

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 114

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Gynécologie-Obstétrique

Les tumeurs *borderline* de l'ovaire de stade avancé :
facteurs pronostiques et place du traitement conservateur

Présentée et soutenue publiquement
le 5 septembre 2019

Par

Sophie MARIA

Née le 26 janvier 1989 à Nice (06)

Dirigée par M. Le Professeur Philippe Morice

Jury :

Mme Le Professeur Catherine Uzan, PU-PH Présidente

M. Le Docteur Pierre-Alexandre Just, MCU-PH

Mme Le Docteur Catherine Genestie, PH

M. Le Docteur Sébastien Gouy, PH

Mme Le Docteur Élise Furet, PH

Remerciements

Madame La Professeur Catherine UZAN, merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. C'est un plaisir de travailler dans votre service, où l'on apprend avec rigueur et bienveillance.

Monsieur Le Professeur Philippe MORICE, merci de m'avoir proposé ce sujet qui m'a passionnée. Votre disponibilité et votre aide ont été très précieuses durant la rédaction de cette thèse.

Aux autres membres du jury,

Docteur Pierre-Alexandre JUST, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, je suis honorée de vous présenter mon travail.

Docteur Catherine GENESTIE, merci de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir pris le temps de m'accueillir dans votre laboratoire.

Docteur Sébastien GOUY, merci d'être membre du jury de ma thèse. Merci pour ta disponibilité durant mon passage à l'Institut Gustave Roussy, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

Docteur Élise FURET, merci pour ta présence depuis le premier semestre. Tu es un médecin que j'admire profondément et une personne d'une grande valeur.

A mes parents, qui m'ont accompagnée et soutenue depuis le début de mon parcours et de mon existence. J'ai une chance folle d'être votre fille et je suis extrêmement fière de vous présenter le résultat de mon travail. OEDM.

A mon frère, merci pour ta présence inconditionnelle, pour nos sessions de travail nocturne, pour les missions impossibles que tu rends possibles. Merci pour nos périples, nos courses folles, nos franchissements de guets.

A Mamie Mado et Mémé Lu, j'espère vous rendre fières depuis votre petit coin de paradis.

A mon capitaine, merci d'être là chaque jour à mes côtés. Tu m'apportes force et sérénité et je n'aurais jamais pu accomplir ce travail sans ton soutien sans faille.

Merci d'être une petite chèvre quand je ne peux pas l'être, PQT.

Merci à ma belle-famille de m'avoir si bien accueillie dans sa tribu.

Au pouvoir des trois, merci d'être toujours présentes malgré les kilomètres et les emplois du temps de ministre. Rien ne nous séparera.

A mon Boo, merci pour ton soutien indéfectible depuis tant d'années. Tu es mon pilier.

A Foutriquet, merci de m'avoir initiée aux joies culinaires et parisiennes. Ma vie aurait été tout autre sans toi.

Aux copains de la famille Tahu et de la Fanfare (Baptiste, David, Julien, Kevin, Luis, Robin, Sarah) merci d'avoir égayé ces cinq dernières années par vos soirées débridées et votre lumineuse présence.

A mes premiers co-internes et désormais amis,

A mon binôme de toujours, merci pour nos longues discussions et pour ton soutien quotidien, tu es une personne en or. Morgane, tu es le DJ résident de mon internat.

A Martin la vulve qui, à une carrière prometteuse de rappeur du 9-4, a préféré être un excellent co-interne, toujours présent, avec sa bonne humeur et son verlan inimitable.

Aux gynécopines,

Carrarouch (le doigt dans l'oreille), Vanille (Saumon, Haute Autorité de Sézane), De Jésus (et nos rencontres au bout en train), Pinto (reine de la danse sur banc), Emma (guide du Routard des hôpitaux européens), Imane (de la bonne humeur en barre), merci d'avoir formé cette chouette troupe de personnes que j'aime toujours retrouver.

A mes co-internes de Tenon, Delaf, Saint-Antoine, KB, Lapt, Necker, Saint Lolo, ça sent le Roussy, Tiépi Summer, merci de m'avoir fait passer des semestres exceptionnels.

A mes chefs,

Morgane (qui m'a appris la rigueur et la différence entre les points et les virgules), Mélonio, Stéphane, Jessica, Sarah, Julie, Fatma, Sourouille, Thevy, Nathalie, jérémy, Mathieu, Nathan, Jonathan, Matthieu, Enrica, Clémentine, Geoffroy, Jérémie, Henri, Marianne, merci de m'avoir tant appris.

Aux sages-femmes, infirmières, aides-soignantes rencontrées lors de mes différents stages, merci de m'avoir si bien accueillie et de m'avoir apportée votre expérience.

A cet internat, merci de m'avoir tant apporté.

Table des matières

TABLE DES ILLUSTRATIONS	7
ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE : GÉNÉRALITES SUR LES TUMEURS BORDERLINE DE L'OVAIRE	12
CHAPITRE 1 : TYPES HISTOLOGIQUES	12
CHAPITRE 2 : DIAGNOSTIC	14
CHAPITRE 3 : FACTEURS PRONOSTIQUES ET TAUX DE SURVIE	17
CHAPITRE 4 : PRISE EN CHARGE	18
CHAPITRE 5 : SURVEILLANCE	20
PARTIE 2 : PATIENTES ET MÉTHODES	21
PARTIE 3 : RÉSULTATS	25
PARTIE 4 : DISCUSSION	40
CONCLUSION	46
BIBLIOGRAPHIE	47
ANNEXES	50

Table des illustrations

<u>Figure 1</u> : Tumeur Borderline séreuse bilatérale avec extension péritonéale -Laparotomie médiane.....	13
<u>Figure 2</u> : Tumeur borderline ovarienne séreuse micropapillaire – Examen microscopique.....	13
<u>Figure 3</u> : Tumeur ovarienne borderline mucineuse - Examen macroscopique.....	14
<u>Figure 4</u> : Tumeur ovarienne borderline séreuse de 45 mm de grand axe : IRM pelvienne.....	16
<u>Figure 5</u> : Tumeur ovarienne borderline mucineuse de 120 mm de grand axe : IRM pelvienne.....	16
<u>Figure 6</u> : Classification FIGO 2018.....	18
<u>Figure 7</u> : Implant épiploïque- Vue per opératoire par coelioscopie.....	18
<u>Figure 8</u> : Recommandations des centres experts des Tumeurs Malignes Rares Gynécologique - Tumeurs de stade II ou III.....	19
<u>Figure 9</u> : Recommandations selon les centres experts TMRG - Surveillance après traitement.....	20
<u>Tableau 1</u> . Caractéristiques générales de la population – Prise en charge initiale	26
<u>Tableau 2</u> . Caractéristiques générales de la population – Résultats histologiques.....	27
<u>Tableau 3</u> . Localisations des implants après analyse histologique (n=212)	28
<u>Tableau 4</u> . Caractéristiques de la population en fonction du type d’implant péritonéal (non invasif versus invasif) – Prise en charge initiale	29
<u>Tableau 5</u> . Caractéristiques de la population en fonction du type d’implant péritonéal (non invasif versus invasif) – Résultats histologiques	30
<u>Tableau 6</u> . Caractéristiques de la population en fonction du type d’implant péritonéal (non invasif versus invasif) – Utilisation d’un traitement adjuvant	30

<u>Tableau 7.</u> Caractéristiques des patientes – Traitement conservateur (n=65)	31
<u>Tableau 8.</u> Caractéristiques des patientes – Récidive (n=70)	32
<u>Tableau 9.</u> Localisations des récurrences (n =70)	33
<u>Tableau 10.</u> Analyse univariée – OS et DFS	36
<u>Tableau 11.</u> Analyse univariée – Traitement conservateur.....	37
<u>Tableau 12.</u> Facteurs de risque de récurrence invasive.....	38
<u>Tableau 13.</u> Analyse multivariée – OS et DFS.....	39
<u>Annexe 1.</u> OS et DFS de la population générale.....	50
<u>Annexe 2.</u> OS et DFS après traitement chirurgical conservateur.....	51
<u>Annexe 3.</u> OS et DFS selon le type d’implants péritonéaux.....	52
<u>Annexe 4.</u> OS et DFS selon la prise en charge chirurgicale.....	53
<u>Annexe 5.</u> OS et DFS selon l’atteinte péritonéale (sites >ou= à 3).....	54
<u>Annexe 6.</u> OS et DFS selon l’utilisation d’un traitement adjuvant.....	55
<u>Annexe 7.</u> OS et DFS selon la micro-invasion stromale.....	56
<u>Annexe 8.</u> Caractéristiques des récurrences invasives – Chirurgie radicale (n=20).....	57
<u>Annexe 9.</u> Caractéristiques des récurrences invasives – Traitement conservateur (n =8).....	58
<u>Annexe 10.</u> Revue de la littérature complétée par notre étude (Séries de plus de 50 patientes) Récurrence et décès des TBO de stade avancé en fonction du type d’implant péritonéal.....	59

ABREVIATIONS

CA125 : Cancer Antigen 125

CA 19-9: Cancer Antigen 19-9

CSGB: Carcinome Séreux de Bas Grade

ESGO : European Society of Gynaecological Oncology

ESMO : European Society for Medical Oncology

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

IC : intervalle de confiance

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

OR : Odd Ratio

TBO : Tumeur *borderline* de l'ovaire

TBOs : Tumeur *borderline* de l'ovaire séreuse

TBOm : Tumeur *borderline* de l'ovaire mucineuse

TDM : Tomodensitométrie

TMRG : Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques

WHO : World Health Organization

Introduction

Les tumeurs *borderline* de l'ovaire (TBO) représentent 15 % des tumeurs épithéliales de l'ovaire (1). Les principaux types histologiques rencontrés sont les types séreux (TBOs) (50-55% des cas) et mucineux (TBOm) (40%).

Il s'agit de tumeurs rares caractérisées par un âge de survenue en moyenne de 10 ans inférieur à celui des tumeurs malignes, un très bon pronostic global et un risque de récurrence tardive au-delà de 20 ans.

En effet, comparées aux carcinomes invasifs de l'ovaire, les TBO sont des tumeurs moins agressives. Leur pronostic est excellent au stade I de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (99 % à 5 ans et 97 % à 10 ans) (1).

Elles peuvent avoir une atteinte extra-ovarienne sous forme d'implants, invasifs ou non invasifs.

Le traitement de référence des TBO est chirurgical. Il associe un geste annexiel et une chirurgie de stadification comprenant une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales étagées et une omentectomie. Lorsque des implants péritonéaux sont macroscopiquement visibles, leur exérèse complète est recommandée.

L'objectif de la chirurgie de stadification est de déterminer le stade FIGO et de rechercher la présence d'implants invasifs microscopiques (2-6).

En cas de récurrence, les TBO peuvent avoir deux évolutions : sous forme de *borderline* ou exceptionnellement sous forme invasive (implants invasifs, carcinome invasif de bas grade)(7,8)(9).

L'enjeu de la prise en charge consiste à effectuer une chirurgie la moins radicale possible pour des patientes en âge de procréer souhaitant préserver leur fertilité tout en évitant la récurrence.

La prise en charge des stades précoces (< IIB) fait l'objet de recommandations claires (10).

Or, les stades avancés (définis par une atteinte extra ovarienne sous forme d'implants, invasifs ou non invasifs), sont plus rarement rencontrés. En effet les TBO sont découvertes de 4,6 à 11% en stade II et de 10 à 13% en stade III (11,12).

La stratégie thérapeutique optimale pour cette catégorie de patientes reste débattue.

Les recommandations de la conférence de consensus ESMO-ESGO datant de mai 2019 précisent la prise en charge des TBOs de stade avancé (10).

Le terme d'implants péritonéaux devra désormais être réservé aux types séreux, en effet la découverte d'une maladie extra ovarienne d'une TBOm doit être considérée comme une métastase d'un carcinome ovarien ou extra ovarien non détecté.

Concernant les TBOs avec atteinte extra-ovarienne, la présence d'implants non invasifs ne contre indique pas la réalisation d'une chirurgie conservatrice (préservation d'au moins un des ovaires et de l'utérus) et n'implique pas la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante. Or, en cas d'implants invasifs une chirurgie préservant la fertilité et une chimiothérapie adjuvante sont à discuter (selon les centres experts Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques-mai 2019) (13).

Selon la classification WHO (World Health Organization) des TBO parue en 2014, le terme de carcinome de bas grade (CSBG) extra-ovarien devrait être utilisé pour définir les implants péritonéaux invasifs d'une TBOs (14). En effet les implants invasifs sont caractérisés par une infiltration tumorale identique à celle des CSBG.

La conférence de consensus ESMO-ESGO s'oppose à cette terminologie, défendant une séparation claire entre métastases d'un CSGB ovarien et implants invasifs d'une TBOs afin de ne pas induire une confusion dans leurs prises en charge respectives (10).

En effet, la prise en charge d'un CSBG de l'ovaire de stade avancé implique une chirurgie radicale et l'utilisation de traitements adjuvants.

Les TBO étant des tumeurs rares avec un risque de récurrence très tardif après la chirurgie initiale, une étude avec un large effectif de patientes et un suivi à long terme était nécessaire pour identifier les facteurs pronostiques de récurrence et de survie.

Notre étude a pour objectif d'étudier le devenir en matière de survie globale, de récurrence et de récurrence invasive d'une large cohorte de patientes présentant une TBOs de stade avancé avec un recul s'étendant jusqu'à 40 ans après la chirurgie initiale.

Première partie : Généralités sur les tumeurs *borderline* de l'ovaire

Les TBO représentent 10 à 20 % des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire (1).

Décrites pour la première fois par Taylor en 1929, elles furent reconnues par la FIGO en 1971 (15).

Leur incidence est de 1,6 à 4,8 pour 100 000 femmes par an, soit cinq fois moins que les carcinomes de l'ovaire (16).

Il s'agit donc de tumeurs rares caractérisées par un âge de survenue en moyenne de 10 ans inférieur à celui des tumeurs malignes, un très bon pronostic global et un risque de récurrence tardive au-delà de 20 ans.

Chapitre 1 : Types histologiques et dissémination

La définition des TBO est exclusivement anatomopathologique, elles sont caractérisées par une prolifération cellulaire atypique sans envahissement du stroma (14).

De diagnostic difficile, elles nécessitent des prélèvements anatomopathologiques suffisamment complets et des anatomopathologistes entraînés (16).

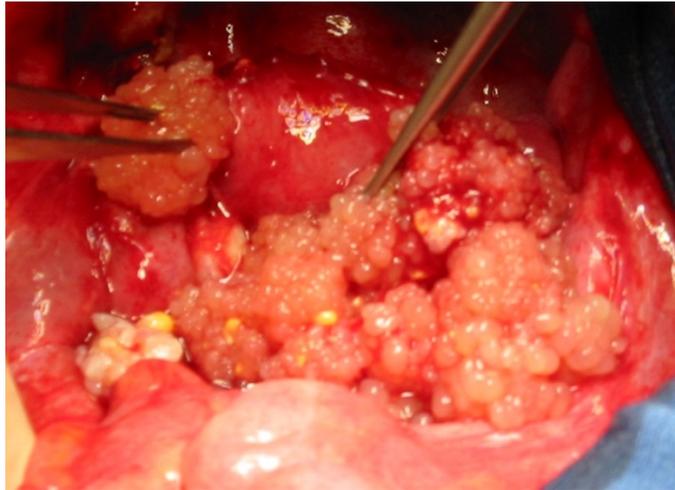
Tumeurs *borderline* séreuses (TBOs)

Les plus fréquentes, elles représentent 50 à 55% des TBO (16).

Bilatérales dans 28 à 50% des cas, elles se présentent macroscopiquement comme des tumeurs souvent mixtes avec des végétations endocystiques voire exophytiques, des bourgeonnements parfois volumineux à leur surface.

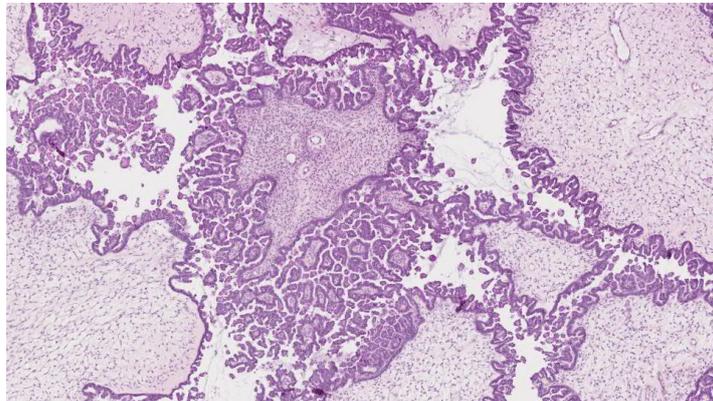
On peut retrouver dans les TBOs une dissémination péritonéale sous forme d'implants dans 16 à 46% des cas, majoritairement non invasifs (88% des cas) (7,14).

Les implants invasifs (12% des cas) sont caractérisés par une infiltration tumorale identique à celle des carcinomes papillaires séreux (8,17).



*Figure 1. Tumeur borderline séreuse bilatérale avec extension péritonéale
Laparotomie médiane*

Un sous-groupe histologique de TBOs a été mis en évidence en 1996 par Burks, Seidman et Kurman. Il s'agit des TBOs micropapillaires (définies comme tel si cette composante est supérieure à 5mm) (18). Ce sous-groupe est plus souvent associé à la présence d'implants péritonéaux, notamment invasifs et a plus fréquemment un caractère bilatéral (17).



*Figure 2. TBOs micropapillaire
Examen microscopique*

Les TBOs peuvent comporter une micro-invasion stromale, définie par des micro-foyers cellulaires de moins de 5 mm (8).

Autres types histologiques

Les TBO mucineuses (TBOm) représentent 40 % des TBO (19).

A la différence des tumeurs séreuses, elles se présentent sous forme de tumeurs unilatérales (dans 98% des cas), volumineuses et sont limitées à l'ovaire (20). Les tumeurs mucineuses bilatérales ou à extension extra pelviennes doivent faire rechercher un carcinome ovarien ou digestif non détecté. Comme les tumeurs séreuses, on peut retrouver des micro-invasions (21).



*Figure 3. Tumeur ovarienne borderline mucineuse
Examen macroscopique*

Les TBO séro-mucineuses peuvent être bilatérales et présenter une extension péritonéale du même type que les implants des tumeurs séreuses dans 20% des cas. Elles sont souvent liées à des lésions d'endométriose (14).

Les trois derniers types histologiques, très rarement observés, sont les TBO endométrioides, à cellules claires ou de type de Brenner (22)(23).

Chapitre 2 : Diagnostic

L'examen clinique, l'imagerie et le dosage des marqueurs tumoraux, tous non spécifiques, peuvent orienter le diagnostic.

Symptômes

Les symptômes sont non spécifiques et se manifestent souvent aux stades avancés, ils peuvent associer troubles digestifs (trouble du transit, ballonnements, nausées), troubles du cycle menstruel et syndrome de masse pelvienne due à la masse tumorale (pollakiurie, sensation de pesanteur pelvienne, douleurs abdominales, augmentation du périmètre abdominal). Les patientes peuvent également présenter un tableau aigu avec des douleurs abdominales intenses lors d'une torsion d'annexe.

Le diagnostic peut se faire de façon fortuite au cours d'une intervention chirurgicale, ou lors d'une échographie pelvienne.

L'examen clinique associe palpation abdominale et touchers pelviens (vaginal et rectal).

Imagerie

Le diagnostic de TBO est difficile à affirmer en imagerie, la présence de nombreuses petites végétations endokystiques ou exokystiques peut aider à les diagnostiquer.

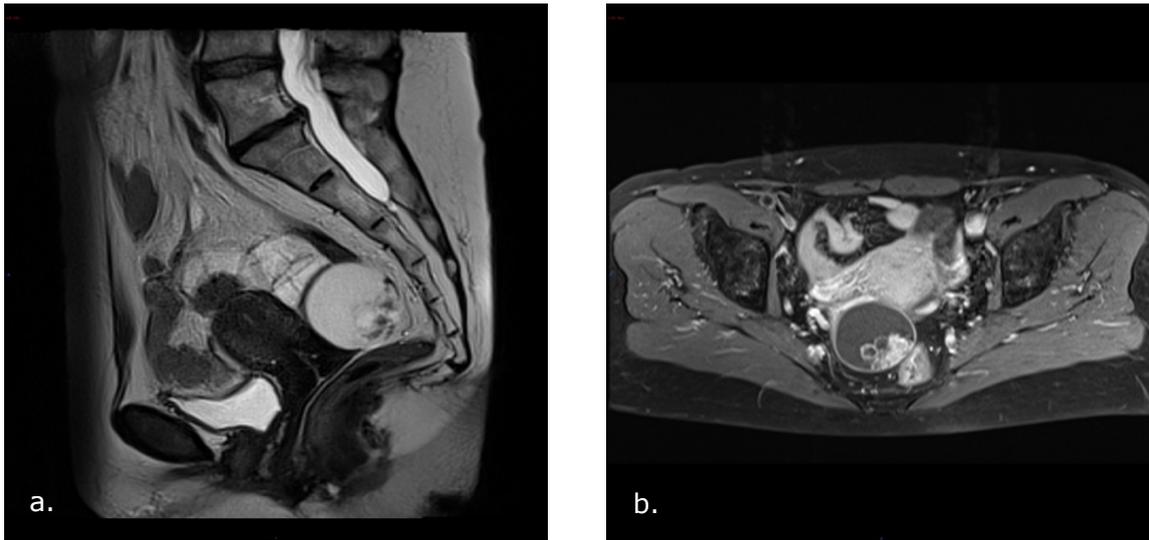
1. Échographie

L'échographie pelvienne par voie sus-pubienne et endovaginale en mode 2D avec Doppler est l'examen d'imagerie de première intention. Elle recherchera des parois épaissies, des végétations endokystiques ou exokystiques, des cloisons, une vascularisation pariétale et un contenu hétérogène.

2. IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).

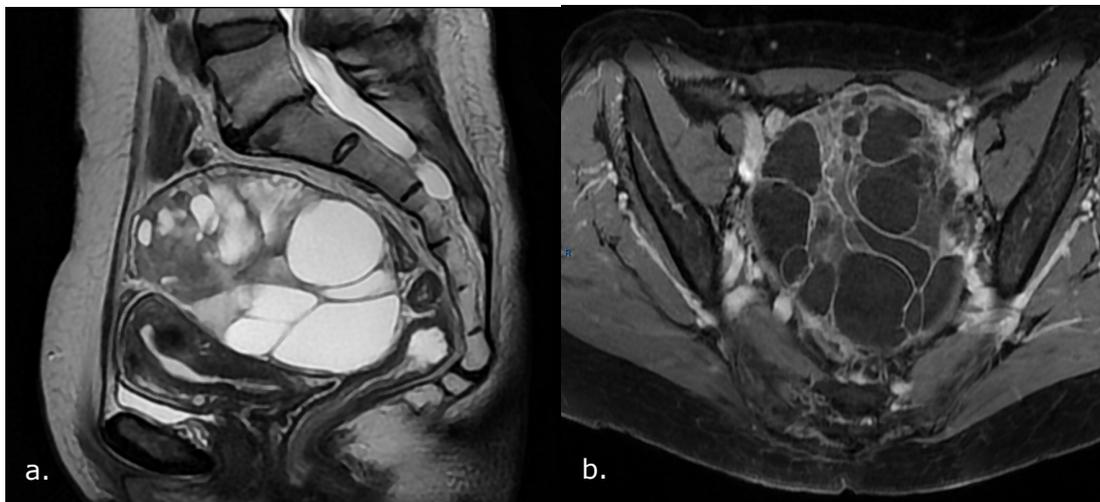
L'IRM est la technique d'imagerie la plus pertinente pour le diagnostic des tumeurs de l'ovaire, permettant de se rapprocher au mieux de l'aspect macroscopique observé. Elle apparaît plus performante que l'échographie pour détecter les petites végétations endokystiques et pour établir un bilan d'extension avec la mise en évidence d'implants péritonéaux

Une TBOs est évoquée devant une tumeur kystique comprenant de nombreuses végétations isolées endokystiques ou exokystiques qui présentent une prise de contraste précoce sur l'IRM dynamique (24).



*Figure 4. IRM pelvienne : TBOs de l'ovaire droit de 45 mm de grand axe
 a. Séquence pondérée en T2, coupe sagittale
 b. Séquence pondérée en T1 fat sat avec injection de gadolinium, coupe axiale*

Une TBOm est évoquée en présence d'un volumineux kyste multiloculaire avec des cloisons plus ou moins régulières parfois regroupées, séparant des loculi de signaux différents en T1 ou en T2 au sein desquels de petites végétations endokystiques sont visibles (25).



*Figure 5. IRM pelvienne : tumeur borderline mucineuse de l'ovaire gauche de 120 mm de grand axe
 a. Séquence pondérée en T2, coupe sagittale
 b. Séquence pondérée en T1 fat sat avec injection de gadolinium, coupe axiale*

Marqueurs tumoraux

Le bilan biologique repose principalement sur le dosage du CA 125. Une valeur normale étant inférieure à 35 UI/L. Marqueur non spécifique, un taux élevé suggère la présence d'une tumeur maligne. Le dosage du CA 19-9 doit aussi être réalisé.

Chapitre 3 : Facteurs pronostiques et taux de survie

Les TBO ont un très bon pronostic global, la survie globale à 5 ans est de 80 à 90% et atteint 99 à 100 % pour les stades I.

Concernant les stades avancés le taux de survie globale à 5 ans et de survie sans récurrence sont respectivement de 87% et 75%. Un des enjeux majeurs de la prise à charge consiste à éviter la récurrence, qui peut se présenter sous forme *borderline* ou invasive.

Les facteurs pronostiques mis en évidence par la littérature sont :

- Le stade tumoral (20,26–28)
- Le type d'implants péritonéaux (moins bon pronostic en cas d'implants invasifs dans les TBOs) (17,26–28)
- Le type de traitement chirurgical (radical ou conservateur) (7,29)
- L'existence d'un reliquat tumoral (dans les stades II ou III) (11,16,30)

L'évaluation du stade d'évolution de la maladie se fait selon la classification FIGO, elle peut être pré thérapeutique (basée sur l'imagerie) et post opératoire (après analyse histologique) et a un intérêt pronostique et thérapeutique.

• **STADIFICATION FIGO 2018 - STADES PRÉCOCES**

Stades	Précoces
IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine
IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellules tumorales en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)
IC1	Rupture chirurgicale
IC2	Rupture pré-opératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe
IC3	Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompe) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)

• **STADIFICATION FIGO 2018 - STADES AVANCÉS**

Stades	Avancés et métastatiques
IIB	Extension aux autres organes pelvien
III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglion
IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
IIIA1	Atteinte ganglionnaire isolée (IIIA1i <10mm ; IIIA1ii >10mm)
IIIA2	Atteinte microscopique abdominale +/- ganglionnaire
IIIB	Atteinte abdominale <2cm +/- ganglionnaire
IIIC	Atteinte abdominale >2cm +/- ganglionnaire
IVA	Épanchement pleural avec une cytologie positive
IVB	Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale

Figure 6. Stadification de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'obstétrique du cancer de l'ovaire (2018)

Chapitre 4 : Prise en charge

Le traitement est avant tout chirurgical.

La chirurgie de référence (chez la patiente n'étant plus en âge de procréer) est l'annexectomie bilatérale, chirurgie pouvant rester conservatrice chez une femme en âge de procréer (en cas de stade I ou II /III sans implant invasif) (7,29).

Une stadification chirurgicale par cytologie péritonéale, biopsies péritonéales étagées et omentectomie infra colique est recommandée afin d'établir le stade tumoral.

L'épiploon est le site le plus souvent atteint par les implants péritonéaux (61 à 86%) (5,26,27).



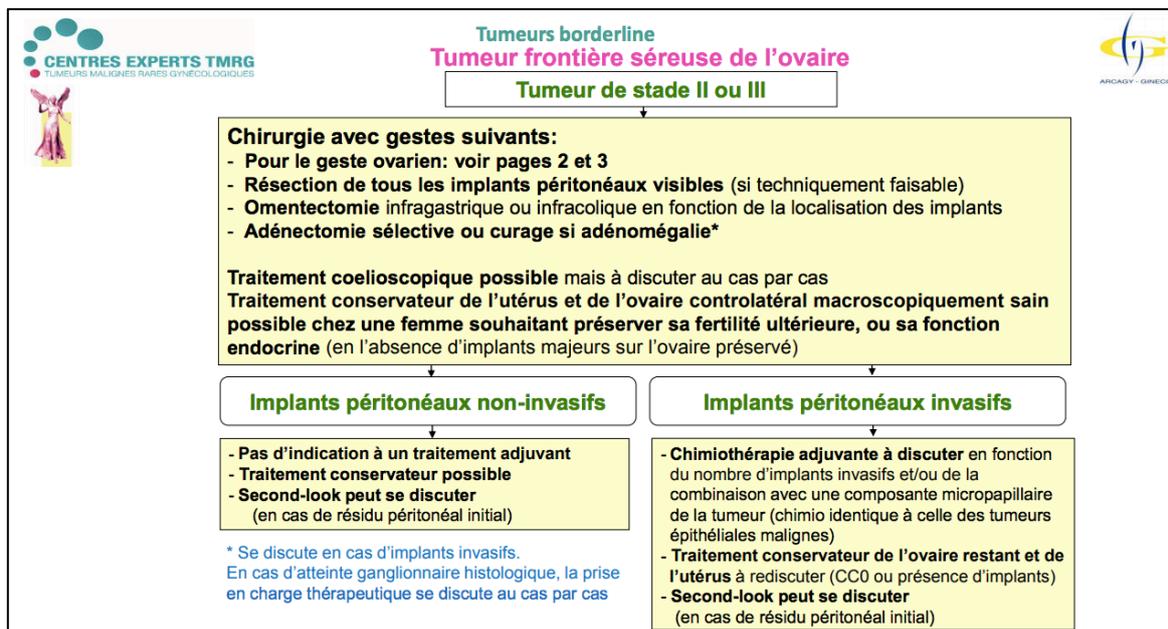
Figure 7 : Implant épiploïque- Vue coelioscopique per opératoire

En cas de dissémination péritonéale, l'exérèse de tous les implants est nécessaire.

L'indication de chimiothérapie adjuvante, autrefois réservée à la présence d'implants invasifs n'est plus systématique et doit être discutée selon les cas (31).

Prise en charge des stades avancés.

Les stades avancés sont définis par l'atteinte extra ovarienne et à distance. Le stade de découverte des tumeurs borderline est rarement tardif (4,6 à 11% des stade II et 10 à 13% des stades III). En cas de dissémination péritonéale, une chirurgie de cytoréduction complète est la règle. Les curages ganglionnaires systématiques ne sont pas recommandés, en effet même s'il existe une potentielle atteinte ganglionnaire (pelvienne et/ou lombo-aortique) dans les TBOs, le statut ganglionnaire n'influence pas la survie. La possibilité de récurrences ganglionnaires à distance implique néanmoins la résection des adénopathies palpables au cours de l'intervention.



*Figure 8 : Recommandations des centres experts des Tumeurs Malignes Rares Gynécologique
Tumeurs de stade II ou III*

Place du traitement chirurgical conservateur.

Le traitement chirurgical conservateur (préservation de l'utérus et d'au moins l'un des deux ovaires) peut être proposé à des patientes souhaitant préserver leur fertilité, dans les stades I. Concernant les stades II et III, le traitement conservateur reste possible dans le cadre d'implants non invasifs. Une chirurgie préservant la fertilité est à discuter en cas d'implants invasifs. Son indication pourra être limitée en fonction du résidu tumoral post opératoire et de certains critères histologiques (10).

Chapitre 5 : Surveillance

Le risque de récurrence tardive implique une surveillance au-delà de 10 ans (notamment en cas de traitement conservateur) associant examen clinique, dosage des marqueurs et imagerie tous les 4 à 6 mois pendant 3 ans puis semestriels pendant 2 ans et enfin, annuels.



Tumeurs borderline
tumeur frontière de l'ovaire - Borderline

Surveillance après traitement

Surveillance	Année 1-3	de 4 à 5 ans	Après 5 ans
Examen clinique, biologie (marqueurs)	/ 4 à 6 mois*	/ 6 mois	/ an
Echographie pelvienne et abdominale**	/ 4 à 6 mois*	/ 6 mois	/ an

* en fonction du stade initial de la maladie (et du type d'implants péritonéaux)
** en cas de traitement conservateur ou en cas de stade avancé

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Référentiel -version mai 2019 Le référentiel ne remplace pas la discussion en RCP spécialisée TMRG Page 10

Figure 9 : Recommandations selon les centres experts TMRG
Surveillance après traitement

Partie 2 : Matériels et Méthodes

Population d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective. Toutes les patientes prises en charge ou adressées à l'institut Gustave Roussy pour une TBOs avec implants péritonéaux entre juin 1971 et octobre 2017 ont été étudiées.

Les dossiers médicaux incluant les données démographiques, les comptes rendus opératoires, d'hospitalisation, biologiques et anatomopathologiques ont été analysés pour chaque patiente.

Prise en charge

Le traitement chirurgical conservateur était défini par la préservation de l'utérus et d'au moins un ovaire. Trois types de traitements chirurgicaux préservant la fertilité ont été réalisés : l'annexectomie unilatérale, la kystectomie ovarienne et l'association annexectomie unilatérale et kystectomie controlatérale. Toute chirurgie comprenant une hystérectomie et/ou une annexectomie bilatérale était considérée comme radicale. De même si une chirurgie conservatrice était réalisée dans un premier temps et complétée secondairement par une hystérectomie, une annexectomie bilatérale ou une annexectomie controlatérale, la prise en charge était considérée comme radicale.

La chirurgie de stadification consistait en une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales étagées et une omentectomie (infra-colique ou infra-gastrique).

Certaines patientes ont bénéficié de curages ganglionnaires (pelviens, lomboaortiques ou les deux), réalisés en fonction des recommandations en vigueur.

La chirurgie pouvait s'effectuer en un ou deux temps, par laparotomie ou par voie coelioscopique. Lorsque la chirurgie s'effectuait en deux temps, l'ensemble des données concernant les deux interventions ainsi que les résultats de l'analyse histologique des différentes pièces opératoires étaient rassemblés.

Le résidu tumoral était défini durant l'intervention par une suspicion de maladie macroscopique laissée en place et divisé en deux catégories, < 2cm et > 2cm.

Le nombre de sites atteints était défini en fonction de la localisation des implants péritonéaux, après résultats histologiques.

La classification FIGO 1987 a été utilisée pour la stadification. Les stades II et III étaient définis par l'association d'une TBOs avec des implants péritonéaux pelviens et abdominaux respectivement. Le stade était caractérisé en utilisant la description macroscopique de la cavité péritonéale et les résultats des prélèvements histologiques.

L'indication d'un traitement adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie ou association radio-chimiothérapie) dépendait des résultats anatomopathologiques, de l'éventuel résidu tumoral post opératoire et des recommandations en vigueur.

Étude histologique

Pour chaque patiente, les lames histologiques ont été relues par un anatomopathologiste expert de l'Institut Gustave Roussy.

Les TBOs étaient définies par un épithélium pluri-stratifié, la formation d'axes papillaires, la présence d'atypies cytonucléaires et surtout l'absence d'envahissement franche du stroma.

Le sous-groupe histologique micropapillaire était évalué selon les critères de Burks, Seidman et Kurman et était confirmé si la taille de cette variante était supérieure à 5mm avec atypies cytonucléaires.

La micro-invasion stromale était définie par la présence de micro-foyers de moins de 5mm dans leur plus grande dimension au sein des axes papillaires.

Les implants péritonéaux ont été classés en invasifs (infiltration tumorale agressive, destructrice et anarchique) et non invasifs. L'association d'implants invasifs et non invasifs chez une même patiente était classée dans le groupe invasif.

Les patientes présentant un authentique carcinome associé à une TBOs ont été exclues.

Suivi post opératoire

Le suivi post opératoire incluait un examen clinique, biologique et échographique et suivait les recommandations en vigueur. Les informations relatives au suivi des patientes effectué hors Institut Gustave Roussy ont été obtenues via une correspondance par courrier avec leur médecin traitant ou gynécologue référent.

Les patientes dont le suivi était inférieur à 12 mois (si aucune récurrence n'avait eu lieu dans l'intervalle) étaient considérées comme perdues de vue.

Récidives et décès

Les récidives ont été classées en non invasives (*borderline*, implants non invasifs) et invasives (carcinome séreux de bas grade, psammocarcinome et implants invasifs). Les récidives sous forme d'implants invasifs étaient retrouvées chez des patientes présentant initialement des implants invasifs et non invasifs.

Pour les patientes ayant présenté deux récidives (n=11), la date de la première récidive était prise en compte pour le calcul de la survie sans récidive. Tous les cas de deuxième récidive invasive (avec première récidive sous forme non invasive) étaient pris en compte pour l'analyse des facteurs pronostiques de récidive invasive.

Les données concernant les décès ont été collectées. Tout décès survenant après une récidive ou de cause inconnue après une récidive était considéré comme lié à la pathologie. Si la cause du décès était inconnue chez une patiente n'ayant pas eu de récidive, il n'était pas considéré comme imputable à la pathologie (Peto et al.).

Analyses statistiques

La survie sans récidive (DFS) qui était définie comme le délai entre la chirurgie initiale et la récidive ou le décès et la survie globale (OS), définie comme le délai entre la chirurgie initiale et le décès étaient les critères de jugement principaux. Ces deux critères étaient étudiés comme des critères de survie (temps avant événement). La récidive sous forme invasive a aussi été étudiée à titre d'analyse complémentaire. Ce critère était étudié sous forme binomial.

Deux groupes de patientes ont été constitués selon que leurs implants péritonéaux étaient non invasifs ou invasifs.

Les variables qualitatives sont présentées sous la forme n(%). Le test du Chi² ou le test exact de Fisher, selon les conditions d'applications, ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives.

Les courbes de survies ont été calculées selon la méthode de Kaplan Meier. Le test du log-rank a été utilisé pour comparer les survies selon les groupes. Afin de quantifier l'impact sur le risque instantané de décès des différents facteurs pronostiques, un modèle de Cox à une seule variable a été utilisé. Cet impact est présenté sous la forme de rapport des risques instantanés avec son intervalle de confiance à 95% (HR [IC 95%]). Les variables significatives au seuil 5% en univariée ont secondairement été incluses dans un modèle de Cox multivarié, avec sélection pas à pas descendante afin d'identifier les variables pronostiques indépendantes. Compte tenu du très faible nombre d'événements de survie dans certains sous-groupes, de légères variations

de p-value entre les différentes méthodes d'estimation du modèle sont possibles, donnant parfois une incertitude sur la significativité.

Pour le critère binomial « récurrence invasive », une régression logistique binomiale à une seule variable a été utilisée afin d'estimer le rapport des cotes et son intervalle de confiance à 95% (OR [IC 95%]).

Tous les tests utilisés étaient bilatéraux et un $p < 0.05$ était considéré comme significatif. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R 3.5 (The R Core Team, Vienne, Autriche).

Partie 3 : Résultats

Au total 231 patientes ont été traitées ou adressées pour avis à l'Institut Gustave Roussy entre juin 1971 et octobre 2017.

Cinq patientes ont été exclues car d'authentiques carcinomes étaient associés à la TBO.

Quatorze patientes ont été exclues car leur suivi après la chirurgie initiale était inférieur à un an et qu'aucune récurrence n'avait été diagnostiquée dans l'intervalle.

Caractéristiques des patientes

L'âge médian des 212 patientes incluses était de 35 ans (14-74) et 16,5% d'entre elles étaient ménopausées.

Les caractéristiques de la prise en charge chirurgicale initiale sont détaillées dans le *tableau 1*. Près de deux tiers des patientes ont eu une laparotomie première (128 patientes) et 65 patientes (30,7%) ont bénéficié d'un traitement conservateur.

Concernant la chirurgie de stadification péritonéale, une omentectomie a été réalisée dans 84% des cas (178 patientes) et des biopsies péritonéales étagées dans 80,2% des cas (170 patientes). En fin d'intervention, 61 patientes avaient un résidu tumoral macroscopique (> 2 cm dans 11 cas).

Un traitement adjuvant a été effectué chez 66 patientes (31,1%), majoritairement sous forme de chimiothérapie (chez 52 patientes).

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population – Prise en charge initiale

Caractéristiques	n= 212
Age (médiane - années)	35 (14-74)
Parité (moyenne)	0,8
Patientes ménopausées (n)	35 (16,5%)
Voie d'abord	
Coelioscopie première	73 (34,4%)
Laparotomie première	128 (60,4%)
Traitement chirurgical	
Radical	147 (69,3%)
Conservateur	65 (30,7%)
Omentectomie	178 (84,0%)
Biopsies péritonéales	170 (80,2%)
Curages ganglionnaires	59 (27,8%)
Rupture per opératoire	32 (15,1%)
Résidu tumoral	
Non	151 (71,2%)
Oui	61 (28,8%)
< 2 cm	50 (23,6%)
> 2cm	11 (5,2%)
Traitement adjuvant (n=66)	
Chimiothérapie	52 (24,5%)
Radiothérapie	5 (2,4%)
CT + RT	8 (3,8%)

CT+RT : chimiothérapie + radiothérapie

Les résultats histologiques sont détaillés dans le *tableau 2*. La cytologie péritonéale était positive chez 110 patientes et une atteinte microscopique de l'omentum a été mise en évidence chez 124 patientes. On observe 23,6% de stades II (50 patientes) et 76,4% de stades III (162 patientes). L'analyse histologique de la tumeur ovarienne retrouve une micro-invasion chez 96 patientes et un sous type histologique micropapillaire chez 92 patientes.

On retrouve des implants non invasifs chez 170 patientes (80,2%) et des implants invasifs chez 33 patientes (15,6%), avec une atteinte péritonéale étendue (nombre sites péritonéaux > 3) chez 125 patientes. Les diverses localisations des implants péritonéaux sont détaillées dans le *tableau 3*. L'épiploon est le site de plus fréquemment atteint (61,3% des cas).

Tableau 2. Caractéristiques générales de la population – résultats histologiques

Caractéristiques	n= 212
Stade	
II	50 (23,6%)
III	162 (76,4%)
Tumeur micropapillaire	
Non	106 (50,0%)
Oui	92 (43,4%)
Nd	14 (6,6%)
Micro-invasion stromale	
Non	106 (50,0%)
Oui	96 (45,3%)
Nd	10 (4,7%)
Cytologie péritonéale	
Non	47 (22,2%)
Oui	110 (51,9%)
Nd	55 (25,9%)
Implants	
Invasifs	33 (15,6%)
Non invasifs	170 (80,2%)
Nd	8 (3,8%)
Nombre sites péritonéaux avec implants	
< 3	86 (40,6%)
> 3	125 (59,0%)
Nd	1 (0,5%)
Ganglions tumoraux	
Non	38 (17,9%)
Oui	21 (9,9%)
Atteinte épiploïque microscopique	
Non	54 (25,5%)
Oui	124 (58,5%)

Tableau 3. Localisations des implants après analyse histologique. (n=212)

Sites péritonéaux	n= 212
Auto-implants de surface	126 (59,4%)
Séreuse utérine	71 (33,5%)
Trompes	63 (29,7%)
Ligaments utéro-sacrés	11 (5,2%)
Paramètres	9 (4,2%)
Cul de sac de Douglas	74 (34,9%)
Péritoine vésico-utérin	64 (30,2%)
Péritoine pariétal pelvien	62 (29,2%)
Gouttières pariéto-coliques	45 (21,2%)
Coupoles diaphragmatiques	19 (9,0%)
Épiploon	130 (61,3%)
Foie	6 (2,8%)
Intestin grêle/colon	41 (19,3%)
Séreuse rectum	24 (11,3%)
Appendice	10 (3,0%)

Les caractéristiques des patientes avec implants invasifs et non invasifs ont été comparées dans les tableaux 4,5 et 6. On ne note pas de différence significative concernant leur prise en charge chirurgicale respective hormis la réalisation de curage ganglionnaire, plus fréquent dans les implants invasifs ($p=0,0044$).

La micro-invasion stromale, l'atteinte microscopique de l'épiploon et le nombre de sites péritonéaux atteints supérieur ou égal à 3 sont également plus fréquents en cas d'implants invasifs. ($p=0,01$, $p=0,01$ et $p=0,018$ respectivement). De même on note une différence significative sur le stade tumoral, 90,9% des implants invasifs étaient retrouvés en stade III ($p=0,042$).

Un traitement adjuvant a été réalisé chez 78,8% des patientes présentant des implants invasifs et 18,2% des patientes avec des implants non invasifs ($p<0,0001$).

Tableau 4. Caractéristiques de la population en fonction du type d'implant péritonéal (non invasif versus invasif). Prise en charge chirurgicale.

Variable	Catégorie	Non invasif	Invasif	p	Total (n=212)
Cœlioscopie première	Non	95 (60,9%)	21 (65,6%)	0,62	124 (62,9%)
	Oui	61 (39,1%)	11 (34,4%)		73 (37,1%)
Laparotomie première	Non	61 (39,1%)	7 (21,9%)	0,065	69 (35%)
	Oui	95 (60,9%)	25 (78,1%)		128 (65%)
Traitement radical	Non	56 (32,9%)	8 (24,2%)	0,33	65 (30,7%)
	Oui	114 (67,1%)	25 (75,8%)		147 (69,3%)
Traitement conservateur	Non	114 (67,1%)	25 (75,8%)	0,33	147 (69,3%)
	Oui	56 (32,9%)	8 (24,2%)		65 (30,7%)
Omentectomie	Non	31 (18,2%)	2 (6,1%)	0,083	34 (16%)
	Oui	139 (81,8%)	31 (93,9%)		178 (84%)
Biopsies péritonéales	Non	35 (20,6%)	3 (9,1%)	0,12	42 (19,8%)
	Oui	135 (79,4%)	30 (90,9%)		170 (80,2%)
Curage ganglionnaire	Non	129 (75,9%)	17 (51,5%)	0,0044	153 (72,2%)
	Oui	41 (24,1%)	16 (48,5%)		59 (27,8%)
Rupture tumorale per opératoire	Non	146 (85,9%)	28 (84,8%)	1	180 (84,9%)
	Oui	24 (14,1%)	5 (15,2%)		32 (15,1%)
Résidu tumoral	Non	124 (72,9%)	25 (75,8%)	0,74	151 (71,2%)
	Oui	46 (27,1%)	8 (24,2%)		61 (28,8%)

Tableau 5. Caractéristiques de la population en fonction du type d'implant péritonéal (invasif versus non invasif). Résultats histologiques

Variable	Catégorie	Non invasif	Invasif	p	Total (n=212)
Stade tumoral	II	43 (25,3%)	3 (9,1%)	0,042	50 (23,6%)
	III	127 (74,7%)	30 (90,9%)		162 (76,4%)
Micropapillaire	Non	90 (54,9%)	14 (45,2%)	0,32	106 (53,5%)
	Oui	74 (45,1%)	17 (54,8%)		92 (46,5%)
Micro-invasion	Non	93 (56%)	10 (31,2%)	0,01	106 (52,5%)
	Oui	73 (44%)	22 (68,8%)		96 (47,5%)
Cytologie péritonéale	Non	40 (31,7%)	6 (21,4%)	0,28	47 (29,9%)
	Oui	86 (68,3%)	22 (78,6%)		110 (70,1%)
Nombre de sites > 3	Non	73 (43,2%)	7 (21,2%)	0,018	86 (40,8%)
	Oui	96 (56,8%)	26 (78,8%)		125 (59,2%)
Épiploon microscopique	Non	77 (45,3%)	7 (21,2%)	0,01	88 (41,5%)
	Oui	93 (54,7%)	26 (78,8%)		124 (58,5%)

Tableau 6. Caractéristiques de la population en fonction du type d'implant péritonéal (invasif versus non invasif). Traitement adjuvant.

Variable	Catégorie	Non invasifs	Invasifs	p	Total (n=212)
Traitement adjuvant	Non	139 (81,8%)	7 (21,2%)	<0,0001	146 (68,9%)
	Oui	31 (18,2%)	26 (78,8%)		66 (31,1%)
Chimiothérapie adjuvante	Non	140 (82,8%)	9 (27,3%)	<0,0001	151 (71,6%)
	Oui	29 (17,2%)	24 (72,7%)		60 (28,4%)
Radiothérapie adjuvante	Non	163 (96,4%)	31 (93,9%)	0,62	198 (93,8%)
	Oui	6 (3,6%)	2 (6,1%)		13 (6,2%)

Un traitement préservant la fertilité a été effectué chez 65 patientes (une annexectomie unilatérale chez 28 patientes, une annexectomie et geste controlatéral chez 25 patientes et une kystectomie chez 12 patientes). Vingt-quatre grossesses (dont 13 spontanées) ont été observées chez 29 patientes en désir de grossesse. Sept patientes présentaient une infertilité secondaire après la chirurgie. Les modalités de prise en charge et les caractéristiques des patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur sont détaillées dans le *tableau 7*. Cinquante-six patientes avaient initialement des implants non invasifs (86%), huit patientes présentaient des implants invasifs (12,3%).

Tableau 7. Caractéristiques des patientes – Traitement conservateur (n=65)

Caractéristiques des patientes	n = 65
Stade tumoral	
Stade II	18 (27,7%)
Stade III	47 (72,3%)
Micropapillaire	
Non	37 (56,9%)
Oui	25 (38,5%)
Micro-invasion stromale	
Non	32 (49,2%)
Oui	32 (49,2%)
Implants péritonéaux	
Implants non invasifs	56 (86,2%)
Implants invasifs	8 (12,3%)
Nombre sites péritonéaux	
>3	39 (60%)
<3	26 (40%)
Traitement chirurgical	
Annexectomie unilatérale	28 (43,1%)
Kystectomie	12 (18,5%)
Annexectomie unilatérale + kystectomie controlatérale	25 (38,5%)
Cytologie péritonéale	
Négative	18 (27,7%)
Positive	37 (56,9%)
Résidu tumoral	
Non	51 (78,5%)
Oui	14 (21,5%)

Récidive, récurrence invasive et décès

Le suivi médian était de 115 mois (rang 12-512), le suivi était supérieur ou égal à 5 ans pour 45 patientes (21,2%) et supérieur ou égal à 10 ans pour 80 patientes (38%).

1. Récidive

Durant le suivi, 70 récurrences (33% des patientes) ont été observées (de 4 à 271 mois après la chirurgie initiale), 30% de ces récurrences sont survenues au moins cinq ans après la chirurgie initiale (21/70). On dénombre 38 récurrences sous forme non invasive (54%) et 28 récurrences sous forme invasive (40%). Le mode de récurrence n'était pas connu chez 4 patientes.

Les caractéristiques des patientes selon leurs modes de récurrence sont détaillées dans le tableau 8.

Tableau 8. Caractéristiques des patientes – Récurrence (n=70)

Facteurs étudiés	Récurrence non invasive n= 38	Récurrence invasive n= 28	Mode de récurrence inconnue n=4	Total Récurrence n=70
Stade				
Stade II	11 (28,9%)	6 (21,4%)	2 (50%)	19 (27,1%)
Stade III	27 (71,1%)	22 (78,6%)	2 (50%)	51 (72,9%)
Traitement chirurgical				
Radical	10 (26,3%)	20 (71,4%)	2 (50%)	32 (45,7%)
Conservateur	28 (73,7%)	8 (28,6%)	2 (50%)	38 (54,3%)
Résidu tumoral				
Non	26 (68,4%)	17 (60,7%)	2 (50%)	45 (64,3%)
Oui	12 (31,6%)	11 (39,3%)	2 (50%)	25 (35,7%)
Statut micropapillaire*				
Non	21 (55,3%)	11 (39,3%)	3 (75%)	35 (50,0%)
Oui	15 (39,5%)	17 (60,7%)	1 (25%)	33 (50,0%)
Micro-invasion stromale*				
Non	19 (50%)	13 (46,4%)	0 (0%)	32 (45,7%)
Oui	17 (44,7%)	15 (53,6%)	4 (100%)	36 (51,4%)
Implants péritonéaux*				
Non invasifs	34 (89,5%)	19 (67,9%)	2 (50%)	55 (78,6%)
Invasifs	3 (7,9%)	9 (32,1%)	2 (50%)	14 (20,0%)
Nombres de sites > 3*				
Non	17 (44,7%)	5 (17,9%)	1 (25%)	23 (32,9%)
Oui	21(55,3%)	22 (78,6%)	3 (75%)	46 (65,7%)

* Données manquantes

On note 32% de récurrences chez des patientes ayant initialement des implants non invasifs (55/170) et 42% de récurrences chez des patientes ayant initialement des implants invasifs (14/33). Une atteinte péritonéale étendue (>3 sites) était présente chez 46 patientes (65,7%) et un résidu tumoral macroscopique était laissé en place en fin d'intervention chez 25 patientes (25/70 soit 35,7%).

Les localisations de récurrence rencontrées (certaines patientes ayant plusieurs sites de récurrences) étaient : ovarienne dans 33 cas (47,1%), pelvienne dans 16 cas, digestive dans 6 cas, péritonéale diffuse dans 26 cas et ganglionnaire dans 12 cas. (*Tableau 9*)

On retrouve une localisation ovarienne isolée dans 15 cas (15/70 soit 21,4%).

Tableau 9. Localisations des récurrences de la population générale (n=70)

Site de récurrence	n = 70 (%)
Ovaire restant ou controlatéral	33 (47,1%)
Ovaire restant ou controlatéral isolé	15 (21,4%)
Pelviennes	16 (22,9%)
Vagin	1 (1,4%)
Péritonéales diffuses	26 (37,1%)
Digestives	6 (8,6%)
Médiastinales/pulmonaires	2 (2,9%)
Ganglionnaires	12 (17,1%)

Parmi les 70 récurrences, 21 patientes avaient bénéficié d'un traitement adjuvant après la chirurgie première (30%), sous forme de chimiothérapie dans 17 cas, de radiothérapie dans 2 cas et de radiothérapie/chimiothérapie dans 2 cas.

La survie sans récurrence de la population globale (DFS) à 5 et 10 ans était respectivement de 73% et 62% (*Annexe 1*).

Après traitement conservateur, on observe un taux de récurrence de 58% (38/65) avec un suivi médian de 73 mois (rang 12-369). La majorité de ces récurrences était sous forme non invasive (73,7%).

La DFS des traitements conservateurs à 5 et 10 ans était respectivement de 42% et 25%.

2. Récidive Invasive

Parmi les 70 récidives, on en observe 28 sous forme invasive (40%) soit 13,2% de la population globale (28/212). On note que 11,2% des patientes avec des implants non invasifs (19/170) et 27,3% des patientes avec implants invasifs (9/33) ont récidivé sous forme invasive.

Les caractéristiques des patientes avec récidive invasive sont présentées dans les *annexes 8,9*. On note 17,9 % de récidives invasives sous forme d'implants invasifs (5/28), 60,7% sous forme d'adénocarcinome de bas grade (17/28) et 14,2% sous forme de psammocarcinome (4/28). Ces patientes avaient une TBOs avec micro-invasion dans 15 cas (53,4%) et micropapillaire dans 17 cas (60,7%). Elles présentaient majoritairement des implants non invasifs (19/28, 68%), et des implants invasifs dans 9 cas (9/28, 32%). Un traitement chirurgical de la récidive a été réalisé chez 22 patientes (78,6%) et un traitement adjuvant a été effectué chez 23 patientes.

Après traitement conservateur, on observe 12,3% récidives sous forme invasive (8/65). Ces patientes avaient majoritairement des implants non invasifs (6/8) et aucune d'entre elles n'a bénéficié de chimiothérapie adjuvante après la chirurgie initiale. La majorité des récidives invasives était péritonéales ou ganglionnaires (7/8) et on observe deux récidives moins de 3 ans après la chirurgie initiale. Le traitement des récidives a systématiquement été radical, associé à une chimiothérapie adjuvante dans 7 cas sur 8 (dont un cas de chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale). Malgré cette prise en charge on dénombre 3 décès liés à la poursuite évolutive de la maladie survenant de 26 à 84 mois après la récidive. Chaque patiente présentait une tumeur micropapillaire et au moins trois sites péritonéaux atteints. Seules deux patientes étaient en rémission complète lors du suivi. (*Annexe 9*)

3. Décès

On dénombre au total 18 décès dont 14 liés à la pathologie, survenus de 21 à 315 mois après la chirurgie initiale. Soit un taux de décès de 6,6% (14/212). Dix patientes avaient initialement des implants non invasifs (71,4%) et quatre patientes avaient des implants invasifs (28,6%). La survie globale de la population (OS) à 5 et 10 ans était respectivement de 98,3% et 94,3% (*Annexe 1*).

Nous rappelons que 3 décès sont survenus après traitement conservateur avec une OS de 100% à 5 ans et de 92,6% à 10 ans. (*Annexe 2*)

Analyse statistique

1. Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée concernant les facteurs associés à la DFS et à l'OS sont représentés sous forme de Hazard Ratio dans le *Tableau 10*.

Notre étude montre que la présence d'implants invasifs n'est significativement associée ni à la DFS (HR=1,39[0,77-2,51], p=0,27) ni à l'OS (HR=1,76[0,57-5,47], p=0,32). (*Annexe 3*)

De même, le résidu tumoral et le caractère micropapillaire ne sont pas des facteurs significativement liés à la DFS ou OS.

L'analyse univariée identifie trois facteurs statistiquement liés à la DFS : Le traitement chirurgical conservateur (versus radical) (HR=5,5[3,39-9,08], p<0,0001), l'atteinte de 3 sites péritonéaux ou davantage (versus <3) (HR=1,65 [1,01-2,72], p=0,045) et l'utilisation d'un traitement adjuvant (HR=0,53 [0,31-0,89], p=0,014). (*Annexes 4,5 et 6*)

La micro-invasion stromale et l'atteinte péritonéale supérieure ou égale à 3 sites sont significativement associées à l'OS (HR=3,19[1,12-9,1], p=0,022) et (HR=3,02[0,96-9,53], p=0,049) respectivement. (*Annexes 7 et 5*)

La présence d'implants sur au moins trois sites péritonéaux est le seul facteur statistiquement associé à l'OS et la DFS. (p=0,049 and p=0,045). (*Annexe 5*)

Tableau 10 – Analyse univariée – OS et DFS – Population générale (n=212)

Variable	Catégorie	OS (HR) IC 95%	p	DFS (HR) IC 95%	p
Kystectomie	Non	1	0,33	1	0,083
	Oui	0 [0-Inf]		1,98 [0,9-4,36]	
Omentectomie	Non	1	0,68	1	0,24
	Oui	0,8 [0,27-2,34]		0,72 [0,41-1,25]	
Curage ganglionnaire	Non	1	0,91	1	0,28
	Oui	0,94 [0,33-2,68]		0,72 [0,41-1,25]	
Rupture per opératoire	Non	1	0,79	1	0,79
	Oui	1,16 [0,38-3,6]		0,92 [0,49-1,72]	
Traitement Radical	Non	1	0,93	1	<0,0001
	Oui	1,06 [0,29-3,86]		0,18 [0,11-0,3]	
Conservateur	Non	1	0,93	1	<0,0001
	Oui	0,94 [0,26-3,41]		5,5 [3,33-9,08]	
Stade Tumoral	II	1	0,35	1	0,85
	III	1,71 [0,55-5,38]		1,05 [0,62-1,8]	
Micro-invasion	Non	1	0,022	1	0,065
	Oui	3,19 [1,12-9,1]		1,56 [0,97-2,5]	
Type Micropapillaire	Non	1	0,73	1	0,64
	Oui	1,19 [0,44-3,23]		1,12 [0,7-1,79]	
Résidu tumoral	Non	1	0,39	1	0,55
	Oui	1,57 [0,56-4,41]		0,86 [0,52-1,41]	
Implants non invasifs	Non	1	0,32	1	0,27
	Oui	0,57 [0,18-1,76]		0,72 [0,4-1,3]	
Implants invasifs	Non	1	0,32	1	0,27
	Oui	1,76 [0,57-5,47]		1,39 [0,77-2,51]	
Nombre de sites > 3	Non	1	0,049	1	0,045
	Oui	3,02 [0,96-9,53]		1,65 [1,01-2,72]	
Ganglions tumoraux	Non	1	0,89	1	0,27
	Oui	1,11 [0,25-4,91]		0,57 [0,21-1,56]	
Epiploon microscopique	Non	1	0,69	1	0,4
	Oui	1,22 [0,46-3,25]		1,23 [0,76-1,98]	
Cytologie péritonéale	Non	1	0,24	1	0,65
	Oui	2,38 [0,53-10,79]		1,15 [0,63-2,09]	
Traitement adjuvant	Non	1	0,63	1	0,014
	Oui	0,79 [0,31-2,05]		0,53 [0,31-0,89]	
Chimiothérapie	Non	1	0,81	1	0,064
	Oui	0,89 [0,35-2,29]		0,62 [0,37-1,03]	
Radiothérapie	Non	1	0,97	1	0,12
	Oui	1,02 [0,28-3,7]		0,48 [0,19-1,23]	

OS : Survie Globale / DFS : survie sans récurrence / HR : Hazard Ratio / IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

Concernant le traitement conservateur, la réalisation d'une kystectomie (comparée à une annexectomie) et le type d'implants péritonéaux ne sont pas des facteurs statistiquement associés à la récurrence dans les stades avancés. Le stade tumoral (III versus II) est quant à lui significativement associé à la DFS (HR=0,44 [0,22-0,87] p=0,015) (Tableau 11).

La DFS des traitements conservateurs à 5 et 10 ans était respectivement de 42,4% et 25,4%. (figure 2)

On ne retrouve aucun facteur significativement associé à la survie globale.

La survie globale des traitements conservateurs à 5 et 10 ans était respectivement de 100% et 92,6%. (figure 2)

Tableau 11 – Analyse univariée – OS et DFS – Traitement conservateur (n=65)

Variable	Catégorie	OS (HR) IC 95%	p	DFS (HR) IC 95%	p
Kystectomie	Non	1	0,34	1	0,8
	Oui	0 [0-Inf]		1,12 [0,49-2,56]	
Rupture per opératoire	Non	1	0,36	1	0,088
	Oui	2,93 [0,27-32,31]		2,06 [0,88-4,79]	
Stade Tumoral	II	1	0,92	1	0,015
	III	0,78 [0,07-8,66]		0,44 [0,22-0,87]	
Micro-invasion	Non	1	0,88	1	0,71
	Oui	0,83 [0,08-9,2]		0,88 [0,46-1,69]	
Micropapillaire	Non	1	0,013	1	0,26
	Oui	4474365537,89 [0-Inf]		1,45 [0,76-2,79]	
Résidu tumoral	Non	1	0,98	1	0,73
	Oui	0,68 [0,06-7,57]		1,14 [0,55-2,35]	
Implants non invasifs	Non	1	0,57	1	0,33
	Oui	77452696,04 [0-Inf]		0,63 [0,24-1,64]	
Implants invasifs	Non	1	0,57	1	0,33
	Oui	0 [0-Inf]		1,6 [0,61-4,18]	
Nombre de sites > 3	Non	1	0,16	1	0,79
	Oui	1145994679,14 [0-Inf]		1,09 [0,57-2,09]	
Cytologie péritonéale	Non	1	0,83	1	0,69
	Oui	1,3 [0,12-14,34]		1,16 [0,55-2,43]	

OS : Survie Globale / DFS : survie sans récurrence / HR : Hazard Ratio / IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

Lors d'une récurrence, les facteurs de risque associés à une forme invasive sont le traitement chirurgical radical (versus conservateur) (OR= 7 [2,35-20,87], p=0,00022), la présence

d'implants péritonéaux invasifs (OR=5,37[1,29-22,26], p = 0,013) et le nombre de sites péritonéaux supérieur ou égal à trois (OR=3,56[1,11-11,39], p = 0,024). (Tableau 12)

Tableau 12. Facteurs de risque de récurrence invasive

Variable	Catégorie	OR	p
Kystectomie	Non	1	0,09
	Oui	0,2 [0,02-1,74]	
Omentectomie	Non	1	0,71
	Oui	0,8 [0,25-2,55]	
Curage ganglionnaire	Non	1	0,2
	Oui	2,1 [0,67-6,57]	
Rupture per opératoire	Non	1	0,82
	Oui	1,16 [0,32-4,26]	
Traitement Radical	Non	1	0,00022
	Oui	7 [2,35-20,87]	
Conservateur	Non	1	0,00022
	Oui	0,14 [0,05-0,43]	
Stade Tumoral	II	1	0,49
	III	1,49 [0,48-4,68]	
Micro-invasion	Non	1	0,61
	Oui	1,29 [0,48-3,47]	
Type Micropapillaire	Non	1	0,13
	Oui	2,16 [0,79-5,92]	
Résidu tumoral	Non	1	0,52
	Oui	1,4 [0,5-3,89]	
Implants non invasifs	Non	1	0,013
	Oui	0,19 [0,04-0,77]	
Implants invasifs	Non	1	0,013
	Oui	5,37 [1,29-22,26]	
Nombre de sites > 3	Non	1	0,024
	Oui	3,56 [1,11-11,39]	
Ganglions tumoraux	Non	1	0,0072
	Oui	67362619,57 [0-Inf]	
Epiploon microscopique	Non	1	0,99
	Oui	1,01 [0,37-2,74]	
Cytologie péritonéale	Non	1	0,7
	Oui	1,27 [0,38-4,31]	
Traitement adjuvant	Non	1	0,29
	Oui	1,79 [0,61-5,25]	

OR : Odd Ratio

2. Analyse multivariée

La micro-invasion apparaît comme un facteur indépendamment lié à l'OS (HR=3,37 [IC 95% 1,06-10,7]). Le nombre de sites péritonéaux demeure en analyse multivariée un facteur de risque de récurrence (HR= 1,72 [IC 95% 1,04-2,83]) mais n'est pas significativement lié à l'OS.

Le traitement chirurgical radical est quant à lui, un facteur protecteur indépendant de récurrence (HR=0,18 [IC 95% 0,11-0,29]). (Tableau 13)

Tableau 13. Analyse multivariée – OS et DFS – Population générale

Variable	Catégorie	OS (HR) IC 95%	p	DFS (HR) IC 95%	p
Traitement Radical	Non	1	/	1	< 0,0001
	Oui	/		0,18 [0,11-0,29]	
Nombre de sites > 3	Non	1	0,14	1	0,029
	Oui	2,46 [0,68-8,86]		1,72 [1,04-2,83]	
Micro-invasion	Non	1	0,026	1	/
	Oui	3,37 [1,06-10,7]		/	

OS : Survie Globale / DFS : survie sans récurrence / HR : Hazard Ratio / IC95% : Intervalle de confiance à 95%

Partie 4 : Discussion

Notre étude est l'une des rares portant sur un large effectif de patientes avec une TBOs de stade avancé et bénéficiant d'un suivi jusqu'à 40 ans après la chirurgie initiale.

Il existe effectivement peu d'études dans la littérature avec un effectif de patientes supérieur à 50 (7–9,32). De plus, l'interprétation des différents résultats varie selon les critères de jugement utilisés dans les études : survie sans progression, taux de récurrence, taux de décès, récurrence sous forme de carcinome.

La TBOs étant une tumeur rare et de bon pronostic, le taux de survie globale était difficile à apprécier sans un recul suffisant. Notre étude s'accorde à la littérature et montre un excellent taux de survie de 98,3% et 94,3% et de à 5 et 10 ans respectivement.

Notre étude montre qu'avec un long suivi, le type d'implant péritonéal n'est plus un facteur pronostique de récurrence et de survie globale.

Or par le passé plusieurs études ont désigné le type d'implant péritonéal comme facteur pronostique majeur.

En 2000, lors d'une revue de la littérature menée sur 23 études et 467 patientes avec implants caractérisés, Seidman et al. désignent la présence d'implants invasifs comme un facteur pronostique significatif : après un suivi médian de 7,4 ans, les survies des patientes avec implants non invasifs et invasifs étaient respectivement de 95,5% et 66% ($p < 0,0001$) (33). Cette revue de la littérature comportait néanmoins certains biais, prenant en compte des études rétrospectives, avec de faibles effectifs de patientes et de réelles disparités dans les études en termes de nombres d'implants invasifs et de durée de suivi. L'absence de relecture des lames histologiques de façon centralisée par des anatomopathologistes experts constitue également un biais majeur.

De même en 2005 Longacre et al. définissent le sous type d'implant comme facteur pronostique indépendamment associé à la survie globale (8).

Concernant la survie sans récurrence, Morice et al en 2003 Kane et al en 2009, ne retrouvaient déjà pas de lien significatif entre le type d'implants et la DFS (17,28).

Certains auteurs ont suggéré que les TBOs avec implants non invasifs pouvaient présenter des récurrences beaucoup plus tardives que celles avec implants invasifs. Il était donc nécessaire d'avoir une longue durée de suivi pour pouvoir apprécier la survie globale et la survie sans récurrence selon le type d'implants (34). Notre étude, avec un large effectif de patientes suivies au-delà de 10 ans, a permis de rattraper les récurrences tardives des implants non invasifs. Nous

observons ainsi que les courbes de survie des implants invasifs et non invasifs tendent à se rejoindre avec un suivi supérieur à 10 ans (*annexe 3*).

De façon concordante avec la littérature, il n'y a pas de différence de survie entre les stades II et III. Néanmoins notre étude met en évidence que la présence d'implants péritonéaux dans au moins 3 sites est un facteur pronostique majeur en matière de survie sans récurrence (*annexe 5*). Jusqu'alors certaines études semblaient suggérer que dans les stades avancés les critères histologiques avaient plus d'impact sur la survie que la dissémination tumorale (8,26–28). Or notre étude montre que le nombre de sites péritonéaux atteints a un réel impact sur la survie sans récurrence et la récurrence sous forme invasive. Ce n'est pas l'atteinte pelvienne versus abdominale qui prévaut mais davantage le degré de dissémination de la maladie. Ces résultats obtenus en analyse univariée sont confirmés par l'analyse multivariée concernant la DFS.

Dans notre étude, la composante micropapillaire et le résidu tumoral ne sont pas identifiés comme des facteurs pronostiques de survie ou de récurrence sous forme invasive.

Nos résultats sont en adéquation avec l'étude de Kane et al portant sur 160 patientes présentant des TBOs de stade avancé qui ne retrouvait pas d'effet significatif de la composante micropapillaire sur la récurrence et la progression sous forme invasive (28). D'autres études retrouvent les mêmes résultats, particulièrement dans le cas d'implants non invasifs (19-22).

Concernant le résidu tumoral, plusieurs études se sont accordées pour dire qu'il était un facteur pronostique important de récurrence et de survie (11,16). Tropé et al. trouvent notamment sur 59 stades II et III un taux de survie à 15 ans de 90 et 95% en cas de résidu nul et un taux de 35% en cas de résidu macroscopique.

Des études plus récentes ne retrouvent pas de lien significatif entre résidu tumoral et récurrence (28)(35).

Jusqu'alors la mise en évidence d'un impact pronostique de la micro-invasion était difficile, due à la potentielle présence de facteurs confondants comme la composante micropapillaire ou la présence d'implants invasifs. De plus, la mise en évidence d'un impact sur la survie globale était difficile devant le faible nombre de décès dans chaque série.

Notre étude montre que la micro-invasion est un facteur indépendamment lié à la survie globale dans les stades avancés avec une survie globale à 96,1% et 91,4% à 5 et 10 ans respectivement (*annexe 7*). Néanmoins elle n'est pas associée significativement à la survie sans récurrence.

Bien qu'une étude Danoise menée par Karlsen et al. bénéficiant d'un long suivi ait récemment identifié la micro-invasion comme facteur de risque de récurrence en analyse univariée (36), la plupart des études ne retrouvent pas cette association.

Dans une revue de la littérature publiée en 2012 Morice et al. étudient 12 séries de TBO avec micro-invasion stromale soit 133 patientes (7).

Ils mettent en évidence 15% de récurrences dont 35% sous forme invasive et un taux de décès lié à la maladie de 6%, mais aucune étude ne plaçait la micro-invasion comme facteur de risque indépendant de récurrence.

De même du Bois et al. en 2013, lors d'une étude menée sur 950 patientes présentant des TBOs et TBOm (dans 30% des cas) et majoritairement en stade I (82,3%) ne retrouvent pas d'impact significatif de la micro-invasion sur la récurrence (37).

Nos résultats peuvent s'expliquer par la nature même de la micro-invasion stromale dont les caractéristiques histologiques, très proches de l'authentique carcinome séreux de bas grade, peuvent être un facteur de confusion lors de la classification histologique.

Les données concernant le traitement chirurgical conservateur des TBOs de stade avancé sont rares dans la littérature(38,39).

Notre étude confirme que le traitement chirurgical conservateur est un facteur de risque de récurrence avec un taux de récurrence de 58% (38/65), une DFS à 5 ans et 10 ans de 42,4% et 25,4% et une OS à 5 ans et 10 ans de 100% et 92,6% respectivement (*annexe 2*).

Une étude menée par Uzan et al. en 2010 sur 41 patientes traitées de manière conservatrice avec un suivi médian de 57 mois montre un taux semblable de récurrence (56%) et de survie globale (100% à 5 ans et 92% à 10 ans) (40).

Cette étude montre que la récurrence peut être ovarienne ou péritonéale et qu'elle pourrait être due davantage à l'histoire naturelle des implants péritonéaux initiaux qu'à la chirurgie conservatrice en elle-même. La plupart des récurrences péritonéales était sous forme non invasive, donnée superposable à nos résultats.

Zanetta et al décrivent une série de 339 patientes dont 25 de stade avancé ayant bénéficié d'un traitement conservateur. Dans cette étude la DFS des patientes en stade II et III était similaire pour les traitements conservateurs ou radicaux (39).

Peu d'études abordent le traitement conservateur pour les stades avancés avec implants péritonéaux invasifs. Uzan et al effectuent une revue de la littérature et ne retrouvent que 11 cas dans 5 études (avec un effectif total de 97 patientes en stade avancés). Parmi ces patientes huit ont présenté une récurrence et on note un seul décès lié à la pathologie (40).

Dans notre étude, huit patientes qui avaient initialement des implants invasifs ont bénéficié d'un traitement conservateur. Parmi elles, on note 5 récidives dont 2 en mode invasif et aucun décès.

Nous retrouvons un taux de récurrence invasive de 13,2% dont 61% sous forme d'adénocarcinome de bas grade.

La présence d'implants invasifs apparaît comme un facteur de risque de récurrence invasive ($p=0,013$). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Morice et al. qui désignait les caractéristiques histologiques comme le seul facteur pronostic de récurrence sous forme invasive (17). En effet on notait une récurrence invasive chez 31% et 2% des patientes présentant des implants invasifs et non invasifs respectivement ($p < 0,002$). Gershenson et al. avaient retrouvé un taux de récurrence similaire (30%) pour les implants invasifs et non invasifs, dans la plupart des cas sous forme invasive (26,27).

Dans l'annexe 10, nous présentons une revue de la littérature des TBO de stade avancé comprenant les séries de plus de 50 patientes. Nous y avons associé les résultats de notre étude. Sur un total de 1077 patientes et avec un suivi médian de 7 ans, nous retrouvons 19,7 % d'implants invasifs (212/1077) et 71,2% d'implants non invasifs (767/1077). Le taux de récurrence invasive s'élève à 12,1% (130/1077), comparable à celui de notre étude (13,2%). Nous notons 19,3% de récurrences invasives pour les implants invasifs (41/212) et un taux plus bas de récurrence invasive (9%, 69/767) pour les implants non invasifs. Pour finir le taux de décès lié à la pathologie (6,1%) est opposable à celui de notre étude (6,6%).

A noter que dans notre série la survie globale demeure excellente quel que soit le type d'implant péritonéal et s'élève à 98,4% et 96,8% à 5 ans pour les implants non invasifs et invasifs respectivement. (annexe 3)

D'autres facteurs pronostiques de récurrence sous forme invasive ont été mis en évidence dans notre étude. Une atteinte péritonéale étendue (au moins trois sites péritonéaux) et de façon plus surprenante le traitement radical, semblent être des facteurs de risque de récurrence invasive.

Cela peut s'expliquer car le choix d'un traitement radical est généralement réservé aux tumeurs de plus mauvais pronostic.

Dans les traitements conservateurs on retrouve un taux de récurrence invasive superposable à celui de la population générale (12,3%, 8/65). On ne note qu'une seule récurrence ovarienne isolée, les autres récurrences étant péritonéales ou ganglionnaires. (annexe 9)

On peut ainsi supposer que la récurrence invasive est davantage due à l'histoire naturelle des implants péritonéaux qu'au recours au traitement conservateur.

Dans notre étude 8 patientes traitées par chirurgie conservatrice (12,3%) ont récidivé sous forme invasive, toutes ont bénéficié d'une chirurgie radicale complémentaire, à laquelle s'est associée une chimiothérapie chez 7 patientes. Malgré un traitement complet de la récurrence, seules deux patientes (25%) étaient en rémission lors du suivi et trois patientes sont décédées.

L'un des enjeux des TBOs est le dépistage précoce des récurrences, notamment pour les patientes traitées par chirurgie conservatrice, présentant un risque plus élevé.

En 2011 Uzan et al ont étudié les modes de diagnostic de récurrence des TBOs de stade avancé. Il s'agissait d'une étude menée sur 45 patientes ayant eu une récurrence (dont 14 sous forme invasive) et dont la moitié avait été traitée par chirurgie conservatrice. Elle montre que la méthode de détection de récurrence la plus fréquente des formes non invasives est l'imagerie et que l'élévation du CA-125 est le mode de diagnostic le plus fréquent pour les récurrences invasives (41). Néanmoins, aucune étude n'a réellement mis en évidence un mode de diagnostic spécifique et précoce des récurrences des TBOs.

Certains biais ou limitations de notre étude doivent être soulignés. Avant tout il s'agit d'une étude rétrospective, incluant des patientes dont la chirurgie initiale avait été effectuée dans diverses institutions. Néanmoins, la relecture systématique et centralisée de toutes les lames histologiques par un anatomopathologiste expert permet de limiter ce biais.

Compte tenu du très faible nombre de décès dans certains sous-groupes, de légères variations de l'estimation de la p-value ont été rencontrées, notamment dans le cadre de l'estimation de l'impact pronostique sur la survie globale du nombre de sites péritonéaux atteints (significativité incertaine en analyse univariée).

Le traitement adjuvant est associé à la DFS dans notre étude, cependant ce facteur ne peut pas être pris en compte car il regroupe l'utilisation de la chimiothérapie, de la radiothérapie et l'association radiothérapie et chimiothérapie. Les recommandations de prise en charge adjuvante des TBOs de stade avancé ont varié au cours des quarante dernières années et l'utilisation de la radiothérapie n'est notamment plus en vigueur dans ce type de tumeurs.

A noter que l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante exclusive (n=52) n'était pas un facteur pronostique de récurrence dans notre étude (p=0,064).

L'un des facteurs pronostiques principaux mis en évidence au cours de notre étude est le nombre de sites péritonéaux avec implants supérieur à 3. Pour que ce critère pronostique soit utilisable et reproductible, une définition précise des différents sites péritonéaux devrait être formulée.

Nous avons observé que la présence d'implants invasifs est un facteur de risque de récurrences invasives. Or dans notre étude le terme de récurrences invasives comporte les implants invasifs, les carcinomes séreux de bas grade et les psammocarcinomes. Ayant montré que les implants invasifs n'étaient pas significativement associés à l'OS et la DFS, il conviendrait d'étudier uniquement les facteurs de risque de récurrence sous forme de carcinome.

Au total, la donnée principale de notre étude est que les implants péritonéaux invasifs des TBOs ne sont pas significativement liés à la DFS et à l'OS. Cette donnée est importante car elle met en perspective la caractérisation des implants invasifs des TBOs définis par la WHO comme des carcinomes de bas grade extra ovariens. En effet, bien que leurs caractéristiques histologiques soient superposables, il semblerait que leur impacts pronostiques diffèrent.

La réalisation d'une étude cas témoins comparant TBOs de stade avancé avec implants invasifs et carcinome séreux de bas grade semblerait indiquée pour confirmer notre hypothèse.

Conclusion

Les TBOs de stade avancé ont un bon pronostic avec une survie globale estimée à 98,3% et à 94,3% à 5 et 10 ans respectivement. La survie sans récurrence s'élève quant à elle à 73,3% et à 62,4% à 5 et 10 ans.

Notre étude montre qu'avec un long suivi, le type d'implant péritonéal n'est plus un facteur pronostique de la survie globale et de la survie sans récurrence.

Néanmoins d'autres facteurs sont à prendre en compte. En effet, la micro-invasion stromale apparaît comme un critère histologique influençant la survie globale et la présence d'implants sur au moins trois sites péritonéaux augmente le risque de récurrence (y compris sous forme invasive).

Ces données mettent en avant la nécessité de prélèvements per opératoires exhaustifs et complets et d'un examen anatomopathologique expert des pièces opératoires.

Nous retrouvons dans les traitements conservateurs 58% de récurrences et 12,3% de récurrences invasives. Parmi ces dernières seulement 25% des patientes seront en rémission (2/8). Ce taux de récurrence invasive est plus élevé que ce qui était précédemment décrit et est sensiblement le même que celui de la population globale (13,2%, 28/212) et que celui du traitement radical (13,6%, 20/147).

Un traitement conservateur des TBOs de stade avancé (sans implants invasifs) peut être proposé avec précaution aux patientes désirant préserver leur fertilité. Une information claire sur les risques de récurrence doit être délivrée quand une prise en charge conservatrice est envisagée et un suivi rapproché est recommandé.

Bibliographie

1. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol.* juill 2002;86(1):34-7.
2. Snider DD, Stuart GC, Nation JG, Robertson DI. Evaluation of surgical staging in stage I low malignant potential ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* févr 1991;40(2):129-32.
3. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR, Burke TW, Silva EG. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer.* 15 févr 1999;85(4):905-11.
4. Winter WE, Kucera PR, Rodgers W, McBroom JW, Olsen C, Maxwell GL. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol.* oct 2002;100(4):671-6.
5. Camatte S, Morice P, Thoury A, Fourchette V, Pautier P, Lhomme C, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic « stage I » ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* août 2004;40(12):1842-9.
6. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Daraï E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer.* 15 mars 2004;100(6):1145-51.
7. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Daraï E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol.* mars 2012;13(3):e103-115.
8. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol.* juin 2005;29(6):707-23.
9. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kurman RJ, Kjaer SK. A nationwide study of ovarian serous borderline tumors in Denmark 1978-2002. Risk of recurrence, and development of ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* janv 2017;144(1):174-80.
10. Colombo N, Sessa C, Bois A du, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. 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 Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2 mai 2019;
11. Tamakoshi K, Kikkawa F, Nakashima N, Tamakoshi A, Kawai M, Furuhashi Y, et al. Clinical behavior of borderline ovarian tumors: a study of 150 cases. *J Surg Oncol.* févr 1997;64(2):147-52.
12. Kaern J, Tropé CG, Abeler VM. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer.* 1 mars 1993;71(5):1810-20.
13. Devouassoux-Shisheboran M, Vacher-Lavenu M-C, pour l'Observatoire des tumeurs rares gynécologiques (TMRG). [The observatory of rare malignant gynecologic tumors]. *Ann Pathol.* févr 2014;34(1):70-3.
14. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch Int J Pathol.* févr 2017;470(2):125-42.
15. Manka I. [Classification and stages of malignant tumors in minor pelvis (report from the Cancer Committee of the International Federation of Gynecology and Obstetrics)]. *Cesk Gynekol.* oct 1971;36(8):502-4.
16. Tropé C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: state of the art. *Semin Oncol.* juin 1998;25(3):372-80.
17. Morice P, Camatte S, Rey A, Atallah D, Lhommé C, Pautier P, et al. Prognostic factors

for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2003;14(4):592-8.

18. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol*. nov 1996;20(11):1319-30.

19. Børge T, Engeland A, Hansen S, Tropé CG. Trends in the incidence of ovarian cancer and borderline tumours in Norway, 1954-1993. *Int J Cancer*. 29 mai 1997;71(5):780-6.

20. Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, et al. Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous borderline tumors of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Ann Surg Oncol*. janv 2011;18(1):40-8.

21. Kurman RJ, Shih I-M. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. janv 2016;35(1):78-81.

22. Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E, et al. Management and prognosis of clear cell borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. juill 2012;22(6):993-9.

23. Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E, et al. Management and prognosis of borderline ovarian Brenner tumors. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. oct 2012;22(8):1332-6.

24. Van Vierzen PB, Massuger LF, Ruys SH, Barentsz JO. Borderline ovarian malignancy: ultrasound and fast dynamic MR findings. *Eur J Radiol*. sept 1998;28(2):136-42.

25. Ghossain MA, Buy JN, Lignères C, Bazot M, Hassen K, Malbec L, et al. Epithelial tumors of the ovary: comparison of MR and CT findings. *Radiology*. déc 1991;181(3):863-70.

26. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G, Levenback C, Morris M, Tornos C. Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer*. 15 nov 1998;83(10):2157-63.

27. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer*. 15 mars 1998;82(6):1096-103.

28. Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, et al. Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *The Oncologist*. juin 2009;14(6):591-600.

29. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update*. avr 2013;19(2):151-66.

30. Tropé C, Kaern J, Vergote IB, Kristensen G, Abeler V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol*. nov 1993;51(2):236-43.

31. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, Lecuru F, Ledermann J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. nov 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.

32. Trillsch F, Mahner S, Vettorazzi E, Woelber L, Reuss A, Baumann K, et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. *Br J Cancer*. 17 févr 2015;112(4):660-6.

33. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol*. mai 2000;31(5):539-57.

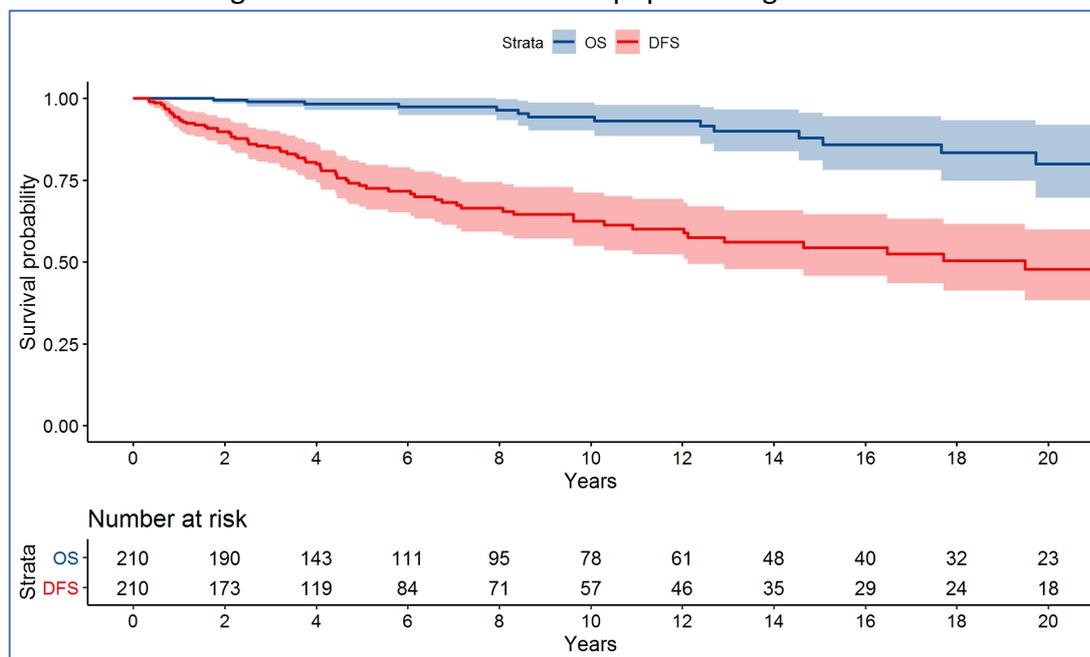
34. Silva EG, Gershenson DM, Malpica A, Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol*. nov 2006;30(11):1367-71.

35. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage

- I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2014;25(7):1312-9.
36. Karlsen NMS, Karlsen MA, Høgdall E, Nedergaard L, Christensen IJ, Høgdall C. Relapse and disease specific survival in 1143 Danish women diagnosed with borderline ovarian tumours (BOT). *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):50-3.
37. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2013;49(8):1905-14.
38. Uzan C, Muller E, Kane A, Rey A, Gouy S, Bendiffallah S, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2014;25(1):166-71.
39. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 mai 2001;19(10):2658-64.
40. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2010;21(1):55-60.
41. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, et al. How to follow up advanced-stage borderline tumours? Mode of diagnosis of recurrence in a large series stage II-III serous borderline tumours of the ovary. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2011;22(3):631-5.
42. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer.* Nov 1988;62(10):2012-22
43. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol.* nov 1996;20(11):1331-45
44. Shih KK, Zhou Q, Huh J, Morgan JC, Iasonos A, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR, and Abu-Rustum NR. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol. Oncol.* mars 2011;120(3):480-4
45. Vang R, Hannibal R, Junge J, Frederiksen K, Kjaer S, M.D., Kurman R. Long-term Behavior of Serous Borderline Tumors Subdivided Into Atypical Proliferative Tumors and Noninvasive Low-grade Carcinomas: A Population-based Clinicopathologic Study of 942 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* juin 2017;41(6):725-37

Annexes

Annexe 1. Survie globale et sans récurrence de la population générale

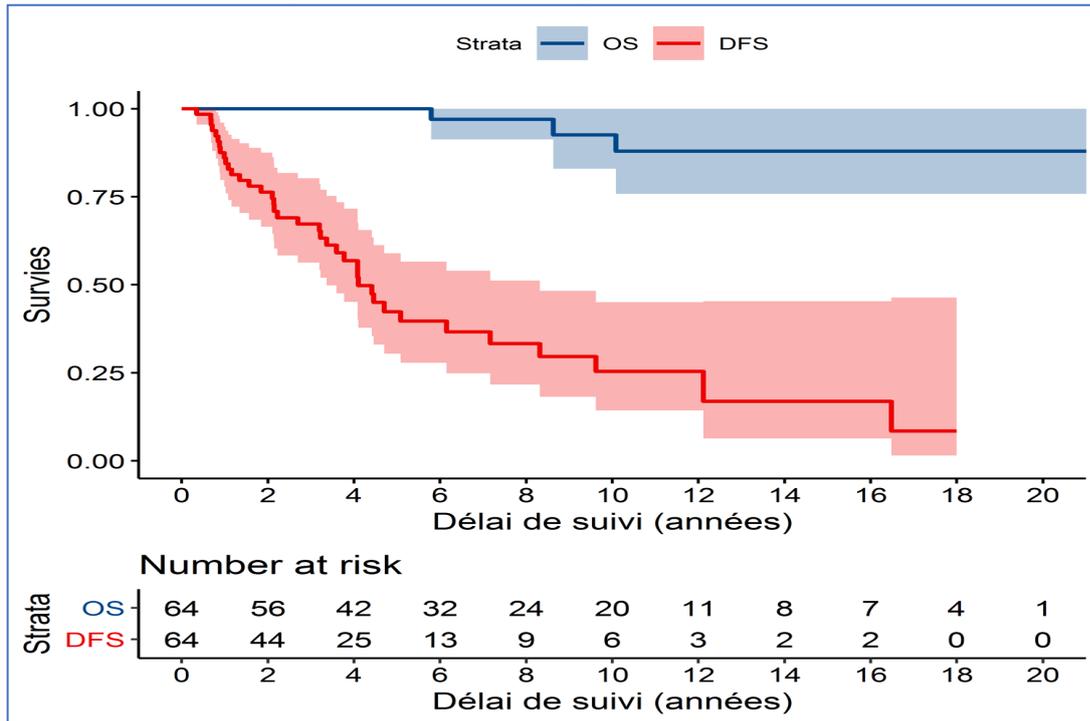


Type	Catégorie	Mediane	5 ans	10 ans
OS	Tous	34,8[26,3-NA]	98,3[96,3-100]	94,3[90,2-98,7]
DFS	Tous	19,5[12,1-24,7]	73,3[66,9-80,4]	62,4[54,8-71,1]

OS : Survie globale / DFS : Survie sans récurrence

Survival probability : Probabilité de survie / Years : années / Number at risk : nombre de patientes à risque

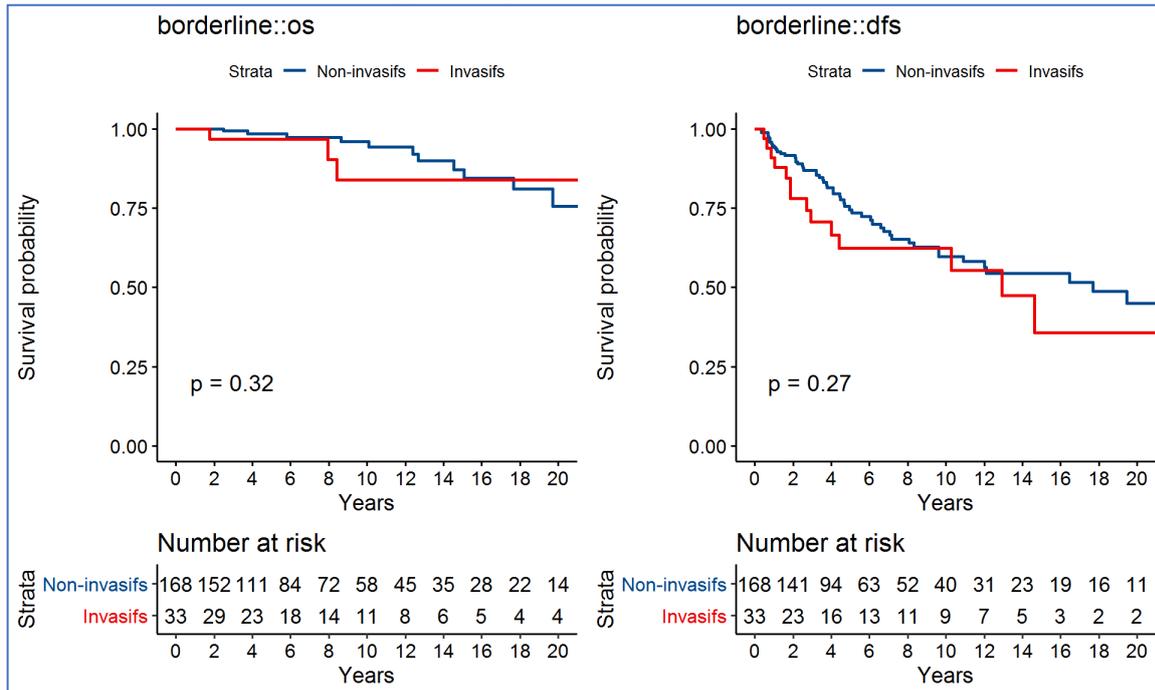
Annexe 2. OS et DFS après traitement chirurgical conservateur.



	Médiane	1 an	5 ans	10 ans
OS	NA[NA-NA]	100[100-100]	100[100-100]	92,6[83-100]
DFS	4,1[3,4-8,3]	85,9[77,8-94,9]	42,4[30,4-58,9]	25,4[14,3-45,1]

OS : Survie globale / DFS : Survie sans récurrence / NA : non applicable
 Survival probability : Probabilité de survie / Years : années / Number at risk : nombre de patientes à risque

Annexe 3. OS et DFS selon le type d'implant.

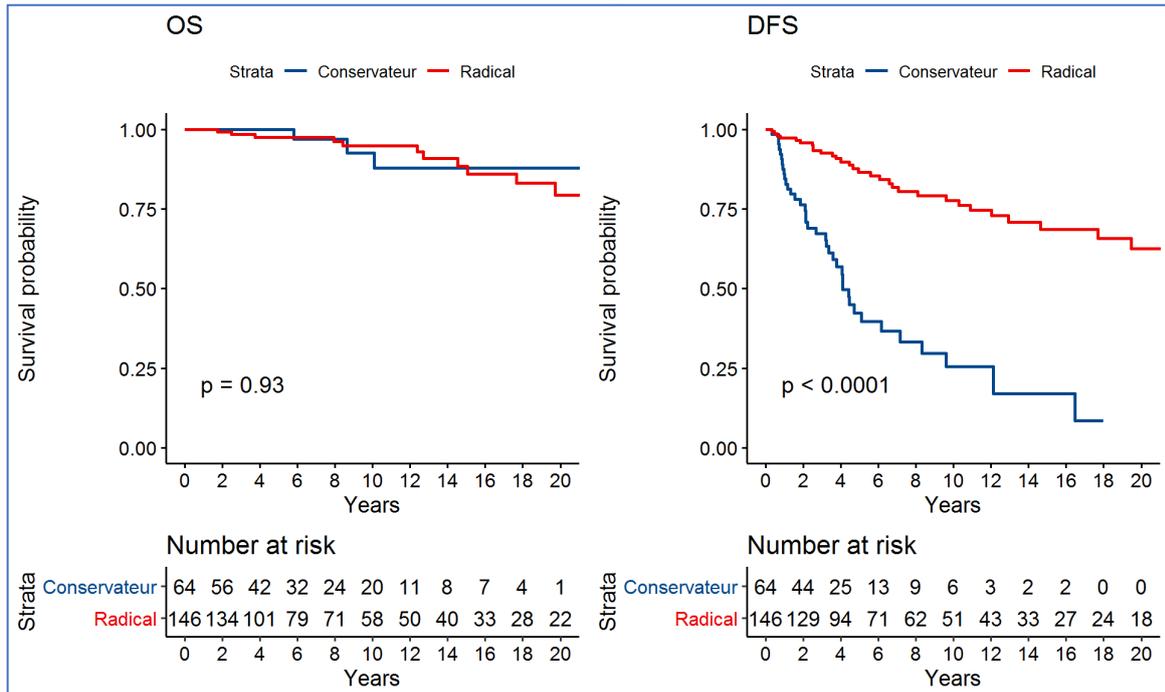


	Type Implants	Médiane	5 ans	10 ans
OS.1	Invasifs	22,3[22,3-NA]	96,8[90,8-100]	83,9[68,1-100]
OS.2	Non invasifs	34,8[26,3-NA]	98,4[96,3-100]	95,9[91,9-100]
DFS.1	Invasifs	12,9[4,4-NA]	62,3[46,7-83,2]	62,3[46,7-83,2]
DFS.2	Non invasifs	17,7[10,9-24,7]	74,5[67,3-82,5]	59,8[50,8-70,3]

OS : Survie globale / DFS : Survie sans récurrence / NA : non applicable

Survival probability : Probabilité de survie / Years : années / Number at risk : nombre de patientes à risque

Annexe 4. OS et DFS selon le traitement chirurgical

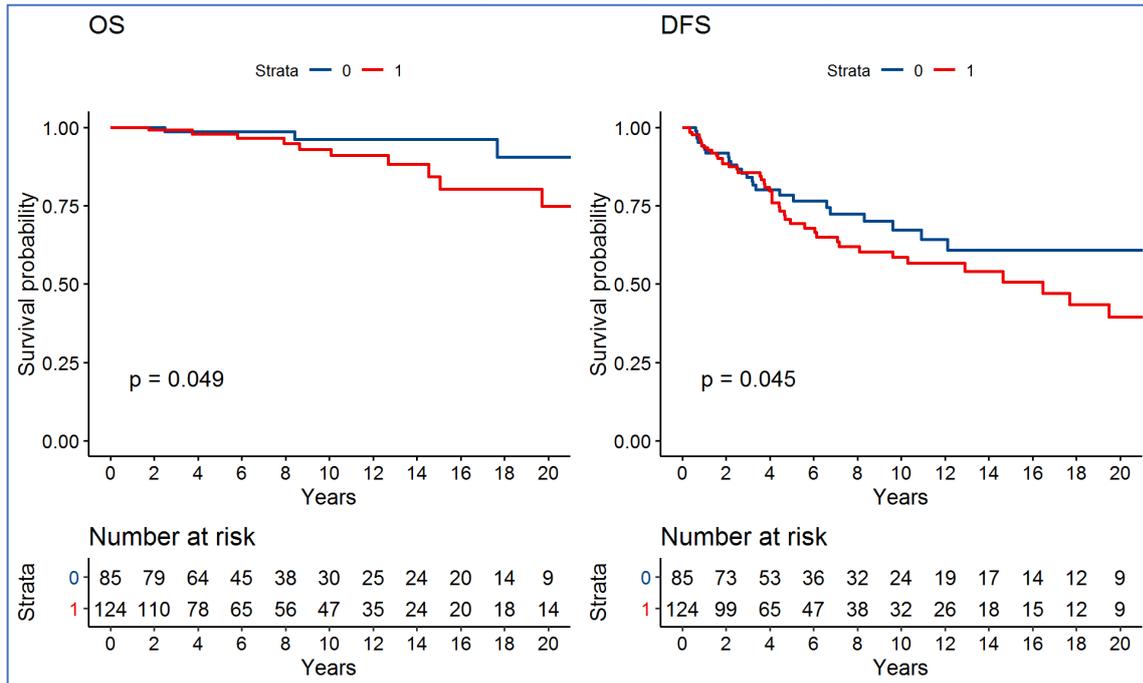


	Traitement	Médiane	5 ans	10 ans
OS.1	Conservateur	NA[NA-NA]	100[100-100]	92,6[83-100]
OS.2	Radical	34,8[26,3-NA]	97,5[94,8-100]	94,8[90,4-99,5]
DFS.1	Conservateur	4,1[3,4-8,3]	42,4[30,4-58,9]	25,4[14,3-45,1]
DFS.2	Radical	22[21,4-NA]	86,6[80,5-93,1]	77,7[69,7-86,6]

OS : Survie globale / DFS : Survie sans récurrence / NA : non applicable

Survival probability : Probabilité de survie / Years : années / Number at risk : nombre de patientes à risque

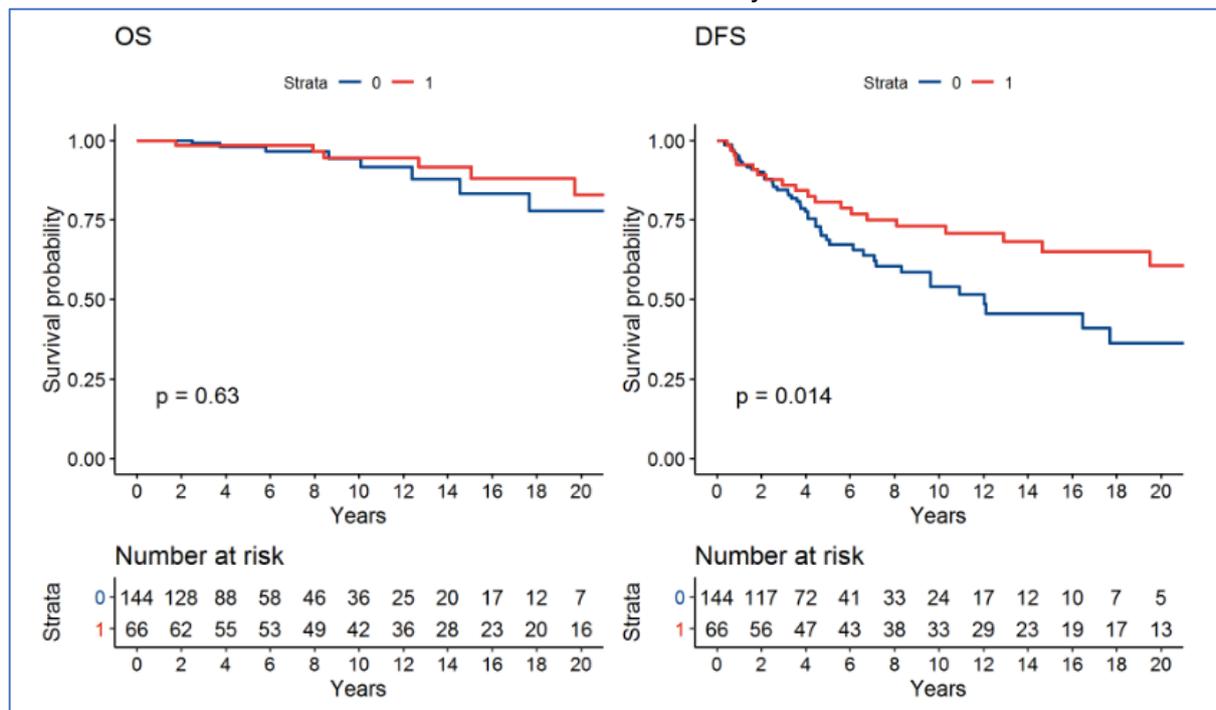
Annexe 5. OS et DFS selon l'atteinte péritonéale (sites >ou= à 3).



	Sites >ou= 3	Médiane	5 ans	10 ans
OS.1	Non	NA[34,8-NA]	98,7[96,2-100]	96,1[90,6-100]
OS.2	Oui	26,3[22,3-NA]	97,9[95,1-100]	93[87,1-99,3]
DFS.1	Non	34,8[12,1-NA]	78,4[69,8-88,2]	67,2[56,1-80,5]
DFS.2	Oui	16,5[9,6-22]	69,3[60,4-79,5]	58,5[48,5-70,5]

OS : Survie globale / DFS : Survie sans récurrence / NA : non applicable
 Survival probability : Probabilité de survie / Years : années / Number at risk : nombre de patientes à risque

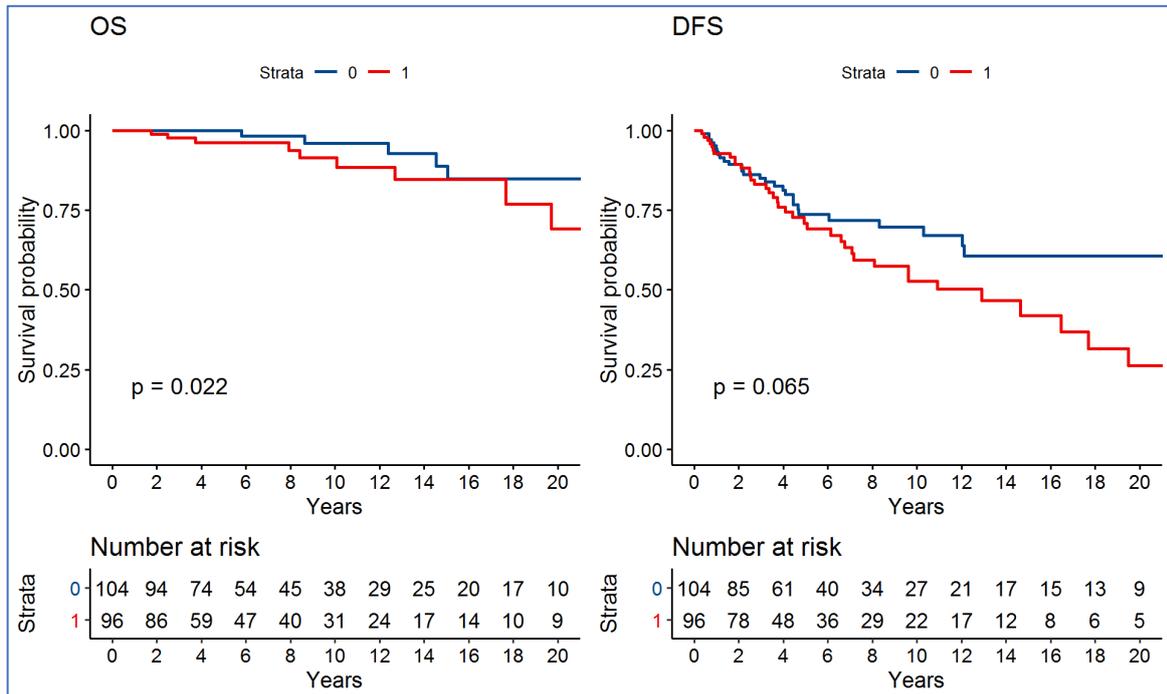
Annexe 6. OS et DFS selon l'utilisation d'un traitement adjuvant.



	Traitement adjuvant	Médiane	5 ans	10 ans
OS.1	Non	NA[26,3-NA]	98,1[95,5-100]	94,3[88,6-100]
OS.2	Oui	34,8[34,8-NA]	98,4[95,4-100]	94,5[88,6-100]
DFS.1	Non	12[8,3-NA]	68,7[60,2-78,4]	54,1[43,6-67]
DFS.2	Oui	22[19,5-NA]	80,6[71,3-91,1]	73,1[62,5-85,4]

OS : Survie globale / DFS : Survie sans récurrence / NA : non applicable
 Survival probability : Probabilité de survie / Years : années / Number at risk : nombre de patientes à risque

Annexe 7. OS et DFS selon la micro-invasion tumorale



	Micro-invasion	Médiane	5 ans	10 ans
OS.1	Non	NA[NA-NA]	100[100-100]	96[90,6-100]
OS.2	Oui	22,3[21,5-NA]	96,1[91,8-100]	91,4[84-99,3]
DFS.1	Non	22[12,1-NA]	73,6[64,6-83,9]	69,7[59,9-81]
DFS.2	Oui	12,9[7,2-21,5]	70,9[61,2-82]	52,8[41,3-67,3]

OS : Survie globale / DFS : Survie sans récurrence / NA : non applicable
 Survival probability : Probabilité de survie / Years : années / Number at risk : nombre de patientes à risque

Annexe 8. Caractéristiques des récurrences invasives – Chirurgie radicale (n=20)

STADE	Microinvasion	Architecture micropapillaire	Residu tumoral	Implants	Nombre de sites sup 3	Traitement adjuvant	Délai récurrence (mois)	Histologie	Localisation de la récurrence	Chirurgie récurrence	Traitement adjuvant	Durée de suivi après récurrence (mois)	Dernières nouvelles	Détail	Durée totale du suivi (mois)
IIIC	Oui	Oui	/	Invasifs	Oui	Chimiothérapie	22	nd	Péritonéale diffuse et ganglionnaire	/	Chimiothérapie	16	Récurrence	Stabilité des lésions	38
IIIC	Oui	Oui	Oui	Non invasifs	Oui	/	4	Implants invasifs	Pelvienne	Oui	Chimiothérapie	42	Récurrence	Poursuite évolutive	46
IIIA	/	/	/	Invasifs	Oui	/	47	CSBG	Péritonéale diffuse	Oui	Chimiothérapie	16	Récurrence	Carcinose péritonéale	63
IIIC	Oui	Oui	Oui	Non invasifs	Oui	/	30	CSBG	Ganglionnaire	Oui	Chimiothérapie	34	Rémission		64
IIIC	Oui	Oui	Oui	Invasifs	Oui	Chimiothérapie	19	Implants invasifs	Péritonéale diffuse	/	Chimiothérapie	76	Décès	Poursuite évolutive	95
IIC	Oui	/	Oui	Invasifs	/	Chimiothérapie	7	Implants invasifs	Péritonéale diffuse	Oui	Radiothérapie	93	Décès	nd	100
IIIC	Oui	Oui	/	Non invasifs	Oui	/	42	CSBG	Péritonéale diffuse, ganglionnaire médiastinale	/	Chimiothérapie	74	Récurrence	nd	116
IIIB	/	Oui	/	Invasifs	Oui	Chimiothérapie	92	CSBG	Digestive	Oui	nd	31	Rémission		123
IIIA	Oui	Oui	/	Non invasifs	Oui	/	84	Implants invasifs	Péritonéale diffuse	Oui	Chimiothérapie	40	Rémission		124
IIIC	/	/	/	Non invasifs	nd	/	144	CSBG	Péritonéale diffuse	/	Chimiothérapie	4	Décès	Syndrome occlusif sur carcinose péritonéale	148
IIIA	Oui	/	Oui	Non invasifs	Oui	Chimiothérapie	96	Psammocarcinome	Péritonéale diffuse, hépatique	Oui	Chimiothérapie	56	Décès	Syndrome occlusif sur carcinose péritonéale	152
IIC	/	Oui	/	Non invasifs	Oui	/	55	CSBG	Péritonéale diffuse, digestive	Oui	Chimiothérapie	119	Décès	Poursuite évolutive	174
IIIB	/	Oui	Oui	Non invasifs	Oui	Chimiothérapie	72	nd	Ganglionnaire, pulmonaire, cérébrale	/	nd	108	Décès	Localisation cérébrale	180
IIA	Oui	/	Oui	Non invasifs	/	/	130	CSBG	Ganglionnaire médiastinale	/	Chimiothérapie et radiothérapie	81	Décès	Poursuite évolutive	211
IIIB	Oui	/	Oui	Invasifs	Oui	Chimiothérapie	155	Psammocarcinome	Splénique, pancréatique	Oui	Chimiothérapie	113	Décès	Choc septique et syndrome occlusif sur progression péritonéale et péricardique	268
IIIB	/	/	/	Non invasifs	Oui	Radiothérapie	263	CSBG	Colique	Oui	/	7	Rémission		270
IIIC	/	/	/	Non invasifs	Oui	/	271	CSBG	Pelvienne et Péritonéale diffuse	Oui	Chimiothérapie	6	Récurrence	nd	277
IIIA	/	Oui	/	Non invasifs	Oui	/	248	CSBG	Péritonéale diffuse, ganglionnaire, digestive	Oui	Chimiothérapie	48	Récurrence	nd	296
IIIC	Oui	Oui	Oui	Non invasifs	Oui	/	212	Psammocarcinome	Ganglionnaire sus claviculaires, creux axillaire	Oui	/	103	Décès	Progression tumorale	315
IIIC	Oui	/	/	Invasifs	Oui	Chimiothérapie	175	CSBG	Ganglionnaire médiastinale, cervicale	Oui	Chimiothérapie et radiothérapie	181	Récurrence	nd	356

CSBG : Carcinome séreux de bas grade ; nd : non disponible ; / : non

Annexe 9. Caractéristiques des récurrences invasives – Traitements conservateurs (n=8)

STADE	Microinvasion	Architecture micropapillaire	Residu tumoral	Implants	Nombre de site sup 3	Traitement adjuvant	Délai récurrence (mois)	Histologie	Localisation de la récurrence	Chirurgie récurrence	Traitement adjuvant	Durée de suivi après récurrence (mois)	Dernières nouvelles	Détail	Durée totale du suivi (mois)
IIIC	Oui	Oui	/	Invasifs	Oui	/	22	CSBG	Ovaire + péritonéale diffuse	Radical	Chimiothérapie	46	Récurrence	Stabilité des lésions	68
IIC	/	Oui	/	Non invasifs	Oui	/	43	CSBG	Ovaire + péritonéale diffuse	Radical	Chimiothérapie	26	Décès	Poursuite évolutive	69
IIB	/	/	/	Invasifs	/	/	12	Psammocarcinome	Nodule douglas + péritonéale diffuse	Radical	Chimiothérapie	65	Récurrence	nd	77
IIIB	/	Oui	Oui	Non invasifs	Oui	/	56	Implants invasifs	Ovaire + péritonéale diffuse	Radical	Chimiothérapie	47	Décès	Poursuite évolutive	103
IIIA	Oui	Oui	/	Non invasifs	Oui	/	73	CSBG	Ovaire + péritonéale diffuse	Radical	CHIP	48	Décès	EP massive	121
IIA	/	Oui	/	Non invasifs	/	/	99	CSBG	Péritonéale diffuse et ganglionnaire	Radical	Chimiothérapie	31	Rémission		130
IIIA	/	/	Oui	Non invasifs	/	/	145	CSBG	ganglionnaire	Radical	Chimiothérapie	84	Rémission		229
IIIB	Oui	Oui	Oui	Non invasifs	Oui	/	197	CSBG	Ovaire	Radical	/	67	Récurrence	Localisations péritonéales et pleurales	264

CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale ; CSBG : Carcinome séreux de bas grade ; nd : non disponible ; / : non

Annexe 10. Revue de la littérature complétée par notre étude (Séries de plus de 50 patientes). Récidive et décès des TBO de stade avancé en fonction du type d'implant péritonéal.

	N stades avancés	Nombre d'implants non invasifs	Nombre d'implants invasifs	Durée du suivi (mois) médiane	Récidive Invasive		Décès liés à la pathologie	
					Implants non invasifs	Implants invasifs	Implants non invasifs	Implants invasifs
Bell et al. ⁽⁴²⁾ (1988)	56	50	6	72	NR		3	5
Seidman et al. ⁽⁴³⁾ (1996)	65	52	13	99	2	7	1	6
Gerhenson et al. ^(26,27) (1998)	112	73	39	139,2	14	9	6	6
Zanetta et al. ⁽³⁹⁾ (2001)*	53	28	16	70	3		0	
Morice et al. ⁽¹⁷⁾ (2003)	80	65	15	94	2	4	1	2
Longacre et al. ⁽⁸⁾ (2005)**	113	85	14	60	3	4	2	5
Kane et al. ⁽²⁸⁾ (2009)	168	130	21	57	10	4	2	3
Shih et al. ⁽⁴⁴⁾ (2016)*	85	NR	36	44,4	14		7	
Vang et al. ⁽⁴⁵⁾ (2017)	133	114	19	180	18	5	NR	
<i>Notre étude (2019)</i>	<i>212</i>	<i>170</i>	<i>33</i>	<i>115</i>	<i>20</i>	<i>8</i>	<i>10</i>	<i>4</i>
TOTAL	1077	767	212	83	69	41	25	31

*Tous types histologiques de *borderline* confondus ; ** On note trois récidives invasives et trois décès avec des implants d'histologie non renseignée. ; NR: Non renseigné

**LES TUMEURS BORDERLINE DE L'OVAIRE DE STADE AVANCÉ .
FACTEURS PRONOSTIQUES ET PLACE DU TRAITEMENT CONSERVATEUR.**

Objectif : Le but de cette étude est de déterminer, après un long suivi et dans une large série de patientes, les facteurs pronostiques des tumeurs ovariennes borderline séreuses (TBOs) de stade avancé et d'étudier la place du traitement conservateur.

Méthodes : Les patientes traitées ou adressées à l'institut Gustave Roussy pour une TBOs avec implants péritonéaux ont été rétrospectivement étudiées.

Résultats : Entre 1971 et 2017, 212 patientes ont été incluses, parmi elles 33 avaient des implants invasifs. Le suivi médian était de 115 mois. Durant ce suivi 70 récurrences ont été observées dont 40% sous forme invasive. La survie sans récurrence (DFS) à 5 et 10 ans était respectivement de 73% et 62%. La présence d'implants invasifs n'est pas significativement associée à la DFS (HR=1,39[0,77-2,51], p=0,27) ni à la survie globale (OS) (HR=1,76[0,57-5,47], p=0,32).

Le traitement chirurgical radical (OR=7[2,35-20,87], p=0,0002), la présence d'implants invasifs (OR=5,37[1,29-22,26], p=0,013), et l'atteinte de 3 sites péritonéaux ou plus (OR=3,56 [1,11-11,39], p=0,024) ont été identifiés comme facteurs prédictifs de récurrence invasive.

La présence d'implants sur au moins 3 sites péritonéaux est le seul facteur associé à l'OS et la DFS. (p=,049 et p=,045).

Un traitement conservateur a été effectué chez 65 patientes, le taux de récurrence était élevé (58%).

Conclusion : Après un long suivi, le type d'implant péritonéal n'est plus un facteur pronostique de l'OS. La présence d'implants sur au moins trois sites péritonéaux semble influencer sur la DFS et sur le risque de récurrence sous forme invasive. Un traitement conservateur peut être proposé avec précaution mais le taux de récurrence est élevé.

Mots clés en français

Tumeur borderline séreuse, Ovaire, Stades avancés, Implant invasif, Implants non invasifs, Implants péritonéaux, Récurrence, chirurgie conservatrice

PROGNOSTIC FACTORS AND CONSERVATIVE TREATMENT IN A LARGE SERIES PATIENTS WITH STAGES II AND III SEROUS OVARIAN BORDERLINE TUMORS

Background: The aim of this study was to assess prognostic factors and conservative treatment in patients with stage II or III serous borderline ovarian tumors (SBOT) after a long term follow up in a large series.

Methodology: Patients with SBOT and peritoneal implants treated or referred to our institution were retrospectively reviewed.

Results: Between 1971 and 2017, 212 patients were identified. 33 had invasive implants. After a median follow up of 115 months, 70 recurrences were observed, 28 of them under the form of invasive disease. Disease-free survival (DFS) at 5 and 10 years were 73% and 62% respectively. Invasive implants were not associated with DFS (HR=1.39[0.77-2.51], p=0.27) nor Overall Survival (OS) (HR=1.76[0.57-5.47], p=0.32). Radical surgery (HR=7[2.35-20.87], p=0.0002), invasive implants (HR=5.37[1.29-22.26], p=0.013), and 3 or more peritoneal sites (HR=3.56 [1.11-11.39], p=0.024) were identified as predictors of recurrence in the form of invasive disease.

65 patients were treated conservatively, the recurrence rate was high (58%).

Conclusion: This study demonstrates that after a long term follow up, type of peritoneal implants is no longer a prognostic factor on overall survival.

Implants on at least three peritoneal sites seems to impact significantly the risk of recurrence under the form of invasive disease and overall survival requiring then a specific follow-up in this subgroup of patients. Furthermore, the conservative treatment of advanced stage SBOT (with noninvasive implant) can be cautiously achieved to preserve the possibility of pregnancy but the recurrence rate is high.

Keys words

Serous borderline tumor, Ovary, Advanced stages, Invasive implant, Noninvasive implants, Peritoneal implants, Recurrence, Fertility Sparing Surgery