



HAL
open science

Positionnement optimal de la chirurgie de cytoréduction d'intervalle pour les cancers de l'ovaire avancés : étude rétrospective sur la cohorte nationale ESME

Quentin Thomas

► To cite this version:

Quentin Thomas. Positionnement optimal de la chirurgie de cytoréduction d'intervalle pour les cancers de l'ovaire avancés : étude rétrospective sur la cohorte nationale ESME. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03446821

HAL Id: dumas-03446821

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03446821>

Submitted on 24 Nov 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER FACULTE DE MEDECINE
MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

M. Quentin THOMAS

Le 15 Octobre 2021

**Positionnement optimal de la chirurgie de cytoréduction
d'intervalle pour les cancers de l'ovaire avancés : étude
rétrospective sur la cohorte nationale ESME**

Directeur de thèse : M. le Docteur Frédéric FITENI

JURY

Président :

M. le Professeur William JACOT

Assesseurs :

M. le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

Mme. le Docteur Véronique D'HONDT

M. le Docteur Frédéric FITENI

UNIVERSITE DE MONTPELLIER FACULTE DE MEDECINE
MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

M. Quentin THOMAS

Le 15 Octobre 2021

**Positionnement optimal de la chirurgie de cytoréduction
d'intervalle pour les cancers de l'ovaire avancés : étude
rétrospective sur la cohorte nationale ESME**

Directeur de thèse : M. le Docteur Frédéric FITENI

JURY

Président :

M. le Professeur William JACOT

Assesseurs :

M. le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

Mme. le Docteur Véronique D'HONDT

M. le Docteur Frédéric FITENI

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| ALBAT Bernard | BRUNEL Michel | HUMEAU Claude | MIRO Luis |
| ALLIEU Yves | CANAUD Bernard | JAFFIOL Claude | NAVARRO Maurice |
| ALRIC Robert | CHAPTAL Paul-André | JANBON Charles | NAVRATIL Henri |
| ARNAUD Bernard | CIURANA Albert-Jean | JANBON François | OTHONIEL Jacques |
| ASENCIO Gérard | CLOT Jacques | JARRY Daniel | PAGES Michel |
| ASTRUC Jacques | COSTA Pierre | JOURDAN Jacques | PEGURET Claude |
| AUSSILLOUX Charles | D'ATHIS Françoise | KLEIN Bernard | PELISSIER Jacques |
| AVEROUS Michel | DEMAILLE Jacques | LAFFARGUE François | PETIT Pierre |
| AYRAL Guy | DESCOMPS Bernard | LALLEMANT Jean Gabriel | POUGET Régis |
| BAILLAT Xavier | DIMEGLIO Alain | LAMARQUE Jean-Louis | PUJOL Henri |
| BALDET Pierre | DUBOIS Jean Bernard | LAPEYRIE Henri | RABISCHONG Pierre |
| BALDY-MOULINIER Michel | DUJOLS Pierre | LEROUX Jean-Louis | RAMUZ Michel |
| BALMES Jean-Louis | DUMAS Robert | LESBROS Daniel | REBOUL Jean |
| BANSARD Nicole | DUMAZER Romain | LOPEZ François Michel | RIEU Daniel |
| BAYLET René | ECHENNE Bernard | LORiot Jean | ROCHEFORT Henri |
| BILLIARD Michel | FABRE Serge | LOUBATIERES Marie Madeleine | ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre |
| BLARD Jean-Marie | FREREBEAU Philippe | MAGNAN DE BORNIER Bernard | SAINT AUBERT Bernard |
| BLAYAC Jean Pierre | GALIFER René Benoît | MARTY ANE Charles | SANCHO-GARNIER Héléne |
| BLOTMAN Francis | GODLEWSKI Guilhem | MARY Henri | SANY Jacques |
| BONNEL François | GRASSET Daniel | MATHIEU-DAUDE Pierre | SEGNARBIEUX François |
| BOURGEOIS Jean-Marie | GUILHOU Jean-Jacques | MEYNADIER Jean | SENAC Jean-Paul |
| BOUSQUET Jean | GUI TER Pierre | MICHEL François-Bernard | SERRE Arlette |
| BRUEL Jean Michel | HEDON berbard | MION Charles | SOLASSOL Claude |
| BUREAU Jean-Paul | HERTAULT Jean | MION Henri | VIDAL Jacques |
| | | | VISIER Jean Pierre |

Professeurs Emérites

| | |
|-------------------------|----------------------|
| ARTUS Jean-Claude | LE QUELLEC Alain |
| BLANC François | MARES Pierre |
| BONAFE Alain | MAUDELONDE Thierry |
| BOULENGER Jean-Philippe | MAURY Michèle |
| BOURREL Gérard | MESSNER Patrick |
| BRINGER Jacques | MILLAT Bertrand |
| CLAUSTRES Mireille | MONNIER Louis |
| DAURES Jean-Pierre | MOURAD Georges |
| DAUZAT Michel | PREFAUT Christian |
| DAVY Jean-Marc | PUJOL Rémy |
| DEDET Jean-Pierre | RIBSTEIN Jean |
| ELEDJAM Jean-Jacques | SCHVED Jean-François |
| GROLLEAU RAOUX Robert | SULTAN Charles |
| GUERRIER Bernard | TOUCHON Jacques |
| GUILLOT Bernard | UZIEL Alain |
| JONQUET Olivier | VOISIN Michel |
| LANDAIS Paul | ZANCA Michel |
| LARREY Dominique | |

Docteurs Emérites

PRAT Dominique

PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

| | |
|------------------------------|---|
| ALRIC Pierre | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire) |
| BACCINO Eric | Médecine légale et droit de la santé |
| BASTIEN Patrick | Parasitologie et mycologie |
| BEREGI Jean-Paul | Radiologie et imagerie médicale |
| BLAIN Hubert | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| BOULOT Pierre | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| CAPDEVILA Xavier | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| CHAMMAS Michel | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| COLSON Pascal | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| COMBE Bernard | Rhumatologie |
| COSTES Valérie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| COTTALORDA Jérôme | Chirurgie infantile |
| COUBES Philippe | Neurochirurgie |
| COURTET Philippe | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| CRAMPETTE Louis | Oto-rhino-laryngologie |
| CRISTOL Jean Paul | Biochimie et biologie moléculaire |
| CYTEVAL Catherine | Radiologie et imagerie médicale |
| DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel | Médecine d'urgence |
| DE WAZIERES Benoît | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| DELAPORTE Eric | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| DEMOLY Pascal | Pneumologie ; addictologie |
| DOMERGUE Jacques | Chirurgie viscérale et digestive |

| | |
|--------------------------|---|
| DUFFAU Hugues | Neurochirurgie |
| ELIAOU Jean François | Immunologie |
| FABRE Jean Michel | Chirurgie viscérale et digestive |
| FRAPIER Jean-Marc | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| HAMAMAH Samir | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| HERISSON Christian | Médecine physique et de réadaptation |
| JABER Samir | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| JEANDEL Claude | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| JORGENSEN Christian | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| KOTZKI Pierre Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| LABAUGE Pierre | Neurologie |
| LEFRANT Jean-Yves | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| LEHMANN Sylvain | Biochimie et biologie moléculaire |
| LUMBROSO Serge | Biochimie et Biologie moléculaire |
| MERCIER Jacques | Physiologie |
| MEUNIER Laurent | Dermato-vénéréologie |
| MONDAIN Michel | Oto-rhino-laryngologie |
| MORIN Denis | Pédiatrie |
| PAGEAUX Georges-Philippe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| PUJOL Pascal | Biologie cellulaire |
| QUERE Isabelle | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire) |
| RENARD Eric | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| REYNES Jacques | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| RIPART Jacques | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| ROUANET Philippe | Cancérologie ; radiothérapie |
| SOTTO Albert | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| TAOUREL Patrice | Radiologie et imagerie médicale |

| | |
|----------------------|--|
| TOUITOU Isabelle | Génétique |
| VANDE PERRE Philippe | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| YCHOU Marc | Cancérologie ; radiothérapie |

PU-PH de 1^{re} classe

| | |
|---------------------------|---|
| AGUILAR MARTINEZ Patricia | Hématologie ; transfusion |
| ASSENAT Éric | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| AVIGNON Antoine | Nutrition |
| AZRIA David | Cancérologie ; radiothérapie |
| BAGHDADLI Amaria | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| BLANC Pierre | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| BORIE Frédéric | Chirurgie viscérale et digestive |
| BOURDIN Arnaud | Pneumologie ; addictologie |
| CAMBONIE Gilles | Pédiatrie |
| CAMU William | Neurologie |
| CANOVAS François | Anatomie |
| CAPTIER Guillaume | Anatomie |
| CARTRON Guillaume | Hématologie ; transfusion |
| CAYLA Guillaume | Cardiologie |
| CHANQUES Gérald | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| CORBEAU Pierre | Immunologie |
| COULET Bertrand | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| CUVILLON Philippe | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| DADURE Christophe | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| DAUVILLIERS Yves | Physiologie |
| DE TAYRAC Renaud | Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale |
| DE VOS John | Histologie, embryologie et cytogénétique |

| | |
|--------------------------|---|
| DEMARIA Roland | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| DEREURE Olivier | Dermatologie - vénéréologie |
| DROUPY Stéphane | Urologie |
| DUCROS Anne | Neurologie |
| DUPEYRON Arnaud | Médecine physique et de réadaptation |
| FESLER Pierre | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| GARREL Renaud | Oto-rhino-laryngologie |
| GENEVIEVE David | Génétique |
| GUILLAUME Sébastien | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| GUIU Boris | Radiologie et imagerie médicale |
| HAYOT Maurice | Physiologie |
| HOUEDE Nadine | Cancérologie ; radiothérapie |
| KLOUCHE Kada | Médecine intensive-réanimation |
| KOENIG Michel | Génétique |
| KOUYOUMDJIAN Pascal | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| LAFFONT Isabelle | Médecine physique et de réadaptation |
| LAVABRE-BERTRAND Thierry | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| LAVIGNE Jean-Philippe | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| LE MOING Vincent | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| LECLERCQ Florence | Cardiologie |
| MARIANO-GOULART Denis | Biophysique et médecine nucléaire |
| MATECKI Stéfan | Physiologie |
| MORANNE Olivier | Néphrologie |
| MOREL Jacques | Rhumatologie |
| NAVARRO Francis | Chirurgie viscérale et digestive |
| NOCCA David | Chirurgie viscérale et digestive |
| PASQUIE Jean-Luc | Cardiologie |

| | |
|---------------------|---|
| PERNEY Pascal | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| PRUDHOMME Michel | Anatomie |
| PUJOL Jean Louis | Pneumologie ; addictologie |
| PURPER-OUAKIL Diane | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| ROGER Pascal | Anatomie et cytologie pathologiques |
| TRAN Tu-Anh | Pédiatrie |
| VERNHET Hélène | Radiologie et imagerie médicale |

PU-PH de 2ème classe

| | |
|--------------------------|--|
| BOURGIER Céline | Cancérologie; radiothérapie |
| CANAUD Ludovic | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire) |
| CAPDEVIELLE Delphine | Psychiatrie d'Adultes ; addictologie |
| CLARET Pierre-Géraud | Médecine d'urgence |
| COLOMBO Pierre-Emmanuel | Cancérologie ; radiothérapie |
| COSTALAT Vincent | Radiologie et imagerie médicale |
| DAIEN Vincent | Ophtalmologie |
| DORANDEU Anne | Médecine légale et droit de la santé |
| FAILLIE Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| FUCHS Florent | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| GABELLE DELOUSTAL Audrey | Neurologie |
| GAUJOUX Viala Cécile | Rhumatologie |
| GODREUIL Sylvain | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| GUILPAIN Philippe | Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie |
| HERLIN Christian | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie |
| IMMEDIATO DAIEN Claire | Rhumatologie |
| JACOT William | Cancérologie ; Radiothérapie |
| JEZIORSKI Eric | Pédiatrie |

| | |
|------------------------------|--|
| JUNG Boris | Médecine intensive-réanimation |
| KALFA Nicolas | Chirurgie infantile |
| LACHAUD Laurence | Parasitologie et mycologie |
| LALLEMANT Benjamin | Oto-rhino-laryngologie |
| LE QUINTREC DONNETTE Moglie | Néphrologie |
| LETOUZEY Vincent | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| LONJON Nicolas | Neurochirurgie |
| LOPEZ CASTROMAN Jorge | Psychiatrie d'Adultes ; addictologie |
| LUKAS Cédric | Rhumatologie |
| MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas | Radiologie et imagerie médicale |
| MILLET Ingrid | Radiologie et imagerie médicale |
| MURA Thibault | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication |
| NAGOT Nicolas | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication |
| OLIE Emilie | Psychiatrie d'adultes; addictologie |
| PANARO Fabrizio | Chirurgie viscérale et digestive |
| PARIS Françoise | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| PELLESTOR Franck | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| PEREZ MARTIN Antonia | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire) |
| POUDEROUX Philippe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| RIGAU Valérie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| RIVIER François | Pédiatrie |
| ROSSI Jean François | Hématologie ; transfusion |
| ROUBILLE François | Cardiologie |
| SEBBANE Mustapha | Médecine d'urgence |
| SIRVENT Nicolas | Pédiatrie |
| SOLASSOL Jérôme | Biologie cellulaire |
| STOEBNER Pierre | Dermato-vénéréologie |



| | |
|-------------------|---|
| SULTAN Ariane | Nutrition |
| THOUVENOT Éric | Neurologie |
| THURET Rodolphe | Urologie |
| TUAILLON Edouard | Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière |
| VENAIL Frédéric | Oto-rhino-laryngologie |
| VILLAIN Max | Ophthalmologie |
| VINCENT Denis | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie |
| VINCENT Thierry | Immunologie |
| WOJTUSCISZYN Anne | Endocrinologie-diabétologie-nutrition |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

| | |
|----------------|--|
| RICHARD Bruno | Médecine palliative |
| SEGONDY Michel | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |

MCU-PH Hors classe

| | |
|-------------------------|---|
| BADIOU Stéphanie | Biochimie et biologie moléculaire |
| BOULLE Nathalie | Biologie cellulaire |
| CACHEUX-RATABOUL Valère | Génétique |
| CARRIERE Christian | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| CHARACHON Sylvie | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| FABBRO-PERAY Pascale | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| GIANSILY-BLAIZOT Muriel | Hématologie ; transfusion |

MCU-PH de 1^{er} classe

| | |
|------------------------|--|
| BERTRAND Martin | Anatomie |
| BOUDOUSQ Vincent | Biophysique et médecine nucléaire |
| BRET Caroline | Hématologie biologique |
| BROUILLET Sophie | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| COSSEE Mireille | Génétique |
| GIRARDET-BESSIS Anne | Biochimie et biologie moléculaire |
| LAVIGNE Géraldine | Hématologie ; transfusion |
| LESAGE François-Xavier | Médecine et Santé au Travail |
| MARTRILLE Laurent | Médecine légale et droit de la santé |
| MATHIEU Olivier | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |

| | |
|--|---|
| MOUZAT Kévin | Biochimie et biologie moléculaire |
| PANABIÈRES Catherine | Biologie cellulaire |
| RAVEL Christophe | Parasitologie et mycologie |
| SCHUSTER-BECK Iris | Physiologie |
| STERKERS Yvon | Parasitologie et mycologie |
| THEVENIN-RENE Céline | Immunologie |
| <u>MCU-PH de 2^{ème} classe</u> | |
| BERGOUIGNOUX Anne | Génétique |
| CHIRIAC Anca | Immunologie |
| DE JONG Audrey | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| DU THANH Aurélie | Dermato-vénérologie |
| FITENI Frédéric | Cancérologie ; radiothérapie |
| GOUZI Farès | Physiologie |
| HERRERO Astrid | Chirurgie viscérale et digestive |
| HUBERLANT Stéphanie | Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale |
| KUSTER Nils | Biochimie et biologie moléculaire |
| MAKINSON Alain | Maladies infectieuses, Maladies tropicales |
| PANTEL Alix | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| PERS Yves-Marie | Thérapeutique; addictologie |
| ROUBILLE Camille | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| SZABLEWSKY | Anatomie et cytologie pathologiques |



Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

| | |
|-----------------|---|
| BADIA Eric | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| CHAZAL Nathalie | Biologie cellulaire |

Maitres de Conférences de classe normale

| | |
|-------------------------|---|
| BECAMEL Carine | Neurosciences |
| BERNEX Florence | Physiologie |
| CHAUMONT-DUBEL Séverine | Sciences du médicament et des autres produits de santé |
| DELABY Constance | Biochimie et biologie moléculaire |
| GUGLIELMI Laurence | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| HENRY Laurent | Sciences biologiques fondamentales et cliniques |
| HERBET Guillaume | Neurosciences |
| LADRET Véronique | Mathématiques appliquées et applications des mathématiques |
| LAINÉ Sébastien | Sciences du Médicament et autres produits de santé |
| LE GALLIC Lionel | Sciences du médicament et autres produits de santé |
| LOZZA Catherine | Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques |
| MAIMOUN Laurent | Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé |
| MOREAUX Jérôme | Science biologiques, fondamentales et cliniques |
| MORITZ-GASSER Sylvie | Neurosciences |
| MOUTOT Gilles | Philosophie |
| PASSERIEUX Emilie | Physiologie |
| RAMIREZ Jean-Marie | Histologie |
| RAYNAUD Fabrice | Sciences du Médicament et autres produits de santé |
| TAULAN Magali | Biologie Cellulaire |

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

| | |
|----------------------|--|
| BARATEAU Lucie | Physiologie |
| BASTIDE Sophie | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| CAZAUBON Yoann | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| DAGNEAUX Louis | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| DUFLOS Claire | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication |
| GOULABCHAND Radjiv | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| LATTUCA Benoit | Cardiologie |
| MARIA Alexandre | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| MIOT Stéphanie | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| SARRABAY Guillaume | Génétique |
| SOCHE François-Régis | Chirurgie viscérale et digestive |

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

| | | | |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| ABOUKRAT Patrick | BLANCHET Catherine | COROIAN Flavia-Oana | GINIES Patrick |
| AKKARI Mohamed | BLATIERE Véronique | COUDRAY Sarah | GRECO Frédéric |
| ALRIC Jérôme | BOBBIA Xavier | CRANSAC Frédéric | GUEDJ Anne Marie |
| AMEDRO Pascal | BOGE Gudrun | CUNTZ Danielle | GUYON Gaël |
| AMOUROUX Cyril | BOURRAIN Jean Luc | DARDALHON Brigitte | HENRY Vincent |
| ANTOINE Valéry | BOUYABRINE Hassan | DAVID Aurore | JAMMET Patrick |
| ARQUIZAN Caroline | BRINGER-DEUTSCH Sophie | DE BOUTRAY Marie | JEDRYKA François |
| ATTALIN Vincent | BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie | DE LA TRIBONNIÈRE Xavier | JREIGE Riad |
| AYRIGNAC Xavier | BRISOT Dominique | DEBIEN Blaise | KINNE Mélanie |
| BADR Maliha | BRONER Jonathan | DELPONT Marion | LABARIAS Coralie |
| BAIS Céline | CADE Stéphane | DENIS Hélène | LACAMBRE Mathieu |
| BARBAR Saber Davide | CAIMMI Davide Paolo | DEVILLE de PERIERE Gilles | LANG Philippe |
| BASSET Didier | CARR Julie | DJANIKIAN Flora | LAZERGES Cyril |
| BATIFOL Dominique | CARTIER César | DONNADIEU-RIGOLE Hélène | LE GUILLOU Cédric |
| BATTISTELLA Pascal | CASPER Thierry | FAIDHERBE Jacques | LEGLISE Marie Suzanne |
| BAUCHET Luc | CASSINOTTO Christophe | FATTON Brigitte | LOPEZ Régis |
| BENEZECH Jean-Pierre | CATHALA Philippe | FAUCHERRE Vincent | LUQUIENS Amandine |
| BENNYS Karim | CAZABAN Michel | FILLERON Anne | MANZANERA Cyril |
| BERNARD Nathalie | CHARBIT Jonathan | FITENI Frédéric | MARGUERITTE Emmanuel |
| BERTCHANSKY Ivan | CHEVALLIER Thierry | FOURNIER Philippe | MARTIN Lucille |
| BIBOULET Philippe | CHEVALLIER-MICHAUD Josyane | GAILLARD Nicolas | MATTATIA Laurent |
| BIRON-ANDREANI Christine | COLIN Olivier | GALMICHE Sophie | MEROUEH Fadi |
| BLANC Brigitte | CONSEIL Mathieu | GENY Christian | MEYER Pierre |
| BLANCHARD Sylvie | CORBEAU Catherine | GERONIMI Laetitia | MILESI Christophe |

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| MORAU Estelle | SEGURET Fabienne |
| MOSER Camille | SENESSE Pierre |
| MOUSTY Eve | SKALLI El Medhi |
| MOUTERDE Gaël | SOLA Christelle |
| PANSARD Nicole | SOULLIER Camille |
| PERNIN Vincent | STOEBNER DELBARRE Anne |
| PERRIGAULT Pierre François | TEOT Luc |
| PEYRON Pierre-Antoine | THIRION Marina |
| PICARD Eric | VACHIERY-LAHAYE Florence |
| PICOT Marie Christine | VERNES Eric |
| PIERONI Laurence | VINCENT Laure |
| POQUET Hélène | WAGNER Laurent |
| PUJOL Sarah-Lise | ZERKOWSKI Laetitia |
| PUPIER Florence | |
| QUANTIN Xavier | |
| RAFFARD Laurence | |
| RAPIDO Francesca | |
| RIBRAULT Alice | |
| RICHAUD-MOREL Brigitte | |
| RIDOLFO Jérôme | |
| RIPART Sylvie | |
| RONGIERES Michel | |
| ROULET Agnès | |
| RUBENOVITCH Josh | |
| SANTONI Fannie | |
| SASSO Milène | |
| SCHULDINER Sophie | |

Remerciements

Aux membres du jury :

A Monsieur le professeur William Jacot

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Tu as toujours été présent au cours de mes différents projets d'internat, du master 2 à ma thèse, avec ton oreille attentive, ton esprit scientifique et je t'en suis très reconnaissant.

Après avoir partagé cette soirée de la Revue de l'internat pour ta nomination au poste de PU-PH, qui je l'espère restera un moment inoubliable grâce à Mylène Farmer, il m'a paru évident que cette fonction de président de jury te soit attribuée. C'est pour moi un joli clin d'œil et je sais également que tu liras et commenteras ce travail avec toute ton expertise.

A Monsieur le professeur Pierre-Emmanuel Colombo

Je te remercie de m'avoir conseillé ce sujet de thèse et d'avoir été présent tout au long de sa réalisation. C'était pour moi un grand défi de m'atteler à une question chirurgicale comme celle-ci. J'ai découvert une littérature qui m'était totalement inconnue et qui, je suis sûr, me sera utile dans ma pratique future d'oncologue médical.

A Madame le docteur Véronique D'hondt

Un grand merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Tu représentes pour moi l'équilibre parfait entre qualités humaines et scientifiques requises dans notre métier. Nos rencontres à l'ICM ont toujours été instructives et bienveillantes.

A Monsieur le docteur Frédéric Fiteni, mon directeur de thèse

Quelle aventure ! Nous aurons parcouru ce projet pendant 6 semestres et heureusement que les forfaits mobiles sont devenus illimités sinon nous aurions tous les deux de belles factures à régler ! Ce chemin jusqu'à cette soutenance aura été semé de multiples embûches. Tu as toujours été présent pour me remettre en selle dans mes périodes de doutes avec cette détermination qui te caractérise. J'ai eu la chance d'avoir comme encadrant un excellent

médecin mais aussi quelqu'un que j'apprécie sincèrement et avec qui je passe toujours de bonnes soirées ! J'espère que tu as préparé ton plus beau déguisement pour le pot de thèse ! Je te souhaite le meilleur.

Aux participants de ce projet :

Au Pr Classe, je vous remercie d'avoir accepté de partager ce projet national avec notre équipe. C'est pour moi un honneur d'avoir pu mener cette étude avec vous. Il faudra attendre les résultats de l'essai CHRONO pour avoir des réponses plus claires.

Au Dr Fabbro, ce projet est né d'une discussion dans ton bureau, merci d'avoir participé à son ébauche et pour ta relecture avisée. Mais surtout, merci d'illuminer le parking de l'ICM avec ta légendaire mehari !

Au Dr Belaroussi, merci Inès d'avoir apporté ton expertise gynécologique à ce travail. Tu auras été un ange gardien pour beaucoup de mes proches (ma mère, Marion et Clothilde). C'est un immense plaisir de pouvoir mettre le nom de Belaroussi dans ce papier. Si on m'avait dit il y a 6 ans que la grande sœur d'un de mes meilleurs amis de la fac ferait partie de mon projet de thèse je n'y aurais franchement pas cru. En toute sincérité, ce n'est vraiment pas bon le Selecto !

Au Dr Laas, merci d'avoir accordé du temps à la relecture de cette revue de la littérature. Ta participation à ce projet est aussi un joli clin d'œil. Tu es une CCA emblématique de mon externat et ton parcours à l'institut Curie est exemplaire. Je te dois ma seule légitimité à faire une thèse sur une problématique de chirurgie onco-gynécologique en m'ayant transformé en chirurgien le temps d'une mastectomie sur « Baby one more time » de Britney !

A Stanislas, tu auras mis ta patte et apporté une magnifique plus-value à cette revue. Je suis content que tu aies finalement choisi le bon côté de la force. Je suis sûr que cette collaboration ne représente que les prémices de nombreux articles communs à venir.

A Valentine, merci pour ton implication dans l'analyse de cette base ESME qui nous aura donné beaucoup de fil à retordre...

A ma famille :

Maman, je pourrais écrire une thèse entière pour dire à quel point tu es une mère formidable et une personne extraordinaire. Ta détermination et ta force intérieure pour toujours faire face aux épreuves de la vie sont pour moi une source de motivation permanente. Ce travail est aussi en quelque sorte le tiens. Si aujourd'hui je deviens docteur en médecine c'est en grande partie grâce à toi. J'espère que les années à venir nous seront plus clémentes, je t'aime.

Baba, merci d'avoir toujours été présente pour moi. J'ai de la chance d'avoir pu partager autant d'expériences avec toi. J'espère que tu vas rapidement trouver cet appartement avec vue sur la mer pour le nouveau départ dont tu rêves. Ça nous permettra de nous voir plus souvent !

A mes cousins, Laure, Stéphane, félicitations pour ce magnifique mariage ! Mieux vaut tard que jamais comme on dit. A Julie, j'ai été très content de te revoir après toutes ces années, profite à fond de ta virée londonienne.

Aux belles rencontres de l'internat :

Au Dr Richard, merci Sandrine de m'avoir transmis la passion de l'oncologie lors de mon passage en D4 à Tenon. Merci de m'avoir remis dans le droit chemin, sans toi j'étais réa !

Au Dr Rosca et au Dr Autier, merci de nous avoir appris à faire nos premiers pas en oncologie à Perpignan avec Alexis.

A Bénédicte, Nadya, merci de m'avoir fait passer un des plus beaux semestres de mon internat. Cette équipe médicale était tout simplement géniale et restera dans les annales du B1 ! Une équipe infirmière de choc (Gabi, Dam's, Yass, Ilhoum, Marion, Marloune, Lisa et tous les autres) que j'ai hâte de retrouver à l'ICM. Merci à Edwige de m'avoir offert cette tasse Batman qui m'accompagne dans tous mes bureaux médicaux !

Aux Dr Voican et Hacène pour m'avoir fait découvrir la radiothérapie. A Alexandre pour avoir accepté de prendre des raclées pendant 6 mois au squash et surtout pour m'avoir fait découvrir la région de Carcassonne. Aux deux dosimétristes les plus cool de l'histoire (Alex et Seb) avec qui les sessions de contourages du vendredi après-midi se transformaient en session de rétro-gaming !

Merci à la famille de l'hématologie de Perpignan (Laurence, Alexandre, Virginie, Fabienne et Caro), vous nous avez chouchouté pendant 6 mois avec Cyrille et Simon. Fabienne, je n'ai pas encore trouvé meilleure partenaire de chant. Caro je n'ai pas encore trouvé quelqu'un qui me renvoie me coucher le vendredi matin quand la soirée la veille était trop mouvementée.

A l'oncologie médicale de Saint-Eloi, Éric tu es un modèle pour tous ceux qui aspirent à une carrière universitaire. Je suis heureux d'avoir appris l'oncologie digestive dans ton service. Pauline, nos visites médicales ensemble restent de très bons souvenirs même celle du 18 décembre 2017. Si tu veux faire des tests avant de te présenter à Top Chef n'hésite pas à faire signe. Thibault, merci pour ta bienveillance et ta générosité. Laure, ne change rien c'est un bonheur de travailler avec une cadre comme toi.

A l'oncologie médicale de Nîmes, Nadine, merci pour votre gentillesse. C'est toujours un plaisir de pouvoir partager de bons moments d'équipe dans votre magnifique maison. J'ai hâte de vous retrouver à la prochaine édition. A Miruna, pour ton sens clinique et ta pédagogie. Aux filles de l'hospit (Clem, Chaussette, Marianne et les autres) j'ai adoré passer du temps avec vous.

Au service d'anatomopathologie de l'ICM, Lakhdar, quel plaisir d'avoir croisé ta route et d'avoir autant partagé avec toi. J'ai hâte de te retrouver à l'ICM pour nos petites pauses café et refaire le monde. A Didier, merci de m'avoir accueilli dans votre bureau avec Evelyne, la prochaine fois que tu fais un article n'oublie pas d'utiliser Zotero ^^ . A Evelyne, je suis content qu'on se retrouve pour partager des lames de thoraciques ensemble à partir de novembre ! Merci Aude de m'avoir guidé pendant ce semestre de découvertes et d'avoir fait de moi « le roi de la découpe ».

A la réanimation médicale de Lapeyronie, merci à toute l'équipe pour la qualité de votre encadrement et pour nous avoir autant fait progresser. Je suis bien content que mon semestre chez vous ait été avant le début du (de la, selon les académiciens) COVID-19 ! A tous mes co-internes et particulièrement à Constance que j'ai eu le plaisir de retrouver et à Alexandre, je suis heureux d'avoir croisé ta route amigo, je te souhaite le meilleur.

A mon équipe de master 2, merci Antonio de m'avoir accueilli dans ton labo même si mon expérience a été radicalement écourtée à cause du (de la, selon les académiciens) COVID-19. On se retrouvera l'année prochaine pour la thèse de science. Merci à toi Maïcol pour tout ce que tu m'as appris au quotidien. J'espère n'avoir pas été un trop gros boulet (promis l'année prochaine je réussis mes PCR). Eric, Hélène et Laura j'ai hâte de retravailler avec vous.

A toute l'équipe du B3, vivement qu'on se retrouve à partir de novembre. Votre team est au top de l'ambiance et de la qualité de la prise en charge. Je ramène les viennoiseries du premier vendredi =)

A mon mentor de l'internat, Ernesto, ces six mois passés avec toi à l'UEPP ont été les plus enrichissants. J'ai vraiment appris ce que le mot compagnonnage signifie à tes côtés. Pour toutes nos discussions interminables, les anecdotes que tu m'as racontées sur le monde médical montpelliérain et toute la sympathie que tu m'as accordée je te suis reconnaissant. Cela a été un honneur d'être ton dernier collègue de bureau. J'espère que ta route se poursuit comme tu le souhaites, que tu as retrouvé les bancs de la faculté pour assouvir ta soif de connaissance. On peut se voir quand tu veux pour « un cafecito, amigo ». A Diego pour m'avoir si bien encadré pendant ce semestre de découverte des phases précoces. Au Dr Flori, pour m'avoir laissé utiliser aussi souvent sa boîte mail à bon escient.

A l'équipe d'oncologie thoracique de l'institut Curie, merci Nicolas de m'avoir accueilli dans cette équipe géniale. J'aurais vécu mes plus grands moments de stress en te remplaçant au pied levé, surtout quand on sait que les gens viennent de très loin pour avoir une consultation avec le Pr Girard. Cela me servira grandement pour le début de mon clinicat. Merci Catherine de m'avoir autant appris sur l'oncologie thoracique, j'ai adoré partager ces six mois de consultations avec toi. C'était rassurant de prendre de l'autonomie en sachant qu'à tout moment tu étais là pour m'aiguiller. Clémence, quelle chance de t'avoir eu pendant ce semestre. Ta joie de vivre et ton dynamisme m'ont beaucoup apportés. Merci pour ton soutien dans le projet de *Trop'immuno*. J'espère ne pas avoir oublié tous nos petits cours d'onco en tête à tête ! Je te souhaite le meilleur et plein d'épanouissement pendant ta thèse de science.

A mes futurs collègues de l'ICM, Xavier j'ai hâte de prendre mon poste et de découvrir pleinement l'oncologie thoracique. J'espère que les patients comprendront que je suis le Dr Thomas et non pas le fils du Pr Quantin, c'est pas gagné d'avance ! Camille, ça va être top de travailler avec toi, j'espère qu'on pourra mettre en place de beaux projets ensemble. Sylvain, merci de m'avoir prêté tes codes d'accès de l'ICM lors de ces derniers mois, cela m'a moins gâché ma disponibilité. Marie, j'aurais suivi ta trace sur quasiment tout mon internat, du poste de référent de filière à celui de président de l'ASIO, j'emprunte de nouveau ton chemin. Je compte sur toi pour m'apprendre à être un bon oncologue en ORL car j'ai des lacunes à combler ! Je suis en tout cas très content de continuer à travailler avec toi. A tous les autres médecins, infirmiers,

aides-soignants et secrétaires des équipes avec lesquelles je vais exercer, je suis impatient d'apprendre à vos côtés.

A la team onco :

A notre super promo et à toutes nos RCP de 1h du matin ! Le dernier des mohicans ferme la marche de la thèse, tout se sera passé bien vite. Alexis je suis ravi d'avoir partagé ton premier et dernier semestre d'internat. On va continuer à travailler ensemble, j'ai hâte de pouvoir écrire « mon cher Alexis » sur les courriers. Marie, on aura passé deux semestres géniaux à Saint Eloi et Nîmes, tu vas être une maman du tonnerre. J'ai hâte de voir la tête de ta petite merveille ! Chachou, ça va être un plaisir de te retrouver à Valdo, j'espère qu'on partagera notre bureau pour pouvoir mettre l'ambiance. Sophie, le retour de ton enthousiasme et de ta bonne humeur vont nous faire à tous les quatre plaisirs. J'espère que tu as apprécié ces 6 mois Suisse (j'ose espérer que tu as supporté la France à l'Euro !).

A Elodie pour ta gentillesse et ton dévouement auprès de tes patientes (j'entends ton « chouchou » raisonner dans mes oreilles). A Julien et Marie, pour notre tentative de reconversion en journalistes médicaux (pas une grande réussite cette affaire). A Alice pour cette soirée des engelures à la pizza au Crown Plaza, pour nos légendaires « tu préfères », notre calendrier secret et toutes nos soirées de congrès mémorables. A Iléana, ma grenouille à grande bouche préférée, on mettra notre frigo avec pleins de bières dans le bureau comme promis, compte sur moi ! A Leticia, « c'est pas grave, ce soir tu dances, la nuit porte conseil, faut pas que t'y penses, ne pense plus à rien ».

A tous les onco med (Léa, Aurélie, Soufyan, Chloé, Stan, Nico, Rayanne, Julien) et toutes les stars du X (Momo, Jérémy, Antoine, Nico, Karl, Chloé, Amandine) ça va être top de vous retrouver. Bienvenue dans la team aux petits nouveaux que je connais peu.

A Manon, merci de m'avoir épaulé pendant la majeure partie de cette thèse et d'avoir partagé ma vie sur ce bout de chemin. Tu mérites ce qu'il y a de mieux.

A mes amis de longues dates :

Priorité aux vieilles branches, Jean-Ga même si on ne se croise pas tous les quatre matins on a la chance d'avoir une amitié longue de 25 ans (ça commence à faire). J'espère que tu as prévu de rouler par terre pour mon pot de thèse comme à notre dernière soirée « Camarados ».

Constantin, mon cher Tinos, quelle joie d'avoir une amitié aussi belle que la nôtre et qui ne prend jamais une ride. C'était génial de profiter de vous trois avec Marion et Ilias pendant ces six mois parisiens. Prévois-moi une chambre à Paros pour 2060, qu'on continue à aller boire des verres au « Santé ». Tu pourras toujours compter sur moi !

Aux L5, la fine équipe, Yanou on aura clôturé notre chemin de l'internat à 15 jours d'écart. Jamais trop loin l'un de l'autre sur les dates. J'ai eu de la chance de t'avoir à mes côtés pendant ces années de la fac, t'es un ami en or ! Alex, mon bobo parisien préféré, vous formez une petite famille parfaite avec Clo et Victoire, les deux femmes de ta vie. Nos souvenirs de ski fac font partis des plus mémorables de mon externat. La porte est toujours grande ouverte pour vous accueillir au-delà du périph. Oliv, j'espère que nos rendez-vous manqués sont derrière nous et que le (ou la, selon les academiciens) Covid-19 va enfin nous laisser nous voir. Ça me manque de passer du temps avec toi. Au fait, mon passeport est à jour pour la prochaine destination au bout du monde. Juju, maintenant que tu es un mari et un père de famille exemplaire, n'oublie pas de passer boire un bon whisky de temps en temps à Montpellier. J'ai hâte de rencontrer ton petit Robin.

Antoine, merci de toujours passer faire un coucou quand tu viens dans le sud. Vous allez être comme des rois avec Valentine à Nantes. A toute l'équipe de Médisup (Pipo, Loulou, Guillaume, JB, Doud, Polo, Apo, Anto, Mathou, Margot) et à toutes nos vacances et bons moments passés ensemble.

A Tous mes amis rencontrés sur la route de l'internat :

A la team « Citéa Gang » et à l'avenue du maréchal Leclerc de Perpignan que l'on aura parcourue en long en large et en travers.

A mon Toto, pour ce super semestre au B1. Merci de m'avoir fait découvrir le squash. `

A la coloc du haut jardin, à la barre de pole dance de Cécile, aux bons petits plats de maman Élise, à la vanne toujours bien placée d'Adel et à l'urinoir d'Alexis (On parle d'Alexis Marguerite, oui oui le radiothérapeute).

Aux amis de la Colombière, à Paul, pour toutes ces parties d'échecs et à vous deux avec Clem pour tous ces moments passés à arpenter les bars des beaux-arts et de Montpellier. A Elie et son magnifique peignoir de lion. A Flo, pour avoir apporté une touche féminine à La Comté et avoir

supporté le duo d'enfer pendant 1 an et demi. A Kev, pour être prêt à se battre pour protéger les deux nabots à 5h du mat. A Édouard, pour m'avoir entraîné dans ce bar à chats à la con.

A la team de la Coloca, Alice, YouYou, Julie, Clemich, Val, Minou, je ne sais pas si je dois vous remercier mais en tout cas j'ai adoré perdre des PV avec vous. A toutes nos soirées jusqu'à l'aube, à l'heure où blanchit la campagne.

A Bourdon, pour m'avoir soutenu pendant ces 6 mois de réanimation pendant lesquelles les poses de voies centrales ont été une horreur. A notre super road-trip en Islande et à nos 5kms de la mort. A William, pour m'avoir laissé galérer avec l'autre estropié et les 30 kilos de sac à dos sur ces 5kms !

A Uncle Ben, merci pour toute nos discussions sur nos problèmes de santé de vieillard et pour être devenus les stars du centre-ville de Montpellier grâce à Mala.

A Cécile, pour toutes ces années d'internat partagées. Je suis convaincu que tu vas totalement t'épanouir dans cette nouvelle étape de vie à Arcachon. Merci également d'avoir pris le tant de corrigé sept thez écrite par un ilétre et d'avoir fait l'effort de ne pas triché à lire le remerciement qui t'été adressé !

A Simon pour toutes les fois où tu m'as battu au baby, au squash et au ping pong et pour toutes les fois où je t'ai gueulé dessus comme du poisson pourri. Pour tous les chocolats chauds perpignanais à poil et nos batailles pour la douche et les WC. A Elodie pour ton oreille toujours attentive et nos longues discussions qui me réchauffent toujours le cœur. Aux bruchouche pour tout ce qu'on a vécu ensemble et tous les bons moments partagés, pour toutes les fois où vous m'avez aussi soutenu quand ça n'allait pas fort. J'ai hâte de venir vous voir tous les trois en Corse et vous tirer par la peau des fesses pour revenir à Montpellier quand vous aurez fini votre escapade insulaire.

A Justin, partenaire de la première heure, de l'époque de Tic et Tac à notre coloc de « La Comté » on a vécu de supers aventures. Paulette est toujours prête pour partir avec Little TJ et Cannabis à travers toutes les pistes cyclables du monde. Ne t'enterre pas trop non plus même si tu es bien entouré avec Elsa, Nuggets et Sushi.

A Béa, mon minimoy préféré, si on nous avait dit quand on s'est rencontrés en P2 que 5 ans après on serait voisins à Perpignan, que 10 ans après on partirait ensemble en vacances au Lac de Côme

je ne pense pas qu'on aurait pu imaginer ça. Plus les années passent et plus j'apprécie les moments qu'on partage. Un jour tu réussiras à gagner un match de ping-pong t'inquiète !

A Cyrille, étant donné qu'on considère qu'on est pire qu'un vieux couple je pense que j'ai le droit de te mettre en dernier. Cet internat n'aurait pas été le même sans cette amitié indescriptible. A tous nos défis sportifs relevés ensemble, à ces 1700kms de vélo, à l'enfant blond de la pub Kinder, au cricket mort d'être tombé dans une tente de flipettes. A tout ce temps passé à écouter de la musique en boîte, en festival ou sur les routes d'Europe. A notre caillou le plus cher du monde, à ton ours et mon signe hiéroglyphique, à nos 90 ans à venir, à l'amitié tout simplement.

PS : Alors c'est qui qui ronfle enfoiré ?!

PS2 : J'allais oublier, une mention spéciale au congrès France – Afrique qui aura pimenté cette dernière ligne droite avant la soutenance, qui il est vrai était beaucoup trop paisible à mon goût !

A Romain,

Sommaire

| | |
|--|------------|
| REMERCIEMENTS | 19 |
| SOMMAIRE | 29 |
| INTRODUCTION | 31 |
| 1. ÉPIDEMIOLOGIE..... | 31 |
| 2. BILAN DIAGNOSTIC..... | 32 |
| A. CLINIQUE..... | 32 |
| B. BIOLOGIE..... | 32 |
| C. IMAGERIE | 33 |
| 3. STADIFICATION TUMORALE..... | 33 |
| 4. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE..... | 36 |
| 5. PLACE DE LA CHIRURGIE DE CYTOREDUCTION POUR LES CARCINOMES EPITHELIAUX DE L'OVAIRE DE HAUT GRADE | 38 |
| A. PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES PRECOCES (FIGO I-II)..... | 39 |
| B. PRISE EN CHARGE INITIALE DES STADES AVANCES (FIGO III-IV) | 39 |
| C. PRISE EN CHARGE DES RECHUTES TUMORALES..... | 41 |
| OBJECTIFS | 42 |
| ARTICLE 1 | 43 |
| COMBINAISON DE LA CHIRURGIE ET DU TRAITEMENT MEDICAL DU CANCER DE L'OVAIRE : Y-A-T-IL UNE STRATEGIE OPTIMALE ?..... | 43 |
| RESUME | 44 |
| INTRODUCTION | 46 |
| CARCINOMES OVARIENS DE STADE AVANCÉ AU DIAGNOSTIC..... | 47 |
| CHIRURGIE DE CYTOREDUCTION LORS DE LA RECIDIVE TUMORALE | 55 |
| CONCLUSION..... | 60 |
| REFERENCES..... | 61 |
| FIGURE 1 | 67 |
| TABLEAU 1 | 68 |
| TABLEAU 2 | 70 |
| TABLEAU 3 | 72 |
| TABLEAU 4 | 74 |
| ARTICLE 2 | 76 |
| OPTIMAL TIMING OF INTERVAL DEBULKING SURGERY FOR ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER: A RETROSPECTIVE STUDY FROM THE ESME NATIONAL COHORT | 76 |
| ABSTRACT | 76 |
| INTRODUCTION | 77 |
| PATIENTS AND METHODS | 78 |
| RESULTS | 80 |
| DISCUSSION..... | 82 |
| REFERENCES..... | 86 |
| FIGURE 1 | 88 |
| FIGURE 2 | 89 |
| FIGURE 3 | 90 |
| TABLE 1..... | 91 |
| TABLE 2..... | 94 |
| APPENDIX 1 | 96 |
| APPENDIX 2 | 97 |
| APPENDIX 3 | 100 |
| APPENDIX 4 | 102 |
| DISCUSSION | 105 |

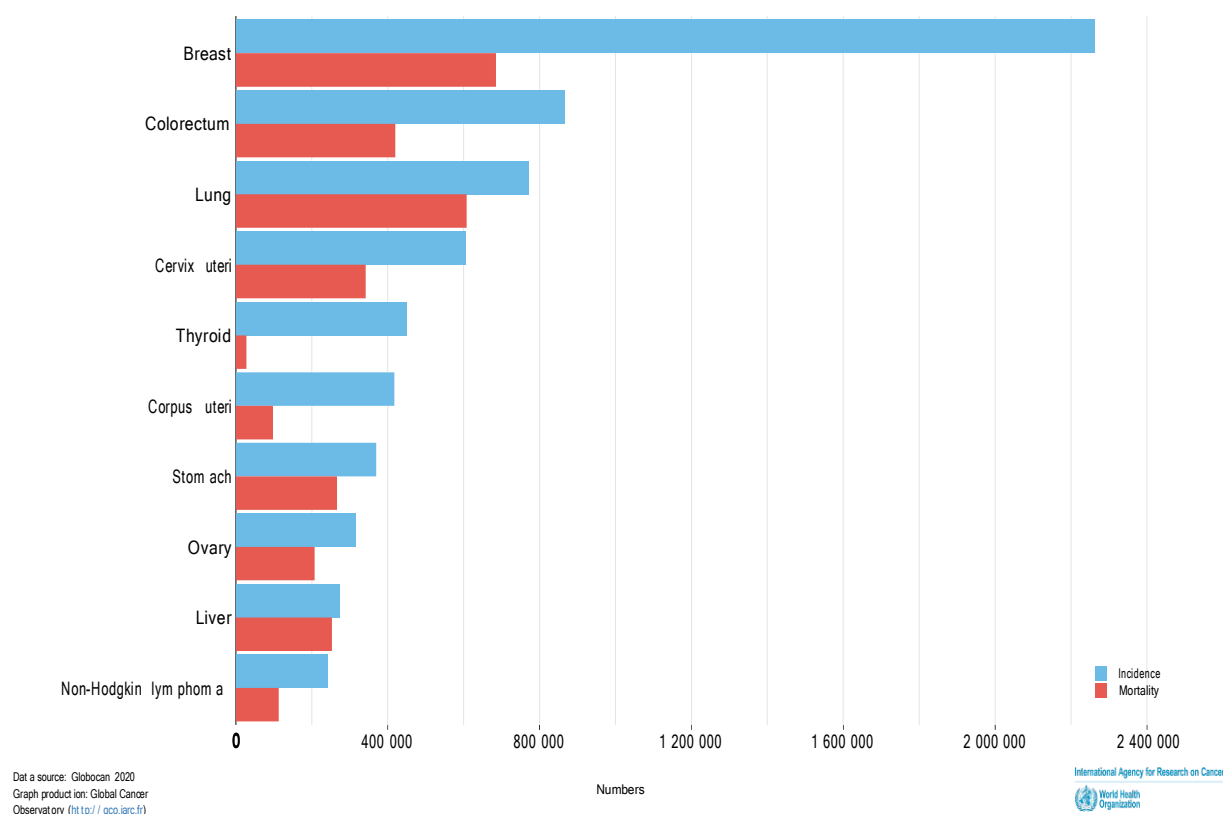
CONCLUSION.....111
BIBLIOGRAPHIE112
ABREVIATIONS.....116

Introduction

1. Épidémiologie

Selon les estimations recensées par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2020, le cancer de l'ovaire (CO) est mondialement le 8^{ème} cancer en incidence et le 7^{ème} en mortalité chez la femme avec 313 959 nouveaux cas et 207 252 décès respectivement. En France on comptabilise en 2020, 5320 nouveaux cas et 3935 décès liés au CO. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans (1). L'incidence du CO est variable en fonction des pays avec un taux d'incidence plus important dans les pays développés comme les Etats-Unis, le Canada et l'Europe (2).

Figure 1 : Estimation des taux d'incidence et de mortalité chez les femmes à travers le monde en 2020



2. Bilan diagnostique

a. Clinique

Le diagnostic peut être évoqué à un stade précoce en absence de symptômes devant une masse annexielle découverte dans le cadre d'un suivi gynécologique ou d'une échographie pelvienne. Cependant le diagnostic est le plus souvent évoqué à un stade avancé. En effet compte tenu de la situation anatomique des ovaires, une tumeur ovarienne peut atteindre un volume important avant de devenir symptomatique. Les signes cliniques pouvant faire découvrir un CO sont variés et nous pouvons citer (3) :

- Douleurs pelviennes ou abdominales
- Augmentation du périmètre abdominal progressive liée à une masse abdominale ou de l'ascite
- Symptômes de compressions des structures abdominales digestives ou urinaires adjacentes
- Pertes vaginales anormales
- Syndrome occlusif notamment sur carcinose péritonéale (CP)
- Altération de l'état général

b. Biologie

Le dosage du marqueur Cancer antigen (CA) 125 est recommandé en 1ère intention devant une suspicion de tumeur ovarienne. C'est un élément essentiel de l'évaluation préopératoire des patientes présentant une masse annexielle suspecte (4). Il s'agit d'un marqueur tumoral antigénique qui est couramment exprimé par les cancers ovariens épithéliaux et d'autres tissus tels que les cellules tapissant l'endomètre, les trompes de Fallope, la plèvre, le péritoine et le péricarde (5). Sa sensibilité et spécificité n'étant pas optimales, les recommandations actuelles suggèrent l'utilisation d'algorithme de risque de malignité ovarienne tel que le Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) qui prend en compte les valeurs du dosage du CA 125, de la protéine épидидymaire humaine de type 4 (HE4) et le statut ménopausique (6). Le CA 125 est également utilisé pour la surveillance des CO. Il existe un degré significatif de corrélation entre la progression de la maladie et les taux sériques de CA 125, le doublement ou la réduction de moitié des valeurs sériques étant considérés comme cliniquement significatifs (7). On constate que parmi les patientes qui ont présenté une rémission complète après un traitement de première ligne, une élévation du CA 125 se produit avant la récurrence de la tumeur dans environ

75% des cas (8).

Les marqueurs tumoraux CA 19-9 et Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE) sont également utilisés en pratique courante notamment en cas d'orientation vers une tumeur mucineuse. Cependant les récentes recommandations coordonnées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ne préconisent par ce dosage à visée diagnostique devant un niveau de preuve dans la littérature scientifique insuffisant (9). Le dosage de la protéine HE4 est recommandé en première intention. HE4 suit une voie d'expression indépendante du CA125. Elle est exprimée dès les stades précoces de la maladie et, pour une spécificité identique, elle présenterait une sensibilité cinq fois plus élevée que le CA 125. Le dosage de HE4 en association avec le CA 125 serait plus performant (9).

c. Imagerie

Le bilan d'extension du CO comporte un bilan d'imagerie qui comprend une échographie pelvienne par voie abdominale et transvaginale. C'est un examen de base simple et non invasif permettant l'évaluation de la taille, la forme et la configuration des ovaires (10). L'évaluation du flux sanguin par échographie-doppler permet également de discriminer les lésions d'allure malignes (11).

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne ainsi qu'un scanner thoraco-abdominopelvien injecté permettront de caractériser la lésion primitive et de réaliser un bilan d'extension à distance du cancer.

La Tomographie par Émission de Positons (TEP) au [18F]- fluorodésoxyglucose (FDG) peut être utilisée pour le bilan d'extension locorégional ou à distance d'un CO avancé ou en cas de suspicion de récurrence en particulier en cas de ré augmentation du CA 125 même si son utilisation n'est pas recommandée en première intention (12).

3. Stadification tumorale

La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) propose une classification des tumeurs ovariennes dans laquelle on peut distinguer les tumeurs de stades précoces (FIGO I à II) des tumeurs de stades avancés (FIGO III à IV). La dernière version est celle de 2014 (13).

Figure 2 : Classification FIGO 2014 du cancer de l'ovaire

| CLASSIFICATION FIGO (FÉDÉRATION INTERNATIONALE DE GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE) 2014 ^a ET CORRESPONDANCES AVEC LA CLASSIFICATION TNM/AJCC DU CANCER DE L'OVAIRE, DE LA TROMPE OU PÉRITONÉAL PRIMITIF, 2017 (8 ^e ÉDITION) | | |
|---|--------------------|---|
| STADES FIGO | TNM | DESCRIPTION |
| Stade I | T1 | ■ Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2) ou à 1 ou 2 trompes de Fallope |
| Stade IA | T1a | ■ Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| Stade IB | T1b | ■ Tumeur limitée aux 2 ovaires ou aux 2 trompes de Fallope ; capsules intactes, sans tumeur à la surface des ovaires ou des trompes ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| Stade IC | T1c | ■ Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec au moins l'un des éléments suivants : |
| Stade IC1 | T1c1 | ■ Rupture chirurgicale |
| Stade IC2 | T1c2 | ■ Rupture capsulaire préopératoire ou tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe |
| Stade IC3 | T1c3 | ■ Cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| Stade II | T2 | ■ Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne ou cancer péritonéal primitif |
| Stade IIA | T2a | ■ Extension et/ou greffe utérine et/ou tubaire et/ou ovarienne |
| Stade IIB | T2b | ■ Extension à d'autres organes pelviens, incluant le côlon sigmoïde et le rectum |
| Stade III^a | T3 et/ou N1 | ■ Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope ou cancer péritonéal primitif avec diffusion cytologiquement ou histologiquement confirmée au péritoine en dehors du pelvis et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales |
| Stade IIIA1 | N1 | ■ Adénopathies métastatiques rétropéritonéales uniquement |
| Stade IIIA1i | N1a | ■ Adénopathies métastatiques ≤ 10 mm dans leur plus grande dimension |
| Stade IIIA1ii | N1b | ■ Adénopathies métastatiques > 10 mm dans leur plus grande dimension |
| Stade IIIA2 | T3a N0/N1 | ■ Envahissement péritonéal extrapelvien (au-dessus du pelvis) microscopique avec ou sans adénopathies rétropéritonéales, incluant l'envahissement des intestins |
| Stade IIIB | T3b N0/N1 | ■ Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du pelvis ≤ 2 cm dans leur plus grande dimension, incluant l'envahissement des intestins en dehors du pelvis avec ou sans adénopathies rétropéritonéales |
| Stade IIIC | T3c N0/N1 | ■ Métastases péritonéales au-delà du pelvis > 2 cm dans leur plus grande dimension et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales (incluant l'extension de la tumeur à la capsule du foie et de la rate sans envahissement parenchymateux d'autres organes) |
| Stade IV | M1 | ■ Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales) |
| Stade IVA | M1a | ■ Epanchement pleural avec cytologie positive |
| Stade IVB | M1b ^b | ■ Métastases parenchymateuses et métastases aux organes extra-abdominaux (incluant les adénopathies inguinales et les adénopathies en dehors de la cavité abdominale) |

a Métastase à la capsule du foie : T3 / stade III ; b Métastase au parenchyme du foie : M1 / stade IV

La stadification est réalisée le plus souvent au décours d'une coelioscopie exploratrice qui permet d'établir le diagnostic et de compléter le bilan par l'évaluation de la CP qui est souvent mal estimée par les différents examens d'imagerie (14). Cette étape coelioscopique permet d'obtenir une preuve histologique, de décrire de façon exhaustive la CP et de programmer dans un deuxième temps, une chirurgie d'exérèse.

La CP se définit par l'atteinte du péritoine par des cellules tumorales. Dans le CO l'atteinte péritonéale correspond à un stade avancé (FIGO III) et est présente au diagnostic chez de

nombreuses patientes. Il existe plusieurs scores permettant l'évaluation standardisée de l'extension tumorale :

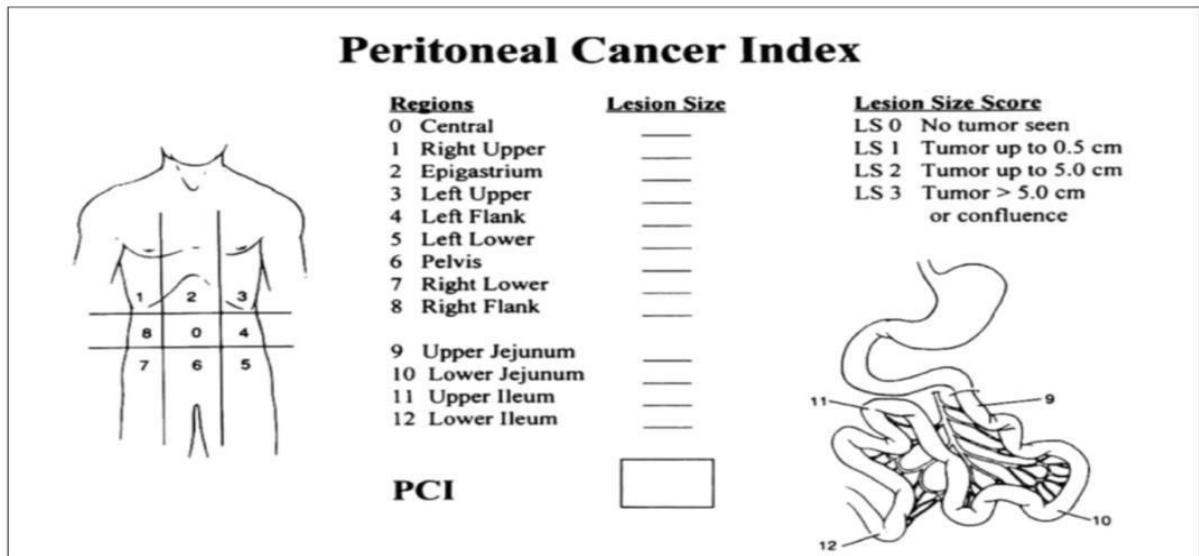
- Le score de Fagotti qui permet de décrire l'extension de la maladie tumorale en fonction de la présence de différentes atteintes abdominales.

Figure 3 : score de Fagotti

| Parameters | Score |
|--|---|
| Omental cake (massive infiltration of the greater omentum) | 2: diffuse stomach infiltration 0: isolated sites |
| Peritoneal carcinomatosis | 2: massive NONRESECTABLE peritoneal carcinomatosis or miliary pattern of distribution 0: limited-area carcinomatosis (paracolic gutter or pelvic peritoneum, surgically resectable by peritonectomy) |
| Diaphragmatic carcinomatosis | 2: widespread infiltration or confluent nodules infiltrating most of the diaphragm surface 0: all other cases |
| Mesenteric retraction | 2 mesenteric retraction 0: Absence of mesenteric retraction |
| Bowel infiltration | 2: gastrointestinal resection is envisioned 0: all other cases |
| Stomach infiltration | 2: nodules infiltrating the stomach and/or spleen and/or lesser omentum 0: all other cases |
| Hepatic metastases | 2: any tumor with an area >2cm 0: all other cases |

- Le « Peritoneal Cancer Index » (PCI) est un score chirurgical permettant spécifiquement de quantifier l'atteinte péritonéale. Initialement utilisé pour la CP des cancers digestifs (15), ce score a secondairement été validé dans la carcinose d'origine ovarienne. En pratique, il divise la cavité abdominale en 13 parties. Dans chaque région, l'extension tumorale est évaluée et un score allant de 0 à 3 lui est attribuée. Le score PCI correspond à la somme des 13 régions et peut donc varier de 0 à 39.

Figure 4: Score Peritoneal Cancer Index (PCI)



Le diagnostic de certitude du CO est anatomopathologique et nécessite un prélèvement histologique. L'examen cytologique seul est insuffisant pour déterminer le grade et le type histologique du cancer.

4. Classification anatomopathologique

L'ovaire est une glande constituée de plusieurs tissus aux fonctions différentes. Les tumeurs ovariennes malignes peuvent dériver des différents types cellulaires ce qui explique la très grande variété des lésions tumorales ovariennes. La classification internationale utilisée pour séparer ces différentes tumeurs est la « WHO classification 2014 » ayant été révisée en 2020 (16). Les différents sous-groupes sont constitués de la manière suivante (17):

- Les **tumeurs épithéliales** malignes (= carcinomes ovariens) qui représentent 85-90% des tumeurs malignes avec plusieurs sous types histologiques (Figure 6).
- Les **tumeurs des cellules germinales** (4-7% des CO) classées en dysgerminomes, tumeur du sac vitellin, tératomes immatures.
- Les **tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels** (7% des CO) : tumeurs de la granulosa, tumeurs de Leydig et des cellules de Sertoli.

Figure 5 : Formes histologiques des cancers ovariens

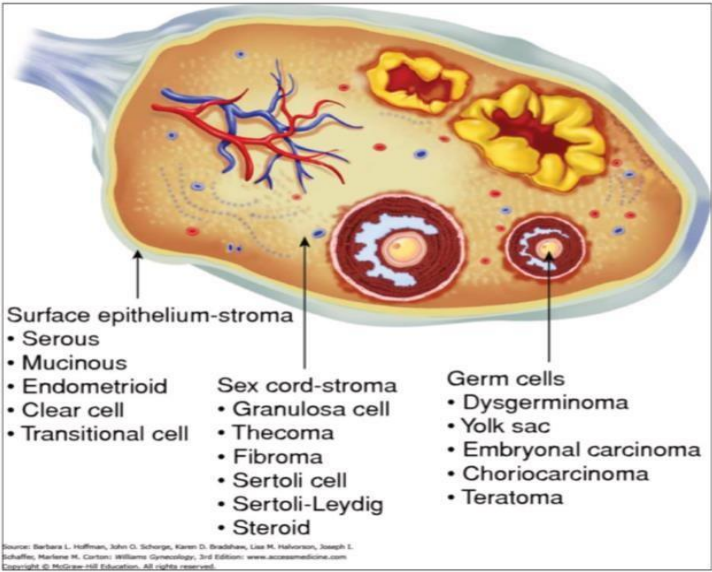
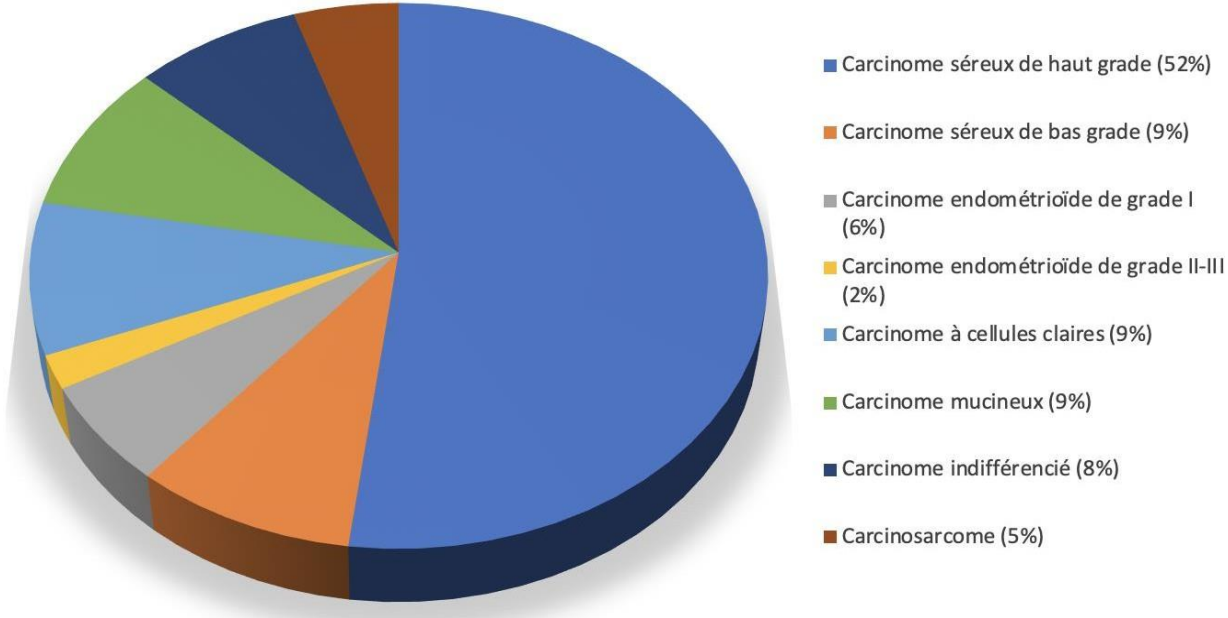


Figure 6 : Sous types histologiques carcinomes ovariens



5. Place de la chirurgie de cytoréduction pour les carcinomes épithéliaux de l'ovaire de haut grade

Tout d'abord notons l'aspect primordial d'une prise en charge auprès d'une équipe multidisciplinaire dans un centre de référence et de la discussion du cas de chaque patiente au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant toute décision thérapeutique. Après un bilan pré-thérapeutique, la prise en charge sera adaptée en fonction de la présentation de la maladie et permettra d'articuler la stratégie thérapeutique qui repose sur un traitement chirurgical et médical. Des outils d'aide à la décision du positionnement de la stratégie chirurgicale existent. En pratique courante, les catégories de Makar sont souvent utilisées pour orienter la stratégie thérapeutique (18).

Figure 7 : Catégories de Makar

Catégories de Makar

- **Catégorie 1** : La tumeur est **localisée au pelvis**, avec peu ou pas d'ascite, sans nécessité de résection digestive.
- **Catégorie 2** : La tumeur est localisée au **pelvis**, avec peu ou pas d'ascite. Une **résection digestive** est nécessaire pour réaliser une cytoréduction complète.
- **Catégorie 3** : Une grande partie de la tumeur est localisée à l'étage **sus-mésocolique**, avec peu ou pas d'ascite. Il n'y a pas de résection digestive à réaliser.
- **Catégorie 4** : Une grande partie de la tumeur est localisée à l'étage **sus-mésocolique**, avec peu ou pas d'ascite. Une **résection digestive** est nécessaire pour réaliser une cytoréduction complète.
- **Catégorie 5** : Une grande partie de la tumeur est localisée à l'étage sus-mesocolique, avec une **ascite abondante** ou la présence de **miliaire** sur le mésentère. Une cytoréduction initiale nécessiterait **plusieurs résections digestives**.

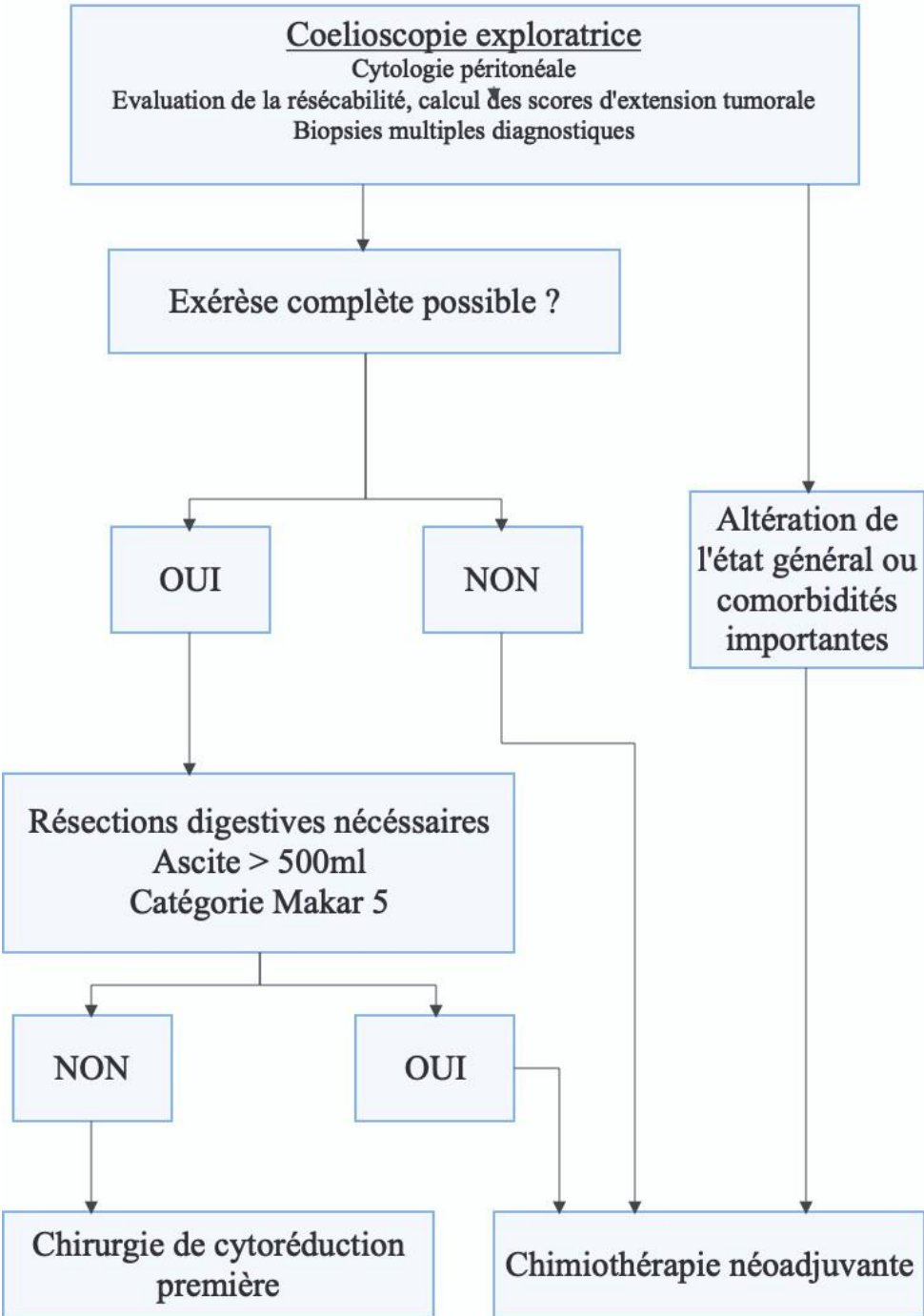
a. Prise en charge initiale des stades précoces (FIGO I-II)

L'approche chirurgicale standard est réalisée lors d'une chirurgie ouverte et est basée sur l'ablation des deux ovaires avec une procédure de stadification. Une exploration complète de la cavité péritonéale abdomino-pelvienne par un examen visuel approfondi est nécessaire pour détecter la présence d'une éventuelle CP. La chirurgie de stadification péritonéale est basée sur un lavage péritonéal, des biopsies péritonéales (péritoine pelvien, gouttières para-coliques, diaphragme) et une omentectomie (au moins infra-colique) (19). Une chimiothérapie adjuvante est recommandée systématiquement (en dehors de certaines exceptions). La chimiothérapie doit comporter un sel de platine et repose classiquement sur la combinaison carboplatine (Area under curve (AUC) 5-6) J1 et paclitaxel (175 mg/m²) J1 toutes les 3 semaines pour un total de 6 cycles (20).

b. Prise en charge initiale des stades avancés (FIGO III-IV)

L'obtention d'une chirurgie de cytoréduction complète est l'objectif principal de la prise en charge. Le rôle pronostique de l'absence de résidu tumoral macroscopique est prépondérant dans la survie à long terme des patientes (21). La stratégie thérapeutique repose sur une chirurgie de cytoréduction première suivie d'un traitement médical adjuvant. Si la patiente ne peut bénéficier d'une chirurgie première, une chirurgie de cytoréduction d'intervalle (CCI) après une chimiothérapie néoadjuvante (CNA) est proposée. Par définition, elle ne concerne que les stades FIGO IIIC-IV non résécables d'emblés ou les patientes ayant un état général très altéré contre-indiquant une chirurgie de cytoréduction première (19). La chimiothérapie repose classiquement dans cette situation sur la combinaison carboplatine (AUC 5-6) J1 et paclitaxel (175 mg/m²) J1 toutes les 3 semaines pour un total de 6-8 cycles, 3-4 cycles avant et 3-4 cycles après la chirurgie, à laquelle on pourra associer du bevacizumab et/ou un inhibiteur de Poly-ADP-ribose-polymérase-1 (PARP) en fonction du statut mutationnel du gène Breast cancer (BRCA) et de la présence ou non d'une déficience de la recombinaison homologe (statut HRD) (19).

Figure 8 : algorithme pour la stratégie de prise en charge des CO de stade avancé



c. Prise en charge des rechutes tumorales

Il est estimé qu'environ trois quarts des patientes présenteront une récurrence tumorale principalement dans les deux années suivant le diagnostic initial (22). La place d'une nouvelle chirurgie de cytoréduction est à évaluer que ce soit lors de la première rechute ou lors de rechutes tumorales ultérieures. En situation de première rechute platino-sensible (*i.e* intervalle libre sans sel de platine >6mois), une chirurgie première peut être proposée à des patientes hautement sélectionnées par des scores d'éligibilités (score AGO, score imodel) (23)(24). Dans les autres situations cliniques, la place de la chirurgie de cytoréduction est beaucoup moins claire.

Si une chirurgie de cytoréduction première est retenue, elle doit toujours être suivie d'une chimiothérapie complémentaire. En absence de traitement chirurgical, l'orientation des thérapeutiques proposées dépendra également de l'intervalle libre sans platine ainsi que des molécules administrées en 1^{ere} ligne (20).

Objectifs

Le traitement des tumeurs ovariennes s'articule autour d'une prise en charge chirurgicale et médicale s'appuyant principalement sur une chimiothérapie à base de sels de platine. Le positionnement respectif de ces options thérapeutiques a un impact important sur la survie des patientes. La première partie de ce travail a pour objectif de rapporter l'état de l'art du positionnement optimal réciproque de la chirurgie de cytoréduction et des traitements médicaux lors de la prise en charge initiale et de la rechute de la maladie.

Concernant les patientes présentant un cancer épithélial de stade avancé (FIGO III-IV) ne pouvant bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction première, la chirurgie est réalisée en situation d'intervalles (*i.e* après CNA). Les recommandations internationales préconisent de réaliser cette CCI après 3-4 cycles de CNA (20). De nombreuses équipes rapportent la réalisation d'une CCI tardive au-delà de 4 cycles de CNA. A ce jour, l'impact pronostique d'une CCI tardive n'est pas clairement établi. Ceci nous a conduit à réaliser une étude rétrospective multicentrique à partir de la base nationale Epidémo-stratégie-Médico-Economique (ESME) ayant pour objectif d'évaluer chez les patientes présentant un cancer épithélial de stade avancé (FIGO III-IV) l'impact sur la survie du nombre de cures de CNA.

Combinaison de la chirurgie et du traitement médical du cancer de l'ovaire : y-a-t-il une stratégie optimale ?

Combining surgery and medical treatments for ovarian cancer: is there an optimal strategy?

Quentin Dominique THOMAS¹, Stanislas QUESADA¹, Véronique D'HONDT¹, Inès BELAROUSSI², Enora LAAS³, Jean-Marc CLASSE⁴, Michel FABBRO¹, Pierre-Emmanuel COLOMBO¹, Frédéric FITENI⁵

¹ Institut Régional du Cancer de Montpellier, Parc Euromédecine, 208, avenue des Apothicaires, 34090 Montpellier, France

² Département de chirurgie gynécologique et obstétrique, Hopital Paris Saint-Joseph, 185 rue Raymond Losserand, 75014, Paris, France

³ Service de chirurgie sénologique, gynécologique et plastie, Labelled Ovarian Cancer Center by ESGO, Institut Curie, Paris, France.

⁴ Département de chirurgie oncologique, Institut de Cancérologie de l'Ouest Centre René Gauducheau, Boulevard Jacques Monod, 44805 Saint Herblain, France.

⁵ Département oncologie médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nimes, Nimes, France.

RESUME

Le cancer épithélial de l'ovaire est généralement diagnostiqué à un stade avancé. La prise en charge repose sur une chirurgie de cytoréduction maximale associée à des traitements médicaux péri-opératoires dont le positionnement respectif reste discuté. Lors de la prise en charge initiale des carcinomes épithéliaux ovariens de stades avancés, une chirurgie première doit être proposée si l'absence de résidu tumoral est envisageable au prix d'une chirurgie raisonnable (au niveau de la propagation de la maladie, des gestes de résection à envisager et de leurs complications mais également de l'état général du patient). Dans les recommandations actuelles, 3 à 4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante sont proposés avant une chirurgie d'intervalle aux patientes non éligibles à une chirurgie première. La réalisation d'une chirurgie d'intervalle tardive (i.e. après ≥ 5 à 6 cycles de chimiothérapie) ne constitue pas un standard thérapeutique et doit être proposée uniquement en cas de mauvaise réponse tumorale après 3-4 cycles et lorsqu'une chirurgie complète semble faisable.

Lors de la première récurrence tumorale chez des patientes platino-sensibles, une chirurgie de cytoréduction première peut être envisagée si l'absence de résidu tumoral est envisageable. On peut s'appuyer sur des scores prédictifs (score AGO ; score i-model) permettant de sélectionner les patientes éligibles. Dans cette situation, la chirurgie doit être suivie d'une chimiothérapie de complément à base de sels de platine.

En absence de données robustes, il ne peut être préconisé de réaliser une chirurgie de cytoréduction lors de la première récurrence chez les patientes platino-résistantes ou bien en situation de récurrence ultérieure. Néanmoins, l'obtention d'une chirurgie complète dans ces situations cliniques semble apporter un bénéfice en survie globale et sa réalisation doit reposer au cas par cas sur un avis d'équipes multidisciplinaires entraînées à la prise en charge du cancer de l'ovaire.

SUMMARY

Epithelial ovarian cancer is usually diagnosed at an advanced stage. Optimal management is based on maximal cytoreductive surgery combined with peri-operative medical treatments whose respective positioning remains debated. In the initial management of advanced epithelial ovarian carcinoma, primary surgery should be proposed if the absence of tumor residue is feasible with reasonable surgery (in terms of the spread of the disease, the extensive surgical resections to be considered and their complications, but also the general condition of the patient). Guidelines recommend 3 to 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy before interval surgery for patients not eligible for primary surgery. Late interval surgery (i.e. after $\geq 5-6$ cycles of chemotherapy) is not a standard of care and should only be proposed in case of poor tumor response after 3-4 cycles and when complete interval surgery seems feasible. At first tumor recurrence in platinum-sensitive patients, a primary cytoreduction surgery can be considered if complete surgery can be managed. Predictive scores (AGO score; i-model score) can be used to select eligible patients. In this situation, surgery should be followed by adjuvant platinum-based chemotherapy. Given the lack of strong evidence, performing cytoreduction surgery at first recurrence in platinum-resistant patients or in the event of subsequent recurrence cannot be recommended. Nevertheless, obtaining a complete surgery in these clinical situations seems to provide a benefit in terms of overall survival and its application should be based on case by case advice from multidisciplinary teams trained in ovarian cancer surgery.

MOTS CLES

Cancer de l'ovaire ; Chirurgie de cytoréduction ; Chimiothérapie néoadjuvante ; Chirurgie d'intervalle ; Facteurs pronostics ; Thérapeutique

INTRODUCTION

Le cancer de l'ovaire, qui englobe les tumeurs primitives de l'ovaire, des trompes de Fallope et du péritoine représente le cancer gynécologique avec la plus forte mortalité. Avec environ 300 000 nouveaux cas et 185 000 décès en 2018, il est classé au huitième rang mondial des cancers les plus fréquents chez les femmes [1]. Environ 70% des patientes atteintes de carcinome épithélial de l'ovaire (CEO) sont diagnostiquées à un stade avancé, correspondant à des maladies de stade III-IV selon la classification de la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) [2]. En dépit d'un traitement optimal comprenant une chirurgie et une chimiothérapie à base de sels de platine et de taxanes, le taux de survie globale à 5 ans pour ces stades avancés est d'environ 40% [3][4].

Depuis que Griffiths a rapporté en 1975 l'association entre un faible résidu tumoral postopératoire et une amélioration de la survie, la chirurgie de cytoréduction maximale (CCM) est devenue primordiale dans la prise en charge initiale des CEO [5]. Les hypothèses expliquant le bénéfice de la CCM sont multiples. Elles incluent avant tout une réduction de la masse tumorale, qui a un effet thérapeutique *per se* et provoque aussi une diminution de l'émergence de clones de résistance, une diminution de l'ischémie et de l'hypoxie des zones tumorales afin d'augmenter l'afflux des traitements cytotoxiques, une sensibilisation des cellules tumorales à la chimiothérapie [6][7]. Enfin la CCM permettrait une activation de la réponse immunitaire [8].

Depuis sa première description, la définition de la chirurgie de cytoréduction optimale a évolué. Elle correspondait historiquement à une chirurgie avec un nodule résiduel <3 cm, puis <2 cm, puis <1 cm. De nombreuses études ont démontré le rôle pronostique majeur d'une CCM optimale sur la survie globale (SG). En atteste la méta-analyse de Bristow *et al.* qui a rapporté que chaque augmentation de 10% du taux de chirurgie de cytoréduction maximale première (CCMp) optimale était associée à une amélioration de la SG des patientes de 5,5% [9]. Il a ensuite été démontré que les meilleurs résultats étaient observés après une résection complète des lésions abdomino-pelviennes sans résidu tumoral macroscopique en fin de chirurgie, ceci devenant l'objectif de la chirurgie de résection des CEO. Tout résidu quelle que soit sa taille est associé à un plus mauvais pronostic [10].

Pour les tumeurs épithéliales de stades FIGO \geq IIIB, le traitement repose principalement sur une CCM associée à une chimiothérapie à base de sels de platine. Les deux questions centrales entourant la stratégie chirurgicale sont la faisabilité d'une chirurgie sans résidu macroscopique et le *timing* de cette CCM. En effet, cette dernière peut être première ou dite "d'intervalle" (CCMi) lorsqu'elle est réalisée après une chimiothérapie néoadjuvante (CNA). Si la CNA est privilégiée, le nombre optimal de cycles de CNA reste débattu à ce jour.

Lors de la rechute tumorale (première ou ultérieure), l'intérêt d'une seconde chirurgie de cytoréduction (SCC) se posera également. L'intervalle entre la fin du traitement de chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de sels de platine et la date de la récurrence tumorale correspond à l'intervalle libre sans platine (ILP) [11]. Il s'agit d'un facteur prédictif communément accepté de l'efficacité de la réintroduction d'une chimiothérapie contenant des sels de platine lors de la rechute tumorale [12]. Il est actuellement considéré que les patientes avec un ILP >6 mois sont dites "platinosensibles" (PPS). Inversement les patientes avec un ILP <6 mois sont considérées comme résistantes (PPR) et ne doivent pas recevoir de sels de platine lors de la prise en charge de la rechute [13]. Chez les PPS, la réalisation d'une seconde CCM chez des patientes sélectionnées (notamment par les score AGO et i-model) semble apporter un bénéfice en termes de survie [14][15]. De récentes études de phase 3 ont rapporté des éléments de réponse dans cette indication. Chez les PPR ou en situation de seconde rechute et au-delà, les données de la littérature sont très limitées et se basent principalement sur des cohortes rétrospectives [16].

CARCINOMES OVARIENS DE STADE AVANCÉ AU DIAGNOSTIC

CHIRURGIE PREMIERE OU CHIMIOOTHERAPIE NEOADJUVANTE

Les premiers rapports de cas de chirurgie maximaliste dans le cancer de l'ovaire remontent à 1934 [17]. L'analyse de la SG de 3 essais prospectifs de CCMp (AGO OVAR 3, 5 et 7) ayant inclus des patientes atteintes de CEO de stades avancés et ayant bénéficié d'une CCM a montré une SG de 99,1 mois en cas de chirurgie complète [intervalle de confiance à 95% (IC95%), 83,5- non atteint], supérieure à celle observée après chirurgie avec résidu de faible taille (1 à 10 mm): 36,2 mois [IC 95%, 34,6-39,4] ou de plus grande taille (> 1 cm, chirurgie non optimale): 29,6 mois [IC 95%, 27,4-32,2] [18]. Cette analyse montre la valeur pronostique majeure d'une chirurgie de cytoréduction complète. Dans la mesure du possible, les patientes bénéficient d'une CCMp suivie de six cycles de chimiothérapie adjuvante (CA) [19]. Les moyens de prédiction d'une résécabilité complète sont l'examen clinique, le bilan d'imagerie (scanner thoraco-abdomino-pelvien + IRM pelvienne), le dosage du CA-125 ainsi que la cœlioscopie exploratrice. Cette dernière doit être réalisée par une équipe chirurgicale entraînée et permet de calculer des scores d'extension péritonéale permettant d'orienter la stratégie thérapeutique. Les deux scores qui permettent de prédire avec une certaine fiabilité la résécabilité complète sont le score de Fagotti (si le score est <8, la chirurgie de cytoréduction est envisageable) et le *Peritoneal Cancer Index* (PCI) de Sugarbaker (pas de cut-off validé pour envisager une résécabilité complète) [22][23].

La réalisation d'un schéma CNA suivie d'une CCMi est apparue comme une option thérapeutique pertinente chez les patientes pour lesquelles la CCMp sans résidu tumoral ne semblait pas réalisable [20]. Dans ce cas, l'importance du résidu est liée comme pour la CCMp à l'extension initiale de la maladie et à l'effort chirurgical pour obtenir une résection complète des lésions tumorales mais aussi à la sensibilité à la chimiothérapie, autre élément majeur déterminant le pronostic des CEO [21]. Une revue systémique de la littérature datant de 2007 a suggéré que les patientes traitées par CNA puis CCMi semblaient présenter une SG moins importante que celle des patientes bénéficiant d'une CCMp optimale [24]. A contrario, une méta-analyse publiée en 2009 reprenant 21 études a contrebalancé ces résultats en montrant une SG superposable entre CCMp et CCMi [25]. Un des principaux arguments contre la CNA est la réduction de la dose intensité de la chimiothérapie induite par l'interruption des cures pour réaliser la CCM. La question est de savoir si la perte d'efficacité de la chimiothérapie est contrebalancée par une meilleure qualité de la CCMi permise par la CNA.

Deux essais randomisés multicentriques de phase 3 de « non infériorité », incluant des patientes de stades FIGO III/IV ont comparé une CCMp suivie de 6 cycles de CA (doublet à base de sel de platine ou sel de platine en monothérapie) à une stratégie néoadjuvante par 3 cycles de CNA suivie d'une CCMi et de 3 cycles de CA [26][27]. Ces deux essais ont conclu à la non-infériorité du traitement par CNA comparativement à la CCMp avec des résultats de SG équivalents. On retrouve une SG de 30 et 29 mois, respectivement (Hazard Ratio (HR): 0,98 [IC 90%, 0,84-1,13]) pour l'essai de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 55971 [26] et de 24,1 mois et 22,6 mois (HR : 0,87 [IC 95%, 0,72-1,05]) pour l'essai CHORUS [27]. En analyse multivariée, le caractère complet de la chirurgie était le facteur pronostique indépendant le plus puissant dans les 2 stratégies CCMp ou CCMi. Ces deux essais ont donc renforcé l'hypothèse qu'une CNA puisse participer à l'obtention d'une chirurgie complète. En effet, les essais EORTC et CHORUS ont rapporté une majoration du taux de chirurgie complète par l'utilisation d'une CNA, passant de 19,4% et 17% à un taux de 51,2% et 39%, respectivement. Les complications sévères, la morbidité et la mortalité postopératoires se sont avérées également moins importantes lors de la réalisation d'une CNA. La réduction importante du taux de résections digestives multiples permises par la CNA a notamment participé à une diminution du taux de complications post-opératoires. Néanmoins, les 2 essais EORTC et CHORUS ont été critiqués en raison de l'hétérogénéité des prises en charges chirurgicales, de leur très faible taux de chirurgie complète avec une faible SG observée dans les groupes CCMp.

Une analyse groupée des deux essais EORTC/CHORUS avec stratification selon le stade FIGO a été menée. Il apparaît que les patientes de stade FIGO IV présentent des résultats significativement

meilleurs avec la CNA qu'avec la CCMp. On retrouve une SG médiane de 24,3 mois et de 21,2 mois (HR : 0,76 [IC 95%, 0,58-1,00] ; p=0,048) et une survie sans progression (SSP) de 10,6 mois et de 9,7 mois respectivement (HR : 0,77 [IC 95%, 0,59-1,00] ; p=0,049). Inversement, en analysant uniquement les patientes de stade FIGO IIIC dont la lésion la plus volumineuse reste inférieure à 5cm, la SSP est meilleure avec la CCMp qu'avec la CNA (12,2mois *versus* 11,7 mois ; HR : 1,26 [IC 95%, 1,06–1,75] ; p=0,017) sans différence significative en SG (33,0 mois *versus* 30,2 mois respectivement ; HR : 1,26 [IC 95%, 0,96–1,65] ; p=0,092) [28].

Une troisième étude randomisée de non infériorité, japonaise (JCOG), a comparé la SG en objectif primaire dans les deux stratégies, CNA comparativement à la CCMp [29]. Le plan de l'étude était superposable à celui des deux précédents essais, avec cependant un nombre total de 8 cycles de chimiothérapie péri-opératoire. La SG médiane était de 49,0 mois et de 44,3 mois dans les groupes CCMp et CNA respectivement (HR : 1,052 [IC 90,8%, 0,835-1,326] ; p=0,24). L'absence de démonstration de la non-infériorité de la CNA dans cet essai a contrebalancé les résultats des essais EORTC/CHORUS.

La principale faiblesse de ces 3 études est le taux faible, inférieur à 20%, de chirurgie première avec résidu macroscopique nul (CCMpR-) ou avec résidu tumoral <1cm [30]. Les facteurs pouvant expliquer ces faibles taux sont l'absence d'évaluation systématique préopératoire de la résecabilité tumorale par laparotomie ou laparoscopie et la réalisation de CCM au sein de centres non experts. En effet dans les centres de références, le taux de chirurgie CCMpR- des patientes à un stade avancé avoisine les 50-70% [31]. Ces faibles taux de CCMpR- des essais EORTC (19,4%) et CHORUS (17%) peuvent expliquer la SG moins bonne des bras CCMp (29 mois et 22,6mois, respectivement) comparativement aux données précédemment publiées dans d'autres études. En reprenant l'analyse combinée des essais AGO OVAR 3,5 et 7 (publiés entre 2003 et 2006), les patientes avec une CCMp ont une SG moyenne de 44,1 mois (IC95% [42,3-46,4]) avec un taux de CCMpR- de 33,5% [18]. Indépendamment de la qualité de la chirurgie, les patientes de l'essai de l'EORTC présentaient un plus mauvais pronostic que les patientes de nombreuses séries. Dans cette étude, les patientes étaient incluses sans limite d'âge (l'âge médian était de 62ans [25-86ans]) et l'indice de performance (PS) 2 était autorisé et présent chez 11,9% des patientes. Réaliser une CCMp chez une patiente avec un état général altéré augmente la morbidité post-opératoire et peut impacter négativement la survie des patientes de ce groupe conduisant à tort à conclure à la non infériorité du bras CNA. Pour rappel la SG médiane des patientes traitées par CCMp (chirurgie optimale + suboptimale) était de 29mois dans l'essai de l'EORTC. Comparativement, une SG de 36 mois était observée chez les patientes avec une CCMp suboptimale (résidu >1cm) dans l'étude rétrospective de Chi DS *et al.* qui a analysé les patientes du Memorial Sloan-Kettering Cancer

Center (MSKCC) ayant bénéficié d'une CCM selon les mêmes critères d'inclusions et d'exclusion que l'essai de l'EORTC et sur la même période d'inclusion [32]. Ceci plaide pour un pronostic plus péjoratif des patientes de l'essai de l'EORTC indépendamment de la stratégie thérapeutique adoptée.

L'essai SCORPION, publié en 2020 tente d'apporter des éléments de réponse à cette controverse [33]. Il s'agissait d'un essai randomisé de phase 3, monocentrique conduit dans un centre expert italien (défini comme un centre avec au minimum 2 chirurgiens par équipe et >10 cas de CCM/chirurgien/an [34]). L'objectif principal était de démontrer la supériorité de la CNA comparativement à la CCMp en termes de SSP chez des patientes de stades FIGO IIIC et IV. Le taux de CCMpR- rapporté ici était de 47,6% dans le bras CCMp contre 77,0% dans le bras CNA. On constate une absence de différence de SSP (15 mois dans le bras CCMp *versus* 14 mois dans le bras CNA (HR : 1,05 [IC 95%, 0,77-1,44] ; p= 0,73). De plus, l'analyse en sous-groupe (*i.e.* patientes avec une CCMpR-) n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre la CCMpR- et la CNA, tant pour la SSP (HR : 1,01[IC 95 %, 0,66-1,55] ; p=0,96) que pour la SG (HR : 1,10 [IC 95 %, 0,61-1,97] ; p=0,74). De manière synthétique, cet essai ne plaide donc pas pour une stratégie néoadjuvante pour toutes les patientes de stade IIIC ou IV. Sur base de ces données (**tableau 1**), les recommandations internationales proposent une CCMp en cas de CEO de haut grade de stade IIIB-C ou IVA sauf si une chirurgie complète ne paraît pas réalisable d'emblée [35]. L'utilisation de la classification de Makar en 5 catégories, en complément du score de Fagotti et du PCI, semble utile pour définir la stratégie thérapeutique optimale entre CCMp et CNA. Elle apprécie l'extension du volume tumoral abdomino-pelvien en cas de CEO de stade FIGO III avec atteinte péritonéale [36][37]. Les critères de non résécabilité admis sont une atteinte majeure confluente du péritoine ou des coupoles diaphragmatiques, une atteinte du pédicule hépatique ou intra parenchymateuse, l'impossibilité de rétablissement de continuité en peropératoire, la nécessité de réaliser plus de deux anastomoses digestives, des résections laissant moins de 1,5 à 2m d'intestin grêle, une colectomie totale [38]. Si au moins un de ces critères est présent, la CNA est préférable. Il en est de même en cas d'état général altéré, de dénutrition rendant une chirurgie première plus morbide [19][39][40].

Plusieurs études randomisées de phase 3 sont en cours comparant la CCMp et la CCMi :

- L'essai TRUST, cherchant à démontrer la supériorité en termes de SG de la CCMp comparativement à la CNA chez des patientes avec des tumeurs de stades FIGO IIIB à IVB. Contrairement aux précédentes, cette étude n'inclut que des maladies considérées comme résécable d'emblée [41]. Cette étude a comporté une sélection drastique des centres

participants garantissant une qualité de prise en charge chirurgicale importante. Néanmoins, l'évaluation de la résecabilité par cœlioscopie initiale n'a pas été retenue laissant la possibilité d'inclusion de patientes finalement non résecables dans le groupe CCMp.

- L'essai SUNNY (NCT02859038) et l'essai FOCUS (NCT04515602) qui comparent la SG entre CCMp et CCMi après 3 cycles de CNA. Dans l'étude FOCUS, les patientes sont stratifiées selon le score PCI calculé en pré-opératoire.

CHIRURGIE D'INTERVALLE, QUEL TIMING ?

L'objectif de la CNA est d'administrer un nombre suffisant de cures pour obtenir une réponse tumorale et permettre une chirurgie complète. Augmenter le nombre de cycles favoriserait l'émergence de clones tumoraux chimio résistants selon le modèle mathématique de Goldie et Coldman [7]. Les recommandations internationales préconisent la réalisation de 3 cycles de CNA qui semble un bon compromis entre un nombre minimal pour obtenir une réponse tumorale et une chirurgie aussi précoce que possible [19][24]. En pratique, une 4^e cure est parfois administrée dans l'attente de la mise en place de la CCM. L'apparition de complications médicales (maladie thromboembolique notamment) peut également entraîner le report de la chirurgie. En cas de non résecabilité complète après 3-4 cures, une nouvelle évaluation chirurgicale est effectuée après ≥ 5 cycles de CNA [42].

De nombreuses séries rétrospectives ont analysé l'impact du nombre de cycles de CNA sur la survie des patientes (**tableau 2**). Les résultats sont divergents montrant d'un côté qu'un plus grand nombre de cycles de CNA semble associé à une diminution tant de la SSP que de la SG en dépit d'un taux de chirurgie sans résidu macroscopique non inférieur [42][43][44][45][46]. Par exemple, Liu *et al.* ont rapporté que la SG médiane lors d'une CCMi réalisée après 3 cycles de CNA est de 33,3mois (IC95% [27,0– non atteint]) contre 28,9mois (IC95% [19,7– non atteint]) après ≥ 5 cycles ($p=0,008$) en dépit de taux de chirurgie avec résidu macroscopique nul analogues (68,5% et 71,4%, respectivement) [42]. A l'inverse, d'autres séries ont avancé le fait qu'une CCMi tardive (*i.e.* après ≥ 5 cycles) ne semble pas grever le pronostic [47][48][49][50][51]. Par exemple, Alkadios *et al.* ont décrit sur une série rétrospective de 204 patientes une SG de 36,8 mois et 33,1 mois ($p=0,24$) chez des patientes opérées après ≤ 4 cycles et ≥ 5 cycles, respectivement [50]. La CCMi tardive pourrait même avoir une tendance à apporter un bénéfice en SG, puisqu'une série de l'institut Bergonié a mis en avant une SG de 37 mois pour les patientes opérées après ≥ 5 cycles et de 22

mois pour celles opérées après ≤ 4 cycles ($p=0,09$) [47]. La CCMi tardive doit être sans résidu tumoral macroscopique pour améliorer le pronostic. En effet, la présence d'un résidu tumoral dans cette situation semble grever sévèrement le pronostic des patientes [48][49]. En atteste le fait que chez des patientes ayant reçu une CCMi tardive une chirurgie complète conduit à une SG de 53,0mois (IC95% [40,1– 65,8]) comparativement à une SG de 24,7mois (IC95% [17,8– 31,6] ; $p<10^{-4}$) en présence d'un résidu tumoral $<1\text{cm}$ [49]. La morbi-mortalité postopératoire ne semble pas majorée voire au contraire réduite comparativement à une CCMi après 3-4 cycles [47][50]. Par ailleurs, il a été suggéré d'après deux études qu'il n'existe pas de bénéfice en SG à augmenter le nombre total de cycles de chimiothérapie péri-opératoire au-delà de 6 cycles [45][46].

La réponse clinique vis-à-vis de la CNA constitue un facteur orientant le *timing* optimal pour la CCMi. Il a ainsi été proposé la définition suivante d'une réponse clinique complète : absence de symptômes cliniques associés au cancer, absence de signe de maladie résiduelle (clinique et à l'imagerie) et normalisation du taux de CA 125 (inférieur à la valeur de la limite supérieure de la normale) [44]. En prenant les patientes correspondant à ces critères, il a été montré que réaliser moins de 5 cycles en néoadjuvant (*versus* ≥ 5 cycles) conduisait à un bénéfice en SSP de 4,9mois ($p=0,03$). Dans cette même population, le nombre de cycles de CA apparaît également comme un facteur pronostique indépendant de SG : 28,8 mois en cas de réalisation d'au moins 5 cycles, *versus* 21,2 mois ($p=0,04$) plaidant pour la réalisation d'une CCMi standard (*i.e.* après 3-4 cycles) [44].

La complexité du *timing* de la CCMi repose notamment sur l'identification des facteurs pronostiques permettant d'orienter le clinicien vers la stratégie thérapeutique optimale. Les différents facteurs pronostiques ayant été mis en évidence dans ces études rétrospectives sont l'état général des patientes en pré-opératoire (score ASA ou ECOG PS), le stade FIGO, le type histologique, la cinétique de décroissance du CA 125, le nombre de cycles de CNA, la sensibilité à la CNA, une chirurgie complète, l'absence de résection digestive et de complications post-opératoires (**tableau 3**).

L'équipe de Stoeckle *et al.* a évalué l'intérêt d'une chirurgie de cytoréduction extensive (CCE) définie comme la réalisation d'au moins 6 résections d'organes parmi les 8 catégories suivantes : salpingo-ovariectomie, hystérectomie totale, omentectomie, appendicectomie, résection des ganglions pelviens, résection des ganglions aortiques, résection colique, résection d'autres organes (*e.g.* rate, foie, intestin grêle). D'après cette étude, la réalisation d'une CCE ne semble pas apporter de bénéfice sur la SG en analyse univariée ($p=0,49$) en comparaison à une chirurgie standard (< 6 catégories réséquées) [52].

Des preuves croissantes suggèrent en effet qu'une CCE constitue la principale cause des complications postopératoires et de l'altération de la qualité de vie des patientes, le risque majeur de morbidité-mortalité étant la réalisation de résections digestives multiples [53]. Une chirurgie agressive peut également impacter négativement la survie en raison du risque de retard de mise en route de la chimiothérapie adjuvante [43][54]. En cas de nécessité de réaliser des résections digestives multiples pour obtenir une CCMi avec résidu macroscopique nul, augmenter le nombre de cycles de CNA peut sembler une option raisonnable. Ces données posent également la question de l'intérêt d'une CCMi tardive chez des patientes pour lesquelles une chirurgie sans résidu macroscopique ne sera pas envisageable.

Point majeur, ces données sont toutes rétrospectives et présentent *de facto* de nombreux biais statistiques. Une limite essentielle pour l'applicabilité des données qui en sont issues concerne la sélection des patientes ayant bénéficié d'une CCMi tardive. Ces données en vie réelle suggèrent qu'il est proposé plus volontiers une stratégie thérapeutique de CCMi tardive aux patientes avec des facteurs de mauvais pronostic tels qu'un état général altéré (score ASA ou ECOG PS), une maladie de stade IV lors de la présentation initiale ou encore une mauvaise chimiosensibilité ne permettant pas une résécabilité optimale en CCMi standard [43]. Il paraît alors difficile de tirer des conclusions sur l'impact pronostique d'une CCMi tardive. Certains auteurs suggèrent que les patientes bénéficiant d'une CCMi tardive ont une SG non inférieure à celle bénéficiant d'une CCMi standard lorsque la chirurgie est définie arbitrairement en fonction du protocole de traitement et non en fonction de l'extension de la maladie tumorale ou de la réponse à la CNA [47][50]. Par ailleurs, les patientes chimio résistantes à la CNA ne sont pas incluses dans ces études et l'intérêt d'une CCMi pour cette sous population n'est pas évaluée. Les données de survie peuvent également varier en fonction des périodes d'inclusions compte tenu de l'avancée des techniques chirurgicales ainsi que de l'évolution des thérapeutiques médicales dans la prise en charge péri-opératoire des patientes. Ceci ne permettant pas de comparer de manière optimale les données de survie [55].

Par ailleurs, l'utilisation d'une chimiothérapie hyperthermique par voie intrapéritonéale (CHIP) dans la prise en charge initiale des CEO ne peut s'envisager aujourd'hui qu'après 3 cycles de CNA selon les modalités de l'essai OVHIPEC [56]. Elle consiste en l'administration par voie intrapéritonéale de 100mg/m² de cisplatine pendant 90 minutes immédiatement après la résection chirurgicale qui doit être optimale (résidu tumoral ≤ 10mm), couplée à la perfusion de thiosulfate de sodium à visée néphroprotectrice. L'essai OVHIPEC ayant rapporté un bénéfice de 11,8 mois supplémentaires en SG chez les patientes bénéficiant d'une CCMi avec CHIP, cette modalité thérapeutique peut donc apporter un argument supplémentaire pour la réalisation d'une CCMi avec

CHIP après 3 cycles de CNA. Inversement, une CCMi tardive peut présenter des avantages logistiques en contexte de difficulté de programmation et de coordination des soins. La réalisation de 6 cycles de CNA permettra ainsi l'organisation de la CCM au sein d'un centre expert, en particulier dans les pays où l'accès aux soins est plus complexe [57].

Des outils supplémentaires peuvent également aider à la mise en place de la stratégie chirurgicale. Le *CA-125 ELIMination Rate Constant K (KELIM)* est un modèle mathématique basé sur l'analyse de la cinétique de décroissance du taux de CA-125 en cours de chimiothérapie [58]. Le *KELIM* a démontré son rôle tant prédictif que pronostique sur le risque de rechute platino-résistante des patientes traitées en première ligne par une CCMp suivie d'une CA [59]. L'intérêt du *KELIM* a récemment été mis en exergue pour évaluer la chimiosensibilité des patientes recevant une CNA en première ligne. Les patientes ayant un score de *KELIM* favorable (définie par une valeur >1,00) ayant une probabilité de CCMi sans résidu tumoral significativement plus importante que les patientes avec un *KELIM* défavorable (*KELIM* <0,50) ou intermédiaire (*KELIM* 0,50-1,00) ; AUC = 0,76 (IC 95% [0,68-0,84]). Un score de *KELIM* favorable possède également une valeur pronostique importante comparativement à un *KELIM* défavorable en SG (HR= 0,28 IC 95% [0,16–0,50]) ; p <0,001 [60]. En pratique clinique, le *KELIM* pourrait apporter une aide supplémentaire pour l'orientation du timing de la CCMi.

Afin de proposer une stratégie plus consensuelle, des essais cliniques prospectifs randomisés et/ou la réalisation d'une méta-analyse de l'ensemble de ces données rétrospectives semblent nécessaires. Il existe actuellement plusieurs essais cliniques en cours s'intéressant au nombre optimal de cycles en néoadjuvant à administrer pour les CEO de stades avancés :

- L'essai CHRONO (NCT03579394), comparant la SSP lorsque la CCMi est réalisée après 3 *versus* 6 cycles, chez des patientes de stade IIIB-IV inopérables d'emblée mais considérées comme éligibles à une CCMi après 3 cycles (la randomisation s'effectuant donc au décours de ces 3 cycles).
- L'essai GOGGER-01 (NCT02125513), comparant le taux de CCMi sans résidu tumoral lorsque celle-ci est réalisée après 3 *versus* 6 cycles, chez des patientes de stade IIIB-IV.

A titre d'exemple, les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* proposent la poursuite de la CNA pendant au moins 6 cycles en cas de maladie stable non résécable après 3 cycles [40].

CHIRURGIE DE CYTOREDUCTION LORS DE LA RECIDIVE TUMORALE

PLACE DE LA CHIRURGIE LORS DE LA PREMIERE RECIDIVE

Environ 3/4 des patientes présenteront une récurrence tumorale principalement dans les deux années suivant le diagnostic initial [61]. Chez les patientes rechutant dans les 6 mois de l'administration du platine, ou platino-résistantes (ILP < 6 mois) [11], les données disponibles ne permettent pas de proposer une chirurgie de cytoréduction. Bien que les quelques séries rétrospectives publiées suggèrent un potentiel bénéfique en cas de maladie limitée, les données sont insuffisantes pour recommander cette chirurgie en pratique courante [19][62][63].

A contrario, chez les patientes platino-sensibles (ILP >6mois), l'intérêt de la chirurgie de cytoréduction a été démontré chez certaines malades. En 1998, la deuxième conférence de consensus des CEO a proposé des critères pour sélectionner les patientes pouvant bénéficier d'une SCC : intervalle libre sans maladie >12mois ; réponse tumorale optimale lors du traitement initial ; SCC sans résidu tumoral techniquement possible en se basant sur une évaluation pré-opératoire ; bon état général ; âge jeune [64]. Ces recommandations reposaient de fait sur des opinions d'experts sans données d'essais cliniques robustes pour étayer ces conclusions.

Une revue de la littérature publiée en 2004 (ayant repris les données de 12 publications pour un total de 631 patientes) a retrouvé une SCC complète et optimale dans 41% et 67% des cas, respectivement. Par ailleurs, la SG présentait une importante variabilité. Alors que la SG médiane s'étalait entre 16,3 et 35,9 mois (à mettre en regard avec une SG de 24 à 42 mois en cas de traitement exclusif par chimiothérapie), elle pouvait atteindre 56,9 mois en cas de SCC optimale [65].

En 2009, une première méta-analyse a été publiée [66], faisant émerger deux facteurs pronostiques associés de manière indépendante à une amélioration de la SG : l'année de publication de l'étude ($p=0,01$; reflétant indirectement l'amélioration de la qualité de prise en charge médico-chirurgicale) et l'absence de résidu tumoral post-opératoire ($p=0,02$). Une chirurgie complète était obtenue dans 52,2% des cas. De fait, chaque augmentation de 10% de la proportion de patients bénéficiant d'une CCM sans résidu macroscopique était associée à une augmentation de 3,0 mois de la SG médiane de la cohorte ($p=0,019$). Certaines études ont par ailleurs montré qu'une chirurgie optimale avec un résidu tumoral <0,5cm [67] ou <1cm [68] apportait un bénéfice intermédiaire, à savoir une SG améliorée comparativement à une chirurgie suboptimale mais restant inférieure à celle obtenue avec une SCC avec résidu macroscopique nul.

Ces données ont donc mis en exergue l'intérêt d'une SCC sans résidu tumoral, le défi principal consistant en la bonne identification des patientes pouvant en bénéficier [66][69]. Pour répondre

à cette problématique, des recommandations émanant *MSKCC* ont proposé de se baser sur l'intervalle libre sans maladie et sur le nombre de localisations tumorales à la récurrence, la présence d'une carcinose péritonéale à la rechute étant un frein important à la réalisation d'une SCC [67]. Par la suite, différents modèles prédictifs ont été créés afin d'évaluer en préopératoire la probabilité d'obtenir une SCC sans résidu. Un des objectifs étant de se soustraire à la réalisation d'une évaluation par laparoscopie, cette dernière s'avérant limitée dans plus de la moitié des cas à cause des nombreuses adhérences pelviennes [70].

L'essai DESKTOP I (série rétrospective de 267 patientes ayant bénéficié d'une SCC) a recherché des facteurs pronostiques associés à la SG ainsi que des facteurs prédictifs de chirurgie complète. En analyse multivariée, 3 facteurs ont ainsi pu être associés à une chirurgie complète : un état général ECOG PS 0 ($p < 0,001$), l'absence de résidu tumoral au décours de la CCM initiale (ou stade FIGO I-II en absence de notion du résidu tumoral ; $p < 0,001$) et un volume d'ascite $< 500\text{ml}$ ($p < 0,001$). Ces trois variables ont été intégrées dans le score prédictif *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie* (AGO). Le score AGO est positif uniquement si l'ensemble des 3 facteurs de bon pronostic sont présents. Sur les 58 patientes de la cohorte avec un score AGO positif (AGO+), 46 (79%) ont bénéficié d'une chirurgie complète (*versus* 42% des patientes avec un score AGO négatif ou AGO-) [71]. Ce score a secondairement été validé dans l'essai prospectif non randomisé DESKTOP II, exhibant chez les patientes AGO+ un taux de chirurgie avec résidu macroscopique nul de 76% (IC95%, 69%- 83%) [14].

Parallèlement, le score *i-model* a été proposé. Il consiste en un nomogramme comportant six variables : le stade FIGO ; la présence d'un résidu tumoral post chirurgie initiale ; l'ILP ; l'état général ECOG PS ; le taux de CA-125 à la rechute; la présence d'ascite à la rechute [15]. Le résultat du score *i-model* est dichotomisé en patientes à bas et à haut risques (scores $\leq 4,7$ *versus* $> 4,7$, représentant des patientes bon et de mauvais pronostic, respectivement). D'après ce score, la cohorte de l'étude ($n=1075$) pouvait ainsi être séparée en 653 (60,7%) patientes à bas risque et 422 (39,3%) patientes à haut risque, avec une SG médiane de 44,1 *versus* 24,0 mois ($p < 0,0001$).

Ces deux modèles ont par ailleurs été validés par plusieurs équipes externes, confirmant leur bonne valeur prédictive positive (VPP). Le *i-model* propose en outre une meilleure sensibilité, sans pour autant que ce soit aux dépens d'une baisse de la VPP. En revanche, ces études mettent en exergue l'important taux de faux négatif de ces deux scores. En effet, chez les patientes avec un score préconisant de ne pas réaliser une SCC, il semble nécessaire de se baser sur des critères supplémentaires afin d'écarter une possible SCC de la démarche thérapeutique. En attestent les taux de chirurgie avec un résidu macroscopique nul (55% à 71% des cas selon les études) obtenus

chez des patientes considérées comme non résécables par ces deux scores [70][72]. Fait notable, les facteurs pronostiques associés à une amélioration de la SG des patientes bénéficiant d'une SCC sont également retrouvés chez les patientes non opérées. Il est possible que des biais existent comme la sélection d'une population de meilleur pronostic indépendamment de l'acte chirurgical [73].

Trois essais prospectifs randomisés de phase 3 récemment publiés ont apporté des données plus solides et des éléments de réponse à cette « controverse » : GOG-0213 [74], DESKTOP III [75] et SOC-1 [76]

L'essai GOG-0213 [74] avait pour objectif d'évaluer le bénéfice en SG de l'ajout du bevacizumab au traitement de chimiothérapie et de la SCC lors de la 1^{ère} rechute, avec une orientation des patientes vers une SCC déterminée par l'investigateur. La SG médiane retrouvée était de 50,6 mois dans le bras SCC *versus* 64,7 mois dans le bras sans chirurgie (HR : 1,29 [IC 95 %, 0,97-1,72]) $p=0,08$). La SSP était de 18,9 mois *versus* 16,2 mois respectivement (HR : 0,82 [IC 95 %, 0,66-1,01]). Une évaluation a été menée en utilisant l'échelle FACT-O-TOI ne montrant pas de différence de qualité de vie entre les deux groupes à six semaines de la SCC. L'essai GOG-0213 ne plaide pas pour la réalisation d'une SCC en absence d'amélioration des résultats de survie.

A l'inverse, les essais DESKTOP III [75] (patientes sélectionnées selon le score AGO) et SOC-1 [76] (patientes sélectionnées selon le score *i-model*) ont montré un bénéfice significatif de la SCC sur la SG (avec un gain de 7,5 mois et de 4,2mois, respectivement). Dans l'essai DESKTOP III, le bénéfice était d'autant plus important (+15,9 mois) en contexte de chirurgie complète. Toutefois, la présence de résidu tumoral postopératoire annihilait l'impact positif de la SCC sur la SG (-17,2 mois de survie). Cette même tendance était retrouvée vis-à-vis de la SSP : alors que les patientes sans résidu tumoral présentaient une amélioration de la SSP (SCC *versus* absence de chirurgie : 22,4 *versus* 16,2 mois, 21,2 *versus* 14 mois, 19,2 *versus* 11,9 mois, respectivement pour les essais GOG-0213, DESKTOP III et SOC-1), ce bénéfice était perdu lors de la présence de résidu tumoral postopératoire (avec une SSP de 13,1 mois, 13,7 mois et 12,6mois pour les essais GOG-0213, DESKTOP III et SOC-1, respectivement) (**tableau 4**).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'absence de différence retrouvée avec la SCC dans l'essai GOG-0213. Premièrement, un taux de chirurgie complète plus faible dans l'essai GOG-0213 (67%) comparativement aux essais DESKTOP III (75%) ou SOC-1 (77%), ceci étant probablement lié au caractère subjectif d'affectation des patientes vers une SCC *versus* une affectation score-dépendante pour les deux autres études. Deuxièmement, la SG des patientes non opérées rapportée dans l'essai GOG-0213 était particulièrement longue (64,7mois), ceci étant probablement en rapport avec l'utilisation de bevacizumab en concomitance avec la chimiothérapie puis en maintenance chez 84% des patientes. L'impact des traitements de

maintenance (*i.e* bevacizumab ou inhibiteurs de poly ADP-ribose polymerase (PARP)) peut en effet constituer un biais de confusion pouvant à tort fausser l'interprétation du bénéfice de la SCC sur la SG. Afin de s'amender de cette problématique, certains essais actuellement en cours évaluant l'impact de la SCC (comme l'essai SOC-3 - NCT03983226) proposent de manière systématique un traitement de maintenance par inhibiteur de PARP dans les deux bras de traitement.

Au total ces trois essais indiquent que la SCC apporte un bénéfice en SG, si elle peut être complète, ce qui implique la sélection rigoureuse des patientes, notamment au moyen des scores *AGO* ou *i-model*. Les dernières recommandations des sociétés savantes françaises (ARCAGY) et européennes (ESMO) s'accordent pour proposer la SCC au moment de la rechute comme une option potentielle, ceci après réalisation d'un bilan d'extension (scanner TAP et/ou TEP-scanner) [19][77]. Cette chirurgie doit être complète et des critères de sélections (*e.g.* scores *AGO* ou *i-model*) doivent être utilisés (Recommandations de grade A). Il est par ailleurs rappelé la nécessité d'orienter vers des centres experts dans la prise en charge des CO afin d'augmenter la probabilité d'obtenir une chirurgie complète. Il n'existe actuellement aucune place, hors essai thérapeutique, à la réalisation d'une chirurgie d'intervalle dans cette situation clinique bien que cette stratégie soit intéressante pour évaluer la chimio-sensibilité de la maladie en situation de récurrence.

PLACE DE LA CHIRURGIE AU DELA DE LA PREMIERE RECIDIVE

L'intérêt d'une troisième chirurgie de cytoréduction (TCC) a également été posée. Plusieurs séries rétrospectives ont rapporté les résultats d'une TCC lors de la seconde rechute, avec des taux de chirurgie avec résidu macroscopique nul variant de 35,0% à 77,5% [78][79][80][81][82][83][84]. Ainsi, dans une étude rétrospective multicentrique internationale (n=406), il a été décrit une SG médiane de 49 mois (IC 95% 42,5–56,4 mois) pour les patientes sans résidu macroscopique *versus* 12 mois (IC 95% 9,3–14,7 mois) pour les patientes avec un résidu (p <0.001) [83]. De manière concordante, l'absence de résidu tumoral ressort dans la plupart de ces séries comme un facteur pronostique favorable concernant la SG [78][80][81][83]. En revanche, bien que la définition d'une chirurgie optimale varie selon les études, une TCC optimale semble apporter un bénéfice moins franc bien que la survie des patientes soit plus prolongée que chez les patientes avec une TCC suboptimale [79][80][81]. L'orientation vers une TCC sans critère strict de sélection (*e.g.* TCC proposée en contexte de maladie péritonéale diffuse ou à visée symptomatique) peut conduire à une morbi-mortalité importante avec des taux de complications sévères post opératoires de 20-26% et un taux de mortalité post opératoire de 3,2-5,8% ayant été rapportés [81][83].

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs qui ont été décrits comme positivement associés à une TCC sans résidu macroscopique concernent principalement le volume tumoral lors de la seconde rechute : taille de la plus grande lésion < 5cm; nombre de lésions constatées à la rechute (unique *versus* multiple); extension de maladie à la rechute (pelvien *versus* supra-pelvien); absence de carcinose péritonéale; absence d'envahissement ganglionnaire [78][80][81][83]. A noter qu'une seule étude a rapporté des facteurs prédictifs non liés au volume tumoral, que sont le statut platino-sensible et l'absence de résidu tumoral au décours de la SCC [83]. De manière notable, la comparaison de ces facteurs prédictifs avec les variables des scores *AGO* et *i-model* montre une non-superposition. En effet, aucun des critères du score *i-model* ne ressort comme associé à une chirurgie complète, que ce soit le FIGO, le résidu post-CCM initiale, l'ascite, l'ILP, le taux de CA-125 au moment de la seconde rechute. Le PS n'a quant à lui été évalué dans aucune étude [78][80][81][83].

Comme pour la SCC, ces études comportent de nombreux biais, notamment leur aspect rétrospectif et sans comparaison avec un traitement non chirurgical. Notons par ailleurs un potentiel biais par la sélection de patientes particulièrement jeunes, avec un âge médian au moment de la TCC de 55ans. Le bon pronostic pouvant être liée également aux caractéristiques biologiques de leur maladie [78][79][80][81][82][83][84]. Par ailleurs, aucune des études ne s'est intéressée à la qualité de vie des patientes, en dépit d'une intervention chirurgicale pouvant avoir un impact important dans ces situations de prise en charge non curative. Enfin, l'absence d'uniformité des critères de sélection permettant d'orienter vers une TCC représente une des principales limites de cette situation clinique ne permet pas à l'heure actuelle de définir des indications claires.

Des données très limitées suggèrent l'existence d'un bénéfice à réaliser une CCM lors d'une troisième rechute (voire ultérieurement). Il a ainsi été montré, chez des patientes (n=15) ayant bénéficié d'une quatrième chirurgie de cytoréduction (QCC) une survie sans maladie augmentée de 24,7 mois lors de la présence d'un résidu tumoral <1cm *versus* >1cm (p=0,01) [85]. Par ailleurs, une étude rétrospective monocentrique (n=49) a rapporté que l'absence de résidu macroscopique d'une QCC conduisait à une amélioration de la SG de 29,6mois (p=0,001) [86]. Il est par ailleurs pertinent de soulever le fait que pour la TCC et la QCC, le statut résistant ou sensible vis-à-vis des sels de platine ne semble pas avoir un impact pronostique sur la SG [16][80][83][85][86].

Tant pour la TCC que pour la QCC, aucune des recommandations publiées jusqu'à présent ne donne de positionnement ferme devant l'absence de données fiables dans la littérature scientifique. La stratégie chirurgicale par-delà la SCC peut à l'heure actuelle être envisagée comme une option thérapeutique, en considérant notamment l'extension tumorale et sous couvert d'une approche de

pluri-expertise. Elle peut apporter un bénéfice en SG chez des patientes hautement sélectionnées à faible volume tumoral lors de la rechute chez qui l'obtention d'une chirurgie sans résidu tumoral est primordiale.

CONCLUSION

Le bénéfice clinique d'une chirurgie de cytoréduction maximale chez une patiente présentant un carcinome épithélial de l'ovaire doit être évalué systématiquement à chaque étape de la prise en charge (**figure 1 : critères d'éligibilité à une chirurgie de cytoréduction**). Elle ne doit être envisagée que si l'obtention d'une résection tumorale complète est faisable. Les facteurs prédictifs d'une chirurgie complète sont spécifiques à chaque situation clinique (prise en charge initiale, première récurrence tumorale, récurrence tumorale ultérieure). L'identification de ces critères est indispensable pour proposer une chirurgie de cytoréduction compte tenu du caractère pronostique péjoratif en survie globale en cas de reliquat tumoral post-opératoire.

Les nombreux essais prospectifs en cours, notamment en situation de prise en charge initiale, évaluant le bénéfice d'une chimiothérapie néoadjuvante et le nombre optimal de cycles de traitement apporteront probablement des éléments de réponses supplémentaires concernant la stratégie médico-chirurgicale globale et le positionnement des traitements chirurgicaux et médicaux péri-opératoires chez les patientes considérées comme résécables ou non résécables d'emblée.

REFERENCES

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941–53. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
- [2] Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.10.001>.
- [3] Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019;393:1240–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2).
- [4] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
- [5] Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101–4.
- [6] Skipper HE. Adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1978;41:936–40. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197803\)41:3<936::aid-cncr2820410322>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197803)41:3<936::aid-cncr2820410322>3.0.co;2-b).
- [7] Goldie JH, Coldman AJ. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. *Cancer Res* 1984;44:3643–53.
- [8] Baumgartner JM, McCarter MD. Suppressing the suppressor: Role of immunosuppressive regulatory T cells in cancer surgery. *Surgery* 2009;145:345–50. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.12.013>.
- [9] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248–59. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1248>.
- [10] Stoeckle E, Paravis P, Floquet A, Thomas L, Tunon de Lara C, Bussièrès E, et al. Number of residual nodules, better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:779–87. <https://doi.org/10.1111/j.1048-891X.2004.014508.x>.
- [11] Markman M, Hoskins W. Responses to salvage chemotherapy in ovarian cancer: a critical need for precise definitions of the treated population. *J Clin Oncol* 1992;10:513–4. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.4.513>.
- [12] Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *JCO* 1991;9:389–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.3.389>.
- [13] Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Annals of Oncology* 2017;28:727–32. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw663>.
- [14] Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:289–95. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31820aaafd>.
- [15] Tian W-J, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012;19:597–604. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1873-2>.
- [16] Manning-Geist BL, Chi DS, Long Roche K, Zivanovic O, Sonoda Y, Gardner GJ, et al. Tertiary cytoreduction for recurrent ovarian carcinoma: An updated and expanded analysis. *Gynecol Oncol* 2021;162:345–52. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.015>.
- [17] Meigs JV: *Tumors of the Female Pelvic Organs*. New York, NY, Macmillan, 1934 n.d.
- [18] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of

- surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234–44. <https://doi.org/10.1002/cncr.24149>.
- [19] Colombo N, Sessa C, du Bois A, 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†. *Ann Oncol* 2019;30:672–705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>.
- [20] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer treatment and research*. 1996;82:359-74. n.d.
- [21] Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1156–61. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.08.021>.
- [22] Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998;71:431–6. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5213>.
- [23] Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol* 2007;105:211–7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.11.025>.
- [24] Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecologic Oncology* 2007;104:480–90. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.11.002>.
- [25] Kang S, Nam B-H. Does Neoadjuvant Chemotherapy Increase Optimal Cytoreduction Rate in Advanced Ovarian Cancer? Meta-Analysis of 21 Studies. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2315. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0558-6>.
- [26] Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908806>.
- [27] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2015;386:249–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6).
- [28] Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018;19:1680–7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30566-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30566-7).
- [29] Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *European Journal of Cancer* 2020;130:114–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.020>.
- [30] Patel A, Iyer P, Matsuzaki S, Matsuo K, Sood AK, Fleming ND. Emerging Trends in Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/cancers13040626>.
- [31] Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:615–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.014>.
- [32] Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary

- debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10–4. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.014>.
- [33] Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1657–64. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001640>.
- [34] Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1534–42. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001041>.
- [35] Vanderpuye VD, Clemenceau JRV, Temin S, Aziz Z, Burke WM, Cevallos NL, et al. Assessment of Adult Women With Ovarian Masses and Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol* 2021;7:1032–66. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00085>.
- [36] Lavoue V, Huchon C, Akladios C, Alfonsi P, Bakrin N, Ballester M, et al. Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Long text of the Joint French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. Part 1: Diagnostic exploration and staging, surgery, perioperative care, and pathology. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48:369–78. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.017>.
- [37] Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist* 2016;21:745–54. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0239>.
- [38] Classe J-M, Guyon F, Falandry C, Devouassoux-Shisheboran M, Selle F, Joly F. Cancer de l’ovaire : prise en charge pluridisciplinaire du cancer de l’ovaire en première ligne: Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2016. *Bull Cancer* 2017;104 Suppl 1:S6–15. [https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(17\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(17)30157-1).
- [39] Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3460–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.6907>.
- [40] Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:191–226. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0007>.
- [41] Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:1327–31. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000682>.
- [42] Liu YL, Zhou QC, Iasonos A, Filippova OT, Chi DS, Zivanovic O, et al. Delays from neoadjuvant chemotherapy to interval debulking surgery and survival in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1554–61. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000989>.
- [43] Bidziński M, Danska-Bidzińska A, Ziółkowska-Seta I, Derlatka P, Sobiczewski P, Raczyński P. Analysis of the treatment of ovarian cancer patients with neo-adjuvant chemotherapy--preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:423–6.
- [44] Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135:223–30. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.002>.
- [45] Xu X, Deng F, Lv M, Chen X. The number of cycles of neoadjuvant chemotherapy is associated with prognosis of stage IIIc-IV high-grade serous ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:451–8. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4256-x>.
- [46] Altman AD, McGee J, May T, Lane K, Lu L, Xu W, et al. Neoadjuvant chemotherapy

- and chemotherapy cycle number: A national multicentre study. *Gynecologic Oncology* 2017;147:257–61. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.08.006>.
- [47] Bogani G, Matteucci L, Tamberi S, Arcangeli V, Ditto A, Maltese G, et al. The Impact of Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy on Survival of Patients Undergoing Interval Debulking Surgery for Stage IIIC-IV Unresectable Ovarian Cancer: Results From a Multi-Institutional Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1856–62. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001108>.
- [48] Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011;159:407–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.014>.
- [49] da Costa Miranda V, de Souza Fêde ÂB, Dos Anjos CH, da Silva JR, Sanchez FB, da Silva Bessa LR, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol* 2014;132:287–91. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.002>.
- [50] Phillips A, Sundar S, Singh K, Nevin J, Elattar A, Kehoe S, et al. Complete cytoreduction after five or more cycles of neo-adjuvant chemotherapy confers a survival benefit in advanced ovarian cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2018;44:760–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.01.097>.
- [51] Akladios C, Baldauf J-J, Marchal F, Hummel M, Rebstock L-E, Kurtz J-E, et al. Does the Number of Neoadjuvant Chemotherapy Cycles before Interval Debulking Surgery Influence Survival in Advanced Ovarian Cancer? *Oncology* 2016;91:331–40. <https://doi.org/10.1159/000449203>.
- [52] Yoneoka Y, Ishikawa M, Uehara T, Shimizu H, Uno M, Murakami T, et al. Treatment strategies for patients with advanced ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: interval debulking surgery or additional chemotherapy? *J Gynecol Oncol* 2019;30:e81. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e81>.
- [53] Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol* 2014;21:629–36. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3278-x>.
- [54] Kalogera E, Dowdy SC, Mariani A, Weaver AL, Aletti G, Bakkum-Gamez JN, et al. Multiple large bowel resections: potential risk factor for anastomotic leak. *Gynecol Oncol* 2013;130:213–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.002>.
- [55] Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Neugut AI, et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:467–73. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.027>.
- [56] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>.
- [57] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708618>.
- [58] Galloway DJ. Cancer control in Africa: surgery. *Ecancermedicalscience* 2019;13:943. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.943>.
- [59] You B, Colombari O, Heywood M, Lee C, Davy M, Reed N, et al. The strong prognostic value of KELIM, a model-based parameter from CA 125 kinetics in ovarian cancer: Data from CALYPSO trial (a GINECO-GCIG study). *Gynecologic Oncology* 2013;130:289–94. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.013>.
- [60] Colombari O, Tod M, Leary A, Ray-Coquard IL, Lortholary A, Hardy-Bessard A-C, et al. 1027P - Early prediction of the platinum-resistant relapse risk using the CA125 modeled kinetic parameter KELIM: A pooled analysis of AGO-OVAR 7 & 9; ICON 7 (AGO/GINECO/ MRC

- CTU/GCIG trials). *Annals of Oncology* 2019;30:v419.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz250.035>.
- [61] You B, Robelin P, Tod M, Louvet C, Lotz J-P, Abadie-Lacourtoisie S, et al. CA-125 ELIMination Rate Constant K (KELIM) Is a Marker of Chemosensitivity in Patients with Ovarian Cancer: Results from the Phase II CHIVA Trial. *Clin Cancer Res* 2020;26:4625–32.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0054>.
- [62] Luvero D, Plotti F, Aloisia A, Montera R, Terranova C, Carlo De Cicco Nardone null, et al. Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;140:28–38. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.014>.
- [63] Petrillo M, Pedone Anchora L, Tortorella L, Fanfani F, Gallotta V, Pacciani M, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with isolated platinum-resistant recurrent ovarian cancer: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2014;134:257–61.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.029>.
- [64] Musella A, Marchetti C, Palaia I, Perniola G, Giorgini M, Lecce F, et al. Secondary Cytoreduction in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4211–6. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4523-2>.
- [65] Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, Brady MF, Carmichael J, Eisenhauer EA, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:87–92. <https://doi.org/10.1023/a:1008323922057>.
- [66] Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:273–80. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.09.018>.
- [67] Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2009;112:265–74. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.033>.
- [68] Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933–9.
<https://doi.org/10.1002/cncr.21845>.
- [69] Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Tropé CG, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011;105:890–6.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2011.328>.
- [70] Leitao MM, Chi DS. Surgical management of recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2009;36:106–11. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.12.002>.
- [71] Laas E, Luyckx M, De Cuypere M, Selle F, Daraï E, Querleu D, et al. Secondary complete cytoreduction in recurrent ovarian cancer: benefit of optimal patient selection using scoring system. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:238–46.
<https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000051>.
- [72] Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1702–10. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9058-0>.
- [73] van de Laar R, Massuger LFAG, Van Gorp T, IntHout J, Zusterzeel PLM, Kruitwagen RFP. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:210–5.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.02.004>.
- [74] Lee CK, Lord S, Grunewald T, GebSKI V, Hardy-Bessard A-C, Sehouli J, et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer: analysis of the CALYPSO trial. *Gynecol Oncol* 2015;136:18–24.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.017>.
- [75] Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019;381:1929–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902626>.

- [76] Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *JCO* 2020;38:6000–6000. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6000.
- [77] Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021;22:439–49. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00006-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00006-1).
- [78] Classe J, Joly F, Lécuru F, Morice P, Pomel C, Selle F, et al. Carcinome épithélial de l’ovaire de Haut grade en première ligne et première rechute Recommandations chirurgicales (hors tumeurs rares) 2021:25.
- [79] Karam AK, Santillan A, Bristow RE, Giuntoli R, Gardner GJ, Cass I, et al. Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: selection criteria and survival outcome. *Gynecol Oncol* 2007;104:377–80. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.037>.
- [80] Gultekin M, Velipaşaoğlu M, Aksan G, Dursun P, Dogan NU, Yuce K, et al. A third evaluation of tertiary cytoreduction. *J Surg Oncol* 2008;98:530–4. <https://doi.org/10.1002/jso.21146>.
- [81] Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: An updated series. *Gynecologic Oncology* 2010;117:330–5. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.046>.
- [82] Fotopoulou C, Richter R, Braicu IE, Schmidt S-C, Neuhaus P, Lichtenegger W, et al. Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:49–57. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1245-3>.
- [83] Hızlı D, Boran N, Yılmaz S, Turan T, Altınbaş SK, Celik B, et al. Best predictors of survival outcome after tertiary cytoreduction in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163:71–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.03.018>.
- [84] Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M, Cibula D, Ayhan A, Liu D, et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1348–54. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2673-z>.
- [85] Fanfani F, Fagotti A, Ercoli A, Gallotta V, Chiantera V, Restaino S, et al. Is There a Role for Tertiary (TCR) and Quaternary (QCR) Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer? *ANTICANCER RESEARCH* 2015:5.
- [86] Shih KK, Chi DS, Barakat RR, Leitao MM. Beyond tertiary cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:364–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.047>.
- [87] Fotopoulou C, Savvatis K, Kosian P, Braicu IE, Papanikolaou G, Pietzner K, et al. Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter? *Br J Cancer* 2013;108:32–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.544>.

FIGURE 1

Critères d'éligibilité à une chirurgie de cytoréduction lors de la prise en charge d'un carcinome épithélial ovarien

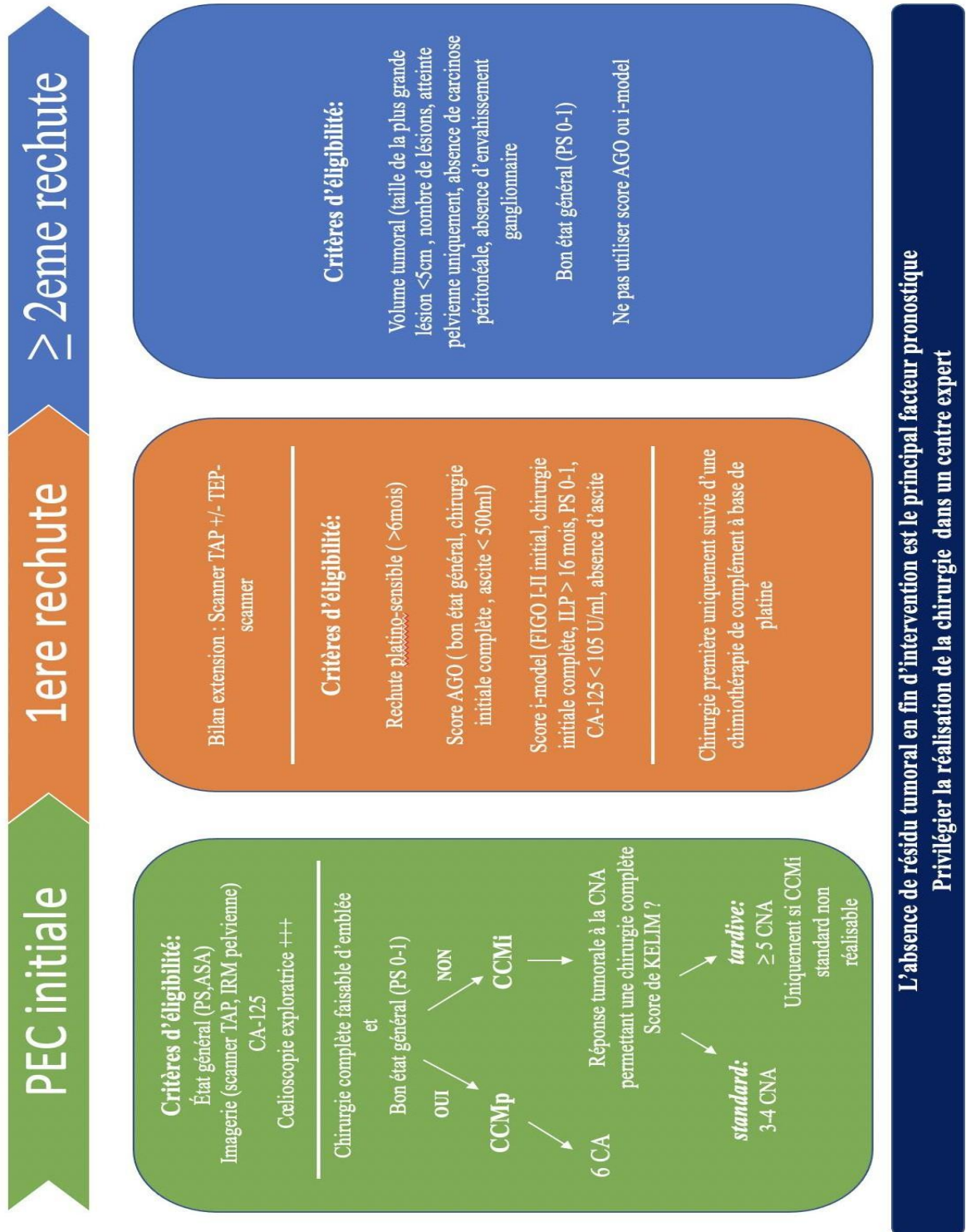


TABLEAU 1

Résultats des 4 essais de phase 3 ayant comparé la chirurgie première et la chimiothérapie néoadjuvante

| Etude | EORTC (non infériorité) [26] | | CHORUS (non infériorité) [27] | | JCOG (non infériorité) [29] | | SCORPION (supériorité) [33] | |
|--|---------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|---|----------------|---|--|
| Objectif principal | SG | | SG | | SG | | Morbidity péri-opératoire et SSP γ | |
| Bras de traitement | CP (n=336) | CNA (n=334) | CP (n=276) | CNA (n=274) | CP (n=149) | CNA (n=152) | CP (n=84) | CNA (n=87) |
| Age moyen (ans) | 62 | | 65 | | 60 | | 56,1 | |
| Stade III/IV (%) | 76,5*/ 22,9 | 75,7/ 24,3 | 75/ 25 | 75/ 25 | 67,1/ 32,9 | 69,1/ 30,9 | 84,5*/ 15,5 | 90,8/ 9,2 |
| Cycles de CT | ≥ 6 | 3+3 | 6 | 3+3 | 8 | 4+4 | 6 | 3-4 + 2-3 ∇ |
| Patientes opérées | 310 (92%) | 322 (96%) | 251 (91%) | 217 (79%) | 147 (98,6%) CI : 49(32,9%) ∞ | 130 (85,5%) | 84 (100%) | 74 (85%) |
| Absence de résidu | 61 (19,4%) | 151 (51,2%) | 39 (17%) | 79 (39%) | 17 (11,6%) | 83 (63,8%) | 40 (47,6%) | 57 (77,0%) |
| RT <1cm | 70 (22,2%) | 87 (29,5%) | 57 (24%) | 68 (34%) | 38 (25,9%) | 24 (18,5%) | 38 (45,2%) | 16 (21,6%) |
| RT ≥ 1cm | 167 (53,0%) | 52 (17,7%) | 137 (59%) | 54 (27%) | 92 (62,6%) | 23 (17,7%) | 6 (7,1%) | 1 (1,4%) |
| Temps opératoire moyen (min) | 165 | 180 | 120 | 120 | 341 | 273 | 460,6 | 253,2 |
| Mortalité post-opératoire ϕ | 8 (2,5%) | 2 (0,7%) | 14 (5,6%) | 1 (0,5%) | 1 (0,7%) | 0 (0%) | 3 (1,7%) Ω | 0(0%) |
| Toxicités Post-opératoire σ | NP | NP | 60 (24%) | 30 (14%) | 23 (15,6%) | 7 (4,6%) | Précoce / Tardive π : 39 (46,4%) 10 (11,9%) | Précoce / Tardive π : 7 (9,5%) 1(1,4%) |
| SSP (mois) | 12 | 12 | 10,7 | 12,0 | 15,1 | 16,4 | 15 | 14 |
| SG (mois) | 29 | 30 | 22,6 | 24 ,1 | 49,0 | 44,3 | 41 | 43 |
| HR CJP | 0,98 90% IC 0,84-1,13 | | 0,87 95% IC 0,72-1,05 | | 1,05 90,8% IC 0,835-1,326 | | 1,05 θ 95% IC 0,77-1,44 | |
| P score | 0,01 | | NP | | 0,24 | | 0,73 | |
| Marge de non infériorité | 1,25 | | 1,18 | | 1,161 | | - | |

* Stade IIIC uniquement

γ SSP ajoutée secondairement (nombre de sujets nécessaire recalculé)

Ω <30jours

θ SSP uniquement

∇ 6 cycles au total

∞ Chirurgie d'intervalle autorisé dans le bras chirurgie première si résidu tumoral >1cm après CP

ϕ Décès survenant dans les 28 jours au décours du geste chirurgical

σ Toxicités de grades 3-4 (classification CTCAE) en post-opératoire

π Précoce : < 1 mois ; Tardive : 1-6 mois

CNA : Chimiothérapie néoadjuvante

CP : Chirurgie première

CT : Chimiothérapie

HR CJP : Hazard ratio critère de jugement principal

NP : Non précisé

RT : Résidu tumoral

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TABLEAU 2

Chirurgie d'intervalle standard *versus* tardive d'après les principaux essais publiés

| Etude (Période inclusion) | Nombres patients | Stade tumoral | Nombre Cycles de CNA | Nombre de cycles de chimiothérapie adjuvante /Total de cycles de chimiothérapie | R0 | SSP (mois) | SG (mois) |
|-----------------------------------|---------------------|--|----------------------------|---|------------|---------------|--------------|
| Bidzinski (43) (1999-2002) | 50 | IIIC/IV | Absolue | | NS | NS | |
| CCMi standard | 18 (36%) | IIIC: 14 (78%) / IV: 4 (22%) | 3 | NP | 79% | 20 | NP |
| CCMi tardive | 32 (64%) | IIIC: 9 (90%) / IV: 3 (10%) | ≥6 | | 84% | 15 | |
| Stoeckle (48) (1980-2007) | 137 | IIC-IV | Absolue | Médiane | S (p=0,03) | | NS |
| CCMi standard | 33 (24,1%) | IIC-IIIB: 1 (3%) / IIIC: 23 (70%) / IV: 9 (27%) | ≤4 | NP/6,3 | 12 (36%) | | 22 |
| CCMi tardive | 104 (75,9%) | IIC-IIIB: 7 (7%) / IIIC: 65 (62%) / IV: 32 (31%) | ≥5 | NP/8,0 | 60 (58%) | NP | 37 |
| Colombo (44) (1995-2010) | 147 | IIIC-IV | Absolue | P value Σ | NS | | |
| CCMi standard | 110 (74,8%) | IIIC: 86 (78,2%) / IV: 24 (21,8%) | ≤4 | P=0,008 | 67(61,5%) | ? | ? |
| | | IIIC: 21 (56,8%) / IV: 16 (43,2%) | ≥5 | | 24 (64,5%) | | |
| Miranda (49) (2008-2012) | 82 | IIIB-IV | % | Médiane | NP | NP | NP |
| CCMi standard | - | - | - | - | - | - | - |
| CCMi tardive | 82 (100%) | IIIB: 3 (3,8%) /IIIC: 64 (78%) / IV: 15 (18,2%) | ≥5 (90,2%) | NP/6 | 42 (63,7%) | NP | 37,5 |
| Stoeckle (53) (1998-2010) | 118 | IIIC-IV | Médiane | Médiane | NP | NP | NP |
| CCMi standard | - | - | - | - | - | - | - |
| CCMi tardive | 118 (100%) | IIIC: 82 (69%) / IV: 36 (31%) | 6 (0-8) | NP/8 | 80 (68%) | 17,2 | 42,0 |
| Akladios (51) (1998-2012) | 204 | III- IV | Absolue | Médiane | NS | NS | NS |
| CCMi standard | 75 (36,8%) | III: 55 (70,7%) / IV: 22 (29,3%) | ≤4 | 3/NP | 42 (56,0%) | 10,5 | 36,8 |
| CCMi tardive | 129 (63,2%) | III: 92 (71,3%) / IV: 37 (28,7%) | ≥5 | 3/NP | 78 (60,5%) | 9,4 | 33,1 |
| Bogani (47) (2000-2015) | 193 | IIIC-IV | Absolue | % | NS | | ? |
| CCMi standard | 77 (40%) | NP | 3 | ≤2 (1%) /NP 3 (74%) /NP 4 (17%) /NP | 53 (68,8%) | | ? |
| CCMi tardive | 43 (22%) | NP | ≥5 | ≥5 58% /NP ≤2 (34%) /NP | | NP | |

| | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|-----------------------------------|---------|---|---------------------------|------------------|------------------|
| | | | | 3 (8%) /NP 4 (54%) /NP ≥5 (54%) /NP | 64 (55%) | | ? |
| Xu (45) (1993-2013) | 129 | IIIC :103(80%) / IV : 26 (20%) | Absolue | | | S | NS |
| CCMi standard | 87 (67,4%) | NP | <5 | NP | NP | (p=0,03) | 26,7 |
| CCMi tardive | 42 (32,6%) | NP | ≥5 | | | 17,2 12,3 | 25,8 |
| Phillips (50) (2007-2017) | 398 | III-IV | Absolue | Médiane | S | | NS |
| CCMi standard | 231 (58,0%) | III: 153 (66,2%) / IV: 78 (33,8%) | ≤4 | 3 /NP | (p<0,001) | NP | 44,3 |
| CCMi tardive | 167 (42,0%) | III :120 (71,9%) / IV: 47 (28,9%) | ≥5 | 2 /NP | 165(71,4 %) 90 (53,9%) | | 36,5 |
| Yoneoka (52) (2007-2016) | 143 | III-IV | Absolue | Absolue | NS | NS | NS |
| CCMi standard | 117 (81,8%) | III: 69 (59%) / IV: 48 (41%) | 3-4 | 3-4/6-8 | 82 (70,1%) 18 (69,2%) | 18 16 | 51 65 |
| CCMi tardive | 26 (18,2%) | III: 9 (34,6%) /IV: 17 (65,4%) | 6 | 0/6 | | | |
| Liu (42) (2015-2018) | 199 | III-IV | Absolue | Médiane | NS | S τ (p<0,001) | S τ (p=0,008) |
| CCMi standard | 73 (36,7%) | III: 29 (39,7%) / IV: 44 (60,3%) | 3 | 3 /NP | 50 (68,5%) | 12,5 | 33,3 |
| CCMi standard | 70 (35,2%) | III: 23 (32,9%) / IV: 47 (67,1%) | 4 | 3 /NP | 49 (70,0%) | 14,6 | NA |
| CCMi tardive | 56 (28,1%) | III: 14 (25,0%) /IV: 42 (75,0%) | ≥5 | 2 /NP | 40 (71,4%) | 8,2 | 28,9 |

Σ Le nombre total de cycles de chimiothérapie périopératoire est plus important dans le groupe CI tardive comparativement au groupe CI précoce

Ω Complication nécessitant un séjour prolongé à l'hôpital (plus de 10 jours), une ré hospitalisation ou une réintervention, nécessitant un traitement médical de forte intensité (par exemple, antibiotiques intraveineux prolongés ou transfusion sanguine [>5 culots globulaires]), ou entraînant le décès au cours du premier mois postopératoire

φ CTCAE V3.0

σ Classification de Dindo-Clavien

τ Comparaison statistique du groupe ≥5 cures de CNA au groupe 3 cures de CNA et au groupe 4 cures de CNA

% : Pourcentage

CCMi : Chirurgie de cytoréduction d'intervalle

CNA : Chimiothérapie néoadjuvante

NP : Non précisé

NS : Non significatif

R0 : Absence de résidu macroscopique

S : Significatif

SG : Survie Globale

SSP : Survie sans progression

TABLEAU 3

Facteurs de bon pronostic influençant la survie globale en contexte de chirurgie de cytoréduction maximale

| Facteur pronostic | Facteur de bon pronostic / comparateur | Hazard Ratio [IC 95%] | p-value |
|---|---|------------------------------|----------------|
| Score ASA [48] | 1 / 2-3 | 2,3 [1,1– 4,7] | 0,03 |
| ECOG-PS [47] | NP | 1,76 [1,2 – 2,49] | 0,001 |
| Type histologique [42] | Séreux de haut grade / autre | 0,345 [0,15 – 0,79] | 0,012 |
| Stade tumoral [46] [48] | IIC / IV | 1,41 [1,06 – 1,9] | 0,023 |
| | IIC / IV | 3,2 [1,7–5,8] | 0,0002 |
| Nombre de cycles CNA [42] [44] [45] [46] | 4 / ≥5 | 2,775 [1,369 – 5,625] | 0,016 |
| | ≤4 / >4 | 2,28 [1,41– 3,70] | 0,001 |
| | <5 / ≥5 | 1,42 [1,11– 2,29] | NP |
| | 0-3 / ≥ 4 | 1,49 [1,1–2,02] | 0,011 |
| Sensibilité à la CNA [44] | Sensible / Réfractaire ou résistant | 0,07 [0,04 – 0,13] | <0,001 |
| Cinétique décroissance du CA125 Ω [45] | NP | 1,01 [1,00 –1,06] | NP |
| Résection digestive [44] [48] | Non / Oui | 2,19 [1,39 – 3,43] | <0,001 |
| | Non / Oui | 2,3 [1,1–4,5] | 0,02 |
| Résidu tumoral [42] [45] [46] [48][52] | Non / Oui | 0,398 [0,227 – 0,699] | 0,001 |
| | Non / Oui | 2,25 [1,48–4,46] | NP |
| | 0 / 1-9mm | 1,63 [1,22 – 2,16] | < 0,001 |
| | 0 / >10 mm | 2,38 [1,69 – 3,37] | < 0,001 |
| | Non / Oui | 2,33[1,43-3,79] | <0,01 |
| | Non / Oui | 2,2 [1,2–4,0] | 0,01 |

| | | | |
|--|----------------|-----------------|-------|
| Nombre totale de cycle de chimiothérapie [52] | $\geq 6 / < 6$ | 3,05[1,46-6,38] | <0,01 |
|--|----------------|-----------------|-------|

Ω Définie comme CA 125 pré-opératoire / CA 125 initial

ASA: American Society of Anesthesiologists

CNA: Chimiothérapie néoadjuvante

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status

TABEAU 4

Apport de la SCC lors de la 1ere rechute chez les patientes platino-sensibles (essais randomisés de phase 3)

| | GOG-0213 [74] n = 485 | DESKTOP III [75] n = 407 | SOC-1[76] n = 357 |
|--|--|--|--|
| Intervalle sans sels de platine (mois) | 20,4 | 21 | >16 * |
| Patientes affectées dans le bras SCC | 240 | 206 | 182 |
| Patientes du bras SCC opérées | 225 (93,7%) | 187 (90,8%) | 172 (94,5%) |
| Age médian (années) | 57 | 60,7 | 55,2 |
| Critère d'affectation vers la SCC | Avis chirurgical | Score AGO | i-model* + TEP |
| Chirurgie sans résidu tumoral (%) | 67 | 75 | 77 |
| SG (chirurgie <i>versus</i> traitement médical ; en mois) | 50,6 versus 64,7 HR = 1,29 IC95% [0,97-1,72] | 53,7 versus 46,2 HR= 0,76 IC95% [0,59-0,97] | 58,1 versus 53,9 HR=0,82 IC95% [0,57-1,19] |
| SSP (chirurgie <i>versus</i> traitement médical ; en mois) | 18,9 versus 16,2 (HR = 0,82 IC95% [0,66-1,01]) | 18,4 versus 14 (HR = 0,66 IC95% [0,54-0,82]) | 17,4 versus 11,9 (HR = 0,58 IC95% [0,45-0,74]) |
| SSP si SCC sans résidu tumoral (mois) | 22,4 | 21,2 | 19,2 |
| SSP si SCC avec résidu tumoral (mois) | 13,1 | 13,7 | 12,6 |
| Temps médian avant reprise d'un traitement (chirurgie <i>versus</i> traitement médical ; en mois) | NP | 17,9 versus 13,7 HR = 0,65 IC95% [0,52-0,81] | 18,1 versus 13,6 HR = 0,59 IC95% [0,46-0,76] |
| Résection(s) digestive(s) (%) | 28 | 33 | 21 |
| Stomie (%) | 2 | 4 | 2 |
| Reprise chirurgicale (%) | 0 | 3,7 | 0 |
| Toxicités post-opératoires ** (%) / Mortalité post opératoire (%) | 9 / 0,4 | ? / 0 | 5,2 / 0 |

| Traitements médicaux : | | | |
|---|-----|----|------|
| Chimiothérapie à base de sels de platine (%) | 100 | 87 | 95,6 |
| Bevazicumab (%) | 84 | 23 | 8 |
| PARPi (%) | NP | 5 | 16 |

**Cut off* du Imodel ; 43% des patientes ont un intervalle <16mois

** Toxicités grade 3-4 selon classification CTCAE

HR : Hazard ratio

IC 95% : Intervalle de confiance 95%

NP : Non précisé

PARPi : Inhibiteur de PARP

SCC : Seconde chirurgie de cytoréduction

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TEP : Tomographie par émission de positions

Optimal timing of interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: a retrospective study from the ESME national cohort

ABSTRACT

OBJECTIVE: Standard interval debulking surgery (IDS) is recommended after 3-4 cycles of neoadjuvant chemotherapy (NAC) for epithelial ovarian cancer (EOC). However, real world practices frequently report IDS after ≥ 5 NAC cycles (delayed IDS). The aim of this work was to evaluate the impact on survival of the number of NAC cycles before IDS in EOC.

METHODS: We identified women in the French national Epidemiological Strategy and Medical Economics database with newly-diagnosed EOC who had undergone IDS from January 2011 to December 2016. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were compared using a Cox proportional hazards regression model with adjustments for confounding factors provided by two propensity score methods: inverse probability of treatment weighting (IPTW) and matched-pair analysis.

RESULTS: We identified 928 patients treated by IDS to whom our propensity score could be applied. In the Cox univariate analysis weighted by IPTW, the median PFS was 17.6 months and 11.5 months (HR= 1.42; CI 95% [1.22-1.67]; $p < 0.0001$) and median OS was 51.2 months and 44.3 months (HR= 1.29; CI 95% [1.06-1.56]; $p = 0.0095$) for the standard and delayed IDS groups, respectively. From the matched-pair analysis (comparing 352 patients for each group), standard IDS was associated with better PFS (HR=1.30; CI 95% [1.10-1.53]; $p = 0.018$) but not significantly associated with better OS (HR=1.20; CI 95% [0.97-1.47]; $p = 0.0947$).

CONCLUSIONS: Performing IDS after ≥ 5 NAC cycles seems to have a negative effect on the survival of EOC patients. The goal of IDS surgery is complete resection and should not be performed after 3-4 NAC cycles.

KEYWORDS

Ovarian cancer; Neoadjuvant; Cytoreduction; Interval surgery; Survival; Prognosis

INTRODUCTION

Primary debulking surgery (PDS) followed by taxane and platinum based adjuvant chemotherapy is the standard of care for advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC) (1). Complete gross resection is required, as the presence of post-operative tumor residue has a strong negative impact on patient survival (2).

When complete PDS is not feasible, neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by interval debulking surgery (IDS) is recommended (1). Four randomized trials have compared NAC with PDS for patients with initially unresectable disease. In these trials, 3-4 cycles of NAC were allowed, with a total of 6-8 peri-operative chemotherapy cycles (3)(4)(5)(6). In daily practice, many teams report a number ≥ 5 NAC cycles leading to delayed IDS (7)(8)(9)(10). The reasons for increasing the number of NAC cycles are diverse, mainly related to persistent unresectability of tumors after 3-4 cycles but also to the logistical set-up of IDS, medical complications requiring delayed surgery or other medical reasons (10). Results regarding the impact on survival of increasing the number of NAC cycles beyond 4 are contradictory. Some retrospective studies have found that ≥ 5 NAC cycles appear to be associated with a decrease, both in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), despite a non-inferior complete surgery rate (7)(10)(11)(12)(13). Other studies argue that delayed IDS does not seem to affect the prognosis (8)(9)(14)(15)(16). The principal limitations of these retrospective studies are related to the selection of patients who have undergone delayed IDS. Indeed, patients with poor prognostic factors such as altered general condition, stage IV disease according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification at initial presentation, or poor chemosensitivity are more likely to be proposed for delayed IDS (7). The challenge related to the timing of IDS lies in identifying prognostic factors to guide the clinician to the optimal treatment strategy.

The French national Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) cohort of patients aims to centralize existing real-world patient data in oncology (17). It compiles data from the patients' electronic medical records, inpatient hospitalization records, and pharmacy records. The ESME-ovarian cancer (OC) database compiles data on consecutive patients diagnosed and/or treated (whatever the stage of OC disease) from 2011 to 2016 in one of 18 French Comprehensive Cancer Centers (FCCC). It offers a large real-world multicenter cohort, with demographics, tumor characteristics, clinical features, clinical events, and treatment-related data that may lead to a better knowledge of OC evolution.

The aim of our study was to evaluate OS and PFS according to the timing of IDS: after 3-4 cycles or ≥ 5 cycles of NAC and identify the prognostic factors that influenced the survival of patients

with advanced epithelial ovarian cancer in the ESME-OC cohort.

PATIENTS AND METHODS

Study design and selection criteria

The ESME-OC database (NCT03275298) centralized all data on selected patients from 01/01/2011 to 12/31/2016 at the 18 cancer centers in the Unicancer network. Data were extracted on January 6th, 2020 with a database lock on June 22nd, 2020. Our overall study population was defined as all female patients aged ≥ 18 years in the ESME-OC database diagnosed with FIGO III/IV ovarian cancer and treated by IDS at a FCCC between January 01, 2011 and December 31, 2016. The standard IDS and delayed IDS populations were defined as patients treated by IDS after 3-4 or ≥ 5 cycles of NAC, respectively. All types of chemotherapy regimens were accepted.

All patients with early stage FIGO I-II, treated by PDS or those who had only received 1-2 or ≥ 10 cycles of NAC were excluded from the analysis.

In compliance with French regulations, the ESME Ovarian Cancer database (NCT03275298) is authorized by the French data protection authority (Registration ID 1976564 and authorization N°DE- 2017-311). No formal informed consent was required but each participating center has a special process to ensure that patients are informed about the re-use of their electronically recorded data.

Objectives of the study

The primary objective of this study was to assess the OS according to whether patients had undergone standard or delayed IDS. OS is defined as the time from the date of surgery to death from any cause, last date of follow-up being censored.

The secondary endpoints of the study were the following:

- Progression-free survival (PFS) depending on whether the patient had undergone standard or delayed IDS. PFS is defined as the time from debulking surgery to the first documented date of progression, or death from any cause, whichever occurred first (the last date of follow-up being censored).
- Identify prognostic factors for both OS and PFS.

Data collection and statistical analysis

Continuous variables were described by the number of observations (N), the median, minimum,

maximum, mean and standard deviation. The Student t-test or Wilcoxon test were used to compare the distribution of continuous variables. Categorical variables were described by the number of observations (N) and the frequency (%) of each modality. Missing categories were counted. The Chi-square test was used to compare proportions (or the Fisher's exact test if the expected frequencies were less than 5).

Median follow-up was estimated using the reverse Kaplan-Meier method for OS and PFS. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival rates and median survival times and their associated 95% confidence interval (95% CI). The survival distribution of both treatment arms was compared using the Log-rank test.

A propensity score was used to balance the covariates observed between subjects in the two treatment study groups. Logistics regression was used to develop the propensity score and was defined as the probability that a subject would receive standard IDS or delayed IDS given the following covariates: age at diagnosis, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) at diagnosis (0,1, ≥ 2), FIGO stage (III, IV), histological type (serous + endometrioid, other). Only those patients with data available for all propensity score variables were considered for the analysis of OS and PFS.

Once the probability was estimated, the Inverse Probability of Treatment Weights (IPTW) method was used to attribute weights to each treatment (18). In order to demonstrate the robustness of this finding, a sensitivity analysis was performed using the propensity score matching method. Patients were matched on the same variables as for the IPTW method.

A Cox proportional hazard analysis was performed to identify OS and PFS prognostic factors. A univariate analysis was performed with Cox model analysis (IPTW propensity score method) for each variable of interest. The analysis was performed on the following parameters: age at diagnosis, family history of cancer, body mass index (BMI), ECOG PS, histologic type, FIGO stage, BRCA mutation status, CA 125 (U/ml) value at diagnosis, ascites at diagnosis, gastrointestinal resection during debulking surgery, complete gross resection status, chemotherapy regimen and the rhythm of NAC administration and length of time between the last NAC cycle and debulking surgery. Variables with p-value < 0.20 (at univariate analysis) or clinically relevant variables were selected for the multivariate analysis. A Cox proportional hazards model using backward covariate selection techniques was used.

Statistical analyses were performed on the Unicancer external server using SAS 9.4 statistical software. All statistical tests were two-sided and the significance threshold was set at 5% (i.e. $p < 0.05$).

RESULTS

Population demographics

Out of the 10 263 patients included in the ESME-OC database, we identified 2 059 patients diagnosed from 01/01/2011 until 12/31/2016 treated by IDS for FIGO stage III/IV OC (**Figure 1**).

Demographics are detailed in **Table 1**. The median age at diagnosis was 63.0 years. Patients with FIGO stage III represent 68.7% of the global population. Most of the patients had a good performance status at diagnosis (PS 0=33.6% and PS 1= 48.9%). Serous carcinoma represented 73.6% of the cohort. A personal history of breast cancer concerned 9.9% patients and a family history of cancer was available for 1569 patients, including a quarter (28.4%) with a family history of breast and/or OC. BRCA1/2 deleterious mutations were identified in 27.4% of the patients with data available.

The number of neoadjuvant cycles ranged from 3 to 9, with a median of 4. Regarding neoadjuvant chemotherapy regimens, 94.5% of patients received Carboplatin and paclitaxel and 2.8% had Carboplatin in monotherapy. More than half (54.0%) of the patients received the combination of carboplatin and paclitaxel every 3 weeks (D1=D21). More than 80% (82.4%) of patients with available data had a complete IDS.

Clinical and surgical discrepancies between standard and delayed IDS populations (Table 1)

Among patients treated by IDS, 1 120 (54.4%) had standard IDS after 3 or 4 NAC cycles and 939 (45.6%) patients had a delayed IDS after ≥ 5 cycles. Approximately the same fraction of patients benefitted from standard IDS after 3 cycles (48.9%) and 4 cycles (51.1%). Most patients treated by delayed IDS received 6 cycles of NAC (74.2%).

The proportion of FIGO Stage IV OC and the number of patients with ECOG PS ≥ 2 were higher in the late IDS than in the standard IDS population: 39.9% vs 24.1% and 21.4% vs 15.0%,

respectively. Clinical characteristics including age at diagnosis, BMI, histological type, initial CA 125 value were globally similar between the two groups.

Surgically, the median of the peritoneal cancer index (PCI) score was 10 (ranged from 0 to 39) and 12 (ranged from 0 to 39) in the standard and delayed IDS groups. Complete gross resection was obtained for 84.7% and 79.1% of patients with data available in the standard and delayed IDS groups.

Overall survival analysis

Among the cohort treated by IDS, 928 patients (559/1120 and 369/939 patients) had data available for each propensity score variable and were included in the OS analysis using the IPTW propensity score method. The overall demographics of this population of 928 patients were comparable to the overall population of 2059 patients receiving IDS (**Appendix 2**).

With a median follow-up of 49.0 months (CI 95% [46.0-52.9]), 450 events occurred. For the global population, the median OS was 49.7 months (CI 95% [45.6-54.1]). The median OS was 51.2 months (CI 95% [46.4-61.2]) and 44.3 months (CI 95% [38.2-52.1]) for patients receiving the standard and delayed IDS groups, respectively (**Figure 2**). In the IPTW univariate analysis, receiving ≥ 5 cycles of NAC was significantly associated with a poorer OS than with 3-4 cycles (HR= 1.29; CI 95% [1.06-1.56]; p=0.0095).

The other variables associated with poorer OS in the IPTW univariate analysis were: age over 65 years old at diagnosis (HR =1.34 [1.10-1.62]); p= 0.0029), ECOG PS 1 (HR =1.30 [1.05-1.61] and ECOG PS > 1 (HR =1.67 [1.26-2.21]; p=0.0012); CA 125 value at diagnosis > 500 U/ml (HR =1.27 [1.01-1.59]; p=0.0423) and no complete gross resection (HR =1.77 [1.31-2.41], p=0.0003). BRCA 1/2 mutation (HR =0.56 [0.41-0.76]; p=0.0002) and a family history of breast/ ovarian cancer (HR =0.77 [0.60-0.99]; p=0.0407) were associated with better survival (**Table 2**). The multivariate Cox model analysis including 299 patients, with all the previous significant variables available, did not contain any significant variables for prognosis.

From the sensitivity analysis performed using the propensity score matching method, the final sample was equal to 704 patients with 352 patients in the standard IDS population and 352 patients in the delayed IDS population. For the global population, median OS was 49.1 months (CI 95% [44.5-54.1]). For patients with the standard and delayed IDS groups, the median OS was 53.1 months (CI 95% [44.7-61.3]) and 47.3 months (CI 95% [39.5-52.7]) respectively (HR=1.20; CI 95% [0.97-1.47]; p=0.0947) (**Figure 2**).

Progression-free survival analysis

Regarding the PFS analysis on 928 patients, using the IPTW propensity score method, the median PFS was 16.1 months (CI 95% [14.9-17.1]) for the global population. Median PFS was 17.6 months (CI 95% [16.1-19.0]) and 11.5 months (CI 95% [10.6-13.1]) for patients of the standard and delayed IDS groups respectively (**Figure 3**). In the univariate IPTW analysis, receiving ≥ 5 cycles of NAC were significantly associated with a poorer PFS compared with 3-4 cycles (HR= 1.42; CI 95% [1.22-1.67]; $p < 0.0001$).

The other variables associated with a poorer PFS in the IPTW univariate analysis were: ECOG PS 1 (HR= 1.28 [1.08-1.51]) and ECOG PS > 1 (HR=1.49 [1.18-1.9]; $p = 0.0011$); CA 125 value at diagnosis > 500 U/ml 1.26 (HR= [1.06-1.5]; 0.0093); a debulking surgery performed by laparotomy (HR=1.37 [1.13-1.67]; 0.0061) and no complete gross resection (HR=1.59 [1.26-2.01]; $p = 0.0001$)

(**Table 2**). The multivariate Cox model analysis including 185 patients, with all the previous significant variables available, did not contain any significant variables.

From the sensitivity analysis performed using the propensity score matching method, the final sample of 352 patients in each arm. For the global population, the median PFS was 14.3 months (CI 95% [12.6-16.1]). For patients in the standard and delayed IDS groups the median PFS was 16.6 months (CI 95% [15.1-18.0]) and 11.8 months (CI 95% [10.8-13.5]) respectively. (HR=1.30; CI 95% [1.10-1.53]; $p = 0.018$) (**Figure 3**).

DISCUSSION

On a population of 928 women with newly diagnosed FIGO stage III-IV ovarian cancer, the present analysis of the French national ESME-OC Unicancer database shows a significant increase in PFS and a trend towards improved OS in patients treated by standard IDS (after 3-4 cycles of NAC) compared to patients receiving delayed IDS (after ≥ 5 cycles of NAC). Our study is consistent with several retrospective studies suggesting that a greater number of NAC cycles may be associated with worse outcomes. Bristow and Chi examined the link between the number of NAC cycles and survival, and found that each increase in the number of cycles above 3 was associated with a decrease of 4.1 months in median survival time (19). Liu et al. studied 199 women with OC receiving NAC and did not find any significant difference in progression-free or overall survival when comparing 3 versus 4 neoadjuvant cycles. However, receiving ≥ 5 NAC cycles was associated with a poorer OS even after adjusting on the degree of cytoreduction (10).

Others have corroborated these findings and suggest that the number of neoadjuvant cycles should not exceed 4 (7)(12). Indeed, even though the international guidelines recommend performing IDS after ≤ 4 cycles of NAC for patients who are not eligible for PDS (20), our results show that late IDS was very common (45.6% of IDS) in clinical practice in France from 01/01/2011 until 12/31/2016.

Complete gross resection is a major prognostic factor identified for all debulking surgery, regardless of the timing (PDS (3)(4)(5)(6) or IDS intervention (7)(11)(13)(21)) in the initial management of OC but also for secondary debulking surgery when a relapse occurs (22)(23)(24). In our study, a complete gross resection rate of 84.7 % was observed in the standard IDS population and this rate was 79.1% in the delayed IDS population for patients with available data. These rates were higher than all retrospective studies evaluating the timing of IDS over earlier or similar inclusion periods (25) suggesting that, over time, the quality of the assessment of pre-operative tumor resectability had improved. This also suggests that increasing the number of NAC cycles is not associated with an increase in the rate of complete debulking surgery. Philips et al. found similar results in a population of 398 patients with a complete surgery rate of 71.4% and 53.9% for patients receiving ≤ 4 and ≥ 5 NAC cycles, respectively ($p < 0.001$) (15).

Patients receiving NAC and *a fortiori* more than 4 cycles before surgery had worse prognostic factors with more advanced disease at the time of presentation or tumors that were more resistant to chemotherapy. From a molecular point of view, this fact is supported by the theory of Goldie and Coldman based on the possible development of resistant tumors due to a lack of initial surgery or standard IDS leading to the selection of resistant tumor cells due to the repetition of NAC cycles (26). Certain clinical features such as altered general condition and FIGO stage IV may also lead to delayed IDS (20). We evaluated the survival of the standard and delayed debulking surgery populations using a propensity score including 4 variables (age at diagnosis, ECOG PS at diagnosis, FIGO stage and histological subtype) to compare patients independently of these 4 factors. Our results suggest that, if the patient's general condition allows surgery, IDS after 3-4 cycles of NAC should be preferred to IDS after ≥ 5 cycles of NAC even for patients with FIGO stage IV. Patients who remain unfit for IDS after Cycle 4 of neoadjuvant chemotherapy have a poorer prognosis, which does not seem to be mitigated by surgical efforts as confirmed by the prognostic impact of receiving standard IDS rather than delayed IDS in our population (HR = 1.29 [1.06-1.56]; $p = 0.0095$).

Our results also show that the PCI score, the rate of bowel resections and postoperative mortality were globally overlapping between the two populations, suggesting that there was no increase in

the complexity of surgical procedures in the event of late IDS. It is important to remember that, in this population, complete surgery should not be performed at the cost of an excessively morbid surgery that might alter the patient's quality of life of (27).

The main strength of our retrospective study is the size of the global population treated by IDS, thanks to use of the French national ESME-OC Unicancer database. Indeed, to the best of our knowledge, this is the largest cohort reported in a retrospective study to have analyzed the optimal timing of IDS for advanced OC. The application of a propensity score balancing the distribution of patients according to known confounding factors also strengthens the validity of the survival results obtained in this study. However, the major limitation of our study was the very small number of "complete case" patients for the analysis of prognostic factors. Indeed, very few patients had data available for all the variables selected in the univariate Cox model (i.e. p-value <20%). This made the multivariate analysis of the Cox model uninterpretable due to missing data. Nevertheless, the prognostic factors identified in the univariate analysis are consistent with those in the literature, suggesting that the prognostic value of the timing of IDS should be considered (7)(8)(10)(11)(15)(16).

There are currently several ongoing prospective randomized trials evaluating the optimal number of neoadjuvant cycles to be administered for advanced OC. These include the CHRONO trial (NCT03579394), comparing PFS when IDS is performed after 3 versus 6 NAC cycles for FIGO stage IIIB-IV patients who were initially inoperable but considered eligible for IDS after 3 cycles (*i.e.* randomization is performed after these 3 cycles). The GOGGER-01 trial (NCT02125513), also compares the complete resection rate of IDS performed after 3 versus 6 NAC cycles for FIGO stage IIIB-IV patients.

The ESME-OC is the largest electronic health record (EHR) database collecting data on patients with OC in France. It will provide a wide range of valuable data and help us answer many scientific questions. Our work illustrates that the major problem with this database is missing data. Indeed, we had to make do with variables suffering from more than 30% of missing data in our analysis. Efforts should be made to improve data collection for this type of database. Possible approaches include reinforcing the training of the research assistants who collect the data or standardizing EHRs on a national level in order to ensure that certain clinical characteristics are systematically recorded during patient management. In the near future, artificial intelligence could also be used to improve collection of this type of data, particularly via the natural language processing method, to enhance the research of prognostic factors for cancer from EHR (28)(29).

In conclusion, our data suggest that patients with newly diagnosed FIGO stage III-IV OC who are not eligible for primary debulking surgery should be operated after 3-4 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Patients treated by IDS after ≥ 5 cycles of NAC present worse survival outcomes. Prospective randomized trials should be pursued to clarify the optimal timing of interval debulking surgery. The quality of real-world data extracted from electronic-health records requires improvement with new technologies such as artificial intelligence.

REFERENCES

1. Colombo N, Sessa C, du Bois A, 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†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 May 1;30(5):672-705.
2. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1234-44.
3. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):943-53.
4. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57.
5. Onda T, Matsumoto K, Shibata T, Sato A, Fukuda H, Konishi I, et al. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Jan;38(1):74-7.
6. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2020 Nov;30(11):1657-64.
7. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Nov;135(2):223-30.
8. Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Dec 1;159(2):407-12.
9. Akladios C, Baldauf J-J, Marchal F, Hummel M, Rebstock L-E, Kurtz J-E, et al. Does the Number of Neoadjuvant Chemotherapy Cycles before Interval Debulking Surgery Influence Survival in Advanced Ovarian Cancer? *Oncology*. 2016;91(6):331-40.
10. Liu YL, Zhou QC, Iasonos A, Chi DS, Zivanovic O, Sonoda Y, et al. Pre-operative neoadjuvant chemotherapy cycles and survival in newly diagnosed ovarian cancer: what is the optimal number? A Memorial Sloan Kettering Cancer Center Team Ovary study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2020 Dec;30(12):1915-21.
11. Altman AD, McGee J, May T, Lane K, Lu L, Xu W, et al. Neoadjuvant chemotherapy and chemotherapy cycle number: A national multicentre study. *Gynecol Oncol*. 2017 Nov 1;147(2):257-61.
12. Xu X, Deng F, Lv M, Chen X. The number of cycles of neoadjuvant chemotherapy is associated with prognosis of stage IIIC-IV high-grade serous ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Feb;295(2):451-8.
13. Bogani G, Matteucci L, Tamberi S, Arcangeli V, Ditto A, Maltese G, et al. The Impact of Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy on Survival of Patients Undergoing Interval Debulking Surgery for Stage IIIC-IV Unresectable Ovarian Cancer: Results From a Multi-Institutional Study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2017 Nov;27(9):1856-62.
14. da Costa Miranda V, de Souza Fêde ÂB, Dos Anjos CH, da Silva JR, Sanchez FB, da Silva Bessa LR, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol*. 2014 Feb;132(2):287-91.
15. Phillips A, Sundar S, Singh K, Nevin J, Elattar A, Kehoe S, et al. Complete cytoreduction after five or more cycles of neo-adjuvant chemotherapy confers a survival benefit in advanced

- ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jun 1;44(6):760-5.
16. Yoneoka Y, Ishikawa M, Uehara T, Shimizu H, Uno M, Murakami T, et al. Treatment strategies for patients with advanced ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: interval debulking surgery or additional chemotherapy? *J Gynecol Oncol*. 2019 Sep;30(5):e81.
 17. Pérol D, Robain M, Arveux P, Mathoulin-Pélissier S, Chamorey E, Asselain B, et al. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). *BMJ Open*. 2019 Feb 21;9(2):e023568.
 18. Cole SR, Hernán MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol*. 2008 Sep 15;168(6):656-64.
 19. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):1070-6.
 20. Vanderpuye VD, Clemenceau JRV, Temin S, Aziz Z, Burke WM, Cevallos NL, et al. Assessment of Adult Women With Ovarian Masses and Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jun;7:1032-66.
 21. Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(2):629-36.
 22. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1929-39.
 23. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):6000-6000.
 24. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):439-49.
 25. de Fréminville Q, Licaj I, Frenel J-S, Hamel-Senecal L, Thomas G, Brachet P-E, et al. [Retrospective study: Late surgery post chemotherapy versus after 3-4 cures in treatment of advanced ovarian cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. 2020 Feb;107(2):157-70.
 26. Goldie JH, Coldman AJ. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. *Cancer Res*. 1984 Sep;44(9):3643-53.
 27. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Neugut AI, et al. Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Dec;123(3):467-73.
 28. Banerjee I, Bozkurt S, Caswell-Jin JL, Kurian AW, Rubin DL. Natural Language Processing Approaches to Detect the Timeline of Metastatic Recurrence of Breast Cancer. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019 Oct;3:1-12.
 29. Morin, O., Vallières, M., Braunstein, S. et al. An artificial intelligence framework integrating longitudinal electronic health records with real-world data enables continuous pan-cancer prognostication. *Nat Cancer* 2, 709-722 (2021). <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00236-2>.

FIGURE 1

Consort flow chart of number of patients included for analysis.

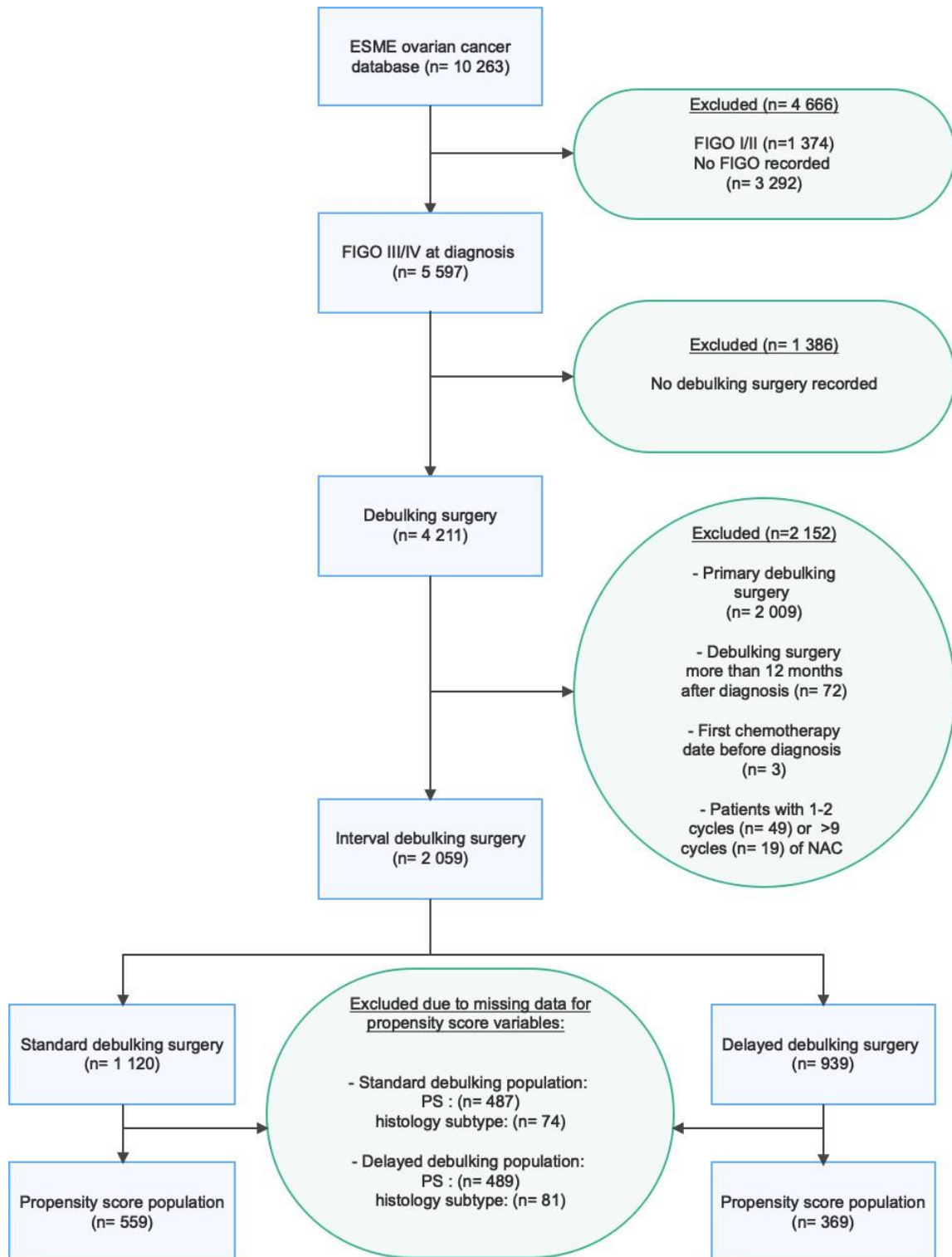


FIGURE 2

Kaplan Meier curves for overall survival (OS) depending on the timing of interval debulking surgery (IDS).

(A): OS for each treatment strategy using propensity score IPTW method.

(B): OS for each treatment strategy using propensity score matching method.

P= log rank p-value; HR= Hazard ratio; 95% CI= Confidence interval 95%

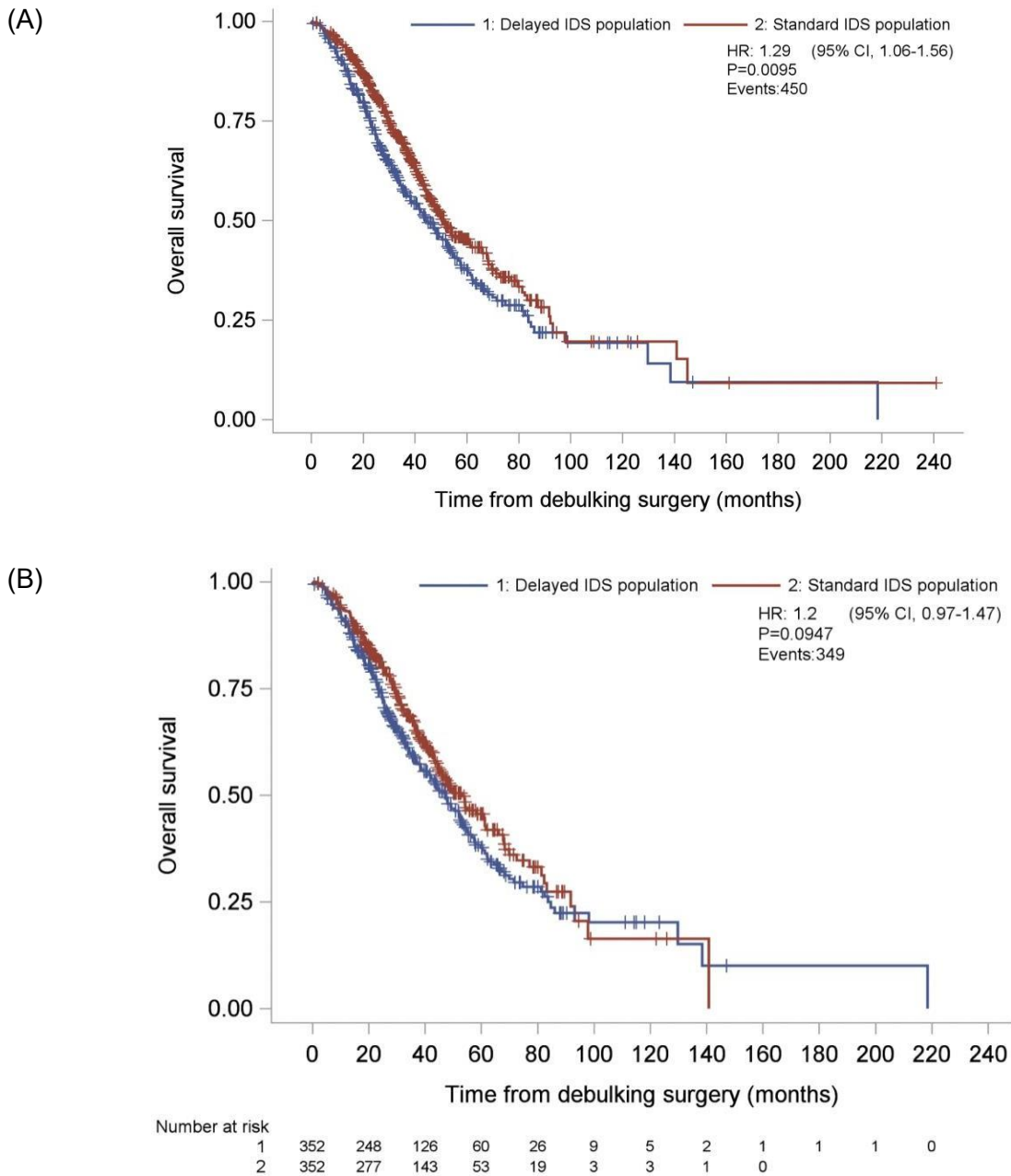


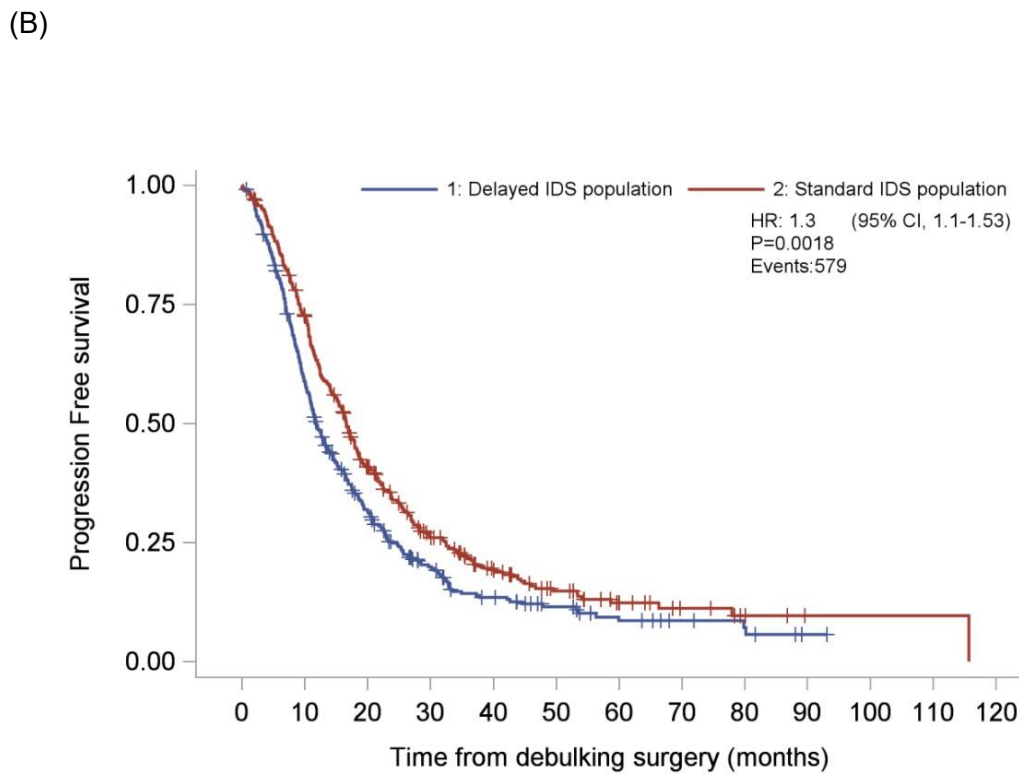
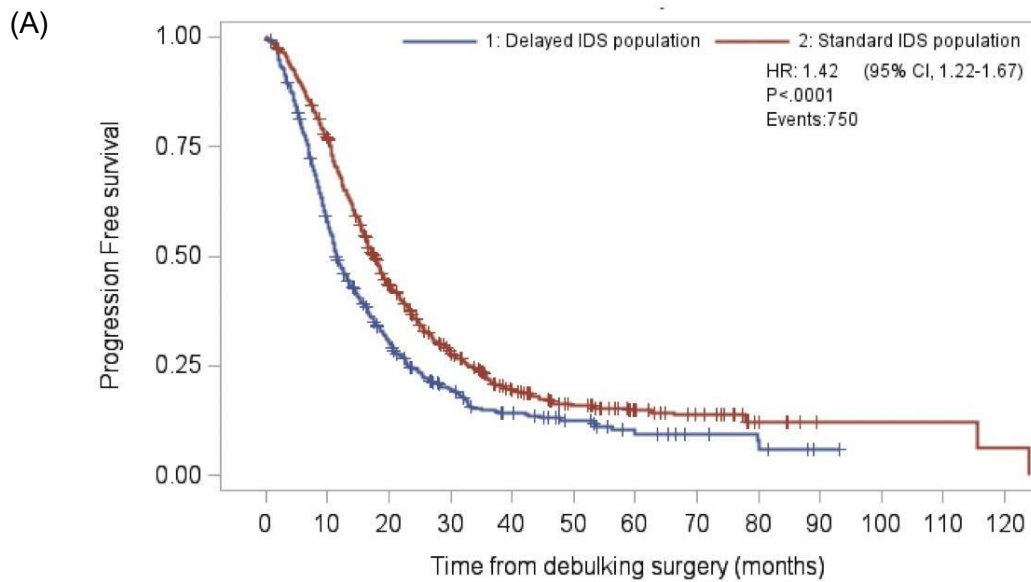
FIGURE 3

Kaplan Meier curves for progression free survival (PFS) depending on the timing of interval debulking surgery (IDS).

(A): PFS for each treatment strategy using propensity score IPTW method.

(B): PFS for each treatment strategy using propensity score matching method.

P= log rank p-value; HR= Hazard ratio; 95% CI= Confidence interval 95%.



Number at risk

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| 1 | 352 | 203 | 101 | 52 | 31 | 19 | 11 | 7 | 5 | 1 | 0 | |
| 2 | 352 | 252 | 135 | 75 | 45 | 27 | 15 | 8 | 4 | 1 | 1 | 0 |

TABLE 1

Demographics on the whole IDS population. Data are notified as N (% of cases with data available) unless otherwise specified.

| | Standard IDS population N= 1120 (%) | Delayed IDS population N=939 (%) | Global population N=2 059 (%) |
|---|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| Age at diagnosis (years) | | | |
| Mean (std) | 62.4 (10.8) | 62.8 (10.2) | 62.6 (10.6) |
| Median (min; max) | 63.0 (20; 88) | 63.0 (22; 87) | 63.0 (20; 88) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| BMI at diagnosis | | | |
| Mean (Std) | 24.8 (5.2) | 25.4 (5.2) | 25.0 (5.2) |
| Median (min; max) | 24.0 (13; 59) | 24.5 (16; 47) | 24.1 (13; 59) |
| Missing | 394 | 409 | 803 |
| Personal history of breast cancer | | | |
| Yes | 107 (9.9%) | 77 (8.6%) | 184 (9.3%) |
| No | 976 (90.1%) | 818 (91.4%) | 1794 (90.7%) |
| Missing | 37 | 44 | 81 |
| Family history of breast/ovarian cancer | | | |
| Yes | 243 (28.7%) | 202 (28.0%) | 445 (28.4%) |
| No | 604 (71.3%) | 520 (72.0%) | 1124 (71.6%) |
| Missing | 273 | 217 | 490 |
| FIGO stage | | | |
| III | 850 (75.9%) | 564 (60.1%) | 1414 (68.7%) |
| IV | 270 (24.1%) | 375 (39.9%) | 645 (31.3%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| ECOG PS at diagnosis | | | |
| 0 | 213 (36.3%) | 116 (29.5%) | 329 (33.6%) |
| 1 | 286 (48.7%) | 193 (49.1%) | 479 (48.9%) |
| 2 | 76 (12.9%) | 61 (15.5%) | 137 (14.0%) |
| 3-4 | 12 (2.1%) | 23 (5.9%) | 35 (3.6%) |
| Missing | 533 | 546 | 1079 |
| ASA Score | | | |
| I | 72 (10.9%) | 53 (11.0%) | 125 (10.9%) |
| II | 481 (72.5%) | 328 (67.8%) | 809 (70.5%) |
| III+IV | 110 (16.6%) | 103 (21.3%) | 213 (18.6%) |
| Missing | 457 | 455 | 912 |
| Ascites at diagnosis | | | |
| Yes | 298 (93.4%) | 261 (96.0%) | 559 (94.6%) |
| No | 21 (6.6%) | 11 (4.0%) | 32 (5.4%) |
| Missing | 801 | 667 | 1468 |

| | | | |
|---|-------------------|------------------|-------------------|
| Histologic type | | | |
| Serous | 802 (76.7%) | 599 (69.8%) | 1401 (73.6%) |
| Endometrioid | 18 (1.7%) | 12 (1.4%) | 30 (1.6%) |
| Others Σ | 226 (21.6%) | 247 (28.8%) | 473 (24.8%) |
| Missing | 74 | 81 | 155 |
| BRCA mutation | | | |
| Positive | 191 (26.5%) | 136 (28.6%) | 327 (27.4%) |
| Negative | 529 (73.5%) | 339 (71.4%) | 868 (72.6%) |
| Missing | 400 | 464 | 864 |
| CA 125 value (U/mL) before first NAC cycles | | | |
| Mean (Std) | 2357.0 (8300.5) | 2197.2 (4383.3) | 2284.1 (6798.8) |
| Median (min; max) | 900.0 (5; 161849) | 941.5 (1; 60955) | 922.0 (1; 161849) |
| Missing | 299 | 251 | 550 |
| Neoadjuvant chemotherapy regimen | | | |
| Carboplatine + Paclitaxel | 1073 (95.9%) | 871 (92.8%) | 1944 (94.5%) |
| Carboplatine alone | 20 (1.8%) | 38 (4.0%) | 58 (2.8%) |
| Others θ | 26 (2.3%) | 30 (3.2%) | 56 (2.7%) |
| Missing | 1 | 0 | 1 |
| Carboplatine + Paclitaxel scheme of administration Φ : | | | |
| Every 3 weeks | 426 (51.9%) | 360 (56.9%) | 786 (54.0%) |
| 3 weeks on 4 | 120 (14.6%) | 54 (8.5%) | 174 (12.0%) |
| Weekly | 265 (32.3%) | 205 (32.4%) | 470 (32.3%) |
| Others | 10 (1.2%) | 14 (2.2%) | 24 (1.7%) |
| Missing | 299 | 306 | 605 |
| NAC cycles | | | |
| 3 | 548 (48.9%) | 0 | 548 (26.6%) |
| 4 | 572 (51.1%) | 0 | 572 (27.8%) |
| 5 | 0 | 105 (11.2%) | 105 (5.1%) |
| 6 | 0 | 697 (74.2%) | 697 (33.9%) |
| 7 | 0 | 77 (8.2%) | 77 (3.7%) |
| 8 | 0 | 30 (3.2%) | 30 (1.5%) |
| 9 | 0 | 30 (3.2%) | 30 (1.5%) |
| Number of cycles before IDS | | | |
| Mean (Std) | 3.5 (0.5) | 6.1 (0.8) | 4.7 (1.5) |
| Median (min; max) | 4.0 (3; 4) | 6.0 (5; 9) | 4.0 (3; 9) |
| PCI Score | | | |
| Mean (Std) | 11.2 (7.6) | 12.9 (8.7) | 11.8 (8.0) |
| Median (min; max) | 10.0 (0; 39) | 12.0 (0; 39) | 11.0 (0; 39) |
| Missing | 672 | 710 | 1382 |
| Complete gross resection | | | |
| Yes | 599 (84.7%) | 398 (79.1%) | 997 (82.4%) |
| No | 108 (15.3%) | 105 (20.9%) | 213 (17.6%) |
| Missing | 413 | 436 | 849 |

| | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Gastrointestinal resection | | | |
| No | 417 (37.2%) | 369 (39.3%) | 786 (38.2%) |
| Yes | 703 (62.8%) | 570 (60.7%) | 1273 (61.8%) |
| Post-operative death Ω | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 6 (0.3%) |

Σ Others histological subtype:

Brenner, clear cell, undifferentiated, carcinosarcoma, other carcinoma, germinal, others tumors

θ Others neoadjuvant chemotherapy regimen are listed in **appendix 1**

Φ Carboplatine + paclitaxel regimen:

Every 3 weeks: Carboplatine AUC 5 – D1 + Paclitaxel 175mg/m² – D1 D1=D21

3 weeks on 4: Carboplatine AUC 5 D1 + Paclitaxel 80mg/m² – D1-D8-D15 D1=D28

Weekly: Carboplatine AUC 2 D1-D8-D15 + Paclitaxel 80mg/m² – D1-D8-D15 D1=D28

Ω Post-operative death:

Death of any cause occurring within 30 days after surgery

TABLE 2

Cox regression overall survival and progression free survival univariate analysis using IPTW method.

| | | Univariate analysis PFS | | | Univariate analysis OS | |
|--|---|----------------------------|---------------------|------------------|---------------------------|---------------|
| | | N | HR (95% IC) | p-value | HR (95% IC) | p-value |
| Treatment strategy | Standard vs delayed IDS | 928 | 1.42 [1.22-1.67] | <.0001 | 1.29 [1.06-1.56] | 0.0095 |
| Age at diagnosis, years | <65 vs ≥65 | 928 | 1.15 [0.98-1.33] | 0.0811 | 1.34 [1.10-1.62] | 0.0029 |
| Family history of breast/ovarian cancer | No vs yes | 757 | 0.89 [0.74-1.07] | 0.1997 | 0.77 [0.60-0.99] | 0.0407 |
| BMI | Normal vs overweight | 850 | 1.09 [0.91-1.31] | 0.2015 | 1.14 [0.91-1.44] | 0.3368 |
| | Normal vs Obese | | 0.83 [0.66-1.05] | | 0.89 [0.64-1.23] | |
| | Normal vs underweight | | 14.8 [10.6-21.9] | | 1.24 [0.86-1.78] | |
| ECOG PS at diagnosis | 0 vs 1 | 928 | 1.28 [1.08-1.51] | 0.0011 | 1.30 [1.05-1.61] | 0.0012 |
| | 0 vs ≥ 2 | | 1.49 [1.18-1.9] | | 1.67 [1.26-2.21] | |
| Histologic type | Others vs Serous + endometrioid | 928 | 1.06 [0.88-1.29] | 0.5294 | 1.08 [0.85-1.37] | 0.5461 |
| FIGO stage | III vs IV | 928 | 1.17 [1-1.38] | 0.0567 | 1.13 [0.91-1.39] | 0.2686 |
| BRCA mutation | Negative vs positive | 603 | 0.81 [0.65-1] | 0.0550 | 0.56 [0.41-0.76] | 0.0002 |
| CA 125 (U/mL) | ≤ 500 vs >500 | 768 | 1.26 [1.06-1.5] | 0.0093 | 1.27 [1.01-1.59] | 0.0423 |
| Ascites at diagnosis | No vs yes | 293 | 1.16 [0.75-1.8] | 0.5068 | 1.18 [0.59-2.38] | 0.6360 |
| Chemotherapy regimen | Carboplatine + Paclitaxel vs carboplatine alone | 928 | 1.62 [1.05-2.5] | 0.0781 | 1.67 [0.99-2.82] | 0.1377 |
| | Carboplatine + paclitaxel | | 0.86 [0.5-1.47] | | 0.84 [0.44-1.61] | |

| | versus others θ | | | | | |
|---|--|-----|--|---------------|--|---------------|
| Duration between last cycle of NAC and debulking surgery | ≤ 4 weeks vs > 4 weeks | 928 | 1.13 [0.97-1.33] | 0.1245 | 1.05 [0.86-1.28] | 0.6500 |
| Rhythm of administration of carboplatine + paclitaxel | Weekly vs Every 3 weeks Weekly vs others | 928 | 1.18 [0.97-1.43] 1.27 [1.04-1.55] | 0.0662 | 1.09 [0.85-1.38] 1.06 [0.81-1.39] | 0.7991 |
| Gastrointestinal resection | No vs yes | 928 | 0.97 [0.83-1.13] | 0.6623 | 0.92 [0.75-1.12] | 0.3891 |
| Complete gross resection | Yes vs no | 557 | 1.59 [1.26-2.01] | 0.0001 | 1.77 [1.31-2.41] | 0.0003 |

θ Others neoadjuvant chemotherapy regimen are listed in appendix 1

APPENDIX 1

Neoadjuvant chemotherapy regimen listed as others

| | Standard IDS population N= 1 120 | Delayed IDS population N= 939 | All N= 2 059 |
|--|---|--|--------------------|
| BLEOMYCINE/CISPLATINE/ETOPOSIDE | 4 (15.4%) | 0 (0.0%) | 4 (7.1%) |
| CARBOPLATINE/CYCLOPHOSPHAMIDE | 0 (0.0%) | 2 (6.7%) | 2 (3.6%) |
| CARBOPLATINE/DOCETAXEL | 1 (3.8%) | 0 (0.0%) | 1 (1.8%) |
| CARBOPLATINE/DOXORUBICINE | 2 (7.7%) | 1 (3.3%) | 3 (5.4%) |
| CARBOPLATINE/DOXORUBICINE/PACLITAXEL | 1 (3.8%) | 0 (0.0%) | 1 (1.8%) |
| CARBOPLATINE/GEMCITABINE | 2 (7.7%) | 1 (3.3%) | 3 (5.4%) |
| CISPLATINE/CYCLOPHOSPHAMIDE | 0 (0.0%) | 2 (6.7%) | 2 (3.6%) |
| CISPLATINE/CYCLOPHOSPHAMIDE/ DOXORUBICINE | 0 (0.0%) | 1 (3.3%) | 1 (1.8%) |
| CISPLATINE/CYCLOPHOSPHAMIDE/ DOXORUBICINE/ETOPOSIDE | 2 (7.7%) | 0 (0.0%) | 2 (3.6%) |
| CISPLATINE/DOCETAXEL | 1 (3.8%) | 0 (0.0%) | 1 (1.8%) |
| CISPLATINE/ETOPOSIDE | 1 (3.8%) | 1 (3.3%) | 2 (3.6%) |
| CISPLATINE/PACLITAXEL | 1 (3.8%) | 1 (3.3%) | 2 (3.6%) |
| CYCLOPHOSPHAMIDE/DOCETAXEL | 0 (0.0%) | 1 (3.3%) | 1 (1.8%) |
| DOXORUBICINE | 0 (0.0%) | 1 (3.3%) | 1 (1.8%) |
| FLUOROURACILE/IRINOTECAN | 0 (0.0%) | 1 (3.3%) | 1 (1.8%) |
| FLUOROURACILE/OXALIPLATINE | 0 (0.0%) | 2 (6.7%) | 2 (3.6%) |
| PACLITAXEL | 11 (42.3%) | 16 (53.3%) | 27 (48.2%) |

APPENDIX 2

Demographics on the IPTW population. Data are notified as N (% of cases with data available) unless otherwise specified.

| | Standard IDS population N= 559 | Delayed IDS population N= 369 | Global Population N=928 |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Age at diagnosis (years) | | | |
| Mean (Std) | 62.6 (11.2) | 63.9 (9.6) | 63.1 (10.6) |
| Median (min; max) | 64.0 (20; 88) | 65.0 (30; 87) | 64.0 (20; 88) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| BMI at diagnosis | | | |
| Mean (Std) | 24.8 (5.3) | 25.4 (5.2) | 25.0 (5.2) |
| Median (min; max) | 23.9 (13; 59) | 24.3 (16; 44) | 24.0 (13; 59) |
| Missing | 40 | 38 | 78 |
| Personal history of breast cancer | | | |
| Yes | 55 (10.0%) | 35(9.8%) | 90 (9.9%) |
| No | 495 (90.0%) | 321 (90.2%) | 816 (90.1%) |
| Missing | 9 | 13 | 22 |
| Family history of breast/ovarian cancer | | | |
| Yes | 127(28.1%) | 94 (30.8%) | 221 (29.2%) |
| No | 325 (71.9%) | 211 (69.2%) | (70.8%) |
| Missing | 107 | 64 | 171 |
| FIGO stage | | | |
| III | 416 (74.4%) | 213 (57.7%) | 629 (67.8%) |
| IV | 143 (25.6%) | 156 (42.3%) | 299 (32.2%) |
| PS at diagnosis | | | |
| 0 | 205 (36.7%) | 109 (29.5%) | 314 (33.8%) |
| 1 | 271 (48.5%) | 185 (50.1%) | 456 (49.1%) |
| 2 | 72 (12.8%) | 55 (14.9%) | 127 (13.7%) |
| 3-4 | 11 (2.0%) | 20 (5.4%) | 31 (3.3%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| ASA Score | | | |
| I | 22 (6.6%) | 13 (6.1%) | 35 (6.4%) |
| II | 255 (76.6%) | 153 (71.5%) | 408 (74.6%) |
| III+IV | 56 (16.8%) | 48 (22.4%) | 104 (19.0%) |
| Missing | 226 | 155 | 381 |
| Ascites at diagnosis | | | |
| Yes | 159 (90.9%) | 113 (95.8%) | 272 (92.8%) |
| No | 16 (9.1%) | 5 (4.2%) | 21(7.2%) |
| Missing | 384 | 251 | 635 |

| | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|
| Histologic type | | | |
| Serous + endometrioid | 447 (80.0%) | 284 (77.0%) | 731 (78.8%) |
| Others | 112 (20.0%) | 85 (23.0%) | 197 (21.2%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| BRCA mutation | | | |
| Positive | 105 (27.0%) | 57 (26.6%) | 162 (26.9%) |
| Negative | 284 (73.0%) | 157 (73.4%) | 441 (73.1%) |
| Missing | 170 | 155 | 325 |
| CA 125 value (U/mL) before first NAC cycles | | | |
| Mean (Std) | 1959.3 (4830.2) | 2063.5 (3972.5) | 2001.3 (4501.3) |
| Median (min; max) | 827.5 (6; 83142) | 889.0 (1; 43735) | 859.0 (1; 83142) |
| Missing | 101 | 59 | 160 |
| Neoadjuvant chemotherapy regimen | | | |
| Carboplatine + Paclitaxel | 533 (95.3%) | 342 (92.7%) | 875 (94.3%) |
| Carboplatine alone | 16 (2.9%) | 14 (3.8%) | 30 (3.2%) |
| Others | 10 (1.8%) | 13 (3.5%) | 23 (2.5%) |
| Missing | 0 | 0 | 0 |
| Carboplatine + Paclitaxel scheme of administration: | | | |
| Weekly | 134 (28.9%) | 91(29.9%) | 225 (29.2%) |
| Every 3 weeks | 248 (53.4%) | 177 (58.0%) | 425 (55.2%) |
| Others | 82 (17.7%) | 37 (12.1%) | 120 (15.6%) |
| Missing | 68 | 37 | 105 |
| NAC cycles | | | |
| 3 | 257 (46.0%) | 0 | 257 (27.7%) |
| 4 | 302 (54.0%) | 0 | 302 (32.5%) |
| 5 | 0 | 52 (14.1%) | 52 (5.6%) |
| 6 | 0 | 260 (70.5%) | 260 (28.0%) |
| 7 | 0 | 33 (8.9%) | 33 (3.6%) |
| 8 | 0 | 12 (3.3%) | 12 (1.3%) |
| 9 | 0 | 12 (3.3%) | 12 (1.3%) |
| Complete gross resection | | | |
| Yes | 293 (81.8%) | 147 (73.9%) | 440 (79.0%) |
| No | 65 (18.2%) | 52 (26.1%) | 117 (21.0%) |
| Missing | 201 | 170 | 371 |
| Gastrointestinal resection | | | |
| No | 193 (34.5%) | 148 (40.1%) | 341 (36.7%) |
| Yes | 366 (65.5%) | 221 (59.9%) | 587 (63.3%) |
| Post-operative death | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) |

Σ Others histological subtype:

Brenner, clear cell, undifferentiated, carcinosarcoma, other carcinoma, germinal, others tumors

θ Others neoadjuvant chemotherapy regimen are listed in appendix 1

Φ Carboplatine + paclitaxel regimen:

Every 3 weeks: Carboplatine AUC 5 – D1 + Paclitaxel 175mg/m² – D1 D1=D21

3 weeks on 4: Carboplatine AUC 5 D1 + Paclitaxel 80mg/m² – D1-D8-D15 D1=D28

Weekly: Carboplatine AUC 2 D1-D8-D15 + Paclitaxel 80mg/m² – D1-D8-D15 D1=D28

Ω Post-operative death:

Death of any cause occurring within 30 days after surgery

APPENDIX 3

Cox overall survival model with IPTW adjustment.

The variables in the model are selected from the propensity score population (n=928).

| | N (%) | Events | Survival median (95% CI) in months | Univariate Cox model analysis | | Multivariate Cox model analysis | |
|---|----------------|--------|--|----------------------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | | | | Hazard ratio (95% CI) | P- value | Hazard ratio (95% CI) | P- value |
| Treatment strategy | | | | | 0.8205 | | |
| All | 299 | 114 | | | | | |
| Standard IDS population | 202 (67.6%) | 77 | 54.2 [47.9;71.1] | | | | |
| Delayed IDS population | 97 (32.4%) | 37 | 67.2 [43.5;84.6] | 1.05 [0.68;1.61] | | | |
| Age at diagnosis in category | | | | | 0.4622 | | |
| All | 299 | 114 | | | | | |
| < 65 years | 159 (53.2%) | 58 | 61.3 [47.3;79.7] | | | | |
| >= 65 years | 140 (46.8%) | 56 | 54.2 [44.7;83.3] | 1.16 [0.78;1.73] | | | |
| Family history of breast/ovarian cancer | | | | | 0.9931 | | |
| All | 259 | 102 | | | | | |
| No | 181 (69.9%) | 76 | 54.2 [46.6;79.7] | | | | |
| Yes | 78 (30.1%) | 26 | 62.5 [44.4;84.6] | 1.00 [0.63;1.58] | | | |
| PS at diagnosis | | | | | 0.1551 | | 0.1890 |
| All | 299 | 114 | | | | | |
| 0 | 109 (36.5%) | 38 | 61.3 [50.2;83.3] | | | | |
| 1 | 149 (49.8%) | 59 | 49.7 [42.3;71.1] | 1.52 [0.99;2.32] | | 1.47 [0.96;2.25] | |
| >1 | 41 (13.7%) | 17 | 62.5 [33.1;63.4] | 1.36 [0.7;2.68] | | 1.46 [0.74;2.88] | |
| BRCA mutation | | | | | 0.3911 | | |
| All | 299 | 114 | | | | | |
| Negative | 220 (73.6%) | 90 | 54.1 [46.6;83.3] | | | | |
| Positive | 79 (26.4%) | 24 | 62.5 [47.3;71.1] | 0.82 [0.53;1.28] | | | |
| CA125 (U/mL) | | | | | 0.5026 | | |
| All | 299 | 114 | | | | | |
| <= 500 | 115 (38.5%) | 42 | 61.3 [47.9;79.7] | | | | |
| > 500 | 184 (61.5%) | 72 | 54.1 [46.4;83.3] | 1.15 [0.76;1.73] | | | |
| Residual tumor | | | | | 0.0540 | | 0.0555 |

| | N (%) | Events | Survival median (95% CI) in months | Univariate Cox model analysis | | Multivariate Cox model analysis | |
|------------------------------|----------------|--------|--|----------------------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | | | | Hazard ratio (95% CI) | P- value | Hazard ratio (95% CI) | P- value |
| All | 299 | 114 | | | | | |
| No | 244 (81.6%) | 85 | 62.5 [50.2;79.7] | | | | |
| Yes | 55 (18.4%) | 29 | 47.9 [27.9;93.1] | 1.64 [0.99;2.71] | | 1.64 [0.99;2.71] | |
| Chemotherapy regimen | | | | | 0.5301 | | |
| All | 299 | 114 | | | | | |
| Carboplatine + Paclitaxel | 286 (95.7%) | 109 | 61.3 [49.7;79.7] | | | | |
| Carboplatine alone | 7 (2.3%) | 3 | 33.1 [8.3;72.7] | 1.94 [0.57;6.63] | | | |
| Other | 6 (2.0%) | 2 | 49.1 [25.4;67.9] | 0.79 [0.20;3.03] | | | |

APPENDIX 4

Cox progression-free survival model with IPTW adjustment.

The variables in the model are selected from the propensity score population (n=928).

| | N (%) | Events | Survival median (95% CI) in months | Univariate Cox model analysis | | Multivariate Cox model analysis | |
|---|-------------|--------|------------------------------------|-------------------------------|---------|---------------------------------|---------|
| | | | | Hazard ratio (95% CI) | P-value | Hazard ratio (95% CI) | P-value |
| Treatment arm | | | | | 0.0517 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| Standard IDS population | 127 (68.6%) | 94 | 21.6 [16.6;27.3] | | | | |
| Delayed IDS population | 58 (31.4%) | 46 | 13.0 [9.9;16.6] | 1.53 [1.00;2.34] | | | |
| Age at diagnosis in category | | | | | 0.6567 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| < 65 years | 91 (49.2%) | 73 | 20.4 [15.1;27.1] | | | | |
| >= 65 years | 94 (50.8%) | 67 | 17.6 [13.6;28] | 0.91 [0.62;1.36] | | | |
| Family history of breast/ovarian cancer | | | | | 0.7145 | | |
| All | 160 | 123 | | | | | |
| No | 111 (69.4%) | 86 | 19.1 [14.9;27.3] | | | | |
| Yes | 49 (30.6%) | 37 | 16.9 [12.3;27.1] | 1.09 [0.70;1.70] | | | |
| PS at diagnosis | | | | | 0.0116 | | 0.0116 |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| 0 | 68 (36.8%) | 50 | 28 [19.8;33.7] | | | | |
| 1 | 93 (50.3%) | 72 | 14.2 [12.5;17.6] | 1.83 [1.22;2.73] | | 1.83 [1.22;2.73] | |
| >1 | 24 (13.0%) | 18 | 14.9 [11.1;21.6] | 1.67 [0.89;3.14] | | 1.67 [0.89;3.14] | |
| FIGO stage | | | | | 0.0986 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| III | 135 (73.0%) | 100 | 20.8 [16.4;27.3] | | | | |
| IV | 50 (27.0%) | 40 | 15.1 [10.7;21.1] | 1.41 [0.94;2.13] | | | |
| BRCA mutation | | | | | 0.1737 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| Negative | 135 (73.0%) | 105 | 18.3 [14.3;24.3] | | | | |

| | N (%) | Events | Survival median (95% CI) in months | Univariate Cox model analysis | | Multivariate Cox model analysis | |
|--|-------------|--------|------------------------------------|-------------------------------|---------|---------------------------------|---------|
| | | | | Hazard ratio (95% CI) | P-value | Hazard ratio (95% CI) | P-value |
| Positive | 50 (27.0%) | 35 | 26.4 [14.9;46.7] | 0.74 [0.47;1.14] | | | |
| CA125 (U/mL) | | | | | 0.4158 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| <= 500 | 73 (39.5%) | 53 | 23.7 [16.4;29.8] | | | | |
| > 500 | 112 (60.5%) | 87 | 17.2 [13.6;25.5] | 1.18 [0.79;1.75] | | | |
| ASA score | | | | | 0.4118 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| I | 15 (8.1%) | 10 | 19.1 [1.5;28.3] | | | | |
| II | 137 (74.1%) | 101 | 21.7 [16.3;27.9] | 0.91 [0.41;2.01] | | | |
| III+IV | 33 (17.8%) | 29 | 15.7 [11.5;27.3] | 1.27 [0.54;3] | | | |
| Residual tumor | | | | | 0.5040 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| No | 147 (79.5%) | 109 | 19.8 [16.4;26.4] | | | | |
| Yes | 38 (20.5%) | 31 | 16.3 [11.2;38.9] | 1.18 [0.72;1.95] | | | |
| Chemotherapy regimen | | | | | 0.0020 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| Carboplatine + Paclitaxel | 176 (95.1%) | 131 | 19.8 [16.3;27.1] | | | | |
| Carboplatine alone | 5 (2.7%) | 5 | 11.1 [3.8;25.5] | 3.09 [1.45;6.60] | | | |
| Other | 4 (2.2%) | 4 | 16.9 [8;23.7] | 1.85 [1.09;3.15] | | | |
| Duration between last cycle of NAC and debulking surgery | | | | | 0.0331 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| <= 4 weeks | 53 (28.6%) | 34 | 27.3 [19.8;37.5] | | | | |
| > 4 weeks | 132 (71.4%) | 106 | 16.6 [13.2;20.8] | 1.55 [1.04;2.33] | | | |
| Neoadjuvant chemotherapy | | | | | 0.0136 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| Carboplatine + Paclitaxel: 3 weeks on 4 | 19 (10.3%) | 13 | 16.6 [12.6;30.2] | | | | |

| | N (%) | Events | Survival median (95% CI) in months | Univariate Cox model analysis | | Multivariate Cox model analysis | |
|--|-------------|--------|------------------------------------|-------------------------------|---------|---------------------------------|---------|
| | | | | Hazard ratio (95% CI) | P-value | Hazard ratio (95% CI) | P-value |
| Carboplatine + Paclitaxel: Every 3 weeks | 102 (55.1%) | 77 | 19.3 [14.9;29.8] | 0.65 [0.41;1.03] | | | |
| Carboplatine + Paclitaxel: Weekly | 38 (20.5%) | 27 | 25.8 [12.6;46.7] | 0.57 [0.32;1] | | | |
| Carboplatine alone | 5 (2.7%) | 5 | 11.1 [3.8;25.5] | 2.09 [0.92;4.74] | | | |
| Other | 21 (11.4%) | 18 | 16.9 [10.6;26] | 0.93 [0.51;1.7] | | | |
| Neoadjuvant chemotherapy | | | | | 0.0414 | | |
| All | 185 | 140 | | | | | |
| Carboplatine + Paclitaxel: Every 3 weeks | 102 (55.1%) | 77 | 19.3 [14.9;29.8] | 1.14 [0.68;1.90] | | | |
| Carboplatine + Paclitaxel: Weekly | 38 (20.5%) | 27 | 25.8 [12.6;46.7] | | | | |
| Other | 45 (24.3%) | 36 | 16.4 [12.2;23.7] | 1.80 [1.06;3.07] | | | |

Discussion

Notre étude met en exergue plusieurs points démographiques intéressants sur une large population de la base ESME traitée dans un des 18 centres de lutte contre le cancer (CLCC) en France sur une période de 6 ans (01/01/2011 – 31/12/2016). Nous pouvons observer sur l'ensemble des patientes traitées par une chirurgie de cytoréduction (n= 4 211) qu'environ autant bénéficient d'une chirurgie première (n=2 009) que d'une CCI après CNA (n= 2 059). L'objectif de la CNA étant d'obtenir une réponse tumorale permettant une chirurgie d'intervalle complète, les recommandations internationales préconisent la réalisation de 3 cycles de CNA. Cela semble un bon compromis entre un nombre minimal de cycles permettant d'obtenir une réponse tumorale et une chirurgie aussi précoce que possible (19)(20). En pratique cependant, une 4^e cure est souvent administrée dans l'attente de la chirurgie. Notre étude de vie réelle sur l'ensemble du territoire français montre que 54,5% des CCI sont réalisées après 3-4 cycles et 45,6% des CCI sont tardives (*i.e* après au moins 5 cycles de CNA). Cela met en évidence les différentes pratiques selon les CLCC en France. En 2011, l'équipe du CLCC de Bordeaux rapportait une série de 137 patientes traitées par CCI dont 75,9% étaient opérées en situation tardive (25). Sur le CHU de Strasbourg et les CLCC de Strasbourg et de Nancy, une population de 204 patientes a été analysée dont 63,2% étaient opérées tardivement (26). A contrario, l'équipe du CLCC de Montpellier rapportait en 2014 une série de 147 patientes où le taux de CCI tardive était de 25,2% (27) (cf tableau 2 article 1).

L'administration de ≥ 5 cycles de CNA est principalement liée à l'absence de résécabilité tumorale complète envisageable après 3-4 cycles. Liu *et al.* ont décrit les causes d'une chirurgie tardive sur une cohorte de 56 patientes. Les auteurs montrent qu'elles sont liées à l'absence de résécabilité tumorale (62%), à la survenue d'une pathologie thrombo-embolique (13%), à d'autres causes médicales (8%) , au souhait du patient (7%) et enfin en rapport avec l'organisation logistique de la chirurgie (4%) (28).

Notre étude montre qu'une CCI tardive est plus souvent réalisée qu'une CCI standard chez les patientes avec un stade FIGO IV (39.9% versus 24.1%) et chez les patientes avec un état général altéré, Perfomans status (PS) ≥ 2 (21.4% versus 15%). Ces deux paramètres sont des facteurs de mauvais pronostic identifiés dans cette situation clinique (29)(30)(31). Une des principales difficultés d'interprétation des résultats de survie des études rétrospectives évaluant la place

optimale de la CCI est liée à ces facteurs de confusion. En effet si les facteurs de mauvais pronostic ne sont pas correctement équilibrés entre les deux groupes de traitements, on pourra conclure à tort qu'une CCI tardive diminue la survie des patientes (27). La randomisation n'étant par définition pas applicable aux essais rétrospectifs, nous avons ici utilisé la méthode du score de propension. L'objectif de ce score étant de répartir de manière équilibrée entre chaque bras de traitement (ici 3-4 cycles et ≥ 5 cycles de CNA) certains facteurs de confusion connus (32). Nous avons sélectionné 4 facteurs pour construire notre score de propension : l'âge au diagnostic, le PS, le type histologique et le stade FIGO.

Nous avons montré que la survie sans progression (SSP) est statistiquement augmentée dans le bras chirurgie après 3-4 cycles de CNA comparativement aux patientes opérées après ≥ 5 cycles avec deux méthodes d'analyses différentes du score de propension :

- Méthode inverse probability treatment weighting (IPTW) (n=928) : bras CCI standard (médiane SSP= 17.6mois) ; bras CCI tardive (médiane SSP= 11.5mois) ; (Hazard Ratio (HR) = 1.42 ; Intervalle Confiance (IC) 95% [1.22-1.67] ; p<0.0001).
- Méthode appariement (n=704) : bras CCI standard (médiane SSP= 16.6mois) ; bras CCI tardive (médiane SSP= 11.8mois) ; (HR = 1.30 ; IC 95% [1.10-1.53] ; p=0.018)

Il existe également une tendance à une meilleure survie globale (SG) chez les patientes opérées après 3-4 cycles de CNA :

- Méthode IPTW (n=928) : bras CCI standard (médiane SG= 51.2 mois) ; bras CCI tardive (médiane SG= 44.3 mois) ; (HR= 1.29 ; IC 95% [1.06-1.56] ; p=0.0095).
- Méthode appariement (n=704) : bras CCI standard (médiane SG= 53.1 mois) ; bras CCI tardive (médiane SG= 47.3 mois) ; (HR= 1.20; IC 95% [0.97-1.47]; p=0.0947).

Sur l'ensemble des études actuellement publiées, deux ont mis en évidence une différence de SSP entre les patientes traitées par une CCI standard et tardive. Dans les deux cas, la CCI standard était de meilleur pronostic confortant les résultats obtenus dans notre étude (28)(33). Plusieurs essais randomisés prospectifs ayant pour objectif de répondre à la question du positionnement optimal de la chirurgie d'intervalle sont actuellement en cours. Citons l'étude CHRONO (NCT03579394) et l'étude GOGER-01 (NCT02125513), qui permettront d'apporter des résultats plus robustes sur cette problématique.

Si l'on s'intéresse à la médiane de SG de l'ensemble de notre cohorte (SG médiane= 49.7mois (IC 95% [45.6-54.1])), on constate que celle-ci est supérieure à la survie des patientes traitées par

CNA dans les 4 essais randomisés de phase 3 ayant comparé la CNA à la chirurgie première. Ces essais ont des périodes d'inclusions antérieures à 2011 (34)(35)(36) hormis l'essai Scorpion (37) (cf tableau 1 article 1). Cette différence est d'autant plus notable que dans ces 4 études, toutes les patientes étaient opérées après 3-4 cycles de CNA et qu'il n'y avait aucune CCI tardive. Cette amélioration de la SG observée est probablement le reflet de l'évolution des traitements médicaux péri-opératoires sur les dernières années et principalement liée à l'avènement des inhibiteurs de PARP. Ces derniers ont initialement reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en situation de rechute tumorale, et sont actuellement prescrits en traitement de maintenance en 1ere ligne thérapeutique chez les patientes mutées BRCA 1-2 mais également de manière plus large chez les patientes présentant une déficience de la recombinaison homologue (38). Les différents essais randomisés en phase de récurrence tumorale et en 1ere ligne ont en effet montré une nette amélioration de la SG des patientes atteintes de CO traitées par inhibiteurs de PARP (39)(40)(41)(42)(43). Dans notre étude, nous avons retrouvé que la présence d'une mutation BRCA ($p=0.0002$) et l'existence d'une histoire familiale de cancer du sein/ovaire ($p=0.0407$), qui est souvent corrélée à la présence d'une mutation des gènes BRCA 1 ou 2, étaient des facteurs de bon pronostic en SG. Ces deux facteurs suggèrent que l'amélioration de la SG de notre population est en partie liée au bénéfice apporté par les inhibiteurs de PARP. Par ailleurs, ces deux facteurs de bon pronostic ne sont pas retrouvés en SSP. Ceci est probablement lié au fait que sur la durée d'inclusion de notre étude les inhibiteurs de PARP n'étaient pas remboursés en France en traitement de maintenance en 1ere ligne (AMM Olaparib en traitement d'entretien de 1ere ligne chez patientes mutées BRCA : 11/12/2019) et que l'amélioration de la SG est liée à l'administration de ces traitements lors de la rechute tumorale.

Notre étude comporte des limites notamment liées à son caractère rétrospectif qui induit des biais méthodologiques inhérents à ce type d'étude. La limite majeure que nous avons rencontrée est liée aux données manquantes présentes dans la base ESME. Sur les données cliniques recueillies, on observe un nombre de données manquantes > 30% pour de nombreuses variables notamment le PS (52,4%) et le stade FIGO (32,1%). En 2021, les dossiers médicaux de 6 CLCC (Institut Curie, ICO de Nantes, CGFL Dijon, ICO Angers, CJP Clermont-Ferrand et ICM Montpellier) ont été réévalués afin de compléter certaines données chirurgicales manquantes dans la base de données. Le résidu tumoral reste malgré cela indisponible pour plus de 40% de la population totale de la base ESME. Cette prévalence de données manquantes a fortement impacté nos statistiques analytiques ayant pour objectif d'identifier des facteurs pronostiques. Notre démarche statistique a été d'identifier sur les patientes ayant l'ensemble des variables

disponibles pour notre score de propension (n=928), les variables qui avec un modèle de Cox en analyse univariée avaient une p-value <20%. Toutes les variables identifiées étaient secondairement incluses dans le modèle de Cox final à partir des patientes « cas complet ».

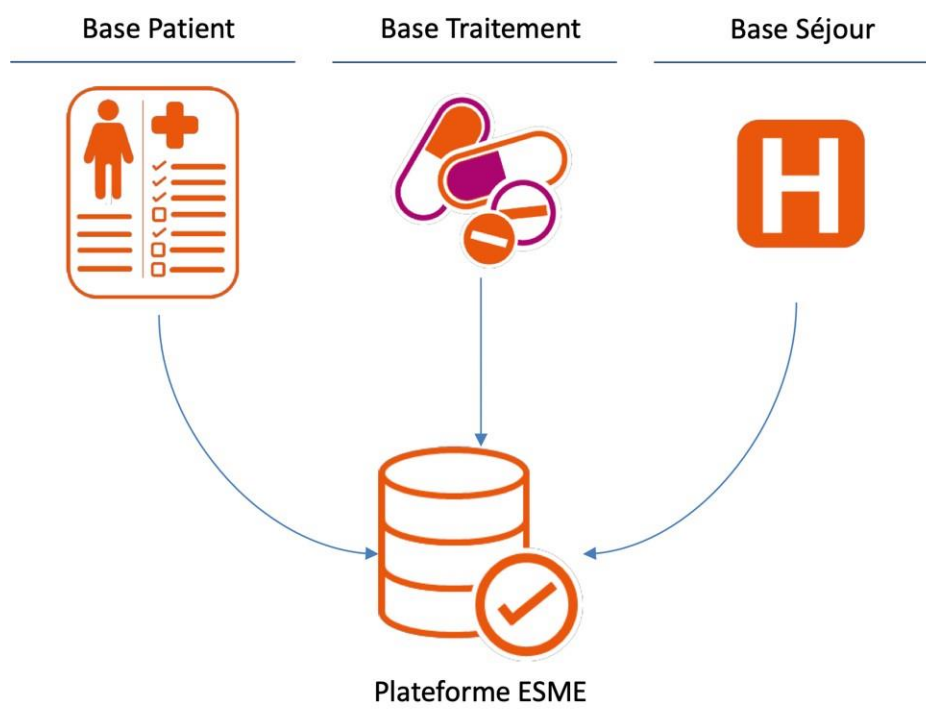
Les variables identifiées comme pronostiques en SG à partir de l'analyse univariée sur la population de 928 patientes sont en accord avec les données de la littérature (cf tableau 3 de la revue de littérature) : âge au diagnostic, histoire familiale de cancer du sein/ovaire, PS, valeur initiale du CA 125 (U/ml), résidu tumoral, régime de chimiothérapie.

Ces résultats sont concordants avec les facteurs pronostiques connus pour les patientes traitées par CCI. Nos résultats montrant que la réalisation d'une CCI après 3-4 cycles de chimiothérapie est de meilleur pronostic en SG qu'une CCI tardive (HR=1.29 IC 95% [1.06-1.56] ; p=0.0095) sont donc intéressants bien qu'à prendre avec précaution.

En effet, pour l'analyse finale de notre modèle de Cox nous avons considéré uniquement les patientes « cas complet » définies comme les patientes ayant les données disponibles pour l'ensemble des variables identifiées avec une p-value <20% dans notre analyse univariée sur 928 patientes. Nos effectifs finaux pour l'analyse du modèle de Cox en SG (n=299) et en SSP (n=185) sont fortement diminués en raison des données manquantes. L'effectif étant réduit aucune variable n'est statistiquement significative en analyse multivariée pour la SG ou la SSP (Annexes 3 et 4 de l'article 2). De plus, il est fort probable que ces échantillons ne soient pas représentatifs de la population globale des patientes traitées par chirurgie d'intervalle dans la base (n=2059).

La plateforme ESME ovaire est gérée par Unicancer. Elle est constituée de 3 bases de données : une base patient, une base séjour et une base traitement. La base patient est alimentée à partir du dossier patient (informatisé ou papier) de chaque patient sélectionné. Un recueil standardisé de données est réalisé par un attaché de recherche épidémiologique (ARE), formé au projet par Unicancer, à l'aide d'un outil électronique de collecte de données. La base séjour est alimentée par les données constitutives du Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) relatives aux séjours et actes réalisés par les patients dans chaque centre. La base traitement est alimentée par les données disponibles dans le ou les logiciel(s) de gestion de prescription/dispensation de chaque centre.

Figure 9 : Modalité de recueil et construction de la base ESME



Les données manquantes observées dans la base patient suggèrent de mettre en place des projets de réflexions afin d'en diminuer la prévalence. En effet la base ESME ovaire, à l'instar des bases ESME sein et ESME poumon sont des sources importantes de données rétrospectives permettant d'avoir une vision démographique nationale de la prise en charge des patients atteint de cancer mais également de répondre à de nombreuses questions scientifiques sur des effectifs conséquents.

Plusieurs pistes sont probablement à poursuivre pour améliorer ce type de données :

- Améliorer la formation des ARE qui implémentent les bases épidémiologiques. Les données manquantes sur certaines variables témoignent en effet d'un défaut d'évaluation du dossier patient plus que l'absence de données disponibles. Les données brutes ne sont pas toujours présentes et nécessitent parfois une interprétation médicale. La reprise des données chirurgicales effectuée par des médecins sur les 6 CLCC sus-cités (échantillon de 1 396 patientes, soit 13.6% de l'effectif total de la base ESME) a permis de récupérer 6% de données manquantes concernant la variable « résidu tumoral post

opérateur » sur la population des patientes traitées par une CCI (n= 2 059). En extrapolant l'ensemble la base ESME, une réévaluation des dossiers médicaux permettrait probablement de diminuer considérablement la proportion des données manquantes.

- Standardiser, dans chaque CLCC au niveau national, le format informatique des données disponibles dans un dossier médical afin de faciliter les recueils de données (44)(45).
- Utiliser de nouvelles techniques s'appuyant sur l'intelligence artificielle (IA). Le "natural language processing" est une branche de l'IA permettant de créer un algorithme capable d'évaluer des courriers médicaux, d'en analyser les données afin de catégoriser certaines situations cliniques et même de créer des modèles prédictifs de la survie des patients suivis en oncologie. Cette approche a déjà montré sa pertinence notamment pour la détection de rechute de cancer du sein (46) et également pour créer des modèles pronostiques sur de nombreux primitifs d'organes (47).

Enfin, une vision plus large des données démographiques de la base ESME montre que pour les patientes avec un FIGO disponible au diagnostic seules 19.7% sont diagnostiquées à un stade précoce (FIGO I-II). Rappelons que le stade FIGO est directement corrélé à la SG des patientes et que la survie à 5 ans est de 25-30% et 10-15% pour les stades FIGO III et IV respectivement (48)(49). La détection précoce des CO est donc primordiale et représente un champ actif de la recherche clinique et translationnelle. Une prise en charge plus fréquente à des stades précoces (FIGO I-II) permettrait de diminuer la mortalité par CO et également de diminuer la morbidité induite par les traitements. Différents axes de recherches existent dans ce domaine, citons notamment la recherche de biomarqueurs sériques autres que le CA 125 pour la détection précoce des CO (50)(51)(52) ou le développement d'algorithmes regroupés sous le terme de "computer aided diagnosis" permettant d'orienter à partir de données d'imageries médicales (notamment échographiques) vers les caractères bénin ou malin d'une lésion gynécologique (53)(54).

Conclusion

Nous concluons en rappelant qu'à chaque étape de la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire, lorsqu'une chirurgie de cytoréduction est envisagée, l'obtention d'une chirurgie sans résidu tumoral est primordiale. Tout résidu tumoral post-opératoire impacte péjorativement la survie des patientes.

Lors de la prise en charge initiale, l'évaluation de la résécabilité tumorale doit reposer sur le calcul de scores d'extension tumorale (score PCI, score de Fagotti) et la stratégie thérapeutique peut s'appuyer sur les catégories de Makar. Concernant les patientes considérées comme non résécables d'emblée ou avec un état général altéré, une chimiothérapie néoadjuvante doit être proposée. La chirurgie d'intervalles doit être réalisée le plus précocement possible. Notre étude semble confirmer que la prolongation de la chimiothérapie néoadjuvante au-delà de 4 cures impacte péjorativement la survie des patientes. Au regard de la qualité limitée des données rétrospectives, il faut poursuivre les essais cliniques randomisés pour répondre définitivement à cette question. La recherche en informatique médicale concernant l'amélioration de la qualité des données de vraie vie est un sujet de grande importance pour l'avenir.

Bibliographie

1. Globocan 2018, Graph production: Global Cancer Observatory (<http://https://gco.iarc.fr>).
2. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 - Ferlay - 2015 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29210>
3. Vine MF, Ness RB, Calingaert B, Schildkraut JM, Berchuck A. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol*. 2001 Dec;83(3):466-71.
4. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, Fung-Kee-Fung M., Gynecology Cancer Disease Site Group. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012 Jul;126(1):157-66.
5. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*. 1989 Jan;4(1):1-12.
6. Choi H-J, Lee Y-Y, Sohn I, Kim Y-M, Kim J-W, Kang S, et al. Comparison of CA 125 alone and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in patients with adnexal mass: A multicenter study. *Curr Probl Cancer*. 2020;44(2):100508.
7. Kenemans P, Yedema CA, Bon GG, von Mensdorff-Pouilly S. CA 125 in gynecological pathology--a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993 Apr;49(1-2):115-24.
8. Scholler N, Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark Med*. 2007 Dec;1(4):513-23.
9. Bendifallah S, Body G, Daraï E, Ouldamer L. [Diagnostic and prognostic value of tumor markers, scores (clinical and biological) algorithms, in front of an ovarian mass suspected of an epithelial ovarian cancer: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled 'Initial management of patients with epithelial ovarian cancer' developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2019;47(2):134-54.
10. Thomassin-Naggara, I., Daraï, E., Lécuru, F., Bellucci, A., & Fournier, L. (2018). valeur diagnostique de l'imagerie (échographie, doppler, scanner, IRM, et PET scan) pour le diagnostic ET LE BILAN D'EXTENSION d'un cancer de l'ovaire. Recommandations communes dU FRANCOGYN, du CNGOF, d'ARCAGY-GINECO et de la SFOG, labélisée INCa. *Gynécologie, Obstétrique, Fertilité, Sénologi*.
11. Stein SM, Laifer-Narin S, Johnson MB, et al. Differentiation of benign and malignant adnexal masses : Relative value of gray-scale, color Doppler, and spectral Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164: 381-6.
12. Salaün P-Y, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. [Update of the recommendations of good clinical practice for the use of PET in oncology]. *Bull Cancer*. 2019 Mar;106(3):262-74.
13. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
14. Ognong-Boulemo A, Dohan A, Hoeffel C, Stanek A, Golfier F, Glehen O, et al. Adnexal

masses associated with peritoneal involvement: diagnosis with CT and MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(7):1975-92.

15. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer treatment and research*. 1996; 82:359-74.
16. Ehdavand S WHO classification. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>. Accessed November 10th, 2020.
17. Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C, Ray-Coquard I. [Dualistic classification of epithelial ovarian cancer: Is it clinically relevant?]. *Bulletin du cancer*. 2016;103(3):252-8.
18. Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2016 Jun;21(6):745-54.
19. Colombo N, Sessa C, du Bois A, 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†. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):672-705.
20. Vanderpuye VD, Clemenceau JRV, Temin S, Aziz Z, Burke WM, Cevallos NL, et al. Assessment of Adult Women With Ovarian Masses and Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jun;7:1032-66.
21. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1234-44.
22. Luvero D, Plotti F, Aloisia A, Montera R, Terranova C, Carlo De Cicco Nardone null, et al. Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Aug;140:28-38.
23. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21(2):289-95.
24. Tian W-J, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb;19(2):597-604.
25. Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011 Dec 1;159(2):407-12.
26. Akladios C, Baldauf J-J, Marchal F, Hummel M, Rebstock L-E, Kurtz J-E, et al. Does the Number of Neoadjuvant Chemotherapy Cycles before Interval Debulking Surgery Influence Survival in Advanced Ovarian Cancer? *Oncology*. 2016;91(6):331-40.
27. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced

- epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Nov;135(2):223-30.
28. Liu YL, Zhou QC, Iasonos A, Chi DS, Zivanovic O, Sonoda Y, et al. Pre-operative neoadjuvant chemotherapy cycles and survival in newly diagnosed ovarian cancer: what is the optimal number? A Memorial Sloan Kettering Cancer Center Team Ovary study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Dec;30(12):1915-21.
 29. Bogani G, Matteucci L, Tamperi S, Arcangeli V, Ditto A, Maltese G, et al. The Impact of Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy on Survival of Patients Undergoing Interval Debulking Surgery for Stage IIIC-IV Unresectable Ovarian Cancer: Results From a Multi-Institutional Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Nov;27(9):1856-62.
 30. Altman AD, McGee J, May T, Lane K, Lu L, Xu W, et al. Neoadjuvant chemotherapy and chemotherapy cycle number: A national multicentre study. *Gynecologic Oncology*. 2017 Nov 1;147(2):257-61.
 31. Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(2):629-36.
 32. Deb S, Austin PC, Tu JV, Ko DT, Mazer CD, Kiss A, et al. A Review of Propensity-Score Methods and Their Use in Cardiovascular Research. *Can J Cardiol*. 2016 Feb;32(2):259-65.
 33. Xu X, Deng F, Lv M, Chen X. The number of cycles of neoadjuvant chemotherapy is associated with prognosis of stage IIIC-IV high-grade serous ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Feb;295(2):451-8.
 34. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):943-53.
 35. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57.
 36. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *European Journal of Cancer*. 2020 May 1;130:114-25.
 37. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Nov;30(11):1657-64.
 38. Arora S, Balasubramaniam S, Zhang H, Berman T, Narayan P, Suzman D, et al. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2021 Jan;26(1):e164-72.
 39. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-84.

40. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-505.
41. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 19;381(25):2416-28.
42. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 19;381(25):2403-15.
43. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 19;381(25):2391-402.
44. Lehne M, Luitjen S, Vom Felde Genannt Imbusch P, Thun S. The Use of FHIR in Digital Health - A Review of the Scientific Literature. *Stud Health Technol Inform*. 2019 Sep 3;267:52-8.
45. Semenov I, Osenev R, Gerasimov S, Kopanitsa G, Denisov D, Andreychuk Y. Experience in Developing an FHIR Medical Data Management Platform to Provide Clinical Decision Support. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 20;17(1):E73.
46. Banerjee I, Bozkurt S, Caswell-Jin JL, Kurian AW, Rubin DL. Natural Language Processing Approaches to Detect the Timeline of Metastatic Recurrence of Breast Cancer. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019 Oct;3:1-12.
47. Morin, O., Vallières, M., Braunstein, S. et al. An artificial intelligence framework integrating longitudinal electronic health records with real-world data enables continuous pan-cancer prognostication. *Nat Cancer* 2, 709-722 (2021). <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00236-2>.
48. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;
49. UK Cancer Research. Ovarian cancer survival statistics. 2013. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/survival/ovarian-cancer-survival-statistics> (accessed Feb 10, 2014).
50. Bonifácio VDB. Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1219:355-63.
51. Song H-J, Yang E-S, Kim J-D, Park C-Y, Kyung M-S, Kim Y-S. Best serum biomarker combination for ovarian cancer classification. *Biomed Eng Online*. 2018 Nov 6;17(Suppl 2):152.
52. Enroth S, Berggrund M, Lycke M, Broberg J, Lundberg M, Assarsson E, et al. High throughput proteomics identifies a high-accuracy 11 plasma protein biomarker signature for ovarian cancer. *Commun Biol*. 2019;2:221.
53. Forstner R. Early detection of ovarian cancer. *Eur Radiol*. 2020 Oct;30(10):5370-3.
54. Martínez-Más J, Bueno-Crespo A, Khazendar S, Remezsol-Solano M, Martínez-Cendán J-P, Jassim S, et al. Evaluation of machine learning methods with Fourier Transform features for classifying ovarian tumors based on ultrasound images. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0219388.

Abréviations

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARE : Attaché de recherche épidémiologique

AUC : Area under curve

BRCA : Breast cancer

CA : Cancer antigen

CNA : Chimiothérapie néoadjuvante

CO : Cancer de l'ovaire

CP : Carcinose péritonéale

ESME : Epidemio-stratégie-médico-économique

FDG : Fluorodésoxyglucose

FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique

HE4 : Protéine épидидymaire humaine de type 4

HR : Hazard ratio

IA : Intelligence artificielle

IC : Intervalle de confiance

IPTW : Inverse probability treatment weighting

IRM : Imagerie par résonance magnétique

PARP : Poly-ADP-ribose-polymérase-1

PCI : Peritoneal cancer index

PMSI : Programme médicalisé des systèmes d'Information

PS : Perfomans status

OMS : Organisation mondiale de la santé

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

ROMA : Risk of ovarian malignancy algorithm

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TEP : Tomographie par émission de positions

WHO : World health organization

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

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

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

INTRODUCTION

La chirurgie de cytoréduction d'intervalle (CCI) est recommandée après 3-4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante (CNA) pour la prise en charge des carcinomes épithéliaux de l'ovaire (CEO) localement avancés non opérables d'emblée. En pratique, une CCI tardive (*i.e.* après ≥ 5 cycles de CNA) est fréquemment réalisée. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact pronostique du nombre de cycles de CNA chez les patientes bénéficiant d'une CCI.

METHODES

Nous avons identifié les patientes traitées par CCI entre janvier 2011 et décembre 2016 à partir de la base nationale de données épidémiologie-stratégie médico-économique. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été évaluées à l'aide d'un modèle de Cox avec ajustement selon deux méthodes de scores de propension : la pondération de la probabilité inverse du traitement (IPTW) et l'analyse par appariement.

RESULTATS

Nous avons identifié 928 patientes traitées par CCI pour lesquelles notre score de propension était applicable. En analyse univariée du modèle de Cox pondérée en IPTW, la SSP médiane était de 17,6 mois et 11,5 mois (HR= 1,42 ; IC 95% [1,22-1,67] ; $p < 0,0001$) et la SG médiane était de 51,2 mois et 44,3 mois (HR= 1,29 ; IC 95% [1,06-1,56] ; $p = 0,0095$) pour les patientes opérées après 3-4 cycles et après ≥ 5 cycles de CNA respectivement.

L'analyse par appariement (comparant 352 patientes pour chaque groupe) montre une meilleure SSP pour le groupe opéré après 3-4 cycles de CNA (HR=1.30 ; CI 95% [1.10-1.53] ; $p = 0.018$) sans que ce bénéfice se traduise en SG (HR=1.20 ; CI 95% [0,97-1.47] ; $p = 0.0947$).

CONCLUSION

La réalisation d'une CCI tardive après ≥ 5 cycles de CNA semble avoir un impact péjoratif sur la survie des patientes traitées pour un CEO localement avancé.

MOTS CLES

Cancer de l'ovaire ; Chimiothérapie néoadjuvante ; Chirurgie d'intervalle ; Facteur pronostique ; ESME