



**HAL**  
open science

# Résultats cliniques pour 221 patientes présentant un adénocarcinome séreux de haut grade de l'ovaire au stade avancé : 2 stratégies thérapeutiques différentes pour 2 maladies différentes

François Kraus

## ► To cite this version:

François Kraus. Résultats cliniques pour 221 patientes présentant un adénocarcinome séreux de haut grade de l'ovaire au stade avancé : 2 stratégies thérapeutiques différentes pour 2 maladies différentes. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-02896537

**HAL Id: dumas-02896537**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02896537>**

Submitted on 10 Jul 2020

**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 PICARDIE JULES VERNE**

**FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

Année universitaire 2019/2020

THESE n°

**POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MEDECINE**

**Spécialité Gynécologie et Obstétrique**

Résultats cliniques pour 221 patientes  
présentant un adénocarcinome séreux de haut grade de l'ovaire au stade avancé :  
2 stratégies thérapeutiques différentes pour 2 maladies différentes.

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 5 Juin 2020 à 18H

**Par**

**FRANCOIS KRAUS**

---

**JURY**

Président :

Monsieur le Professeur JEAN GONDRY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur FABRICE SERGENT

Monsieur le Professeur HENRI SEVESTRE

Monsieur le Professeur BRUNO CHAUFFERT

Directrice de thèse :

Madame le Docteur DELPHINE HUDRY



A mon Président du jury,

**Monsieur le Professeur Jean GONDRY**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Gynécologie – Obstétrique, CHU AMIENS PICARDIE

Chef du Service de Gynécologie – Obstétrique – Orthogénie

Pôle « Femme – couple – enfant »

*Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

*Merci pour votre accompagnement durant l'internat et pour votre partage de connaissances dans cette spécialité si vaste.*



**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'AMIENS

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU AMIENS PICARDIE

Adjoint au Chef de l'Oncopôle

*Vous me faites l'honneur de juger mon travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements.*

*Merci de m'accueillir dans votre service avec bienveillance, renforçant ainsi l'intérêt que j'ai pour la recherche.*



**Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Gynécologie – Obstétrique, CHU AMIENS PICARDIE

*Vous me faites l'honneur de juger mon travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements.*

*Je vous remercie également pour votre enseignement au cours de mon internat et au bloc opératoire. Soyez assuré de mon profond respect et de mon estime.*



**Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale, CHU AMIENS PICARDIE

*Vous me faites l'honneur de juger mon travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements.*

*Je vous remercie tout particulièrement pour votre accompagnement durant mon semestre, pour le partage et la transmission dont vous faites preuve avec tous vos étudiants.*



A ma Directrice de thèse,

**Madame le Docteur Delphine HUDRY**

Chirurgien gynécologique et oncologique, Centre Oscar Lambret, LILLE

*Je te remercie très sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail et d'avoir su trouver du temps. J'espère que c'est le début d'une plus longue collaboration à la fois en chirurgie cancérologique et, qui sait, au laboratoire de recherche.*



## REMERCIEMENTS

**A Maman et Papa**, pour m'avoir montré la voie de ce métier si difficile et à la fois si beau. Pour m'avoir inculqué toutes ces valeurs qui font qui je suis aujourd'hui, et pour me soutenir à n'importe quel moment de la vie. Vous avez été présents après ce concours particulièrement éprouvant pour moi et je ne vous en remercierai jamais assez. Vous êtes à présent des grands-parents comblés et j'espère pouvoir continuer à énerver longtemps maman en parlant de médecine avec papa le dimanche. Je vous aime.

**A mes frères, Pierre et Guillaume**, pour m'avoir accompagné depuis toujours, aussi différents que l'on puisse être, et m'avoir permis de sortir de mes retranchements quand il le fallait. Merci aux femmes, Mayumi (et Izumi) et Marie, qui vous accompagnent à présent et qui vous rendent encore meilleurs. Je vous aime.

**A mes grands-parents, Mimi, Polo, Mamie et Dadi**, qui ont toujours su être là pour nous, de près ou de loin, et qui nous ont permis de nous épanouir dans notre grande famille. Je vous aime.

**A ma Léa**, pour me supporter tous les jours depuis plus de 7 ans, pour me faire vivre des moments inoubliables et rendre ma vie plus heureuse. Ces quelques lignes ne suffiraient pas à dire tout ce que je peux ressentir en les écrivant. Cette thèse est aussi la tienne. Merci d'être là, et de nous permettre d'avancer ensemble. *Temontou*, Je t'aime.

**A mon Camille**, que j'aime et qui éclaire, depuis bientôt deux ans, nos journées et nos nuits... Merci de nous faire rire comme tu le fais. Quelle fierté de te voir grandir si vite.

**A mes oncles, tantes, cousins et cousines**, qui font perdurer notre esprit familial, qui m'est si cher.

**A Martine, Stéphane, Marie, Lilly et Tom**, qui m'ont accueilli à bras ouverts dans cette belle famille, à tous les sens du terme.

**A ma Gali et ma Béné (et sa Minet's connection)**, pour votre soutien sans faille et sans qui les choses seraient sûrement beaucoup moins faciles à affronter.

**A Pierre**, toi qui es devenu bien plus que mon co-interne. Merci de m'avoir aidé à franchir les obstacles et de me permettre de m'améliorer chaque jour. Hâte de continuer à partager tous ces moments et ceux à venir avec toi, Julie et ...

**A Adrien et Florine**, toujours présents depuis de nombreuses années, toujours partants pour passer du temps ensemble, merci d'être là.

**A cette deuxième famille amiénoise**, que j'aime tant à l'hôpital et en dehors, avec qui on passe des moments si agréables Noémie, JB, Eloïse, Marc, Albane et Damien, et leurs enfants, Céleste, Arthur, Marcel et Elena.

**Aux mecs**, Antoine, Louis et Remi. Tous les 3 bien accompagnés par Anaïs, Camille et Lorène. Merci d'être présents depuis la fac, merci d'être devenus des vrais amis sur qui on peut compter.

**A notre brigade**, Héloïse, Ghizlane et Pierrick, depuis ce 1<sup>er</sup> semestre saint quentinois. Vous êtes mon socle à Amiens et vous m'avez permis de m'y sentir chez moi.

**A mon Lazou, mon Chrouk, mon Babouch, mon Maxou**, d'avoir rendus les années 2010 excitantes et éreintantes, et merci aussi à toute cette bande de fous qui nous sert de potes : Steph, Cycy, Keke, Binbin, JB, Angus, Momo, Dede, Augé, Gaugau, Duky, et tous les autres ... En espérant que les années 2020 soient encore plus folles.

**A mes co-internes amiénois**, déjà chefs pour certains, Léa, David, Manon, Cendrine, Claire, Léa, Sophie, Laura, Clément, Clémence, sans qui les stages n'auraient pas eu la même saveur.

**A cette belle bande de copains du Rugby Amiénois**, pour m'avoir permis de m'éclater à nouveau au rugby et de remporter mes deux premiers (et derniers) boucliers.

**A tous les praticiens**, qui m'ont transmis leur savoir ainsi que leur amour de la médecine et de la chirurgie.

**A toutes et tous, les sages-femmes, auxiliaires, infirmier(e)s dans les services et au bloc opératoire**, qui nous apprennent tant, tout au long de l'internat, et qui nous rappellent que sans eux on ne va pas bien loin.





## TABLE DES MATIERES

<b>TABLEAUX &amp; FIGURES.....</b>	<b>19</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>21</b>
<b>I INTRODUCTION.....</b>	<b>23</b>
<b>II MATERIEL &amp; METHODES.....</b>	<b>24</b>
2.1 DESIGN DE L'ETUDE.....	24
2.2 CRITERES D'INCLUSION.....	24
2.3 PRISE EN CHARGE DES PATIENTES.....	24
2.4 COLLECTION DES DONNEES.....	25
2.5 ANALYSE STATISTIQUE.....	26
<b>III RESULTATS.....</b>	<b>28</b>
3.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	28
3.2 CARACTERISTIQUES DE LA CHIRURGIE ET MORBIDITE.....	30
3.3 SURVIE SANS PROGRESSION ET SURVIE GLOBALE DANS LA POPULATION TOTALE.....	33
3.4 SURVIE SANS PROGRESSION ET SURVIE GLOBALE DANS LES 2 GROUPES : PDS et NACT.....	36
3.5 SURVIE SANS PROGRESSION ET SURVIE GLOBALE, DANS LE GROUPE NACT, EN FONCTION DES SOUS GROUPES.....	37
<b>IV DISCUSSION.....</b>	<b>39</b>
<b>V CONCLUSION.....</b>	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>47</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>52</b>



## TABLEAUX & FIGURES

Tableau 1. Caractéristiques des patientes au diagnostic .....	29
Tableau 2. Caractéristiques chirurgicales avec morbidité per et post opératoire.....	32
Tableau 3. Données du suivi global .....	34
Tableau 4. Survie Globale en fonction du traitement dans la littérature .....	44
Figure 1. Répartition des patientes en fonction du traitement.....	28
Figure 2. Distribution du score de propension (NACT <i>versus</i> PDS) par quintile, entre les deux groupes de traitement .....	31
Figure 3. Survie sans progression de la population totale (N=221).....	35
Figure 4. Survie globale de la population totale (N=221).....	35
Figure 5. Survie globale du groupe NACT (N=129) .....	36
Figure 6. Survie sans progression en fonction des sous-groupes du groupe NACT (N=129) .	38
Figure 7. Survie globale en fonction des sous-groupes du groupe NACT (N=129).....	38



## **ABREVIATIONS**

CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique Intra Péritonéale

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COL : Centre Oscar Lambret

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer : Organisation Européenne pour la recherche et le traitement du cancer

ESGO : European Society of Gynecology Oncology : Société Européenne d'oncologie gynécologie

ESMO : European Society of Medical Oncology : Société Européenne d'oncologie médicale

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

HGSOC : High Grade Serous Ovarian Carcinoma : Carcinome séreux de haut grade ovarien

HR : Hazard Ratio

IDS : Interval Debulking Surgery : Chirurgie de cytoréduction d'intervalle

IMC : Index de masse corporelle

NACT : Neoadjuvant Chemotherapy : Chimiothérapie Néoadjuvante

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCI : Peritoneal Carcinomatosis Index : Index de carcinose Péritonéale

PDS : Primary debulking Surgery : Chirurgie de cytoréduction première

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression



# I INTRODUCTION

Le cancer de l’ovaire est le quatrième cancer en terme de mortalité chez les femmes dans le monde avec un diagnostic fait plus tardivement que les autres cancers gynécologiques, expliquant la faible survie de 46% à 5 ans, tous stades confondus au diagnostic [1]. L’incidence du cancer de l’ovaire est stable en France sur les 30 dernières années [2]. Le sous-type séreux représente la majeure partie du cancer de l’ovaire épithélial à travers notamment du carcinome séreux de haut grade (HGSOC) [3]. Les trois quarts des patientes sont diagnostiqués à un stade avancé (IIIc ou IV) de la classification de la Fédération Internationale de la Gynécologie et de l’Obstétrique (FIGO) faisant du traitement du carcinome séreux de haut grade une problématique médicale et chirurgicale importante [4]. Le couple chirurgie-chimiothérapie reste la norme de prise en charge pour le carcinome ovarien à un stade avancé. La chirurgie de cytoréduction complète initiale (PDS) est hautement recommandée dans le cas où elle est réalisable au moment de l’évaluation initiale de la maladie.

La Société Européenne d’Oncologie Gynécologique (ESGO) a établi la proportion de PDS dans les centres chirurgicaux comme étant un indicateur de qualité de prise en charge du cancer de l’ovaire [5]. Cependant l’objectif d’un taux élevé de PDS dans la prise en charge ne prend pas en compte les caractéristiques des patientes recrutées, qui peuvent être très différentes en fonction des régions, en partie due à l’hétérogénéité socio-économique. Cette étude rapporte notre expérience du Centre Oscar Lambret (COL), certifié centre expert par l’ESGO pour la prise en charge chirurgicale des cancers de l’ovaire depuis 2018. Le COL est situé à Lille dans les Hauts-de-France, région présentant un faible niveau socio-économique [6]. Les statistiques des services de chirurgie ne sont donc pas liées à des traitements différents mais surtout à une maladie initiale pouvant être plus sévère. Le taux de chirurgie première doit être corrélé à la gravité initiale de la maladie. Ainsi, taux de résection complète, taux de chirurgie complexe et résultats de morbi-mortalité semblent particulièrement importants à considérer.

Dans cette étude, regroupant une population de patientes traitées de manière homogène sur une période de 10 ans, nous voulions évaluer la morbidité, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) en fonction de la prise en charge chirurgicale.

## II MATERIEL & METHODES

### 2.1 DESIGN DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, sur une série de patientes consécutives correspondantes aux critères d'inclusion, qui décrit les caractéristiques des patientes, leur maladie et le traitement mis en place.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers informatiques des patientes à des fins de recherche, sans interaction directe avec elles. Par conséquent, l'approbation éthique n'était pas nécessaire. L'étude est conforme à la "méthodologie de référence" MR004 adoptée par la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL) et toutes les patientes ont accepté l'utilisation de leurs données cliniques à des fins de recherche.

### 2.2 CRITERES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion regroupaient des patientes avec un carcinome ovarien séreux de haut grade (HGSOC), de stades IIIC ou IV (confirmés selon la classification 2018 de la FIGO), diagnostiqué entre 2007 et 2017, et dont la prise en charge initiale était réalisée et définie par le comité de cancérologie du COL [7].

### 2.3 PRISE EN CHARGE DES PATIENTES

Les différentes phases de la prise en charge étaient standardisées sur la période de suivi selon les recommandations de l'ESGO.

Les traitements oncologiques étaient validés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Après la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien, toutes les patientes avaient une coelioscopie diagnostique (lorsque c'était possible) afin d'estimer la résécabilité de la charge tumorale. Celle-ci a été décrite par l'indice de carcinose péritonéale de Sugarbaker (PCI) et des biopsies ont été réalisées pour obtenir une confirmation histologique.

Le choix de la prise en charge thérapeutique initiale était réalisé à partir du PCI et de la possibilité d'accéder à une résection macroscopique complète et pourvoyeuse d'une morbidité acceptable. Les patientes pour lesquelles une chirurgie de Debulking initial (PDS) ou de cytoréduction complète n'était pas réalisable, recevaient une chimiothérapie néoadjuvante

(NACT) à base de Carboplatine et Paclitaxel. La résecabilité était ensuite réévaluée tous les 3 cycles de chimiothérapie afin de décider d'une possible chirurgie de debulking intervallaire (IDS). Dans certains cas, en raison d'une réponse insuffisante de la maladie, la chimiothérapie était poursuivie dans la perspective de bénéficier d'une possible chirurgie après nouvelle réévaluation (après 6 cures majoritairement, parfois 9 cures ou plus). Par ailleurs du fait de la progression de la maladie durant le traitement, certaines patientes n'ont pas pu être opérées.

Après la chirurgie, les patientes recevaient une chimiothérapie adjuvante de paclitaxel-carboplatine pour réaliser un nombre total de 6 cures (avant et après chimiothérapie). Le Bevacizumab pouvait être ajouté en adjuvant en fonction des recommandations de la RCP. Pour certaines patientes, une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) pouvait être ajoutée (en initial ou intervallaire) en fonction des données de la RCP et des essais thérapeutiques en cours.

La morbidité liée à la chirurgie était évaluée en per-opératoire puis pendant le séjour d'hospitalisation post-opératoire, et également à 1 et 2 mois après la chirurgie.

Une visite de suivi oncologique était prévue à 1 mois après la chirurgie, puis pendant 5 ans un suivi était réalisé tous les 4 mois, par le chirurgien et le médecin oncologue en alternance. Ce suivi incluait des examens gynécologiques, l'évaluation du CA125 et une évaluation radiologique par scanner thoraco-abdominopelvien ou TEP scanner. La récurrence de la maladie était diagnostiquée sur une évaluation radiologique et/ou une confirmation histologique.

## 2.4 COLLECTION DES DONNEES

Les données cliniques, biologiques et chirurgicales suivantes ont été recueillies : âge, indice de masse corporelle (IMC), statut OMS, taux de CA 125, PCI, stade FIGO initial (revu avec la classification 2018) et la présence d'ascite au moment de la chirurgie.

Nous rapportons dans le recueil les informations concernant le traitement médical avec le type et le nombre de cycles de chimiothérapie (en néoadjuvant et en adjuvant) ainsi que l'ajout de Bevacizumab.

Les informations sur le traitement chirurgical étaient aussi reportées, à savoir : le timing et le type de la chirurgie, le score de complexité chirurgicale d'Aletti et enfin l'estimation de la résection avec le score de cytoréduction (score CC) [8].

Concernant le timing de la chirurgie, nous avons considéré deux groupes : PDS et NACT. Pour les patientes du groupe NACT, nous avons retenu 3 sous-groupes en fonction du nombre de cures de chimiothérapie : moins de 6 cures, 6 cures, et plus de 6 cures.

Une résection optimale (CC0) était notée quand il n'y avait aucune maladie macroscopique résiduelle, CC1 quand la maladie macroscopique résiduelle était inférieure à 0.25 cm, CC2 quand elle était estimée à moins de 2.5 cm, et CC3 quand la charge tumorale résiduelle était supérieure à 2.5 cm [9].

Le type de chirurgie a été décrit en 3 catégories : la première était standard comprenant une hystérectomie, une annexectomie bilatérale, une omentectomie totale (supra-colique), une appendicectomie, une lymphadénectomie para aortique et pelvienne avec ou sans péritonectomie. La seconde catégorie décrite était radicale avec une chirurgie standard associée à une résection recto-sigmoïdienne. Enfin, la troisième catégorie était une chirurgie supra-radical, associant une chirurgie standard ou radicale avec : soit une péritonectomie étendue supplémentaire avec la résection partielle du diaphragme, soit la résection de métastases sous-capsulaires hépatiques, ou encore une résection viscérale comme une cholécystectomie ou une splénectomie (fréquemment décrite comme chirurgie abdominale supérieure) [10].

Nous avons également recueilli les morbidités per et post-opératoire. Tous les types de complications apparaissant dans les 2 mois après la chirurgie ont été répertoriées selon la classification de Clavien-Dindo [11,12].

Enfin, nous avons calculé la survie sans progression et la survie globale (SSP et SG, respectivement). La SSP était définie comme l'intervalle de temps entre la laparoscopie initiale et la première récurrence de la maladie ou le décès de la patiente, peu importe la cause. L'observation a été stoppée à la date du dernier suivi pour les patientes vivantes sans progression. La SG, quant à elle, était définie comme l'intervalle de temps entre la laparoscopie initiale et le décès de la patiente, peu importe la cause. Pour les patientes vivantes, l'observation a été stoppée à la date du dernier suivi.

## 2.5 ANALYSE STATISTIQUE

Les données recueillies ont d'abord été analysées au moyen d'une simple analyse descriptive sur l'échantillon global puis dans les deux groupes PDS et NACT. Les variables quantitatives étaient résumées par la valeur médiane, la valeur minimale et la valeur maximale ;

quant aux variables qualitatives, elles étaient décrites par des nombres et des pourcentages. L'association entre les caractéristiques de base et le timing de la chirurgie (PDS *versus* NACT) a été testée à l'aide de t-tests de Student pour les variables quantitatives et de tests exacts du Chi2 ou de Fisher pour les variables qualitatives.

Dans ce contexte d'observation, un biais de sélection pouvait apparaître lors de la comparaison entre les groupes PDS et NACT. Nous avons donc effectué une régression logistique et estimé un score de propension de PDS afin de contrôler ce biais de manière partielle. Ce score est la probabilité conditionnelle de PDS compte tenu des co-variables de base observées [13]. Une approche semblable a été employée pour estimer le score de propension pour le timing de la chirurgie chez les patientes avec une chirurgie de debulking intervallaire. Nous avons utilisé une régression logistique ordinale multivariée car nous avons considéré trois catégories pour le timing de la chirurgie (moins de 6 cures, 6 cures, plus de 6 cures de chimiothérapie).

Les courbes de survie étaient estimées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier, dans l'ensemble et dans les sous-groupes. Pour chaque comparaison (PDS *versus* NACT ; et selon le nombre de cures dans le groupe NACT), nous avons utilisé un modèle de régression de Cox stratifié sur le quintile du score de propension correspondant. Ceci a permis d'équilibrer les co-variables au sein des groupes comparés afin de réduire le biais dans l'estimation des Hazard Ratios (HR). Néanmoins, ce modèle exigeait que les groupes comparés aient un chevauchement important de la répartition des scores de propension et il assumait une répartition similaire du score de propension entre les groupes comparés dans chaque strate.

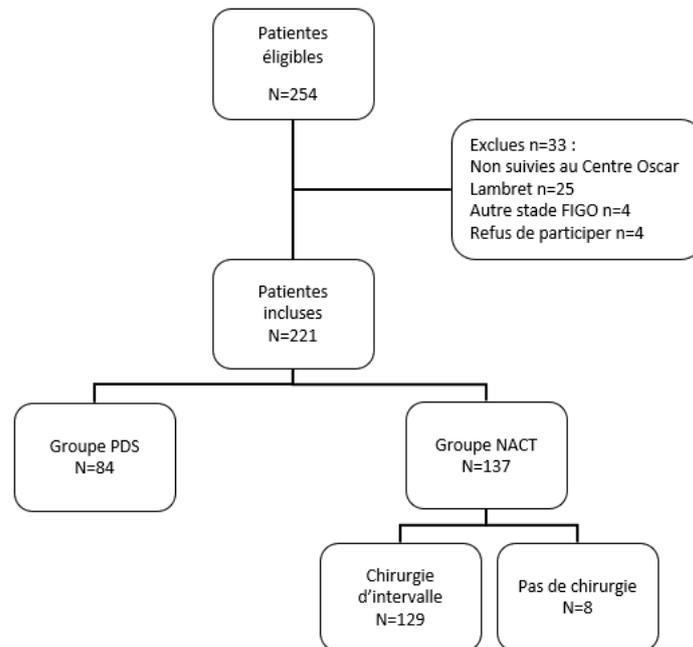
En raison de la séparation de la distribution du score de propension entre les 2 groupes de traitement, la comparaison a été réalisée en excluant les patientes du dernier quintile, car toutes les patientes de ce quintile avaient eu une chimiothérapie première.

Tous les tests ont été effectués avec un niveau alpha de 5%. Leurs estimations sont données avec leurs intervalles de confiance de 95 % (IC 95%).

Des analyses ont été effectuées à l'aide de logiciels statistiques Stata/SE (version 13.1) (StataCorp LP, College Station, TX, États-Unis).

# III RESULTATS

## 3.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION



**Figure 1. Répartition des patientes en fonction du traitement**

Sur 254 patientes consécutives diagnostiquées entre 2007 et 2017 d'un HGSOC de stade IIIC ou IV, notre étude a inclus 221 patientes avec un suivi médian de 66.5 mois (IC 95% : 61.1-69.6 mois). Sur les 254 patientes initiales, nous avons exclu 25 patientes car elles n'étaient pas prises en charge initialement au COL, 4 patientes ont été exclues en raison de l'opposition à l'étude et 4 autres n'étaient pas classées stade IIIC ou IV de la FIGO 2018. Cette répartition est présentée dans la Figure 1.

Toutes les caractéristiques de notre population et de leur pathologie sont données dans le Tableau 1.

<b>Caractéristiques</b>	<b>TOTAL N = 221</b>	<b>Groupe PDS N= 84</b>	<b>Groupe NACT N = 137</b>	<b>p</b>
<b>Age Médiane (Range)</b>	63,2 (22,9 – 88,0)	64,3 (31,2 – 84,5)	62,6 (22,9 – 88,0)	0,22
<b>IMC Médiane (Range)</b>	24,8 (15,4 – 59,1)	24,7 (16,4 – 59,1)	24,9 (15,4 – 44,1)	0,76
<b>CA 125 (UI/ml) Médiane (Range)</b>	913 (4 - 29376)	287 (4 - 11870)	1160 (15 - 29376)	0,002
<600	81 (36,7)	44 (52,4)	37 (27,0)	
≥600	140 (63,3)	40 (47,6)	100 (73,0)	
<b>Grade FIGO n (%)</b>				0,001
IIC	181 (81,9)	79 (94,0)	102 (74,5)	
IVA	21 (9,5)	2 (2,4)	19 (13,9)	
IVB	19 (8,6)	3 (3,6)	16 (11,6)	
<b>Ascite n (%)</b>	83 (37,6)	27 (32,1)	56 (40,9)	0,19
<b>PCI Médiane (Range)</b>	20 (0 - 39)	10 (0 - 24)	24 (0 - 39)	0,0001
≤10	53 (24)	45 (53,6)	8 (5,8)	
11-24	91 (41,2)	39 (46,4)	52 (38,0)	
≥25	77 (34,8)	0 (0)	77 (56,2)	

*IMC* Indice de masse corporelle ; *FIGO* : Fédération Internationale de gynécologie et obstétrique ; *PCI* : Index de Carcinose Péritonéale

**Tableau 1. Caractéristiques des patientes au diagnostic**

Dans la population totale, l'âge médian au diagnostic était de 63,2 ans (22,9-88,0).

La majeure partie de notre cohorte avait un score 0 pour le statut OMS soit 81,7 % (174 patientes), mais il y avait davantage de score 1 dans le groupe NACT avec 20,9 % contre 10,7 % dans le groupe PDS.

Le stade FIGO initial était IIIC pour 181 patientes (81,9%) et stade IV pour 40 patientes (18,1%). La médiane de PCI dans la population était de 20 (0-39). Comme nous pouvons le voir dans le Tableau 1, les deux groupes étaient statistiquement différents pour le taux de CA 125, le stade FIGO et le PCI : ce résultat était attendu par la différence dans le choix de stratégie thérapeutique. Les deux groupes n'étaient pas statistiquement différents pour l'âge au diagnostic ou l'IMC. Comme le montre la Figure 2, la distribution du score de propension diffère de manière importante entre les 2 groupes, avec un chevauchement partiel : les 44 patientes avec le score le plus élevé ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

En ce qui concerne le diagnostic anatomopathologique, il a été fait par laparoscopie pour la majorité des patientes, 61,9 % dans le groupe PDS (52 patientes) et 87,6 % dans le groupe NACT. Pour certaines patientes, le diagnostic a été fait par biopsie radioguidée, plus souvent dans le groupe NACT que dans le groupe PDS, respectivement 11,7% (16 patientes) et 2,4% (2 patientes).

### 3.2 CARACTERISTIQUES DE LA CHIRURGIE ET MORBIDITE

Sur les 221 patientes, 84 (38%) ont été incluses dans le groupe PDS et 137 patientes (62%) dans le groupe NACT. Parmi les 137 patientes NACT, 129 patientes (94 %) ont été sélectionnées pour la chirurgie : 50 avant la 6<sup>ème</sup> cure, 50 après 6 cures, et 29 patientes avec une réponse plus lente ont eu une chirurgie après plus de 6 cures. Enfin, 8 patientes n'ont pas été éligibles pour la chirurgie de cytoréduction complète en dépit de la chimiothérapie néoadjuvante.

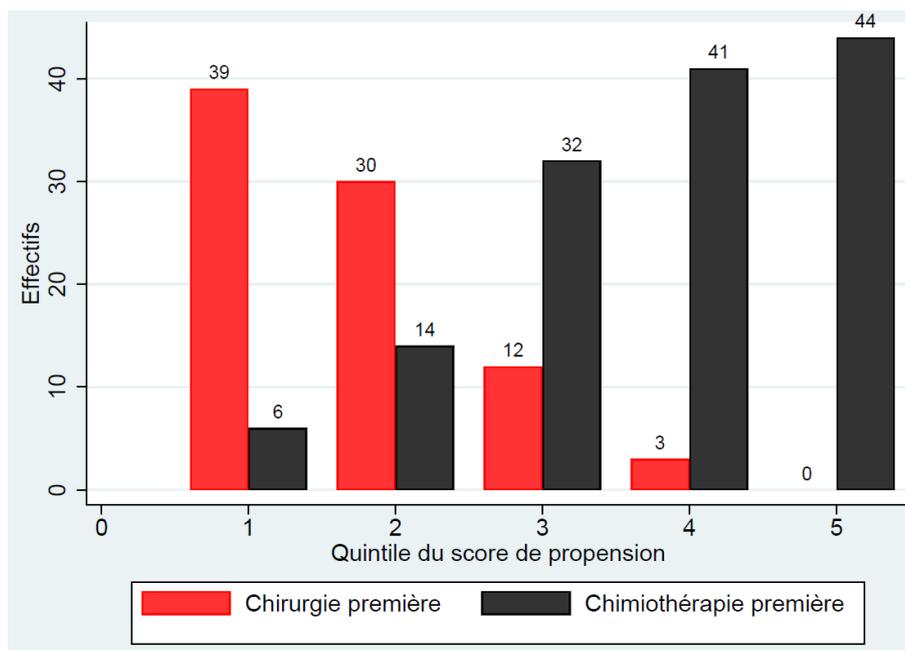
Toutes les caractéristiques chirurgicales sont énumérées dans le Tableau 2.

En ce qui concerne les 213 patientes opérées, 31,5 % (67 patientes) d'entre elles ont eu une chirurgie standard, comme définie précédemment, alors que 16,9 % ont eu une chirurgie radicale et 51,6 % une chirurgie supra-radical (soit respectivement 36 et 110 patientes). Concernant cette répartition on retrouvait une différence significative entre les 2 groupes, avec

davantage de chirurgie supra-radical dans le groupe NACT (ou chirurgie intervallaire,  $p = 0,01$ )

Le curage lombo-aortique a été réalisé dans 93.0% de la population totale (198 patientes) et de manière équivalente dans les 2 groupes (94.0 % dans le groupe PDS contre 92.2 % dans le groupe NACT).

La qualité de la résection était CC0 pour 193 patientes (90,6 %) de l'ensemble de la population et CC3 pour seulement 1 patiente (0,5 %). En ce qui concerne le risque de complication après la chirurgie, représenté par le score d'Aletti, il y avait une majorité de score intermédiaire (56,0 % dans le groupe PDS et 54,3% dans le groupe NACT) et seulement 2,3 % de score faible dans la population totale. Pour le score CC et le score d'Aletti, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes.



**Figure 2. Distribution du score de propension (NACT versus PDS) par quintile, entre les deux groupes de traitement**

<b>Caractéristiques</b>	<b>TOTAL N=213</b>	<b>Groupe PDS N= 84</b>	<b>Groupe NACT N=129</b>	<b>P</b>
<b>PCI Médiane (Range)</b>	10 (0 - 25)	10 (1 - 24)	10 (0 - 25)	0,34
<b>Type chirurgical n (%)</b>				0,01
Standard	67 (31,5)	26 (31,0)	41 (31,8)	
Radicale	36 (16,9)	22 (26,2)	14 (10,9)	
Supra-radical	110 (51,6)	36 (42,9)	74 (57,4)	
<b>Réssection digestive n (%)</b>	92 (43,2)	47 (56,0)	45 (34,9)	0,002
<b>Score Aletti n (%)</b>				0,82
Bas	5 (2,3)	1 (1,2)	4 (3,1)	
Intermédiaire	117 (54,9)	47 (56,0)	70 (54,3)	
Elevé	91 (42,7)	36 (42,9)	55 (42,6)	
<b>Qualité de résection n (%)</b>				0,001
CC0	193 (90,6)	82 (97,6)	111 (80,0)	
CC1	12 (5,6)	0 (0)	12 (9,3)	
CC2	7 (3,3)	1 (1,2)	6 (4,7)	
CC3	1 (0,5)	1 (1,2)	0 (0)	
<b>Durée opératoire (min) Médiane (Range)</b>	300 (125-665)	300 (150 - 590)	300 (125 - 665)	0,48
<b>Perte sanguine (ml) Mediane (Range)</b>	1000 (0 -7000)	950 (0 - 6000)	1000 (100-7000)	0,75
<b>Transfusion n (%)</b>	45 (21,1)	13 (15,5)	32 (24,8)	0,10
<b>Complications per- opératoires n (%)</b>	20 (9,4)	8 (9,5)	12 (9,3)	0,96
<b>Durée hospitalisation Médiane (Range)</b>	10 (3 - 50)	11 (3 - 32)	10 (4 - 50)	0,58
<b>Complications post- opératoires n (%)</b>	61 (28,6)	27 (32,1)	34 (26,4)	0,36
<b>Clavien-Dindo n (%)</b>				0,29
1-2	33 (15,5)	13 (15,5)	20 (15,5)	
3A	14 (6,6)	9 (10,7)	5 (3,9)	
3B	13 (6,1)	5 (6,0)	8 (6,2)	
4	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,8)	

*PCI : Index de Carcinose Péritonéale*

**Tableau 2. Caractéristiques chirurgicales avec morbidité per et post opératoire**

Dans notre étude, il n'y a pas eu de décès dans les périodes per ou post-opératoire et 193 patientes (90,6 %) n'ont pas présenté de complication per-opératoire. Pour les autres, la majorité des complications pendant la chirurgie étaient hémorragiques (11 patientes, 5.2%). Parmi ces 11 patientes, 7 ont eu une plaie vasculaire et 4 se sont compliquées d'une suffusion tissulaire. Quatre patientes (1.9%) se sont compliquées de plaies digestives nécessitant une résection digestive et 3 patientes ont présenté une perforation diaphragmatique liée à la résection complète du péritoine diaphragmatique. La chirurgie d'une patiente s'est compliquée d'une plaie vésicale et une autre d'une complication anesthésique.

La médiane des pertes sanguines estimées pendant la chirurgie était de 1000 ml (0-7000) avec nécessité de transfusion pour 168 patientes (78,9 %) dans notre cohorte. Le nombre médian de culots globulaires par transfusion dans la population totale était de 2.

Concernant la période post-opératoire, il n'y a eu aucune complication pour 152 patientes (71,4 %) contre 61 patientes ayant présenté une ou plusieurs complications. Parmi ces patientes avec des complications nous dénombrons une majorité de complications de grade 1-2 de Clavien-Dindo (33 patientes, 15.5 %). Dans le détail nous retrouvons des complications à type d'infection (avec ou sans collection, n=26), de lymphocèle (n=16), d'occlusion intestinale (n=6), de fistule (n=5), de complications hémorragiques (n=4) et diverses autres (n=22).

Les proportions des patientes ayant présenté des complications, per ou post-opératoires, n'étaient pas significativement différentes en fonction des groupes PDS ou NACT.

### 3.3 SURVIE SANS PROGRESSION ET SURVIE GLOBALE DANS LA POPULATION TOTALE

Le suivi médian dans la population totale était de 66,5 mois (IC 95% : 61,1-69,6 mois).

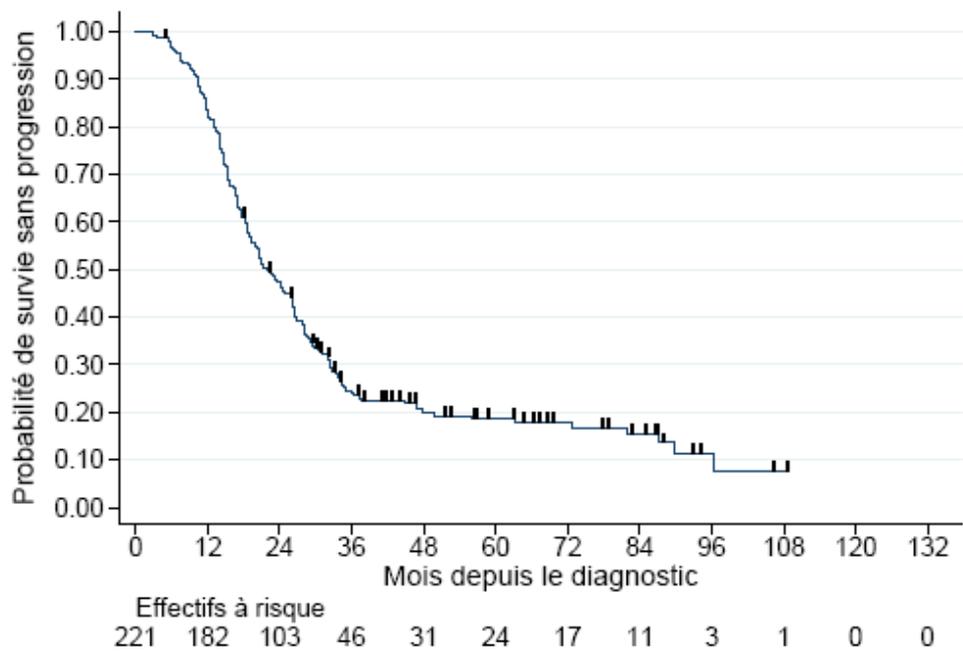
Sur toute la population, 179 patientes ont eu une récurrence, amenant à une SSP médiane de 21,9 mois (IC 95% : 18,9-26,1 mois), avec une courbe visible en Figure 3. Un total de 107 décès, tous en lien avec une progression de la maladie, ont été reportés donnant une SG médiane de 65,5 mois (IC 95% : 55,0-78,9 mois) comme le montre la Figure 4.

Les données du suivi global et par groupe sont résumées dans le Tableau 3.

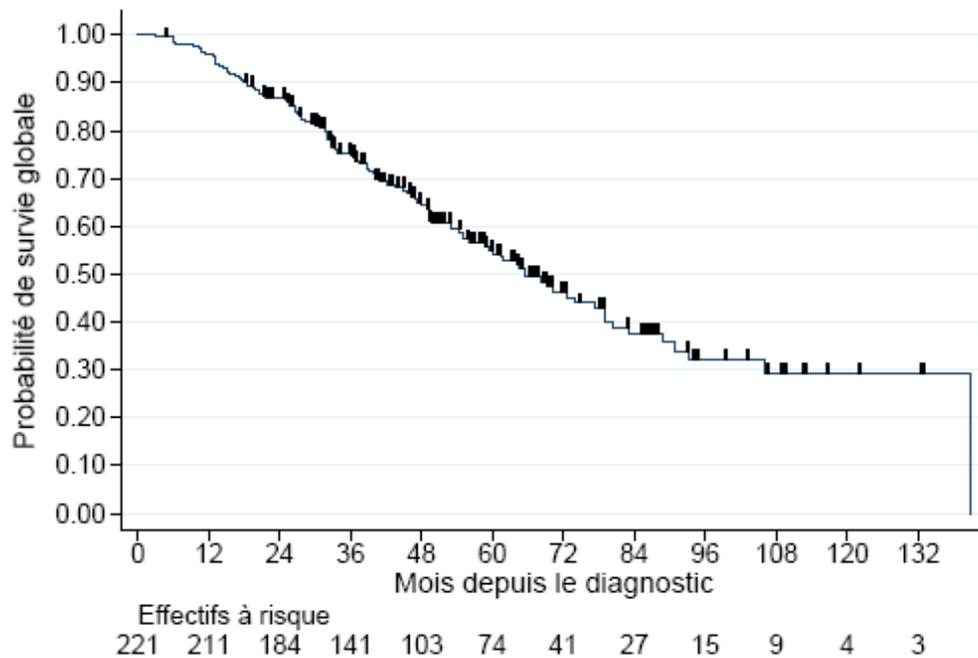
Suivi	Global		En fonction du groupe		Groupe IDS, en fonction du timing de la chirurgie		
	N=221	PDS N=84	NACT N=137	<6 cycles N=50	6 cycles N=50	>6 cycles N=29	
<b>Survie Sans progression</b>							
Nombre d'événements	179	56	123	43	45	27	
SSP médiane (IC 95%)	21,9 (19-26)	29,2 (26,2-34,3)	18,9 (16,7-21,9)	22,1 (17,7-28,3)	18,1 (14,6-24,3)	16,6 (10,7-21,2)	
SSP 12 mois (IC 95%)	83% (77-87)	94% (86-98)	76% (68-82)	82% (68-90)	82% (68-90)	59% (39-74)	
SSP 24 mois (IC 95%)	48% (41-54)	63% (51-72)	38% (30-47)	48% (34-61)	38% (25-51)	26% (12-43)	
SSP 36 mois (IC 95%)	24% (19-30)	39% (28-49)	15% (10-22)	23% (12-35)	14% (6-25)	4% (0-18)	
<b>Survie globale</b>							
Nombre de morts	107	25	82	22	30	23	
SG médiane (IC 95%)	65,5 (55-79)	105,9 (72,6-NA)	52,8 (43,4-61,4)	69,2 (48,8-NA)	53,1 (38,9-77,4)	40,3 (24,8-54,9)	
SG 12 mois (IC 95%)	96% (92-98)	98% (91-99)	95% (90-98)	98% (87-100)	94% (83-98)	93% (75-98)	
SG 24 mois (IC 95%)	87% (82-91)	93% (85-97)	83% (76-89)	92% (80-97)	86% (73-93)	72% (52-85)	
SG 36 mois (IC 95%)	75% (68-80)	89% (80-94)	66% (58-74)	77% (62-86)	67% (52-78)	53% (32-69)	

PDS : Chirurgie de debulking initial ; NACT : Chimiothérapie néoadjuvante ; IDS : Chirurgie intervallaire ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; NA : non atteint

Tableau 3. Données du suivi global



**Figure 3. Survie sans progression de la population totale (N=221)**



**Figure 4. Survie globale de la population totale (N=221)**

### 3.4 SURVIE SANS PROGRESSION ET SURVIE GLOBALE DANS LES 2 GROUPE : PDS et NACT

Dans nos deux groupes, nous avons constaté que la durée médiane de la SSP était de 29,2 mois (IC95% : 26,0-34,3) dans le groupe PDS et de 18,9 mois (IC95% : 16,7-21,9) dans le groupe NACT. Sur l'ensemble de la population, 72 patientes n'ont eu qu'une récurrence (31 dans le groupe PDS et 41 dans le groupe NACT). La survie globale médiane était de 105,9 mois (IC 95 % : 72,6-NA) dans le groupe PDS et de 52,8 mois (IC 95 % : 43,4-61) dans le groupe NACT (Figure 5).

Comme mentionné précédemment, les caractéristiques de base différaient considérablement entre les deux groupes. Le score de propension a inclus l'âge au diagnostic, le stade FIGO, la présence d'ascite au diagnostic et le PCI au diagnostic. Le niveau initial de CA125 n'a pas été inclus dans le modèle d'une part car il était associé au PCI de base ( $p=0,02$ ) et d'autre part les données manquaient chez 13 patientes. Comme le score de propension ne se chevauchait pas, nous avons limité la comparaison en excluant le quintile le plus élevé de la distribution (Figure 2). Dans le modèle de Cox, estimé sur le sous-ensemble sélectionné et issu du score de propension, le Hazard ratio de progression associé au groupe NACT par rapport au groupe PDS était de 1,62 (IC à 95 % : 1,01-2,61 ;  $p=0,046$ ), et le Hazard ratio de décès était de 2,45 (IC à 95 % : 1,27-4,73 ;  $p=0,008$ ).

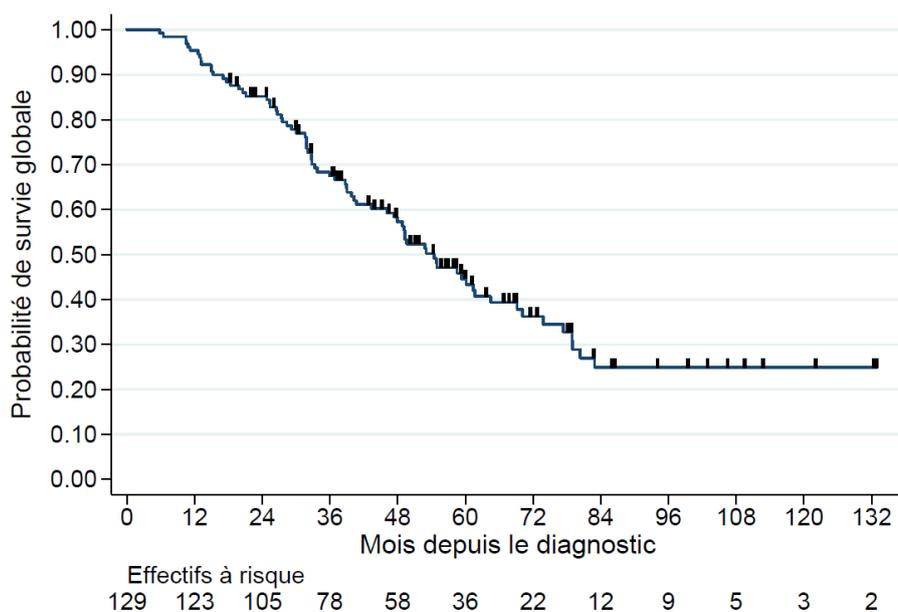


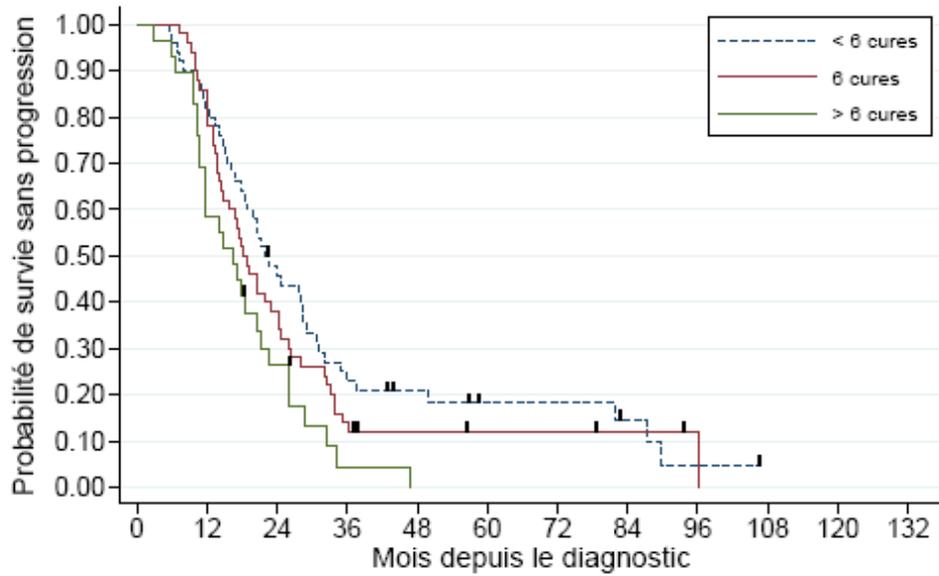
Figure 5. Survie globale du groupe NACT (N=129)

### 3.5 SURVIE SANS PROGRESSION ET SURVIE GLOBALE, DANS LE GROUPE NACT, EN FONCTION DES SOUS GROUPES

Les résultats de survie estimés en fonction du timing de la chirurgie (moins de 6 cycles *versus* 6 cycles *versus* plus de 6 cycles) chez les patientes subissant une chirurgie intervallaire sont illustrés par les figures 6 et 7. Pour ces comparaisons nous avons utilisé un score de propension comprenant l'âge au diagnostic, le niveau de CA125 (après la transformation logarithmique), le stade FIGO, la présence d'ascite au diagnostic et le PCI au diagnostic. La répartition obtenue du score de propension différait considérablement entre les trois groupes. Cependant, ils se chevauchaient.

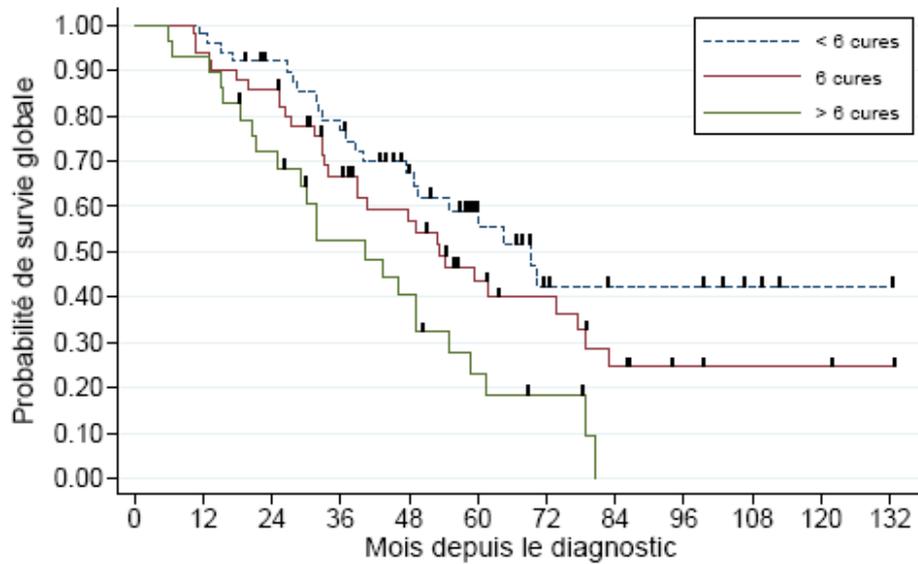
En comparant la SSP selon le timing de la chirurgie, dans un modèle de Cox stratifié par le score de propension, nous avons observé que les patientes ayant subi une chirurgie précoce avaient un résultat similaire par rapport à celles opérées à 6 cycles (HR=1,09 ; IC 95% : 0,67-1,78). Ce résultat contrastait avec un pronostic aggravé chez les patientes pour lesquelles la chirurgie était effectuée après 6 cycles (HR=1,83 ; IC95% : 1,07-3,13), avec p=0,07 pour la comparaison des trois groupes. Le résultat était d'autant plus significatif avec une valeur de p=0,03 pour un HR à 1,75 (IC 95% : 1,08-2,83) quand la comparaison était effectuée entre le sous-groupe plus de 6 cures et les deux autres sous-groupes.

Nous avons observé une diminution significative de la SG lorsque le timing de la chirurgie était retardé : comparativement à celles opérées à 6 cycles, les HR associés à une chirurgie précoce étaient de 0,81 (IC 95 % : 0,44-1,48), tandis que les HR associés à une chirurgie retardée étaient de 2,01 (IC 95 % : 1,07 à 3,75), avec p=0,02 pour la comparaison globale des trois groupes.



	Effectifs à risque											
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132
< 6 cures	50	41	23	11	8	5	5	3	1	0	0	0
6 cures	50	41	19	7	4	3	3	2	1	0	0	0
> 6 cures	29	17	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 6. Survie sans progression en fonction des sous-groupes du groupe NACT (N=129)



	Effectifs à risque											
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132
< 6 cures	50	49	42	35	25	17	8	6	6	3	1	1
6 cures	50	47	43	30	23	14	11	6	3	2	2	1
> 6 cures	29	27	20	13	10	5	3	0	0	0	0	0

Figure 7. Survie globale en fonction des sous-groupes du groupe NACT (N=129)

## IV DISCUSSION

Malgré une faible proportion de chirurgie initiale dans notre série, les survies sans progression et survie globale sont comparables aux données de la littérature avec une médiane de SSP de 21, 9 mois et une médiane de SG de 65,5 mois dans la population totale.

Grâce au registre français du cancer de 1990 à 2018, nous savons que l'incidence du cancer de l'ovaire est stable depuis 30 ans avec 5193 nouveaux cas en 2018 [2]. Aussi le bassin de population du COL est l'un des plus défavorisés de France. Comme on peut le voir dans notre région des Hauts de France, il y a un excès de mortalité lié au cancer de l'ovaire avec un taux de mortalité standardisé par âge plus élevé de 5,04 (95% CI 4,83-5,27) contre 4,47 (95% CI 4,41-4,53) pour 100000/personnes-années, en France [14]. Ce plus haut taux de mortalité en France contraste avec des survies élevées dans notre série.

Cette différence concernant le taux de mortalité dans notre région est probablement en lien avec un diagnostic plus tardif et une prise en charge de cancer de l'ovaire plus avancé, dus à un niveau socio-économique bas [6].

C'est dans ce sens que nous pensons qu'un taux élevé de chirurgie première ne semble pas être un bon critère de qualité, comme le définit l'ESGO, s'il n'est pas corrélé aux caractéristiques initiales de la population traitée [5]. En effet, plus les patientes seront diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire avancé, moins la possibilité de recourir à une chirurgie initiale ne pourra être envisagée.

Au Centre Oscar Lambret, toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade IIIC ou IV selon la FIGO sont évaluées par un gynécologue oncologue spécialisé et un scanner thoraco-abdomino-pelvien est réalisé afin d'avoir un diagnostic complet selon les directives de l'ASCO 2016 [15]. Une coelioscopie diagnostique est effectuée pour chaque patiente présentant un cancer de l'ovaire, à chaque fois qu'elle est faisable en fonction de l'état de santé général et des conditions anesthésiques. La précision de la laparoscopie a été démontrée dans plusieurs études et devrait être la première étape chirurgicale systématique [16]. Cette coelioscopie nous permet de poser un diagnostic complet de l'extension du cancer, afin d'éviter des laparotomies inutiles et d'obtenir une confirmation histologique par biopsies [17,18]. Un taux élevé de métastases au niveau des orifices de trocart a été montré, mais sans impact sur le pronostic des patientes [19].

Le COL est considéré comme un centre à haut volume chirurgical de cancer de l'ovaire, avec plus de 21 cas/an tel que décrit par Bristow *et al.* [20]. Dans la gestion des patientes, une

unité de soins intensifs est utilisée et chaque patiente hospitalisée pour une chirurgie de debulking (initiale ou intervallaire) passera 3 à 7 jours dans cette unité en fonction de leur état post-opératoire. Ce type de gestion fait partie des indicateurs de qualité évalués par Querleu *et al.* en 2016, pour améliorer les soins et les processus organisationnels dans le cancer de l'ovaire avancé [21].

Tous ces indicateurs de qualité sont nécessaires dans la gestion de cette chirurgie majeure qui doit être protocolisée et anticipée avec les équipes médicales et chirurgicales. En effet, toutes ces précautions prises au COL, du diagnostic au bloc opératoire et à la prise en charge post-opératoire, permettent d'obtenir ces bons résultats en termes de SSP et de SG. En comparant ces résultats dans la littérature, comme résumé dans le tableau 4, la SG du groupe PDS de notre série apparaît comme étant la plus élevée avec 31 mois de plus (105,9 mois contre 74 mois chez Luyckx *et al.*). Dans le groupe NACT on retrouvait une SG médiane de 52,8 mois, étant l'une des plus élevées, proche de celle de Luyckx *et al.* [22].

En accord avec les recommandations de l'ESMO-ESGO de 2019, une chirurgie de debulking initiale était réalisée à chaque fois qu'elle était possible, lorsqu'elle semblait faisable, en fonction de l'étendue de la maladie et de l'état général du patient [5].

Ce type de chirurgie peut être une chirurgie très étendue et présente un risque élevé de morbidité et de mortalité. Nous voyons que, dans notre cohorte, seulement 8 patientes (appartenant au groupe NACT) n'ont pas été opérées. Pour une majorité de patientes, la chirurgie de debulking est réalisée au COL malgré la difficulté et la morbidité induite. En effet, la capacité d'atteindre une résection complète augmente si la chirurgie est pratiquée dans un centre spécialisé par un chirurgien expérimenté [23]. Déjà en 2009, Vernooij *et al.* montraient que la chirurgie effectuée par un gynécologue expert réduisait le risque de mortalité de 29 % par rapport à un gynécologue exerçant dans un centre chirurgical avec un nombre réduit de procédures. De plus, un effort chirurgical maximal parfois agressif devrait être entrepris par des spécialistes ayant une expérience importante [8,24]. La complexité chirurgicale semblait être le facteur le plus important de la morbidité à 30 jours néanmoins une chirurgie plus extensive augmentait la survie globale des patientes [8].

Dans notre population, la morbidité restait faible et nous l'avons décrite en 2 catégories : la morbidité per-opératoire et la morbidité post opératoire. Seulement 9,4% (20 patientes) de la population totale avaient eu une complication pendant la chirurgie et 28,6 % (61 patientes) avaient eu des complications post opératoires. Il n'y avait pas de différence significative

concernant la morbidité entre les 2 groupes étudiés. La plupart des complications retrouvées étaient classées en grade 1-2 de la classification Clavien-Dindo, ces complications de bas grade n'étaient pas décrites dans la plupart des études comme celle de Mueller [25]. Dans cette étude, les 2 groupes étudiés étaient significativement différents avec une morbidité post opératoire plus importante dans le groupe PDS (16% du groupe PDS, grade 3-4 de Clavien-Dindo,  $p < 0,001$ ).

Le score d'Aletti, qui représente la complexité chirurgicale, était intermédiaire pour 54,9% de notre population étudiée (117 patientes) et élevé pour 42,9 % des patientes (91 patientes). Cet effort chirurgical qui est réalisé au COL pour achever la résection a permis d'avoir un taux de résection complète (CC0) de 90,6% soit 193 patientes. En 2012, Luyckx *et al.*, montraient qu'une cytoréduction complète majorait significativement les médianes de survie sans progression et de survie globale [22].

Kessous *et al.*, ont obtenu plus de résection complète dans leur groupe NACT-IDS que dans leur groupe PDS avec respectivement 65,9% contre 40,2% ( $p = 0,001$ ) [26]. Dans leur discussion ils précisent qu'ils n'ont pas trouvé d'explication à cette différence significative. Sur ce point, nous pouvons nous demander si l'effort chirurgical devant être plus important lors d'une chirurgie initiale, le chirurgien réalise une chirurgie complète en cas de charge tumorale située dans la partie abdominale supérieure. Ainsi, Chi *et al.*, montraient en 2009 que si nous ajoutions des procédures chirurgicales dans la partie abdominale supérieure, le taux de cytoréduction optimale passait de 46% à 80 % [27]. Or nous savons aujourd'hui que la cytoréduction optimale est une définition complexe qui peut se référer à de nombreux résultats subjectifs. Récemment, une autre manière de décrire la qualité de la résection a été testée, et il semblait qu'une localisation multiple de la charge tumorale était importante. En effet, les patientes atteintes d'une maladie résiduelle inférieure à 1cm, mais dont les localisations étaient multiples, avaient un même résultat de survie que les patientes avec une cytoréduction sous-optimale [28].

Encore plus récemment, l'essai LION a montré que la lymphadénectomie ne modifiait pas la survie *versus* l'abstention de lymphadénectomie pour les patientes prises en charge par chirurgie première, et en l'absence d'adénomégalie radiologique ou clinique. Les curages pelvien et lombo-aortique systématiques ne semblent pas associés à un allongement de la survie sans progression et de la survie globale, mais au contraire ont une incidence plus importante de

complications [29]. Ces résultats étant parus après notre période d'étude, la plupart des patientes de notre cohorte ont malgré tout subi une lymphadénectomie lombo-pelvienne.

La morbidité de la chirurgie initiale doit être mis en balance avec une chirurgie de cytoréduction intervallaire pouvant être exécutée même après 6 cycles de chimiothérapie.

Comme nous le savons depuis 2010 grâce à la publication de Vergote *et al.*, ou Chi en 2012, et plus récemment par l'essai CHORUS, la prise en charge des patientes atteintes d'un carcinome ovarien avancé peut être réalisée de deux façons différentes : soit par une chirurgie de debulking initiale suivie d'une chimiothérapie, soit par une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de debulking intervallaire [29-31]. La SSP et la SG ne sont pas différentes dans les deux groupes de ces études, mais la question reste controversée comme on peut le voir dans l'étude de Mueller *et al.* en 2016 [25].

Dans notre étude, nous avons inclu dans le groupe NACT toutes les patientes qui ont été traitées par chimiothérapie néoadjuvante, même si finalement la chirurgie d'intervalle n'était pas réalisée. Nous l'avons fait consciemment, car la chirurgie après une chimiothérapie est une option thérapeutique prévue, mais pour 8 patientes de notre cohorte (3,5%), l'évolution de la maladie ne nous a pas permis d'accéder à cette chirurgie. Dans la série de Kessous *et al.*, 7 patientes ont été incluses dans le groupe NACT mais n'ont pas pu être éligibles à une chirurgie, diminuant leur survie globale avec une moyenne de 8,4 mois [26]. Rauh-Hain *et al.*, n'ont pas effectué de chirurgie après NACT chez un nombre important de patientes (813 patientes, soit 26,0%) en raison de l'existence d'une maladie platine-résistante ou en raison de caractéristiques cliniques défavorables chez ces patientes [33].

Pour 80 à 90 % des patientes, le carcinome ovarien devrait récidiver avec une survie sans progression de 29,2 mois dans notre groupe PDS contre 21 ou 25,5 mois dans la littérature [34-36]. Une question importante est donc celle du traitement de la récurrence. Les équipes utilisent le plus souvent la chimiothérapie peu importe le type de récurrences. Dans notre cohorte lorsque c'était réalisable (état général de la patiente et accessibilité chirurgicale de la récurrence) nous avons traité 13 patientes par chirurgie. Dans la méta-analyse de Bartels *et al.*, ils ont constaté qu'une deuxième chirurgie de cytoréduction pouvait être entreprise avec un bénéfice pour des patientes dans une population sélectionnée [37]. En 2006, ils avaient déjà constaté que les patientes bien sélectionnées pour une chirurgie de cytoréduction complète lors de la récurrence pouvaient en tirer leur avantage [38]. Plus récemment, certaines équipes ont analysé les avantages de la chirurgie pour une deuxième ou une troisième récurrence. Leurs données

suggèrent que dans la récurrence platine-sensible, les patientes peuvent bénéficier de résections chirurgicales notamment s'il s'agit d'une récurrence localisée [39].

Nous avons comparé les résultats de notre étude avec les résultats d'études récentes ayant pour objectif d'analyser les deux stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du carcinome ovarien avancé.

D'une part, tels que décrits dans le tableau 4, seulement deux essais randomisés ont évalué la prise en charge par chirurgie première par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers de l'ovaire [30,32]. Dans les deux cas, ils observaient une supériorité quant à la moindre morbidité pour le groupe NACT avec une chirurgie intervallaire mais aucune différence significative de survie n'était démontrée entre les deux groupes. Pour les 2 études, il s'agissait de patientes opérables afin de permettre leur inclusion et leur médiane de suivi était inférieure à la nôtre. D'autre part, de nombreuses études observationnelles ont conclu à des meilleurs résultats pour les patientes traitées dans le groupe PDS par rapport aux patientes du groupe NACT, ce qui a conduit aux recommandations sur la chirurgie première [22,25,26,31,33]. Les patientes incluses dans les groupes NACT n'étaient probablement pas opérables, entraînant une supériorité de la chirurgie première. Les résultats de notre étude pourraient également mener à une conclusion similaire.

Cependant, notre étude souligne que les deux groupes diffèrent considérablement et que leur comparaison directe serait biaisée. L'approche de stratification des scores de propension que nous avons utilisée pour estimer le hazard ratio entre les 2 groupes peut en partie corriger ce biais. Cependant, cette approche a conduit à exclure un cinquième de la population étudiée (quintile le plus élevé de distribution de score de propension) ; en outre, le score de propension peut ne pas corriger complètement le biais d'indication. De la même manière, ces limites s'appliquent à la comparaison selon le timing de la chirurgie chez les patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante.

Enfin, dans notre étude nous n'avons pas analysé la qualité de vie de nos patientes de façon objective avec des sondages ou des questionnaires [40]. En 2018, dans une revue systématique de 1980 à 2014, 166 essais randomisés de phase III sur les cancers de l'ovaire ont été rapportés et seulement 35 incluaient une évaluation de la qualité de vie liée à leur santé. Le questionnaire le plus fréquemment utilisé était le Questionnaire sur la qualité de vie de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30)

[41]. Celui-ci pourrait être utilisé dans une étude prospective afin d’appréhender l’impact sur la qualité de vie des traitements entrepris.

Depuis 2018, une autre approche thérapeutique apparaît comme un moyen additionnel de traiter les patientes, en chirurgie de cytoréduction initiale ou intervallaire, par la chimiothérapie intra péritonéale hyperthermique [42]. Peu de patientes en ont bénéficié dans notre étude, mais désormais toutes les patientes du COL éligibles à la chirurgie de debulking primaire ou à la chirurgie d’intervalle sont incluses dans de nouveaux protocoles d’études comme CHIPPI NCT03842982 ou CHIPOR NCT01376752 (essais randomisés de phase III ouverts en 2019 et 2011, respectivement) [43,44]. Enfin le traitement oncologique du cancer de l’ovaire est en évolution constante avec des indications plus larges du bevacizumab et dans l’avenir une utilisation plus répandue de l’immunothérapie, notamment des inhibiteurs de PARP [45].

ETUDE	DESIGN	GROUPES	N	SG médiane	Suivi médian (mois)/ population
<b>VERGOTE et al, 2010 [30]</b>	Randomisé	PDS	336	29	34
	FIGO IIIC à IV	IDS	334	30	
<b>CHI et al, 2012 [31]</b>	Rétrospectif	PDS	285	50	ND
	FIGO IIIC à IV	IDS	31	37	
<b>LUYCKX et al, 2012 [22]</b>	Rétrospectif,	PDS	190	74	49
	multicentrique, FIGO IIIC à IV	IDS	337	54	
<b>KEHOE et al, 2015 [32]</b>	Randomisé	PDS	276	22,6	52,8
	FIGO II à IV	IDS	274	24,1	
<b>MUELLER et al, 2016 [25]</b>	Rétrospectif	PDS	432	71,7	44,3
	FIGO III à IV,	IDS	154	42,9	
<b>RAUH HAIN et al, 2017 [33]</b>	Rétrospectif	PDS	19836	37,3	56,5
	FIGO IIIC à IV	IDS	3126	32,1	
<b>KESSOUS et al, 2017 [26]</b>	Rétrospectif	PDS	136	60,2	ND
	FIGO III à IV	PDS+ CC0	55	106	
		IDS	127	48,8	
<b>Série actuelle</b>	Rétrospective	PDS	84	105,9	66,5
	FIGO IIIC à IV	IDS	137	52,8	

*SG : Survie globale ; PDS : Chirurgie de cytoréduction initiale ; IDS : Chirurgie de cytoréduction d’intervalle ; FIGO : Fédération Internationale de la Gynécologie et obstétrique ; ND : Non décrit*

**Tableau 4. Survie Globale en fonction du traitement dans la littérature**

## V CONCLUSION

Dans le cancer de l'ovaire de stade avancé, le diagnostic précis de l'extension initiale de la maladie par laparoscopie semble être le facteur le plus important pour la survie et influencera toute la stratégie thérapeutique. Toutes les équipes chirurgicales doivent s'efforcer de décrire la charge tumorale initiale et son extension de la manière la plus précise qu'il soit afin d'améliorer la prise en charge de la patiente. Notre étude montre une survie globale de 105,9 mois dans le groupe PDS et de 52,8 mois dans le groupe NACT. Néanmoins, nous avons montré dans notre travail que les deux populations étaient trop différentes pour être comparées. Il apparaît donc que la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie première sont des stratégies thérapeutiques différentes pour des maladies différentes, tenant compte de la charge tumorale initiale et de l'état général de la patiente.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.A. Doherty, L.C. Peres, C. Wang, G.P. Way, C.S. Greene, J.M. Schildkraut, Challenges and Opportunities in Studying the Epidemiology of Ovarian Cancer Subtypes, *Curr Epidemiol Rep.* 4 (2017) 211–220. <https://doi.org/10.1007/s40471-017-0115-y>.
- [2] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p., (n.d.).
- [3] S. Sundar, R.D. Neal, S. Kehoe, Diagnosis of ovarian cancer, *BMJ.* (2015) h4443. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4443>.
- [4] S. Lheureux, C. Gourley, I. Vergote, A.M. Oza, Epithelial ovarian cancer, *The Lancet.* 393 (2019) 1240–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2).
- [5] N. Colombo, C. Sessa, A. du Bois, J. Ledermann, W. McCluggage, I. McNeish, P. Morice, S. Pignata, I. Ray-Coquard, I. Vergote, T. Baert, I. Belaroussi, A. Dashora, S. Olbrecht, F. Planchamp, D. Querleu, ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease, *Int J Gynecol Cancer.* 29 (2019) 728–760. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000308>.
- [6] INSEE, France, [http://hauts-de-france.drjscs.gouv.fr/sites/hauts-de-france.drjscs.gouv.fr/IMG/pdf/np\\_ina\\_45.pdf](http://hauts-de-france.drjscs.gouv.fr/sites/hauts-de-france.drjscs.gouv.fr/IMG/pdf/np_ina_45.pdf) , 2017, (n.d.).
- [7] J.S. Berek, S.T. Kehoe, L. Kumar, M. Friedlander, Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum, *Int J Gynecol Obstet.* 143 (2018) 59–78. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12614>.
- [8] G.D. Aletti, S.C. Dowdy, K.C. Podratz, W.A. Cliby, Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 197 (2007) 676.e1-676.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.495>.
- [9] F. Marchal, D. Fuk, M.-C. Kaminsky, C. Meistelman, F. Guillemin, Prise en charge des carcinomatoses péritonéales d'origine digestive : chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale, *Cancérodig.* II (2010). <https://doi.org/10.4267/2042/30748>.
- [10] C. Pomel, Cytoreductive surgery in ovarian cancer, *Cancer Imaging.* 7 (2007) 210–215. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2007.0030>.
- [11] P.A. Clavien, J.R. Sanabria, S.M. Strasberg, Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy, *Surgery.* 111 (1992) 518–526.
- [12] P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira, J.N. Vauthey, D. Dindo, R.D. Schlick, E. de Santibañes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J.L. Cameron, M. Makuuchi, The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience, *Annals of Surgery.* 250 (2009) 187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
- [13] P. ROSENBAUM, D. Rubin, The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies For Causal Effects, *Biometrika.* 70 (1983) 41–55. <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>.
- [14] Lapôtre-Ledoux B, Plouvier S, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux É. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Hauts-de-France. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 167 p., (n.d.).

- [15] A.A. Wright, K. Bohlke, D.K. Armstrong, M.A. Bookman, W.A. Cliby, R.L. Coleman, D.S. Dizon, J.J. Kash, L.A. Meyer, K.N. Moore, A.B. Olawaiye, J. Oldham, R. Salani, D. Sparacio, W.P. Tew, I. Vergote, M.I. Edelson, Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *Gynecologic Oncology*. 143 (2016) 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.022>.
- [16] A. Fagotti, G. Vizzielli, P. De Iaco, D. Surico, A. Buda, V.D. Mandato, F. Petruzzelli, F. Ghezzi, S. Garzarelli, L. Mereu, R. Viganò, S. Tateo, F. Fanfani, G. Scambia, A multicentric trial (Olympia–MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 209 (2013) 462.e1–462.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.016>.
- [17] M.J. Rutten, K.N. Gaarenstroom, T. Van Gorp, H.S. van Meurs, H.J. Arts, P.M. Bossuyt, H.G. Ter Brugge, R.H. Hermans, B.C. Opmeer, J.M. Pijnenborg, H.W. Schreuder, E.M. Schutter, A.M. Spijkerboer, C.W. Wensveen, P. Zusterzeel, B.W.J. Mol, G.G. Kenter, M.R. Buist, Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study, *BMC Cancer*. 12 (2012) 31. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-31>.
- [18] A. Fagotti, F. Fanfani, M. Ludovisi, R. Lo Voi, G. Bifulco, A.C. Testa, G. Scambia, Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study, *Gynecologic Oncology*. 96 (2005) 729–735. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.031>.
- [19] I. Vergote, S. Marquette, F. Amant, P. Berteloot, P. Neven, Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma, *Int J Gynecol Cancer*. 15 (2005) 776–779. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.00135.x>.
- [20] R.E. Bristow, B.E. Palis, D.S. Chi, W.A. Cliby, The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: Impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm, *Gynecologic Oncology*. 118 (2010) 262–267. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.05.025>.
- [21] D. Querleu, F. Planchamp, L. Chiva, C. Fotopoulou, D. Barton, D. Cibula, G. Aletti, S. Carinelli, C. Creutzberg, B. Davidson, P. Harter, L. Lundvall, C. Marth, P. Morice, A. Raffi, I. Ray-Coquard, A. Rockall, C. Sessa, A. van der Zee, I. Vergote, A. du Bois, European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery:, *International Journal of Gynecological Cancer*. 26 (2016) 1354–1363. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000767>.
- [22] M. Luyckx, E. Leblanc, T. Filleron, P. Morice, E. Darai, J.-M. Classe, G. Ferron, E. Stoeckle, C. Pomel, B. Vinet, E. Chereau, C. Bergzoll, D. Querleu, Maximal Cytoreduction in Patients With FIGO Stage IIIC to Stage IV Ovarian, Fallopian, and Peritoneal Cancer in Day-to-Day Practice: A Retrospective French Multicentric Study, *Int J Gynecol Cancer*. 22 (2012) 1337–1343. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31826a3559>.
- [23] H.C. Bartels, A.C. Rogers, V. McSharry, R. McVey, T. Walsh, D. O'Brien, W.D. Boyd, D.J. Brennan, A meta-analysis of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery compared to neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian malignancy, *Gynecologic Oncology*. 154 (2019) 622–630. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.07.011>.
- [24] F. Vernooij, A.P.M. Heintz, J.-W. Coebergh, L.F.A.G. Massuger, P.O. Witteveen, Y. van der Graaf, Specialized and high-volume care leads to better outcomes of ovarian cancer treatment in the Netherlands, *Gynecologic Oncology*. 112 (2009) 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.11.011>.

- [25] J.J. Mueller, Q.C. Zhou, A. Iasonos, R.E. O’Cearbhaill, F.A. Alvi, A. El Haraki, A.G.Z. Eriksson, G.J. Gardner, Y. Sonoda, D.A. Levine, C. Aghajanian, D.S. Chi, N.R. Abu-Rustum, O. Zivanovic, Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center, *Gynecologic Oncology*. 140 (2016) 436–442. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.008>.
- [26] R. Kessous, I. Laskov, J. Abitbol, J. Bitharas, A. Yasmeeen, S. Salvador, S. Lau, W.H. Gotlieb, Clinical outcome of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer, *Gynecologic Oncology*. 144 (2017) 474–479. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.017>.
- [27] D.S. Chi, E.L. Eisenhauer, O. Zivanovic, Y. Sonoda, N.R. Abu-Rustum, D.A. Levine, M.W. Guile, R.E. Bristow, C. Aghajanian, R.R. Barakat, Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm, *Gynecologic Oncology*. 114 (2009) 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.03.018>.
- [28] B.L. Manning-Geist, K. Hicks-Courant, A.A. Gockley, R.M. Clark, M.G. Del Carmen, W.B. Growdon, N.S. Horowitz, R.S. Berkowitz, M.G. Muto, M.J. Worley, A novel classification of residual disease after interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer to better distinguish oncologic outcome, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 221 (2019) 326.e1-326.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.006>.
- [29] P. Harter, J. Sehouli, D. Lorusso, A. Reuss, I. Vergote, C. Marth, J.-W. Kim, F. Raspagliesi, B. Lampe, G. Aletti, W. Meier, D. Cibula, A. Mustea, S. Mahner, I.B. Runnebaum, B. Schmalfeldt, A. Burges, R. Kimmig, G. Scambia, S. Greggi, F. Hilpert, A. Hasenburg, P. Hillemanns, G. Giorda, I. von Leffern, C. Schade-Brittinger, U. Wagner, A. du Bois, A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms, *N Engl J Med*. 380 (2019) 822–832. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808424>.
- [30] I. Vergote, F. Amant, T. Ehlen, Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer, *The New England Journal of Medicine*. (2010) 11.
- [31] D.S. Chi, F. Musa, F. Dao, O. Zivanovic, Y. Sonoda, M.M. Leitao, D.A. Levine, G.J. Gardner, N.R. Abu-Rustum, R.R. Barakat, An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT), *Gynecologic Oncology*. 124 (2012) 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.014>.
- [32] S. Kehoe, J. Hook, M. Nankivell, G.C. Jayson, H. Kitchener, T. Lopes, D. Luesley, T. Perren, S. Bannoo, M. Mascarenhas, S. Dobbs, S. Essapen, J. Twigg, J. Herod, G. McCluggage, M. Parmar, A.-M. Swart, Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial, *The Lancet*. 386 (2015) 249–257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6).
- [33] J.A. Rauh-Hain, A. Melamed, A. Wright, A. Gockley, J.T. Clemmer, J.O. Schorge, M.G. del Carmen, N.L. Keating, Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database, *JAMA Oncol*. 3 (2017) 76. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4411>.
- [34] J.O. Schorge, C. McCann, M.G.D. Carmen, Surgical Debulking of Ovarian Cancer: What Difference Does It Make?, (n.d.) 7.
- [35] L. Woelber, S. Jung, C. Eulenburg, V. Mueller, J. Schwarz, F. Jaenicke, S. Mahner, Perioperative morbidity and outcome of secondary cytoreduction for recurrent epithelial

- ovarian cancer, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 36 (2010) 583–588. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.04.012>.
- [36] A. Di Giorgio, E. Naticchioni, D. Biacchi, S. Sibio, F. Accarpio, M. Rocco, S. Tarquini, M. Di Seri, A. Ciardi, D. Montruccoli, P. Sammartino, Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer, *Cancer*. 113 (2008) 315–325. <https://doi.org/10.1002/cncr.23553>.
- [37] H.C. Bartels, A.C. Rogers, J. Postle, C. Shields, J. Mulsow, J. Conneely, D.J. Brennan, Morbidity and mortality in women with advanced ovarian cancer who underwent primary cytoreductive surgery compared to cytoreductive surgery for recurrent disease: a meta-analysis, *Pleura and Peritoneum*. 4 (2019). <https://doi.org/10.1515/pp-2019-0014>.
- [38] P. Harter, A. du Bois, M. Hahmann, A. Hasenburg, A. Burges, S. Loibl, M. Gropp, J. Huober, D. Fink, W. Schröder, K. Muenstedt, B. Schmalfeldt, G. Emons, J. Pfisterer, K. Wollschlaeger, H.-G. Meerpohl, G.-P. Breitbach, B. Tanner, J. Sehouli, Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial, *Ann Surg Oncol*. 13 (2006) 1702–1710. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9058-0>.
- [39] F. Fanfani, A. Fagotti, A. Ercoli, V. Gallotta, V. Chiantera, S. Restaino, G. Monterossi, G. Scambia, Is There a Role for Tertiary (TCR) and Quaternary (QCR) Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer?, *ANTICANCER RESEARCH*. (2015) 5.
- [40] R. Mercieca-Bebber, M. Friedlander, M. Calvert, M. Stockler, D. Kyte, P.-S. Kok, M.T. King, A systematic evaluation of compliance and reporting of patient-reported outcome endpoints in ovarian cancer randomised controlled trials: implications for generalisability and clinical practice, *Journal of Patient-Reported Outcomes*. 1 (2017). <https://doi.org/10.1186/s41687-017-0008-3>.
- [41] M.K. Wilson, M.L. Friedlander, F. Joly, A.M. Oza, A Systematic Review of Health-Related Quality of Life Reporting in Ovarian Cancer Phase III Clinical Trials: Room to Improve, *The Oncol*. 23 (2018) 203–213. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0297>.
- [42] W.J. van Driel, S.N. Koole, K. Sikorska, J.H. Schagen van Leeuwen, H.W.R. Schreuder, R.H.M. Hermans, I.H.J.T. de Hingh, J. van der Velden, H.J. Arts, L.F.A.G. Massuger, A.G.J. Aalbers, V.J. Verwaal, J.M. Kieffer, K.K. Van de Vijver, H. van Tinteren, N.K. Aaronson, G.S. Sonke, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer, *N Engl J Med*. 378 (2018) 230–240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708618>.
- [43] Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer (CHIPPI) - Tabular View - *ClinicalTrials.gov*, (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03842982> (accessed May 4, 2020).
- [44] Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy (HIPEC) in Relapse Ovarian Cancer Treatment - Full Text View - *ClinicalTrials.gov*, (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01376752> (accessed May 4, 2020).
- [45] K. Moore, N. Colombo, G. Scambia, B.-G. Kim, A. Oaknin, M. Friedlander, A. Lisianskaya, A. Floquet, A. Leary, G.S. Sonke, C. Gourley, S. Banerjee, A. Oza, A. González-Martín, C. Aghajanian, W. Bradley, C. Mathews, J. Liu, E.S. Lowe, R. Bloomfield, P. DiSilvestro, Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer, *N Engl J Med*. 379 (2018) 2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.



## ABSTRACT

### FRANÇAIS

**Introduction** Le cancer de l'ovaire est l'un des plus importants quant à la mortalité en raison d'un stade avancé au diagnostic. La chirurgie de debulking initiale (PDS) suivie d'une chimiothérapie et une chimiothérapie néoadjuvante (NACT) avec chirurgie d'intervalle, sont comparées pour envisager la meilleure option dans les stades IIIC ou IV de la FIGO. Dans ce travail, nous avons décrit la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) en fonction des stratégies thérapeutiques et la morbidité chirurgicale. **Méthodes** De 2007 à 2017, nous avons inclus des patientes, toutes suivies au Centre Oscar Lambret, avec un diagnostic de carcinome ovarien séreux de haut grade et diagnostiquées au stade IIIC et IV de la FIGO. L'analyse a été faite entre 2 groupes PDS et NACT, avec calcul de la SG et la SSP, et réalisation d'un score de propension. **Résultats** Nous avons inclus 221 patientes dont 84 (38 %) dans le groupe PDS et 137 (62 %) dans le groupe NACT, avec un suivi médian de 66,5 mois (IC 95 % : 61,1-69,6). La SG et SSP étaient, respectivement, de 105,9 mois (IC 95% : 72,6-NA) et 29,2 mois (IC95% :26,0-34,3) dans le groupe PDS et 52,8 mois (IC 95 % : 43,4 - 61,4) et 18,9 mois (IC95% :16,7-21,9) pour NACT. Le score de propension a permis d'identifier deux populations trop différentes pour être comparées sur tous les critères utilisés dans le score. **Conclusion** La SG et la SSP calculées étaient comparables aux autres études, peu importe le groupe d'inclusion. Le facteur majeur dans la prise en charge du cancer de l'ovaire avancé est la première exploration et la première évaluation de la charge tumorale, afin de choisir la meilleure stratégie thérapeutique.

**Mots clés :** Cancer de l'ovaire, chirurgie de cytoréduction complète initiale, chirurgie d'intervalle, chimiothérapie néoadjuvante, score de propension

### ANGLAIS

**Introduction** Ovarian carcinoma is one of the most important cancer in term of mortality due to a late diagnosis, and an advanced stage at diagnosis. The primary debulking surgery (PDS) followed by chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy (NACT) with interval surgery, are compared to appreciate the best option with FIGO stage IIIC or IV. In this work, we described Overall survival, progression free survival in function of therapeutic strategies in our population and surgical morbidity. **Methods** From 2007 to 2017, we evaluated consecutive patients, all followed-up in Oscar Lambret Center, with a diagnosis of High Grade Serous Ovarian Carcinoma and diagnosed at FIGO stage IIIC and IV. We analyzed between 2 groups PDS and NACT, the overall survival and the progression free survival and elaborated a propensity score. **Results** We included 221 patients with 84 (38%) included in PDS group and 137 (62%) in NACT group, with a median follow-up of 66.5 months (IC 95%: 61.1-69.6). We found an Overall survival (OS) and a progression free survival (PFS), respectively, of 105.9 months (IC 95%: 72.6-NR) and 29.2 months (IC95% :26.0-34.3) in PDS group and 52.8 months (IC 95 % : 43.4-61.4) and 18.9 months (IC95% :16.7-21.9) in NACT group. The propensity score found two populations too different to be compared on all criterias used in the score. **Conclusion** In our center and on this period, we had an OS and PFS greater than in other studies, no matter with the group. The most important thing in Advanced Ovarian Carcinoma is the first exploration and the first evaluation of the tumor burden, to choose the best therapeutic strategy.

**Key words:** Advanced ovarian cancer, primary debulking surgery, neoadjuvant chemotherapy, interval debulking surgery, Propensity score