2
Nombre d'anastomoses d'organes (1 missing)	0	126	47,2
	1	82	30,7
	2	38	14,2
	3	17	6,4
	4	3	1,1
	6	1	0,4
Nécessité de transfusion per-op (2 missing)	Oui	35	3,2
	Non	231	86,8
Mortalité per-op	Oui	2	0,7
	Non	266	99,3
Morbidity immédiate per-op (grade 3-4)	0	232	86,6
	1	1	0,4
	2	8	3
	3	14	5,2
	4	2	0,7
	6	6	2,2
	9	1	0,4
	12	2	0,7
	15	1	0,4
18	1	0,4	

Caractéristique post-opératoire	Catégorie	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Durée d'hospitalisation (médiane en jours)	—	13 [2-164]	—
Type histologique	Séreux	169	67,3
	Mucineux	21	8,4
	Endométrioïde	8	3,2
	Granulosa	3	1,2
	Carcinosarcome	2	0,8
	Psammome	1	0,4
	Cellules claires	1	0,4
	Basophiles	1	0,4
	Non précisé	45	17,9

<b>Différenciation de la tumeur (34 missing)</b>	Non précisé	57	24,4
	Bien	13	5,6
	Moyennement	81	34,6
	Peu	83	35,4
<b>Métastases hépatiques (34 missing)</b>	Oui	8	3,4
	Non	1	0,4
	Non précisé	225	96,2
<b>Rate envahie (34 missing)</b>	Oui	19	8,1
	Non	7	3
	Non précisé	208	88,9
<b>Surrénales envahies (34 missing)</b>	Oui	2	0,8
	Non	2	0,8
	Non précisé	230	98,7
<b>Coupole péritonéale D envahie (34 missing)</b>	Oui	60	25,6
	Non	8	3,4
	Non précisé	166	70,9
<b>Coupole péritonéale G envahie (34 missing)</b>	Oui	16	6,8
	Non	3	1,3
	Non précisé	215	91,9
<b>Estomac envahi (34 missing)</b>	Oui	6	2,6
	Non	1	0,4
	Non précisé	227	97
<b>Reins envahis (34 missing)</b>	Oui	1	0,4
	Non précisé	233	99,6
<b>Uretères envahis (34 missing)</b>	Oui	5	2,1
	Non précisé	229	97,9
<b>Vessie envahie (34 missing)</b>	Oui	3	1,3
	Non précisé	231	98,7
<b>Grêle envahi (34 missing)</b>	Oui	30	12,9
	Non	5	2,1
	Non précisé	199	85
<b>Colon envahi (34 missing)</b>	Oui	90	38,5
	Non	4	1,7
	Non précisé	140	59,8
<b>Envahissement nodulaire aortico-cave (34 missing)</b>	Oui	28	12
	Non	21	9
	Non précisé	185	79
<b>Envahissement nodulaire iliaque (34 missing)</b>	Oui	19	8,1
	Non	24	10,3
	Non précisé	191	81,6
<b>Envahissement nodulaire du mésentère (34 missing)</b>	Oui	26	11,1
	Non	9	3,8
	Non précisé	199	85
<b>Envahissement nodulaire coeliaque (34 missing)</b>	Oui	31	13,2
	Non	17	7,3
	Non précisé	186	79,5

### *Annexe 3 : Grades des complications selon le CTCAE :*

Les grades font référence à la sévérité de l'EI. Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme, basée sur les grandes lignes suivantes :

Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement

Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : Décès lié à l'EI

#### Grade de complications selon le CTCAE

- Désordre du système sanguin et lymphatique
- Désordre cardiaque
- Désordre génétique, familial et congénital
- Désordre labyrinthique et des oreilles
- Désordre endocrinien
- Désordre oculaire
- Désordre gastro-intestinal
- Désordre général au site d'administration
- Désordre hépatobiliaire
- Désordre du système immunitaire
- Infection
- Complication de procédure
- Désordre métabolique et nutritionnel
- Désordre du système musculosquelettique et des tissus
- Tumeurs
- Désordre du système nerveux
- Complication obstétricale
- Désordre psychiatrique
- Désordre rénal et des voies urinaires
- Désordre du système reproductif et des seins
- Désordre respiratoire, thoracique et médiastinal
- Désordre cutané et du tissu sous-cutané
- Complication sociale
- Désordre vasculaire

Annexe 4 : Caractéristiques en fonction des groupes de patientes

Caractéristique	Catégorie	Intervallaire		Platine résistant		Platine intermédiaire		Platine sensible	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<b>Nombre de sujets</b>		70	—	36	—	41	—	121	—
<b>Age (médiane en années)</b>		57,69	—	56,63	—	59,87	—	60,13	—
<b>Poids (médiane en kilos)</b>		60 (-1)	—	62 (-1)	—	59	—	60	—
<b>Taille (médiane en cm)</b>		162 (-1)	—	162 (-1)	—	164	—	164	—
<b>Score ASA</b>	1	8	11,4	4	11,1	1	2,5	7	5,8
	2	60	85,7	30	83,3	38	95	108	89,3
	3	2	2,9	2	5,6	1 (-1)	2,5	6	5
<b>Albumine (médiane en g/L)</b>		44 (-9)	—	44 (-12)	—	45 (-18)	—	44 (-43)	—
<b>BMI (médiane)</b>		23 (-1)	—	23 (-1)	—	22	—	23	—
<b>PS</b>	0	8	11,4	4	11,1	2	4,9	7	5,8
	1	57	81,4	28	77,8	37	90,2	99	81,8
	2	4	5,7	2	5,6	2	4,9	9	7,4
	3	1	1,4	2	5,6	0	—	6	5
<b>Durée maladie (médiane en mois)</b>		7 (-7)	—	11	—	21	—	45	—
<b>Nombre chirurgies</b>	1	62	88,6	32	88,9	32	78	75	62
	2	4	5,7	4	11,1	5	12,2	31	25,6
	3	2	2,9	0	—	4	9,8	9	7,4
	4	2	2,9	0	—	0	—	6	5
<b>Nombre lignes de chimio</b>	0	2	2,9	1	2,8	2	4,9	1	0,8
	1	60	85,7	20	55,6	12	29,3	19	15,7
	2	4	5,7	10	27,8	17	41,5	56	46,3
	3	4	5,7	3	8,3	8	19,5	23	19
	4	0	—	0	—	1	2,4	14	11,6
	5	0	—	2	5,6	1	2,4	6	5
6	0	—	0	—	0	—	2	1,7	
<b>Intervalle libre initial (médiane en mois)</b>		—	—	—	—	—	—	24	—

<b>Temps opératoire (médiane en minutes)</b>		305 (-1)	—	352,5	—	305	—	360 (-1)	—
<b>Score PCI (médiane)</b>		9	—	10,5	—	8	—	9	—
<b>Nbr de régions atteintes</b>		5	—	5,5	—	6	—	5	—
<b>Score CCS</b>	0	44	62,9	20	55,6	25	61	74	61,2
	1	24	34,3	15	41,7	15	36,6	43	35,5
	2	2	2,9	1	2,8	1	2,4	4	3,3
<b>Péritonectomies</b>	0	4	5,7	2	5,6	6	14,6	27	22,3
	1	6	8,6	3	8,3	2	4,9	17	14
	2	20	28,6	3	8,3	11	26,8	17	14
	3	17	24,3	12	33,3	8	19,5	19	15,7
	4	12	17,1	4	11,1	3	7,3	12	9,9
	5	4	5,7	3	8,3	5	12,2	12	9,9
	6	6	8,6	4	11,1	4	9,8	10	8,3
	7	1	1,4	2	5,6	2	4,9	5	4,1
	8	0	—	2	5,6	0	—	2	1,7
9	0	—	1	2,8	0	—	0	—	
<b>Résection d'organes</b>	0	7	10	3	8,3	8	19,5	15	12,4
	1	23	32,9	9	25	12	29,3	34	28,1
	2	13	18,6	6	16,7	11	26,8	32	26,4
	3	10	14,3	9	25	3	7,3	27	22,3
	4	13	18,6	4	11,1	6	14,6	8	6,6
	5	4	5,7	1	2,8	1	2,4	4	3,3
	6	0	—	3	8,3	0	—	1	0,8
7	0	—	1	2,8	0	—	0	—	
<b>Splénectomie</b>		3	4,3	4	11,1	4	9,8	17	14
<b>Gastrectomie</b>		0	—	3	8,3	2	4,9	6	5
<b>Segmentectomie</b>		1	1,4	0	—	2	4,9	6	5
<b>Surrénalectomie</b>		0	—	0	—	0	—	2	1,7
<b>Néphrectomie</b>		0	—	0	—	1	2,4	1	0,8
<b>Résection urétérale</b>		0	—	1	2,8	1	2,4	3	2,5
<b>Cystectomie</b>		1	1,4	0	—	0	—	6	5
<b>Résection de grêle</b>		2	2,9	6	16,7	8	19,5	34	28,1

<b>Colectomie</b>		4	5,7	4	11,1	4	9,8	41	33,9
<b>Méta hépatique</b>		0	—	0	—	3	7,3	8	6,6
<b>ADP dans le curage</b>		9	12,9	6	16,7	6	14,6	16	13,2
<b>ADP distante</b>		14	20	9	25	13	31,7	25	20,7
<b>Anastomoses</b>	0	44	63,8	18	50	22	53,7	42	34,7
	1	19	27,5	13	36,1	9	22	41	33,9
	2	4	5,8	2	5,6	5	12,2	27	22,3
	3	2	2,9	1	2,8	5	12,2	9	7,4
	4	0	—	2	5,6	0	—	1	0,8
	6	0	—	0	—	0	—	1	0,8
<b>Transfusion</b>		2 (-1)	2,9	8	22,2	5	12,2	20 (-1)	16,5
<b>Mortalité</b>		0	—	0	—	1	2,4	1	0,8
<b>Morbidité (3-4)</b>	0	63	90	28	77,8	35	85,4	106	87,6
	1	0	—	1	2,8	0	—	0	—
	2	0	—	2	5,6	2	4,9	4	3,3
	3	5	7,1	2	5,6	1	2,4	6	5
	4	0	—	1	2,8	1	2,4	0	—
	6	2	2,9	1	2,8	1	2,4	2	1,7
	9	0	—	0	—	0	—	1	0,8
	12	0	—	0	—	1	2,4	1	0,8
	15	0	—	0	—	0	—	1	0,8
	18	0	—	1	2,8	0	—	0	—
<b>Durée d'hospitalisation (médiane en jours)</b>		11	—	13	—	13	—	14	—
<b>Type histologique</b>	Séreux	42	63,6	23	63,9	32	82,1	72	65,5
	Mucineux	4	6,1	3	8,3	0	—	14	12,7
	Endométrioïde	2	3	1	2,8	1	2,6	4	3,6
	Granulosa	0	—	1	2,8	0	—	2	1,8
	Carcinosarcome	1	1,5	0	—	1	2,6	0	—
	Psammome	0	—	0	—	0	—	1	0,9
	Cellules claires	0	—	0	—	0	—	1	0,9
	Basophiles	1	1,5	0	—	0	—	0	—
	Non précisé	16 (-4)	24,2	8	22,2	5 (-2)	12,8	16 (-11)	14,5
<b>Différenciation</b>	Non précisé	20 (-8)	32,3	13 (-1)	37,1	8 (-7)	23,5	16 (-18)	15,5

	Bien	2	3,2	1	2,9	3	8,8	7	6,8
	Moyennement	17	27,4	9	25,7	13	38,2	42	40,8
	Peu	23	37,1	12	34,3	10	29,4	38	36,9
<b>Métastases hépatiques</b>		0	—	0	—	1	2,9	7 (-18)	6,8
<b>Rate envahie</b>	Oui	1	1,6	3	8,6	3	8,8	12	11,7
	Non	1	1,6	0	—	1	2,9	5	4,9
	Non précisé	60 (-8)	96,8	32 (-1)	91,4	30 (-7)	88,2	86 (-18)	83,5
<b>Surrénales envahies</b>	Oui	0	—	0	—	1	2,9	1	1
	Non	0	—	0	—	0	—	2	1,9
	Non précisé	62 (-8)	100	35 (-1)	100	33 (-7)	97,1	100 (-18)	97,1
<b>Coupoles D envahie</b>	Oui	10	16,1	14	40	10	29,4	26	25,2
	Non	1	1,6	2	5,7	3	8,8	2	1,9
	Non précisé	51 (-8)	82,3	19 (-1)	54,3	21 (-7)	61,8	75 (-18)	72,8
<b>Coupoles G envahie</b>	Oui	0	—	3	8,6	3	8,8	10	9,7
	Non	0	—	0	—	0	—	3	2,9
	Non précisé	62 (-8)	100	32 (-1)	91,4	31 (-7)	91,2	90 (-18)	87,4
<b>Estomac envahi</b>	Oui	0	—	2	5,7	2	5,9	2	1,9
	Non	0	—	0	—	0	—	1	1
	Non précisé	62 (-8)	100	33 (-1)	94,3	32 (-7)	94,1	100 (-18)	97,1
<b>Reins envahis</b>	Oui	0	—	0	—	0	—	1	1
	Non précisé	62 (-8)	100	35 (-1)	100	34 (-7)	100	102 (-18)	99
<b>Uretères envahis</b>	Oui	1	1,6	0	—	2	5,9	2	1,9
	Non précisé	61 (-8)	98,6	35 (-1)	100	32 (-7)	94,1	101 (-18)	98,1
<b>Vessie envahie</b>	Oui	0	—	0	—	0	—	3	2,9
	Non précisé	62 (-8)	100	35 (-1)	100	34 (-7)	100	100 (-18)	97,1
<b>Grêle envahi</b>	Oui	2	3,2	3	8,6	7	20,6	18	17,5
	Non	0	—	0	—	1	2,9	4	3,9
	Non précisé	60 (-8)	96,8	32 (-1)	91,4	26 (-7)	76,5	81 (-18)	78,6
<b>Colon envahi</b>	Oui	6	9,7	16	45,7	16	47,1	52	50,5

	Non	4	6,5	0	—	0	—	0	—
	Non précisé	52 (-8)	83,9	19 (-1)	54,3	18 (-7)	52,9	51 (-18)	49,5
<b>Nodule aortico-cave envahi</b>	Oui	7	11,3	5	14,3	5	14,7	11	10,7
	Non	7	11,3	11	31,4	1	2,9	2	1,9
	Non précisé	48 (-8)	77,4	19 (-1)	54,3	28 (-7)	82,4	90 (-18)	87,4
<b>Nodule iliaque envahi</b>	Oui	8	12,9	2	5,7	3	8,8	6	5,8
	Non	14	22,6	5	14,3	1	2,9	4	3,9
	Non précisé	40 (-8)	64,5	28 (-1)	80	31 (-7)	88,2	93 (-18)	90,3
<b>Nodule mésentère envahi</b>	Oui	7	11,3	3	8,6	2	5,9	14	13,6
	Non	3	4,8	2	5,7	1	2,9	3	2,9
	Non précisé	52 (-8)	83,9	30 (-1)	85,7	31 (-7)	91,2	86 (-18)	83,5
<b>Nodule cœliaque envahi</b>	Oui	4	6,5	2	5,7	4	11,8	21	20,4
	Non	3	4,8	5	14,3	1	2,9	8	7,8
	Non précisé	55 (-8)	88,7	28 (-1)	80	29 (-7)	85,3	74 (-18)	71,8



## Références bibliographiques

1. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221(1):29-42.
2. Mahner S, Eulenburg C, Staehle A, 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):142-149. doi:10.1016/j.ejca.2012.07.023
3. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(20):2449-2456. doi:10.1200/JCO.2011.39.7166
4. pubmeddev, al YT et. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917862>. Accessed July 29, 2019.
5. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using Oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 2010;36(6):589-593. doi:10.1016/j.ejso.2010.04.005
6. Driel WJ van, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* January 2018. doi:10.1056/NEJMoa1708618
7. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, et al. Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2000;26(7):663-668. doi:10.1053/ejso.2000.0978
8. Gong L, Wang C, Gao Y, Wang J. Decreased expression of microRNA-148a predicts poor prognosis in ovarian cancer and associates with tumor growth and metastasis. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:58-63. doi:10.1016/j.biopha.2016.05.049
9. Deng Y, Jiang L, Wang Y, et al. High expression of CDC6 is associated with accelerated cell proliferation and poor prognosis of epithelial ovarian cancer. *Pathol - Res Pract.* 2016;212(4):239-246. doi:10.1016/j.prp.2015.09.014
10. Tong X, Barbour M, Hou K, et al. Interleukin-33 predicts poor prognosis and promotes ovarian cancer cell growth and metastasis through regulating ERK and JNK signaling pathways. *Mol Oncol.* 2016;10(1):113-125. doi:10.1016/j.molonc.2015.06.004

11. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(24):3621-3627. doi:10.1200/JCO.2006.10.2517
12. Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, et al. Advanced stage clear-cell epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Gynecol Oncol*. 2006;102(2):285-291. doi:10.1016/j.ygyno.2005.12.038
13. Desantis M, Bernard J-L, Casanova V, et al. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(1):37-48. doi:10.1007/s00423-014-1253-z
14. Simkens GA, Razenberg LG, Lemmens VE, Rutten HJ, Creemers G-J, de Hingh IH. Histological subtype and systemic metastases strongly influence treatment and survival in patients with synchronous colorectal peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2016;42(6):794-800. doi:10.1016/j.ejso.2016.03.014
15. Matz M, Coleman MP, Sant M, et al. The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2). *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):405-413. doi:10.1016/j.ygyno.2016.10.019
16. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(5):1248-1259. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1248
17. Saux OL, Decullier E, Freyer G, Glehen O, Bakrin N. Long-term survival in patients with epithelial ovarian cancer following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Int J Hyperthermia*. 2018;35(1):652-657. doi:10.1080/02656736.2018.1518544
18. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: A French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2013;39(12):1435-1443. doi:10.1016/j.ejso.2013.09.030
19. Mercier F, Bakrin N, Bartlett DL, et al. Peritoneal Carcinomatosis of Rare Ovarian Origin Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Multi-Institutional Cohort from PSOGI and BIG-RENAPE. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1668-1675. doi:10.1245/s10434-018-6464-z
20. Bakrin N, Classe J-M, Pomel C, Gouy S, Chene G, Glehen O. La chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) dans les cancers ovariens. *J Chir Viscérale*. 2014;151(5):358-365. doi:10.1016/j.jchirv.2014.06.003

21. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol*. 2017;35(15\_suppl):5501-5501. doi:10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.5501
22. Cannistra SA. Cancer of the Ovary. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2519-2529. doi:10.1056/NEJMra041842
23. Gouy S, Ferron G, Glehen O, et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;142(2):237-242. doi:10.1016/j.ygyno.2016.05.032
24. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2888-2898. doi:10.1200/JCO.2016.66.8178

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

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

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

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

Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## RESUME

**Introduction.** Le cancer de l'ovaire reste un cancer au pronostic sombre. Une des armes thérapeutiques, la Chimiothérapie Hyperthermique par voie Intra-Péritonéale (CHIP) est, elle, encore controversée. Pour mieux la comprendre, nous avons cherché à prédire l'impact sur le pronostic des cancers annexiels en carcinose péritonéale traités par CRS (Chirurgie de Cytoréduction maximale) + CHIP en fonction de certains facteurs prédictifs. Pour cela, notre critère de jugement principal a été la survie globale, les critères de jugement secondaire ont été la survie sans récurrence à cinq ans et les complications post-opératoires.

**Matériel et méthodes.** 268 patientes, correspondant à quatre groupes (intervallaire, platine-résistantes, platine-intermédiaires et platine-sensibles) ont été incluses dans une étude analytique observationnelle de cohorte rétrospective monocentrique de 2001 à 2015.

**Résultats.** Les facteurs prédictifs statistiquement significatifs en analyse multivariée pour la survie globale étaient le PCI (HR 1,11 IC95 [1,028-1,19],  $p=0,007$ ) pour le groupe intervalaire ; le PCI (HR 1,05 IC95 [1,02-1,09],  $p=0,004$ ) et le nombre de chimiothérapies antérieures (HR 1,28 IC95 [1,08-1,51],  $p=0,004$ ) pour les groupes en récurrence. Les médianes de survie globale étaient significativement meilleures pour un plus faible PCI pour les groupes en récurrence (PCI [0-8] à 59,3 mois IC 95 [45,1-75,4], PCI [9-16] à 47,8 mois IC 95 [37,5-64,7] et PCI [17-26] à 24,2 mois IC 95 [18,3-41,5] ( $p=0,00046$ )) et pour un nombre  $\leq 2$  chimiothérapies antérieures pour le groupe en récurrence ( $\leq 2$  lignes à 50,3 mois IC 95 [40,9-64,6] et  $>2$  lignes à 37,3 mois IC 95 [30,1-53,4] ( $p = 0,0028$ )).

**Conclusion.** Améliorer la connaissance des facteurs prédictifs à la CHIP permettrait d'augmenter la pertinence de ses indications. Dans notre étude, de nombreux facteurs étaient prédictifs de la réponse à la CHIP pour la survie globale, la survie sans récurrence et les complications post-opératoires. D'autres études sont nécessaires pour affiner ses indications dans le cancer annexiel.

## Mots-clés

Cancer de l'ovaire, Carcinose péritonéale, CHIP, Pronostic, PCI, Histologie