



HAL
open science

Recherche des métastases péritonéales microscopiques des cancers épithéliaux de l'ovaire après chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète

Marine Carrier

► **To cite this version:**

Marine Carrier. Recherche des métastases péritonéales microscopiques des cancers épithéliaux de l'ovaire après chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03447370

HAL Id: dumas-03447370

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03447370>

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 - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 8

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 06 Février 2020

Par

Marine CARRIER

**Recherche des métastases péritonéales microscopiques des cancers
épithéliaux de l'ovaire après chirurgie de cytoréduction
macroscopiquement complète**

Dirigée par M. le Docteur Henri Azaïs

JURY

Mme la Professeure Catherine Uzan

Présidente

Mme la Professeure Anne-Sophie Bats

Membre du jury

M. le Docteur Geoffroy Canlorbe

Membre du jury

M. le Docteur Henri Azaïs

Membre du jury

Mme la Docteure Élisabeth Da Maia

Membre du jury

Remerciements

Merci au Professeure Catherine Uzan, pour votre enseignement, et pour avoir accepté de présider ma thèse.

Dr Henri Azaïs, merci pour ton encadrement, tes conseils et toutes les relectures.

Pr Anne-Sophie Bats, Dr Geoffroy Canlorbe et Dr Elisabeth Da Maïa, merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Pr Serge Mordon et Dr Anne-Sophie Vignion de l'unité INSERM 1189 OncoTHAI à Lille. Merci pour la démonstration mathématique.

Pr Isabelle Brochériou, Dr Elisabeth Da Maia et Dr Jeremy Augustin, merci pour l'analyse anatomopathologique et le temps consacré à la relecture des lames.

Pr Catherine Uzan, Dr Henri Azaïs, Dr Jeremie Belghiti, Dr Maryam Nikpayam, Dr Geoffroy Canlorbe, Dr Clémentine Gonthier merci pour vos prélèvements effectués lors de vos blocs et pour vos enseignements et conseils lors de ce semestre passé à la Pitié.

Mme Alix Penel et son équipe du centre de pharmaco-épidémiologie de l'APHP (CEPHEPI), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, merci pour le suivi des données.

Merci à la délégation à la recherche clinique de l'AP-HP pour le financement de la recherche dans le cadre d'un appel d'offre

Les grenoblois fits girls and old branches Julie, Suzanne, Coline, Laure, Cécile, Diane, Pauline mais aussi Marie, Mélanie, Jessica et Clémentine pour tous nos souvenirs d'externat, d'internat et pour tous ceux à venir !

Les parisiens d'Argenteuil avec Marion ma cointerne de la première heure ; Tenon avec Laure et Pierre ; St Denis avec Camille et Laure ; Debré avec Arane, Louise Anne, Nath, Amélie, Camille et Victoire ; Cochin avec Vanille et Solène ; Necker avec Charlotte, Laure, Kelly, Marika, Federica, Annachiara, Alexandre, Gregoire, Romain, Nicolas et Hung ; la Pitié avec Sabrina, Agathe, Cassandre et Gregoire ; Bicêtre avec Lena, Victoire, Aysha, Antoine, Maelig, Justine, Lou, Amélie et Marc Christophe. Ces 5 ans ont très vite passé grâce à vous !

Les spécialistes de l'apéro (parisien ou néo-zélandais) Victoire, Lena et Antoinette.

Les tahitiens, Tiphaine meilleure cointerne des îles. Thanh(os), Eddy et Yohann, meilleurs colocs de la Hacienda, spécialistes en Hinano et ascenseur. Mathilde, spécialiste en distraction de thèse, en bon plans voyages dans les îles puis ailleurs, merci pour toutes ces escapades passées ou à venir !

Les anneciens, Marion A pour toutes nos sorties ski, vélo et rando, Anne Claire, Alexia et Marion C.

Enfin merci à mes parents Véronique et Pierre, et à mon frère Oliver, pour m'avoir supportée pendant ces nombreuses années !

Sommaire

INTRODUCTION.....	4
MATERIEL ET METHODE	8
1. DESIGN DE L'ÉTUDE	8
2. PROTOCOLE DE PRELEVEMENTS PERITONEAUX ET ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE	10
3. ÉTUDE MORPHOLOGIQUE	11
4. IMMUNOHISTOCHEMIE	12
5. NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES.....	12
6. ANALYSE STATISTIQUE ET MATHEMATIQUE	13
RESULTATS.....	14
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	14
2. ANALYSE DES BIOPSIES PERITONEALES EN PERITOINE MACROSCOPIQUEMENT SAIN	16
3. EXPRESSION TISSULAIRE DE L'ISOFORME α DU RECEPTEUR AU FOLATE (FR α)	19
4. ANALYSE MATHEMATIQUE	23
DISCUSSION	24
1. ANALYSE DES RESULTATS	24
a. <i>Recherche de métastases péritonéales microscopiques</i>	24
b. <i>Recherche de la surexpression de FRα</i>	27
2. DIAGNOSTIC DES MPM ET TRAITEMENT DU PERITOINE MACROSCOPIQUEMENT SAIN	27
a. <i>Diagnostic : chirurgie guidée par fluorescence</i>	27
b. <i>Traitement du péritoine : chimiothérapie intra péritonéale hyperthermique (CHIP)</i>	28
c. <i>Traitement du péritoine : chimiothérapie intra péritonéale pressurisée par aérosols (PIPAC)</i>	29
d. <i>Traitement du péritoine : thérapie photodynamique</i>	30
3. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	31
CONCLUSION.....	33
BIBLIOGRAPHIE.....	34
ANNEXE : DEVELOPPEMENT MATHEMATIQUE.....	38

Introduction

Le cancer épithélial de l'ovaire (CEO) est le cancer gynécologique dont le taux de mortalité est le plus élevé dans les pays industrialisés. Une femme sur 70 est affectée par cette pathologie (1,2). Il s'agit du 8ème cancer le plus fréquent chez la femme et il se classe au 4ème rang des causes de mortalité par cancer chez les femmes. En 2018, l'Institut National du Cancer (INCa) estime le nombre de nouveaux cas de CEO à 5193 en France et le nombre de décès à 3479. L'âge moyen de découverte est 63 ans (3). Ce cancer se distingue par un diagnostic souvent tardif, en raison d'une symptomatologie frustrante dans les stades précoces. Le diagnostic est porté à un stade avancé III ou IV de la classification FIGO (Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens) (4,5) dans 75% des cas (1,6,7), situation marquée par la présence de métastases péritonéales (MP) étendues. Les MP sont liés à une dissémination transcoelomique de la maladie depuis la tumeur primitive, avec une implantation directe à la surface péritonéale (8,9). Les cellules tumorales sont transportées à travers le péritoine de manière passive par les fluides physiologiques ou par une ascite. Les cancers ovariens métastasent rarement par voie hématogène (1), ils restent ainsi longtemps contenus dans la cavité péritonéale.

Le traitement des CEO repose sur une chirurgie de cytoréduction qui doit être macroscopiquement complète et sur une chimiothérapie à base de sels de platine (10–12). Une chimiothérapie néo adjuvante est nécessaire en cas de lésions non résécables d'emblée (13,14).

L'objectif de la chirurgie de cytoréduction est l'exérèse de toutes lésions macroscopiques, car l'absence de reliquat tumoral après chirurgie est le facteur principal de réduction des récurrences et de l'amélioration du pronostic de cette maladie (15,16). Soixante pour cent des CEO de stade III ou IV ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète (CCMC) récidivent au niveau péritonéal (16). La résection des métastases dites macroscopiques suppose qu'il peut rester des métastases péritonéales microscopiques (MPm) non visibles à l'œil du chirurgien (17,18), et qui pourraient jouer un rôle dans la survenue de ces récurrences. Les MPm sont définies par la présence de cellules tumorales sur un prélèvement biopsique réalisé en zone macroscopiquement saine. Ces récurrences peuvent survenir sur une zone traitée chirurgicalement ou sur un péritoine décrit comme sain initialement (19).

Plusieurs études ont suggéré la présence de MPm au niveau du péritoine à des stades précoces de la maladie (20–22) mais une seule a évalué la présence de celles-ci à un stade avancé et lors d'une chirurgie de second look (23). Bien que l'existence de MPm soit souvent évoquée, en particulier pour expliquer la survenue de récurrence péritonéale, aucune publication n'a fait la preuve de l'existence de ces lésions à un stade avancé après chirurgie de cytoréduction. La plupart des données disponibles proviennent des études évaluant l'intérêt des biopsies péritonéales systématiques et de l'omentectomie dans les cancers ovariens de stade précoce. Ces études rapportent un taux de MPm variant de 1,2% à 9,3% (3). Il n'existe pas de données permettant d'affirmer le lien entre ces MPm et la récurrence péritonéale mais il semble néanmoins pertinent de traiter ces métastases. De plus l'existence de MPm à un stade précoce de la maladie permettrait de reconsidérer le stade de la maladie et d'adapter le traitement post opératoire.

L'INCa estime que la survie à 5 ans des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire est passé de 36% dans la période 1989-1993 à 44% dans la période 2005-2010, mais reste inférieure à 50% (24). Les progrès thérapeutiques de ces dernières années ont cependant permis d'améliorer de manière significative le pronostic des patientes atteintes d'un CEO de stade avancé, en particulier le développement de thérapies ciblées comme le Bevacizumab (anti-angiogénique) et plus récemment l'Olaparib (inhibiteur de PARP). Le Bevacizumab est utilisé en association à la chimiothérapie par sels de platine après chirurgie première ou intervalle chez des patientes atteintes d'un CEO de stade avancé (25). L'Olaparib est un traitement d'entretien utilisé en monothérapie après chimiothérapie chez des patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA 1 ou 2. Il a permis un allongement significatif de la survie chez ces patientes (26).

L'impact de l'existence de MPm dans la prise en charge des patientes reste à définir. Des techniques diagnostiques de ces MPm sont en cours d'évaluation. La chirurgie guidée par la fluorescence, qui permet d'identifier les métastases péritonéales lors de la chirurgie de cytoréduction et de repérer plus facilement les lésions de plus petite taille, est en cours d'évaluation. Par ailleurs, des techniques ciblant le péritoine en fin d'intervention existent et leur place est discutée par les différentes sociétés savantes. La place de la chimiothérapie intrapéritonéale (CHIP), en particulier, est débattue depuis de nombreuses années. Elle est administrée en fin de CCMC et participerait à l'amélioration du pronostic des CEO de stade avancé en traitant les MPm non réséquées lors de cette chirurgie (2,27).

A ce jour, il n'existe pas la preuve d'une atteinte péritonéale microscopique justifiant la mise en œuvre d'un tel traitement locorégional du péritoine après CCMC. L'objectif de cette étude est la mise en évidence de MPm en péritoine macroscopiquement sain en fin de CCMC pour le traitement des CEO. L'objectif secondaire est de rechercher si ces MPm surexpriment l'isoforme α du récepteur au folate (FR α), car il s'agit d'une cible moléculaire potentielle pour le développement de thérapies ciblées.

Matériel et méthode

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective, monocentrique, menée entre le 1^{er} janvier 2018 et le 1^{er} juin 2019 dans le service de chirurgie et oncologie gynécologique et mammaire à l'hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), en collaboration avec le Service d'anatomopathologie. Notre service de chirurgie a fait l'objet d'une certification par l'ESGO (European Society of Gynecologic Oncology) pour la prise en charge des CEO de stades avancés.

La recherche a été financée dans le cadre d'un appel d'offre interne de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Le protocole de recherche a reçu un avis favorable du CCP Sud Est II (Référence : 2018-11). Il est enregistré sur le site clinicaltrials.gov (NCT03754569) et le recueil de données des patientes a été déclarée auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL – Q9d2264273M). Les patientes ont signé un consentement après une information détaillée pour participer à l'étude.

Les données étaient recueillies par l'investigateur sur la base des données présentes dans le dossier médical de la patiente, et concernaient des données anamnestiques, d'imagerie médicale, de biologie, d'anatomo-pathologie.

Les critères d'inclusion des patientes étaient :

- Patientes présentant un cancer épithélial de l'ovaire
- Chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète (avant ou après chimiothérapie)
- Majeures
- Nationalité française
- Consentement écrit signé par la patiente après information claire et éclairée

Les critères d'exclusion étaient :

- Patientes présentant une tumeur borderline de l'ovaire
- Chirurgie de cytoréduction incomplète
- Patientes enceintes
- Patientes mineures
- Patientes majeures sous tutelle ou curatelle
- Patientes sans couverture sociale

Le critère d'évaluation principal était la présence de métastases péritonéales à l'examen anatomo-pathologique de biopsies péritonéales réalisées sur péritoine macroscopiquement sain (PMS) en fin de chirurgie de cytoréduction pour CEO. La présence de telles métastases définissait l'existence d'une métastase péritonéale microscopique (MPm).

Le critère d'évaluation secondaire était de préciser l'expression en immunohistochimie par les métastases microscopiques, macroscopiques et la tumeur initiale de FR α , surexprimé dans les CEO.

La chirurgie de cytoréduction était réalisée après une coelioscopie exploratrice (dans le même temps opératoire ou dans les jours précédents) pour évaluer la résecabilité des lésions. Les scores quantitatifs pronostic « Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) » (28) (Figure 1) et « Fagotti » (29) étaient utilisés.

2. Protocole de prélèvements péritonéaux et analyse anatomopathologique

Les prélèvements péritonéaux étaient effectués en fin de chirurgie de cytoréduction par les chirurgiens responsables de la patiente. La fin de la chirurgie de cytoréduction était définie par le caractère complet de l'exérèse des lésions péritonéales macroscopiques. Les prélèvements étaient effectués selon le protocole suivant : les chirurgiens prélevaient jusqu'à 13 biopsies d'environ 2 cm² par patiente de manière aléatoire en zone de PMS avec l'objectif de couvrir l'ensemble des régions correspondant au PCI (Figure 1) (soit un échantillonnage anatomique représentatif). Ces échantillons suivaient le parcours habituel des pièces opératoires et étaient envoyés dans le service d'anatomopathologie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière pour analyse. Ils étaient mentionnés dans le compte-rendu d'anatomo-pathologique. Si des MPM étaient identifiées sur ces prélèvements, elles faisaient l'objet d'une description morphologique détaillée.

4. Immunohistochimie

L'étude immuno-histochimique a été réalisée sur des coupes de 4 µm d'épaisseur provenant de tissus fixés en formol et inclus en paraffine, à l'aide de l'anticorps monoclonal de souris Folate Receptor Alpha (clone BN3.2, Leica Biosystems Newcastle Ltd, dilution 1/200). Les coupes ont été déposées sur des lames de verre de type Super Frost Plus® et séchées pendant 1 heure à l'étuve sèche à 58°C. La technique a été effectuée en utilisant l'automate Ventana BenchMark Ultra. La détection a été réalisée à l'aide du kit de détection UltraView Universal Dab à l'aide d'une solution Ventana CC1 à pH 6.0 pour la révélation antigénique. Des coupes de carcinome ovarien surexprimant le récepteur aux folates ont été utilisées comme témoin externe positif. Les lames d'immunohistochimie ont été toutes lues en binôme par un anatomopathologiste spécialisé et une gynécologue sur un microscope optique à lumière blanche.

Pour chaque lame, l'expression du récepteur aux folates a été rapportée de manière semi-quantitative (0 = absence de marquage, 1 = faible intensité, 2 = intensité modérée, 3 = intensité forte), et le pourcentage des cellules tumorales positives a été noté. Nous avons fixé le seuil de 5% pour définir la positivité de l'expression membranaire et ou cytoplasmique du récepteur aux folates sur les cellules tumorales, comme décrit dans plusieurs autres études.

5. Nombre de sujets nécessaires

En l'absence de données préliminaires, et compte tenu de la possibilité de ne pas mettre en évidence de MPM en fin de CCMC, il ne semblait pas légitime de faire subir à un grand nombre de patiente une procédure chirurgicale supplémentaire, raison pour laquelle nous

avons fait le choix arbitraire d'une première évaluation prospective exploratoire sur 30 patientes.

6. Analyse statistique et mathématique

Pour comparer les variables continues nous avons utilisés de teste de Student. Les résultats du test ont été considéré comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05. Les données ont été gérées par une base de données Excel[®]. Les analyses statistiques ont été réalisées sur le programme R version 3.6.0 disponible en ligne.

Afin d'extrapoler nos observations, nous avons conçu en collaboration avec l'unité INSERM 1189 oncoTHAI de Lille un modèle mathématique permettant d'établir la probabilité de présenter au moins une atteinte péritonéale microscopique passée inaperçue lors de la chirurgie de cytoréduction chez les patientes présentant un CEO.

Dans le cadre de ce modèle, la surface du péritoine des patientes a été supposée être égale à 2 m^2 (= 20000 cm^2) (30) et la surface de la biopsie à 2 cm^2 . Le péritoine pouvait alors être considéré comme l'union de 10000 zones de biopsie. Il a été supposé que 13 biopsies eussent été réalisées sur le péritoine pour chacune des patientes. Autrement dit, que sur les 10000 zones constituant le péritoine, seules 13 zones ont été testées. L'objectif était de déterminer, sur la base des observations, la probabilité d'avoir au moins une zone malade.

Le développement mathématique qui fait notamment intervenir des probabilités et probabilités conditionnelles est présenté en annexe.

Résultats

1. Caractéristiques de la population

Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 1^{er} juin 2019 nous avons inclus 30 patientes atteintes d'un CEO. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1. Les patientes avaient entre 26 et 84 ans (en moyenne 63,6 ans) au moment du diagnostic. Trois patientes (10%) étaient porteuses d'une mutation BRCA1 somatique, deux (6,6%) d'une mutation BRCA1 de signification indéterminée et onze (37,4%) n'avait pas eu de recherche de mutation ou avait une recherche oncogénétique en cours au moment de la rédaction de ce manuscrit. Vingt-six patientes (86,6%) présentaient un diagnostic de carcinome séreux ovarien de haut grade. Une patiente (3%) avait un carcinome séreux de bas grade, une (3%) un carcinome mixte papillaire et à cellules claires et une autre (3%) un carcinome à cellules claires. Le diagnostic avait été posé à un stade III ou IV de la classification FIGO pour 27 patientes (90%). 24 patientes (80%) ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante à base de carboplatine et paclitaxel, entre 3 et 9 cures. Le nombre total de cycles de chimiothérapie reçu par les patientes était compris entre 6 et 12.

Le score PCI initial était disponible pour 26 patientes (86,6%) avec une médiane de 11,5 [2-39]. Le score de Fagotti initial était disponible pour 21 patientes (70%) avec une médiane de 6 [0-11].

Toutes les patientes ont eu une CCMC (100%).

	n= 30
Age (moyenne +/- écart type)	63,6 +/-12
IMC (kg/m ²) (médiane [min-max])	22 [16-33]
Parité (médiane [min-max])	2 [0-5]
Mutation BRCA	
Mutation BRCA 1 (%)	3 (10)
Mutation BRCA 2 (%)	0 (0)
Mutation de signification indéterminée (%)	2 (6,6)
Pas de mutation (%)	14 (46)
Pas de recherche ou en cours (%)	11 (6,6)
Histologie	
Carcinome séreux de haut grade (%)	26 (86,6)
Carcinome séreux de bas grade (%)	2 (6,6)
Carcinome à cellules claires (%)	1 (3)
Carcinome mixte papillaire et à cellules claires (%)	1 (3)
Stade FIGO	
I (%)	3 (10)
II (%)	0 (0)
III (%)	15 (50)
IV (%)	12 (40)
Score de PCI initial (/39) (médiane [min-max])	11,5 [2-39]
Score de Fagotti initial (/14) (médiane [min-max])	6 [0-11]
CA 125 (moyenne +/- écart type)	
- Au diagnostic	954 +/- 1626
- Après chimiothérapie néo adjuvante	197 +/- 359
Chimiothérapie néo adjuvante (%)	(24, 80)
Cure pré opératoire (médianes [min-max])	4 [0-9]

Tableau 1. Caractéristiques de la population

2. Analyse des biopsies péritonéales en péritoine macroscopiquement sain

Des MPm ont été retrouvées à l'examen anatomopathologique des biopsies en PMS chez 7 patientes (23%). Toutes ces patientes avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante et étaient atteintes d'un carcinome séreux ovarien de haut grade de stade FIGO III ou IV. Le nombre médian de biopsie en PMS réalisé était identique chez les patientes avec MPm (n=7) et chez les patientes sans MPm (n=23) : médiane de 6 [3-12] et 7 [3-13] respectivement (p=0,55).

Le nombre de prélèvements avec MPm par patiente était compris entre 1 et 6. Au total, des MPm ont été retrouvées sur 14 biopsies en PMS (6,7% de la totalité des prélèvements en PMS dans notre cohorte de patientes).

Les MPm ont été localisées au niveau de l'espace de Morrison (n=2), du petit épiploon (n=2), de la coupole diaphragmatique droite (n=2), du péritoine pelvien (n=1), de la gouttière pariéto colique (n=1), du mésorectum (n=1), du péritoine du mésentère et du péritoine pré vésical (n=1) (Tableau 3 et 4). Le nombre de chimiothérapie néo adjuvante n'était pas différent chez les patientes avec ou sans MPm (p=0,22). Le taux de CA 125 était équivalent avant et après chimiothérapie entre les deux groupes (respectivement p=0,25 et p=0,21). Le score PCI initial médian n'était pas statistiquement différent chez les patientes avec MPm et sans MPm (médiane de 21,5 [10-31] versus 11 [2-31] respectivement, p=0,06). Le score de Fagotti initial médian était plus élevé chez les patientes avec MPm par rapport aux autres patientes (médiane de 8 [6-9] versus 4 [0-11] respectivement, p=0,01).

Patientes avec biopsies positives (%)	7 (23%)
MPm sur 1 biopsie	4
MPm sur 2 biopsies	2
MPm sur 6 biopsies	1

Tableau 2. Nombre de biopsie positive chez les patientes présentant des métastases péritonéales microscopiques.

	MPm + n=7	MPm - n=23	p
Histologies			
Carcinome séreux de haut grade (%)	7 (100%)	20 (83%)	
Nombre de biopsies en PMS (médiane [min-max])	6 [3-12]	7 [3-13]	p=0,55
Chimiothérapie néo adjuvante			
- Nombre de patiente (%)	7 (100%)	18 (75%)	p=0,22
- Nombre de cure/patiente (médianes [min-max])	4 [3-9]	4 [0-9]	
CA 125 (moyenne +/- écart type)			
- Au diagnostic	2020 +/- 2907	630 +/- 848	p=0,25
- Après chimiothérapie néo adjuvante	355 +/- 392	159 +/- 353	p=0,41
Score de PCI initial (médiane [min-max])	21,5 [10-31]	11 [2-31]	p=0,06
Score de Fagotti initial (médiane [min-max])	8 [6-9]	4 [0-11]	<u>p=0,01</u>

Tableau 3. Comparaison des sous populations de patientes présentant ou non des métastases péritonéales microscopiques.

Patientes	1	2	3	4	5	6	7
Age (ans)	68	58	75	80	69	80	59
IMC (kg/m²)	19	20	22	27	18	26	24
Parité	3	3	4	0	1	4	2
Histologie	SHG	SHG	SHG	SHG	SHG	SHG	SHG
FIGO	IIIc	IV	IIIc	IIIc	IV	IIIa2	IIIc
Mutation BRCA	NA	NA	0	0	0	NA	0
PCI initial	28	31	17	10	18	NA	25
Fagotti initial	9	NA	8	6	6	NA	11
CA 125							
Au diagnostic	8000	40	600	3475	285	73	1673
Après chimio	904	NA	147	358	NA	11	NA
CTNA (nombre de cycle)	8	4	7	3	3	3	9
MPm							
Nombre	1	1	6	2	1	1	2
Localisation	morrison	Petit épiploon	Morrison coupole diaphragmatique Dt, péritoine pelvien Dt et G, gouttières pariéto coliques Dt et G	Coupole diaphragmatique Dt, mésentère	Petit épiploon	mésentère	Péritoine pré vésical, mésorectum

Tableau 4. Caractéristiques détaillées des patientes avec métastases péritonéales microscopiques (Dt= droit, G = gauche, SHG= séreux de haut grade, CTNA = chimiothérapie néo adjuvante)

Sur le plan anatomopathologique, les MPm ont été retrouvées sous la forme de reliquats d'adénocarcinome, de foyer d'adénocarcinome ou par immunohistochimie par l'expression de PAX8.

3. Expression tissulaire de l'isoforme α du récepteur au folate (FR α)

L'expression de FR α a été recherchée pour toutes les patientes sur les prélèvements suivants :

- Biopsie initiale lors de la coelioscopie exploratrice initiale si disponible.
- Lésion macroscopique lors de la CCMC (tumeur primitive ou carcinose péritonéale).
- MPm si identifiée.

Dans le sous-groupe des patientes avec biopsie MPm positive en PMS, l'immunomarquage anti-FR α n'a pas pu être réalisé dans trois cas en raison d'échantillons de trop petites tailles ne permettant pas la lecture sur lame. L'immunomarquage n'a pas pu être réalisé sur la biopsie initiale dans un cas en raison d'une coelioscopie exploratrice réalisée dans un autre centre.

Dans le sous-groupe des patientes avec recherche de MPm positives, l'expression du récepteur aux folates était positive sur la biopsie initiale avant CNTA pour 66% des patientes, sur la biopsie de lésion macroscopique pour 85% des patientes et sur MPM positive pour 75% des patientes (tableau 5).

Patientes	Biopsie initiale (Coelioscopie exploratrice)	Biopsie sur lésion macroscopique (chirurgie de cytoréduction)	Biopsie MPm (chirurgie de cytoréduction)
1	(0% ; 0)	(1% ; 1) (5% ; 2)	(0% ; 0)
2	(5% ; 1)	(0% ; 0)	NA
3	(20% ; 2)	(50% ; 2)	NA
4	(0% ; 0)	(60% ; 3)	(20% ; 1)
5	(60% ; 2)	(30% ; 3) (75% ; 3)	(40% ; 2)
6	(10% ; 1)	(5% ; 1) (0% ; 0)	(25% ; 1)
7	NA	(5% ; 1) (0% ; 0)	NA

Tableau 5. Expression du FR α chez les patientes avec métastases péritonéales microscopiques
(% : pourcentage de cellules tumorales positives pour FR α ; intensité du marquage).

Vingt-trois patientes n'avaient pas de MPm sur les 30 incluses dans l'étude. Parmi elles, 75% ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante (n=18).

Dans le sous-groupe des patientes avec recherche de MPm négative, l'expression du récepteur aux folates a été retrouvée sur biopsie initiale avant CTNA sur 28% des patientes et sur métastase macroscopique chez 67% des patientes. Un nombre important de biopsie initiale lors de coelioscopie exploratrice (n=16) n'ont pas pu être analysé du fait d'échantillons trop petits ou de coelioscopies exploratrices réalisées dans un autre centre (Tableau 6).

	Biopsie initiale (cœlioscopie exploratrice)	Biopsie sur lésion macroscopique (chirurgie de cytoréduction)
1	(75% ; 3)	(10% ; 1)
2	(0% ; 0)	(0% ; 0)
3	NA	(70% ; 3)
4	NA	(10% ; 2)
5	NA	(0% ; 0)
6	NA	(3% ; 1)
7	NA	(0% ; 0)
8	NA	(40% ; 2)
9	NA	(0% ; 0)
10	(0% ; 0)	(0% ; 0)
11	NA	NA
12	NA	(60% ; 3)
13	NA	(60% ; 2)
14	NA	(5% ; 1)
15	NA	(70% ; 3)
16	NA	NA
17	(0% ; 0)	(0% ; 0) (15% ; 1)
18	NA	(40% ; 1)
19	NA	NA
20	(30% ; 2)	(0% ; 0) (15% ; 1)
21	(0% ; 0)	(90% ; 3)
22	NA	(60% ; 2) (5% ; 1)
23	(0% ; 0)	(30% ; 3) (5% ; 1)

Tableau 6. Expression du FR α chez les patientes sans métastase péritonéale microscopique identifiée
(% : pourcentage de cellules tumorales positives à FR α ; intensité de coloration).

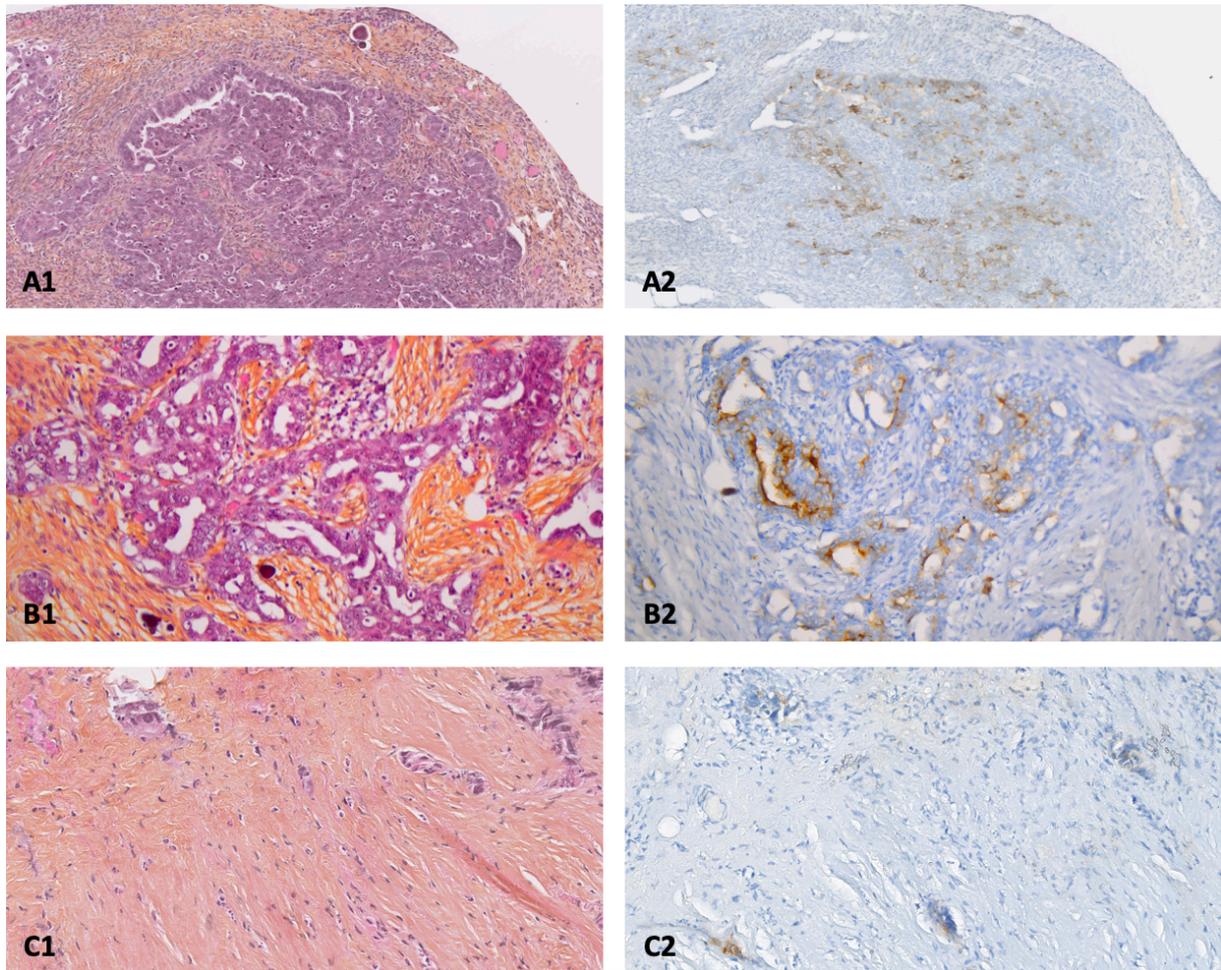


Figure 2 :

Examen anatomopathologique des lésions primitives et péritonéales d'un carcinome ovarien séreux de haut grade (hémateïne, éosine, safran HES) et étude de l'expression du récepteur au folate par immunohistochimie (IHC)

*A (A1 : HES, A2 : IHC) : Primitif x 10. Expression de FR α (75% ; 3)
 B (B1 : HES, B2 : IHC) : Métastase macroscopique x 20. Expression de FR α (30% ; 3)
 C (C1 : HES, C2 : IHC) : Métastase microscopique x 10. Expression de FR α (40% ; 2)
 FR α (%) : pourcentage de cellules tumorales positives à FR α ; intensité de coloration)*

4. Analyse mathématique

Les données ont concerné 30 patientes sur lesquelles de 3 à 13 biopsies ont été effectuées. Comme décrit précédemment, le modèle fixe le nombre de biopsies à 13, les données des patientes ont donc été complétées de sorte à considérer que 13 biopsies ont été effectuées pour chacune d'entre elles. Les biopsies manquantes ont été considérées comme négatives (le pire des cas) afin de pénaliser la détection plutôt que de la favoriser.

Sur la base de ces données, le modèle a permis de déterminer la probabilité d'avoir au moins une zone malade. Cette probabilité, supérieure à 0,98, démontre l'atteinte quasi-systématique du péritoine

Discussion

1. Analyse des résultats

a. Recherche de métastases péritonéales microscopiques

Sur les trente patientes incluses, nous avons retrouvé des MPm sur des PMS chez sept d'entre elles (23%). La surface du péritoine est proche de la surface corporelle (péritoine viscéral 80 % et péritoine pariétal 20%) (30). Les biopsies sont réalisées de manière aléatoire par le chirurgien lors de la chirurgie de cytoréduction au niveau du péritoine et représentent un échantillonnage minime de la surface péritonéale. La prévalence de MPm au niveau péritonéal est de ce fait plus élevée que celle estimée par la réalisation d'un prélèvement systématique. La modélisation mathématique est en faveur de la présence de MPm chez près de 100% des patientes présentant un CEO après CCMC.

Le péritoine représente le premier site de récurrence métastatique (2), avec une morbi mortalité associée élevée. Le taux de récurrence péritonéal est de 20 % pour les stades précoces I à IIa et de 62,1 % pour les stades avancés IIb à IV (19) avec des récurrences survenant sur péritoine traité ou sur péritoine décrit comme initialement sain lors de la chirurgie de cytoréduction. La mise en évidence de MPm à la surface péritonéale non accessible lors de la chirurgie de cytoréduction pourrait permettre d'expliquer le taux élevé de récurrence péritonéale

La présence de MPm à un stade précoce permet de réajuster le stade et donc le pronostic de la maladie mais aussi son traitement. En effet le pronostic d'un cancer de l'ovaire est principalement déterminé par son stade. Pour un cancer de stade FIGO I, le taux de survie à 5 ans approche des 90 % (31) alors que pour les patientes atteintes d'un stade III le taux de

survie à 5 ans est de 46 % (32,33). Ainsi dans l'étude de Ayhan et al, 169 patientes atteintes d'un CEO à un stade précoce ont été étudiées rétrospectivement. Des MPm ont été identifiées lors de l'examen histologique de prélèvements macroscopiquement sains chez 31,4% de ces patientes finalement classées en stade avancé. Ces métastases étaient localisées au niveau des ganglions lymphatiques dans 41,5%, une cytologie péritonéale positive isolée dans 35,8%, l'appendice dans 7,5% et des métastases péritonéales ou épiploïques dans 15,1% des cas (3,8% et 11,3% respectivement). La survie à cinq ans était de 61,83% chez les patientes présentant des lésions microscopiques et de 88,2% chez les autres ($p < 0,001$). Le pronostic était plus défavorable en cas de métastases péritonéales ou épiploïques, en comparaison avec les autres localisations (21).

Soper et al. ont étudié 30 patientes atteintes d'un CEO initialement classé à un stade précoce, pour lesquelles une chirurgie initiale incomplète avait été réalisée. Les deux tiers des patientes ont été restadifiées à un stade avancé lors de la chirurgie de seconde intention en raison d'une cytologie péritonéale positive, de biopsies d'adhérences ou de biopsies péritonéales systématiques en zone macroscopiquement saine (22).

Gadducci et al. ont étudié la présence de MPm à un stade avancé de la maladie. Ils ont recherché la présence de MPm sur des biopsies lors d'une chirurgie de second look, après chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie adjuvante. 95 patientes ont été incluses rétrospectivement. De la maladie résiduelle non visible macroscopiquement a été retrouvée chez 79 patientes (83,2%) sur des biopsies péritonéales ou sur une cytologie péritonéale (23).

La restadification d'un CEO d'un stade précoce à un stade avancé peut modifier le traitement proposé. La chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine est recommandée

pour tous les CEO de stade avancé (au minimum 6 cycles). Pour les carcinomes séreux de haut grade de stade précoce, trois cycles peuvent être discutés (34). Les patientes atteintes d'un CEO de stade avancés IIB à IV peuvent bénéficier d'un traitement complémentaire antiangiogénique par Bevacizumab en l'absence de contre-indication pendant la chimiothérapie adjuvante puis en entretien jusqu'à progression pour un maximum de 15 mois. Ce traitement peut être à l'origine d'effets secondaires graves et sera arrêté en cas de toxicité importante (35). La recherche de la mutation BRCA est proposée de manière systématique en cas de diagnostic de CEO. Entre 19 et 31% des patientes atteintes de CEO ont une mutation BRCA 1 ou 2 (36). En cas de mutation BRCA retrouvée chez une patiente un traitement d'entretien par thérapie ciblée en monothérapie (Olaparib - inhibiteur de PARP) sera proposé. Ces traitements adjuvants ont montré une augmentation de la survie sans récurrence et globale (26,37).

Bien que les échantillons soient petits, il semble que le score chirurgical de Fagotti évaluant l'étendue de la carcinose soient associés à la mise en évidence de MPm ($p=0,01$). Les marqueurs biologiques (CA 125) ne sont pas statistiquement différents entre les patientes avec mise en évidence de MPm et celles sans atteinte microscopique prouvée mais il y a une tendance vers des taux plus élevés chez les patientes avec MPm.

b. Recherche de la surexpression de FR α

Les cellules tumorales des CEO surexpriment FR α que ce soit avant ou après chimiothérapie, au niveau des tumeurs primitives mais aussi des lésions de carcinose macroscopique ou microscopique. Cette surexpression reste forte également après traitement par chimiothérapie ce qui en fait une cible thérapeutique intéressante (38).

2. Diagnostic des MPm et traitement du péritoine macroscopiquement sain

Des techniques permettant une meilleure identification des MP les plus petites ont été développées ou sont en cours de développement.

a. Diagnostic : chirurgie guidée par fluorescence

La chirurgie guidée par la fluorescence est une technique diagnostique permettant de repérer les MPm au cours de la chirurgie de cytoréduction (39). Il s'agit, grâce à un marqueur ou à un photosensibilisateur, de repérer une fluorescence particulière du tissu atteint permettant une cartographie des lésions péritonéales et de guider le chirurgien pour réséquer l'ensemble des lésions, y compris des lésions plus petites. Le photodiagnostic est en cours d'évaluation et plusieurs agents fluorescents sont testés. Les précurseurs de la protoporphyrine IX sont les agents les plus utilisés actuellement. Ils émettent une lumière rouge lorsqu'ils sont exposés à la lumière bleue (40,41) Cette technique permettrait de détecter trois fois plus de lésions que la chirurgie traditionnelle en lumière blanche (42), avec des métastases jusqu'à 30% plus petites détectées (43).

Une molécule fluorescente peut être combinée à une molécule d'adressage comme l'acide folique (44). Plusieurs équipes ont montré l'utilisation de cette technique chez l'humain. En

ciblant FR α qui est surexprimé dans les CEO, l'agent fluorescent permet de détecter entre 16 et 29% de métastases péritonéales supplémentaires (45,46).

Aucune étude n'a démontré le bénéfice de la chirurgie guidée par la fluorescence en terme de survie chez les patientes atteinte d'un CEO. Cette technique semble intéressante pour détecter de plus petites métastases péritonéales mais reste limitée par la précision des systèmes optiques (39). Il est alors pertinent de développer des techniques de traitement additionnels des surfaces péritonéales.

b. Traitement du péritoine : chimiothérapie intra péritonéale hyperthermique (CHIP)

La CHIP est une thérapie permettant un traitement locorégional direct de toute la surface péritonéale et donc des MPm. La chimiothérapie est administrée directement dans la cavité péritonéale lors de la chirurgie de cytoréduction, entraînant une concentration tissulaire plus élevée que par voie systémique (47). La chimiothérapie est administré à une température élevée de 42 degrés, ce qui augmente l'effet cytotoxique et la pénétration du produit dans les tissus (48). Les dernières recommandations françaises publiées en 2018 spécifient qu'une CHIP peut être proposée lors d'une chirurgie intervallaire avec un résidu inférieur à 10 mm chez des patientes atteintes d'une carcinose ovarienne tubaire ou péritonéale primitive de stade FIGO III initialement non résécable après 3 cures de chimiothérapie intra veineuse, chez des patientes ayant initialement une maladie non résécable (34). La CHIP n'est cependant pas retenue pour la prise en charge des CEO dans les dernières recommandations de l'European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) de 2019 (49). Sugarbacker et al en 2009 ont étudié l'atteinte péritonéale microscopique dans le cancer de l'ovaire et la nécessité de sa prise en charge avec dans cette étude un traitement des MPm par CHIP dans le même temps opératoire que la chirurgie de cytoréduction qui

traite l'atteinte macroscopique. Van Driel et al. ont montré une amélioration de la survie sans augmentation des effets secondaires avec un traitement par CHIP des CEO de stade III lors d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalle. Dans le groupe chirurgie de cytoréduction seule, 110 patientes (89%) ont récidivé ou sont décédées contre 99 patientes (81%) dans le groupe « CHIP » ($p=0,003$). Des complications de grade 3 et 4 ont été mentionnées dans cette étude chez 30 patientes (25%) dans le groupe chirurgie de cytoréduction seule contre 32 patientes (27%) dans le groupe « CHIP » ($p=0,76$) (2). L'amélioration de la survie pourrait s'expliquer par un meilleur traitement des MPM par la CHIP en complément de la chirurgie de cytoréduction (50,51), ou par la réduction du délai entre deux cures de chimiothérapie, habituellement augmenté par la chirurgie traditionnelle.

c. Traitement du péritoine : chimiothérapie intra péritonéale pressurisée par aérosols (PIPAC)

Une nouvelle technique de chimiothérapie intrapéritonéale a été développée récemment, la PIPAC qui est en cours d'évaluation. Il s'agit d'une nébulisation de chimiothérapie par du dioxyde de carbone dans la cavité péritonéale lors d'une cœlioscopie. Aucun geste ne doit être réalisé ensuite pour éviter le risque de perforation digestive (52). L'objectif de cette technique est d'augmenter la profondeur de pénétration dans les tissus et en particulier le péritoine tout en limitant les effets systémiques de la chimiothérapie. Cette technique est utilisée pour le traitement des métastases péritonéales isolées et résistantes à des traitements de première ligne par platine (53). La PIPAC a montré une efficacité dans plusieurs études pour le traitement des carcinomes péritonéales d'origine ovarienne ou digestive résistante aux autres traitements (52,54,55). Sgarbura et al. ont évalué les effets secondaires ainsi que la survie de 101 patients avec carcinome péritonéale après un

traitement par PIPAC à base d'oxaliplatine (au lieu du traitement habituel par cisplatine et doxorubicine utilisé pour cette technique). Cinq patientes avaient une carcinose péritonéale d'origine ovarienne. Des effets secondaires graves ont été retrouvés chez 15,9% des patients. Les symptômes liés à la carcinose péritonéale ont été améliorés chez 50 % des patients (56). Cette technique n'a pas été évaluée pour la prise en charge des MPm. Son intérêt semble essentiellement technique avec une prise en charge par voie mini invasive.

d. Traitement du péritoine : thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique (PDT) est une technique en cours d'évaluation préclinique dans le CEO. Elle a déjà fait ses preuves dans plusieurs indications, en dermatologie, en neurochirurgie pour le traitement des glioblastomes, en chirurgie thoracique (traitement des mésothéliomes pleuraux) et en urologie (57).

La PDT serait intéressante pour le traitement des MPm dans le cas des CEO. La technique repose sur l'administration d'un photosensibilisateur qui va s'accumuler dans les cellules cancéreuses. L'illumination per opératoire avec une longueur d'onde adéquate entraîne l'activation du photosensibilisateur, responsable d'une réaction photobiologique conduisant à la formation d'espèces réactives de l'oxygène cytotoxiques permettant d'obtenir la mort des cellules cibles tumorales (20,58). Par sa double sélectivité (spécificité du photosensibilisateur pour la tumeur et activation contrôlée par illumination) permettant d'éviter les effets cytotoxiques à distance, la PDT présente un avantage théorique sur la CHIP. Elle permettrait de traiter les MPm sans effet systémique.

Les photosensibilisateurs de première génération évalués dans des essais de phase I et II pour le traitement de la cavité péritonéale étaient le Porfimer sodique et le Dihématoporphyrine éthers (58,59). Ces molécules sont responsables d'une morbidité

sévère, avec des cas rapportés de perforation digestive, fuite anastomotique et syndrome de fuite capillaire. Ces nombreux effets indésirables ont été attribués à une faible sélectivité du photosensibilisateur entre le tissu sain et tumoral. Le photosensibilisateur doit avoir un meilleur index thérapeutique pour cibler de façon plus précise les cellules tumorales (60).

Dans le cas du CEO, l'isoforme α du récepteur au folate FR α pourrait être une cible intéressante pour le photosensibilisateur. Dans notre étude 75% des patientes avec MPM positive surexpriment le FR α . Celui-ci est surexprimé par la tumeur primitive avant et après chimiothérapie et sur les métastases macroscopiques. Beaucoup d'étude ont également retrouvé une surexpression FR α dans les cellules tumorales de CEO (38,39,61). Entre 72 à 100% des carcinomes ovariens le surexpriment, en particulier les carcinomes séreux et il est absent de la plupart des tissus normaux (62,63). Son profil d'expression ne semble pas changer entre la tumeur primitive, les métastases et les récurrences (63), et la chimiothérapie n'altérerait pas son expression (38,64,65). Ces données sont cohérentes avec les résultats observés dans notre population. Un photosensibilisateur couplé au folate est en cours d'évaluation préclinique et pourrait faire l'objet une évaluation clinique de la PDT pour le traitement des CEO.

3. Perspectives thérapeutiques

Ces résultats montrent que de la chirurgie de cytoréduction ne peut assurer le contrôle des MPM présentes chez 23 % des patientes dans cette étude et chez probablement près de 100% des patientes après extrapolation mathématique. Pour autant, la qualité de la chirurgie de cytoréduction reste un élément décisif de la prise en charge des patientes. Il pourrait exister une place pour d'autres techniques innovantes visant en particulier les MPM et permettant d'atteindre une cytoréduction péritonéale « microscopique ». D'autres études

sont nécessaires pour préciser l'importance de la présence de ces MPm sur la survenue d'une récurrence péritonéale, leur impact pronostic, et pour évaluer et développer de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques.

Conclusion

Les patientes atteintes d'un CEO de stade avancé présentent des MPm non réséquées lors de la CCMC. Les MPm pourraient être une cible thérapeutique pertinente pouvant améliorer la survie des patientes atteintes d'un CEO, par la diminution attendue du taux de récurrence péritonéale. La résistance au traitement traditionnel et le taux de récurrence élevé provient probablement de la maladie résiduelle, raison pour laquelle il est légitime de la prendre en charge. Des traitements comme la CHIP ou plus récemment la PIPAC et la thérapie photodynamique sont actuellement en cours d'évaluation et de développement. Ces MPm surexpriment comme la tumeur primitive et les métastases macroscopiques l'isoforme alpha du récepteur au Folate, cible thérapeutique permettant un adressage pertinent pour le développement de thérapie ciblée (34).

Il pourrait se discuter de réaliser des biopsies en PMS chez toutes les patientes pour lesquelles une chirurgie de cytoréduction pour CEO est réalisée. Ces prélèvements auraient pour but de préciser le rôle pronostique de la présence de ces MPm sur la survenue de récurrence sur une cohorte plus large et sur une durée prolongée.

Bibliographie

1. Lengyel E. Ovarian Cancer Development and Metastasis. *Am J Pathol.* sept 2010;177(3):1053-64.
2. 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.* 18 janv 2018;378(3):230-40.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* avr 2013;49(6):1374-403.
4. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet.* nov 2014;290(5):839-42.
5. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* janv 2014;124(1):1-5.
6. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 10 août 2011 [cité 17 avr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007565.pub2>
7. 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.* mars 2002;20(5):1248-59.
8. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol.* nov 2006;7(11):925-34.
9. Moffitt L, Karimnia N, Stephens A, Bilandzic M. Therapeutic Targeting of Collective Invasion in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 22 mars 2019;20(6):1466.
10. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *The Lancet.* oct 2014;384(9951):1376-88.
11. Chang S-J, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* sept 2013;130(3):493-8.
12. Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1 juin 2014;25(6):1165-71.
13. Bogani G, Matteucci L, Tamberi S, Ditto A, Sabatucci I, Murgia F, et al. RECIST 1.1 criteria predict recurrence-free survival in advanced ovarian cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juin 2019;237:93-9.
14. 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.* déc 2018;19(12):1680-7.
15. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* nov 2006;103(2):559-64.
16. 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.* 15 mars 2009;115(6):1234-44.
17. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* juill 2009;114(1):26-31.
18. Fagotti A. Peritoneal carcinosis of ovarian origin. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(2):102.
19. Amate P, Huchon C, Dessapt AL, Bensaid C, Medioni J, Le Frère Belda M-A, et al. Ovarian Cancer: Sites of Recurrence. *Int J Gynecol Cancer.* nov 2013;23(9):1590-6.
20. Azais H, Estevez JP, Foucher P, Kerbage Y, Mordon S, Collinet P. Dealing with microscopic peritoneal metastases of epithelial ovarian cancer. A surgical challenge. *Surg Oncol.* mars 2017;26(1):46-52.

21. Ayhan A, Gultekin M, Celik NY, Dursun P, Taskiran C, Aksan G, et al. Occult metastasis in early ovarian cancers: risk factors and associated prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2007;196(1):81.e1-81.e6.
22. Soper JT, Johnson P, Johnson V, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol.* déc 1992;80(6):949-53.
23. Gadducci A, Tana R, Landoni F, Ferrari F, Peiretti M, Perrone F, et al. Analysis of failures and clinical outcome of advanced epithelial ovarian cancer in patients with microscopic residual disease at second-look reassessment following primary cytoreductive surgery and first-line platinum-based chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(3):213-7.
24. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remonet L, Voirin N, Guizard A-V, Trétarre B, et al. Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2017;26(6):461-8.
25. 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.* 29 déc 2011;365(26):2484-96.
26. 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.* 27 2018;379(26):2495-505.
27. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol.* déc 2009;135(12):1637-45.
28. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer: *Curr Opin Obstet Gynecol.* févr 2009;21(1):15-24.
29. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2008;199(6):642.e1-642.e6.
30. Albanese AM, Albanese EF, Miño JH, Gómez E, Gómez M, Zandomeni M, et al. Peritoneal surface area: measurements of 40 structures covered by peritoneum: correlation between total peritoneal surface area and the surface calculated by formulas. *Surg Radiol Anat.* juin 2009;31(5):369-77.
31. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* avr 2006;56(2):106-30.
32. Lu Q, Qu H, Liu C, Wang S, Zhang Z, Zhang Z. Comparison of Laparoscopy and Laparotomy in Surgical Staging of Apparent Early Ovarian Cancer: 13-year Experience. *Medicine (Baltimore).* mai 2016;95(20):e3655.
33. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 1 sept 2010;60(5):277-300.
34. Lavoue V, Huchon C, Akladios C, Alfonsi P, Bakrin N, Ballester M, et al. Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, primary peritoneum. Long text of the joint French clinical practice guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY, endorsed by INCa. (Part 2: systemic, intraperitoneal treatment, elderly patients, fertility preservation, follow-up). *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* juin 2019;48(6):379-86.
35. Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget.* 14 févr 2017;8(7):12389-405.
36. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* févr 2017;14(1):9-32.
37. Gadducci A, Guarneri V, Peccatori FA, Ronzino G, Scandurra G, Zamagni C, et al. Current strategies for the targeted treatment of high-grade serous epithelial ovarian cancer and relevance of BRCA mutational status. *J Ovarian Res [Internet].* déc 2019 [cité 26 mai 2019];12(1). Disponible sur: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0484-6>
38. Azaïs H, Moussaron A, Khodja Bach S, Bassil A, Betrouni N, Frochet C, et al. FR α : a target for prophylactic photodynamic therapy of ovarian peritoneal metastasis? *Bull Cancer (Paris).* déc 2014;101(12):1109-13.
39. Azaïs H, Betrouni N, Mordon S, Collinet P. Targeted approaches and innovative illumination solutions: A new era for photodynamic therapy applications in gynecologic oncology? *Photodiagnosis Photodyn Ther.* mars 2016;13:128-9.
40. Löning M, Diddens H, Küpker W, Diedrich K, Hüttmann G. Laparoscopic fluorescence detection of ovarian carcinoma metastases using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX: Fluorescence Detection of Ovarian Ca. *Cancer.* 15 avr 2004;100(8):1650-6.
41. Almerie MQ, Gossedge G, Wright KE, Jayne DG. Photodynamic diagnosis for detection of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Res.* mai 2015;195(1):175-87.

42. Regis C, Collinet P, Farine MO, Mordon S. Comparison of Aminolevulinic Acid- and Hexylester Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX Fluorescence for the Detection of Ovarian Cancer in a Rat Model. *Photomed Laser Surg.* août 2007;25(4):304-11.
43. Chan JK, Monk BJ, Cuccia D, Pham H, Kimel S, Gu M, et al. Laparoscopic photodynamic diagnosis of ovarian cancer using 5-aminolevulinic acid in a rat model. *Gynecol Oncol.* oct 2002;87(1):64-70.
44. van Dam GM, Themelis G, Crane LMA, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, Kelder W, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: first in-human results. *Nat Med.* oct 2011;17(10):1315-9.
45. Tummers QRJG, Hoogstins CES, Gaarenstroom KN, de Kroon CD, van Poelgeest MIE, Vuyk J, et al. Intraoperative imaging of folate receptor alpha positive ovarian and breast cancer using the tumor specific agent EC17. *Oncotarget* [Internet]. 31 mai 2016 [cité 17 avr 2019];7(22). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/8282>
46. Hoogstins CES, Tummers QRJG, Gaarenstroom KN, de Kroon CD, Trimbos JBMZ, Bosse T, et al. A Novel Tumor-Specific Agent for Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging: A Translational Study in Healthy Volunteers and Patients with Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 juin 2016;22(12):2929-38.
47. Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stodlin A, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer.* janv 2014;50(2):332-40.
48. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A Systematic Review on the Efficacy of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei. *Ann Surg Oncol.* févr 2007;14(2):484-92.
49. 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.* 01 2019;30(5):672-705.
50. Cascales PA, Gil J, Galindo PJ, Machado F, Frutos IMM, Paricio PP. Heterogeneity in patients and methods. A problem for hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2011;158(2):361-2.
51. Cascales-Campos PA, Gil J, Gil E, Feliciangeli E, González-Gil A, Parrilla JJ, et al. Treatment of Microscopic Disease with Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy After Complete Cytoreduction Improves Disease-Free Survival in Patients with Stage IIIC/IV Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol.* juill 2014;21(7):2383-9.
52. Sabaila A, Fauconnier A, Huchon C. Chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée en aérosol (CIPPA) : une nouvelle voie d'administration dans les carcinomes péritonéaux d'origine ovarienne. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* janv 2015;43(1):66-7.
53. Somashekhar SP, Ashwin KR, Rauthan A, Rohit KC. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy vs. intravenous chemotherapy for unresectable peritoneal metastases secondary to platinum resistant ovarian cancer - study protocol for a randomized control trial. *Pleura Peritoneum.* 1 mars 2019;4(1):20180111.
54. Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, et al. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* nov 2017;43(11):2178-83.
55. Alyami M, Hübner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol.* juill 2019;20(7):e368-77.
56. Sgarbura O, Hübner M, Alyami M, Eveno C, Gagnière J, Pache B, et al. Oxaliplatin use in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is safe and effective: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. mai 2019 [cité 26 mai 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798319304457>
57. Munck C, Mordon SR, Scherpereel A, Porte H, Dhalluin X, Betrouni N. Intrapleural Photodynamic Therapy for Mesothelioma: What Place and Which Future? *Ann Thorac Surg.* juin 2015;99(6):2237-45.
58. DeLaney TF, Sindelar WF, Tochner Z, Smith PD, Friauf WS, Thomas G, et al. Phase I study of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 févr 1993;25(3):445-57.
59. Hendren SK, Hahn SM, Spitz FR, Bauer TW, Rubin SC, Zhu T, et al. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Ann Surg Oncol.* févr 2001;8(1):65-71.
60. Cengel KA, Glatstein E, Hahn SM. Intraperitoneal photodynamic therapy. *Cancer Treat Res.*

- 2007;134:493-514.
61. Cheung A, Bax HJ, Josephs DH, Ilieva KM, Pellizzari G, Opzoomer J, et al. Targeting folate receptor alpha for cancer treatment. *Oncotarget*. 09 2016;7(32):52553-74.
 62. Elnakat H, Ratnam M. Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms: implications in targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 29 avr 2004;56(8):1067-84.
 63. Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, Christianson TJH, Low PS, Knutson KL, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. mars 2008;108(3):619-26.
 64. Despierre E, Lambrechts S, Leunen K, Berteloot P, Neven P, Amant F, et al. Folate receptor alpha (FRA) expression remains unchanged in epithelial ovarian and endometrial cancer after chemotherapy. *Gynecol Oncol*. juill 2013;130(1):192-9.
 65. Crane LMA, Arts HJG, van Oosten M, Low PS, van der Zee AGJ, van Dam GM, et al. The effect of chemotherapy on expression of folate receptor-alpha in ovarian cancer. *Cell Oncol*. févr 2012;35(1):9-18.

Annexe : Développement mathématique

On suppose que la surface moyenne du péritoine des patientes est de 2 m² (= 20000 cm²) et que la surface d'une biopsie est de 2 cm². Le péritoine peut alors être considéré comme l'union de 10000 zones de biopsie.

Nous supposons que 13 biopsies ont été réalisées sur le péritoine. Autrement dit, on suppose que sur les 10000 zones constituant le péritoine, seules 13 zones ont été testées.

Soit M la variable aléatoire représentant le nombre de zones malades parmi les 10000 zones constituant le péritoine.

On note $\{M = m\}$ l'événement « m zones sur les 10000 zones constituant le péritoine sont malades ».

Soit B^+ la variable aléatoire représentant le nombre de biopsies diagnostiquées positives sur le péritoine (la biopsie est fiable à 100% ; il n'y a pas de faux positifs ni de faux négatifs).

On note $\{B^+ = p\}$ l'événement « p biopsies ont été diagnostiquées positives ». Le paramètre p peut prendre les valeurs de 0 à 13 (on ne peut effectivement pas avoir plus de biopsies positives que de biopsies réalisées).

Soit $B_m^+ = B^+ | \{M = m\}$ la variable aléatoire conditionnelle représentant le nombre de biopsies diagnostiquées positives sur le péritoine sachant que m zones sur les 10000 zones constituant le péritoine sont effectivement atteintes.

On note $\{B_m^+ = p\} = \{B^+ = p\}|\{M = m\}$ l'événement « p biopsies ont été diagnostiquées positives sachant que m zones sur les 10000 zones constituant le péritoine sont malades ».

La variable B_m^+ suit une loi hypergéométrique de paramètre $(13, \frac{m}{10000}, 10000)$ et la probabilité de l'événement $\{B_m^+ = p\}$ s'écrit:

$$\begin{aligned} P(B_m^+ = p) &= P(\{B^+ = p\}|\{M = m\}) \\ &= \frac{C_m^p \times C_{10000-m}^{13-p}}{C_{10000}^{13}} \times \mathbb{1}_{\max(0, m-9987) \leq p \leq \min(13, m)} \end{aligned} \quad (1)$$

Où :

- C_n^k est le nombre de combinaisons de k éléments parmi n ,
- $\mathbb{1}_{\max(0, m-9987) \leq p \leq \min(13, m)} = \begin{cases} 1 & \text{si } \max(0, m-9987) \leq p \leq \min(13, m) \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$ est une fonction indicatrice.

En utilisant la formule des probabilités totales, il vient l'égalité suivante :

$$\begin{aligned} P(\{B^+ = p\}) &= \sum_{m=0}^{10000} P(\{B^+ = p\} \cap \{M = m\}) \\ &= \sum_{m=0}^{10000} P(\{B^+ = p\}|\{M = m\}) \times P(\{M = m\}) \end{aligned} \quad (2)$$

En écrivant l'équation 2 pour tous les p , on obtient le système matriciel suivant :

$$\begin{aligned} &\begin{pmatrix} P(\{B^+ = 0\}|\{M = 0\}) & \cdots & P(\{B^+ = 0\}|\{M = 10000\}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ P(\{B^+ = 13\}|\{M = 0\}) & \cdots & P(\{B^+ = 13\}|\{M = 10000\}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} P(\{B^+ = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{B^+ = 13\}) \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (3)$$

Nous souhaitons résoudre ce système de sorte à obtenir le vecteur $\begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix}$.

L'objectif ultime est de déterminer la probabilité d'avoir au moins une zone malade, autrement dit de déterminer : $P(\{M > 0\}) = \sum_{m=1}^{10000} P(\{M = m\})$.

Malheureusement, le système reporté à l'équation 3 est très largement sous-déterminé (14 lignes pour 10001 colonnes) et une infinité de solutions existe. Toutefois, toutes ces solutions ne sont pas valables. En effet, outre satisfaire l'équation 3, la solution à retenir doit également respecter les conditions suivantes :

$$\forall m: 0 \leq P(\{M = m\}) \leq 1 \quad (4)$$

$$\sum_{m=0}^{10000} P(\{M = m\}) = 1 \quad (5)$$

Avant de passer à l'étape de résolution, il nous a d'abord fallu estimer le vecteur

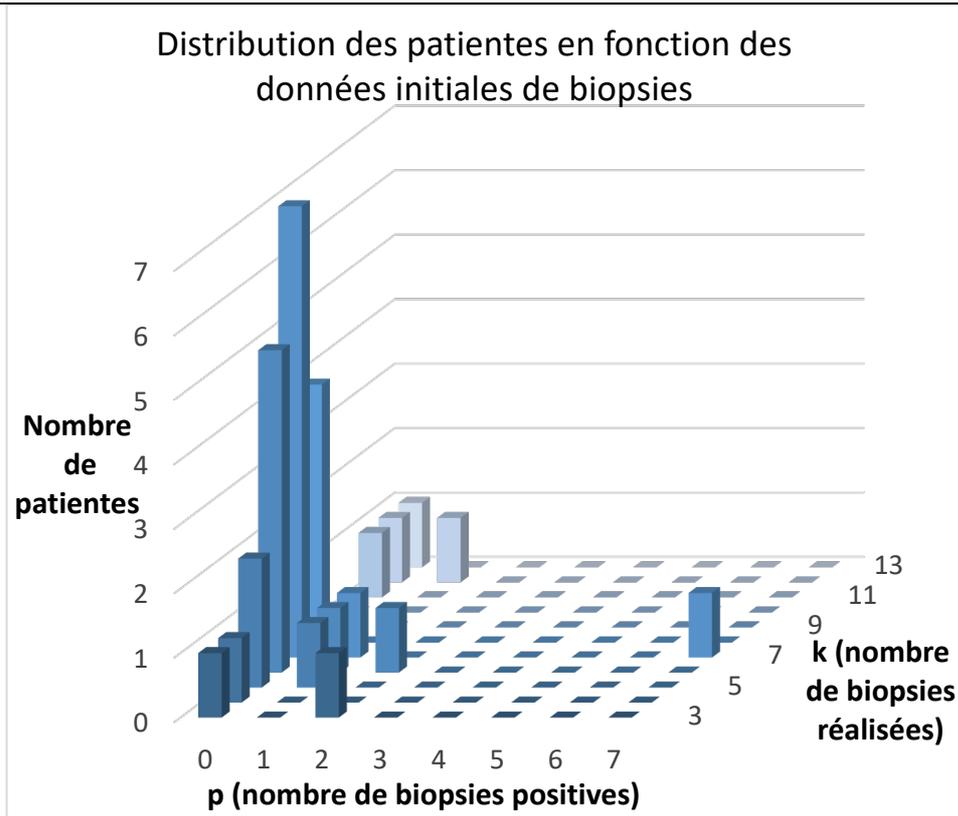
$\begin{pmatrix} P(\{B^+ = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{B^+ = 13\}) \end{pmatrix}$. Nous avons, pour cela, utilisé les données issues des patientes de Henri.

Ces données concernent 30 patientes sur lesquelles de 3 à 13 biopsies ont été effectuées.

Nous avons complété les données de ces patientes de sorte à considérer que 13 biopsies ont été effectuées pour chacune d'entre elles. Les biopsies manquantes ont été considérées comme négatives (le pire des cas) afin de pénaliser la détection plutôt que de la favoriser.

Nous avons choisi d'utiliser un seul et même nombre de biopsies afin de concentrer notre faible panel de données autour de la seule variable p . Le tableau de contingence des données initiales (Figure 1.a) présente en effet de nombreux « vides ».

a



b

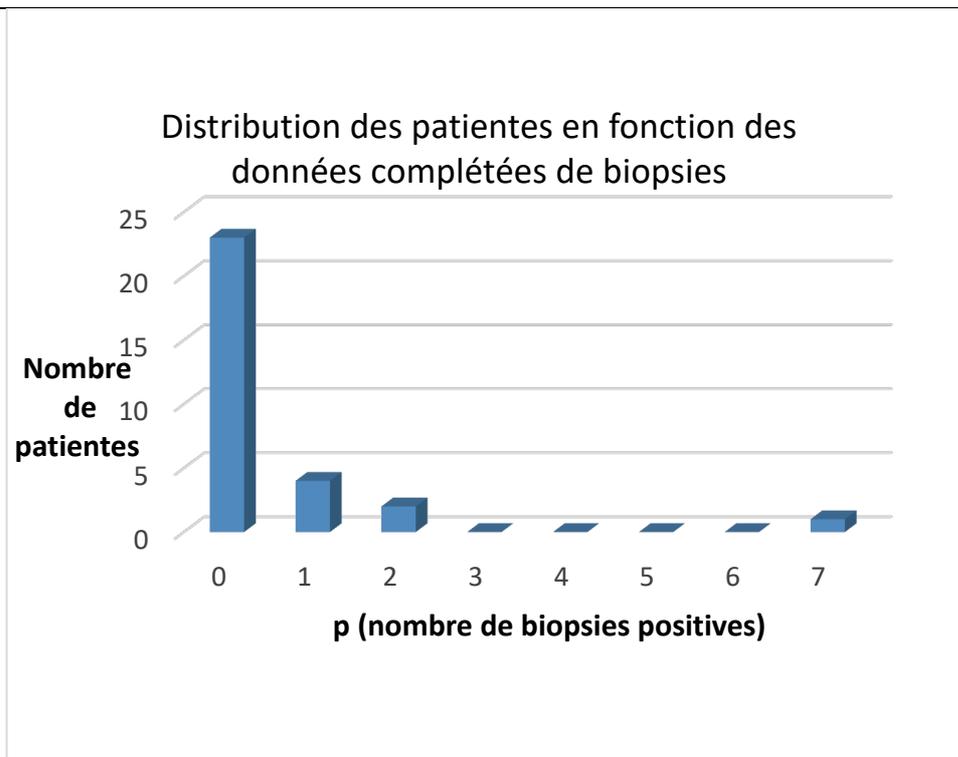


Figure 1 : a) Tableau de contingence des données initiales et b) Tableau de contingence des données complétées à 13 biopsies.

La Figure 1.b, moins clairesemée, nous a incités à adopter une loi de Poisson pour $P(\{B^+ = p\})$. Nous avons donc ajusté une loi de Poisson (équation 6) sur la distribution normalisée des patientes (Figure 2).

Si X suit une loi de Poisson de paramètre λ , alors :

$$P(X = k) = \frac{\lambda^k}{k!} e^{-\lambda} \quad (6)$$

Le paramètre λ que nous avons obtenu par ajustement est égal à 0.2293. Nous avons donc :

$$P(\{B^+ = p\}) = \frac{0.2293^p}{p!} e^{-0.2293} \quad (7)$$

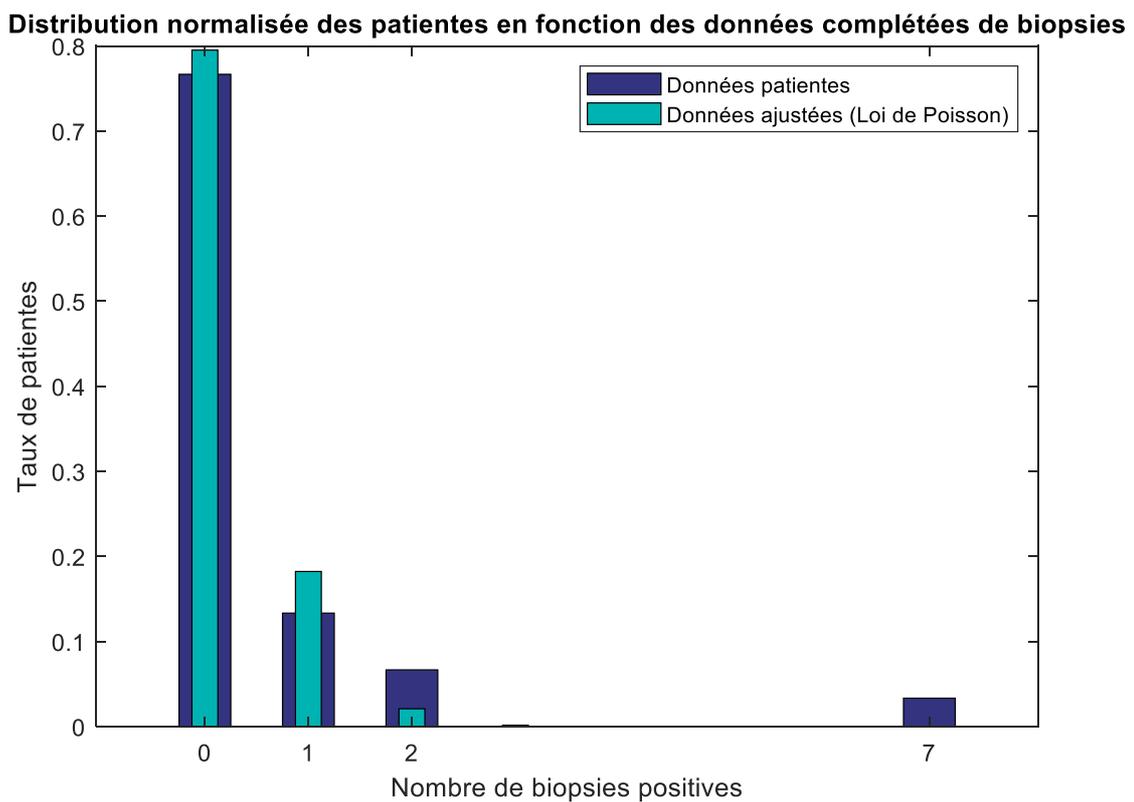


Figure 2 : Ajustement d'une loi de Poisson aux données complétées de biopsies.

Une fois, le vecteur $\begin{pmatrix} P(\{B^+ = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{B^+ = 13\}) \end{pmatrix}$ estimé via l'équation 7, nous avons pu passer à l'étape

de résolution. Nous avons, en utilisant la fonction « lsqin » du logiciel Matlab, déterminé le

vecteur $\begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix}$ satisfaisant les équations 4 et 5 et minimisant l'erreur E définie

à l'équation 8 (minimiser l'erreur E revient à trouver la solution du système matriciel de l'équation 3) :

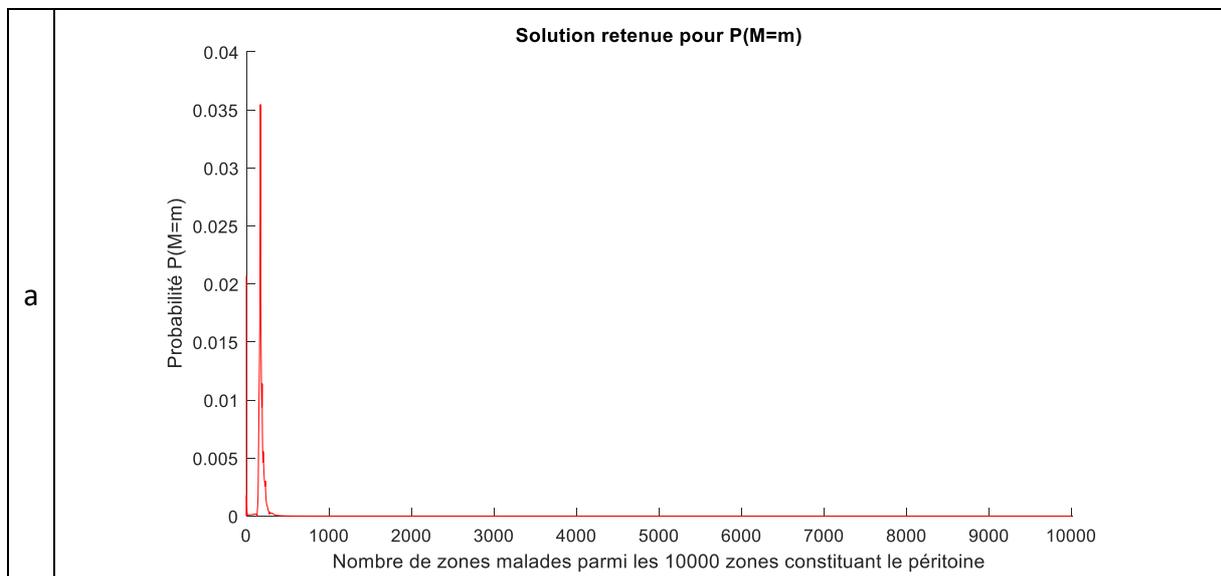
$$E = \left\| A \begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix} - b \right\|^2$$

Avec :

- $A = \begin{pmatrix} P(\{B^+ = 0\}|\{M = 0\}) & \dots & P(\{B^+ = 0\}|\{M = 10000\}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ P(\{B^+ = 13\}|\{M = 0\}) & \dots & P(\{B^+ = 13\}|\{M = 10000\}) \end{pmatrix}$ (8)

- $b = \begin{pmatrix} P(\{B^+ = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{B^+ = 13\}) \end{pmatrix}$

La solution retenue par la fonction « lsqin » du logiciel Matlab est représentée à la Figure 3.



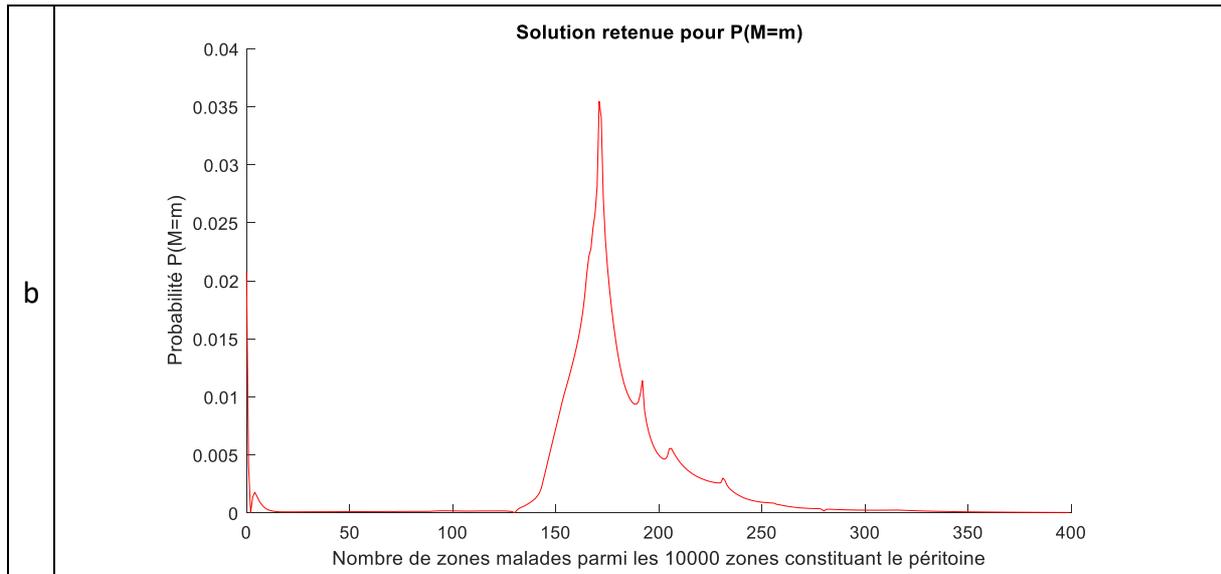


Figure 3 : Vecteur $\begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix}$ satisfaisant les équations 4 et 5 et minimisant l'erreur définie à l'équation 8 (a : solution dans son intégralité, b : zoom sur la partie présentant des irrégularités)

On s'aperçoit que cette solution présente des irrégularités (Figure 3.b). Afin d'y remédier, nous avons choisi d'ajouter une contrainte de lissage dans l'erreur définie à l'équation 8. Cet ajout mène à une nouvelle définition de l'erreur (équation 9) :

$$\tilde{E} = \left\| A \begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix} - b \right\|^2 + k \left\| \begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix} \right\|^2 \quad (9)$$

Le paramètre k , dit paramètre de régularisation, règle le compromis entre l'attache au système matriciel (premier terme de l'équation 9) et la contrainte de lissage (second terme de l'équation 9). Une petite valeur de k signifie que la solution s'ajustera au système matriciel sans réellement tenir compte de la contrainte. A l'inverse, une forte valeur de k induit que l'ajustement au système matriciel sera sacrifié au profit de la contrainte de lissage.

L'équation 9 peut se réécrire comme suit :

$$\tilde{E} = \left\| \tilde{A} \begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix} - \tilde{b} \right\|^2 \quad (10)$$

Avec :

- $\tilde{A} = \begin{pmatrix} A \\ kI \end{pmatrix}$, I étant la matrice identité de taille 10000,
- $\tilde{b} = \begin{pmatrix} b \\ O \end{pmatrix}$, O étant un vecteur nul de taille 10000.

En utilisant une nouvelle fois la fonction « lsqin » du logiciel Matlab, nous avons déterminé

le vecteur $\begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix}$ satisfaisant les équations 4 et 5 et minimisant l'erreur \tilde{E}

définie à l'équation 10 pour différentes valeurs du paramètre k . La Figure 4 représente les résultats obtenus.

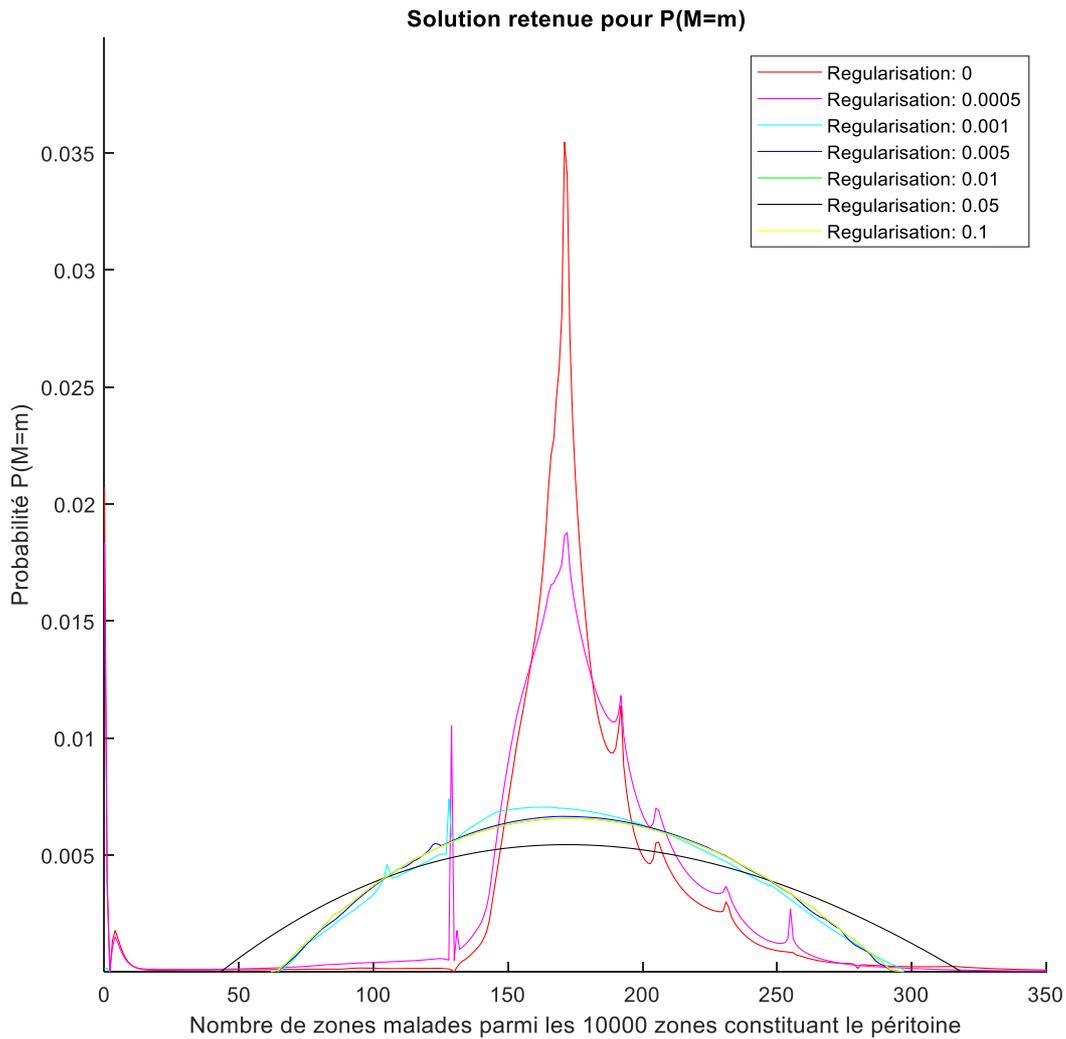


Figure 4 : Vecteur $\begin{pmatrix} P(\{M = 0\}) \\ \vdots \\ P(\{M = 10000\}) \end{pmatrix}$ satisfaisant les équations 4 et 5 et minimisant l'erreur définie à l'équation 10 pour différentes valeurs du paramètre de régularisation.

Sur la Figure 4, on observe la présence d'irrégularités essentiellement sur les courbes rouge ($k = 0$) (nota bene : du fait de la valeur de k , cette courbe est la courbe de la Figure 3) et magenta ($k = 0.0005$). Des irrégularités apparaissent également sur la courbe cyan ($k = 0.001$), mais dans une moindre mesure. A partir de $k = 0.005$, les irrégularités disparaissent grâce à un impact plus important de la contrainte de lissage.

Par ailleurs, la Figure 4 tend à montrer que quelle que soit la valeur du paramètre de régularisation, la probabilité $P(\{M = m\})$ est maximale autour de $m = 170$

Pour chacune des courbes de la Figure 4, nous avons ensuite calculé la probabilité d'avoir au moins une zone malade : $P(\{M > 0\}) = \sum_{m=1}^{10000} P(\{M = m\})$. Le Tableau 1 reporte les valeurs obtenues.

Tableau 1 : Probabilité d'avoir au moins une zone malade pour différentes valeurs du paramètre de régularisation.

Paramètre de régularisation	0	0.0005	0.001	0.005	0.01	0.05	0.1
$P(\{M > 0\})$	0.98	0.98	1	1	1	1	1

Quelle que soit la valeur du paramètre de régularisation, la probabilité d'avoir au moins une zone malade est supérieure à 0.98. Ce résultat est essentiel puisqu'il montre que l'atteinte du péritoine est quasi systématique et qu'un traitement par PDT aurait tout son sens pour détruire les lésions cancéreuses.

RESUME :

Le cancer épithélial de l'ovaire (CEO) est le cancer gynécologique dont le taux de mortalité est le plus élevé dans les pays occidentaux. Il est souvent diagnostiqué au stade de carcinose péritonéale. La prise en charge thérapeutique repose sur une chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète (CCMC) et sur une chimiothérapie. Une hypothèse expliquant le taux élevé de récurrence péritonéale est l'existence d'une atteinte péritonéale microscopique non réséquée lors de la chirurgie. L'objectif de cette étude est de rechercher des métastases péritonéales microscopiques (MPm) en péritoine macroscopiquement sain (PMS) après CCMC pour CEO. L'objectif secondaire est de rechercher si les MPm expriment l'isoforme α du récepteur au folate (FR α), cible thérapeutique pour des thérapies ciblées.

Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive, monocentrique prospective. Les biopsies péritonéales en PMS sont prélevées en fin de CCMC pour CEO. Une recherche de l'expression de FR α par immunohistochimie est réalisée sur les MPm, les métastases péritonéales macroscopiques et les biopsies réalisées avant chimiothérapie néoadjuvante.

Trente patientes ont été incluses, entre le 1^{er} janvier 2018 et le 1^{er} juin 2019. Des MPm ont été identifiées chez 7 patientes (23%). 75% des MPm surexpriment FR α . Une approche mathématique permet d'estimer que la probabilité d'une atteinte microscopique résiduelle à l'issue de la chirurgie est proche de 100%.

Les patientes atteintes d'un CEO présentent des MPm non réséquées lors d'une CCMC. La présence des MPm est un argument pour le développement de traitements complémentaires intracavitaires. La surexpression de FR α permet d'envisager des thérapies ciblées.

MOTS-CLES : Cancer épithélial de l'ovaire, métastase péritonéale microscopique, carcinose péritonéale, chirurgie de cytoréduction, chimiothérapie intrapéritonéale

ABSTRACT:

Epithelial ovarian cancer (EOC) has the highest mortality rate in western countries among gynecological cancers. It is often diagnosed at the stage of peritoneal carcinomatosis. Therapeutic management is based on macroscopic complete cytoreductive surgery (MCCS) and on chemotherapy. One hypothesis explaining the high rate of peritoneal recurrence is the existence of microscopic peritoneal involvement not resected during surgery. The objective of this study is to search for microscopic peritoneal metastases (MPm) in macroscopically healthy peritoneum (MHP) after MCCS for EOC. The secondary objective is to find out whether the MPm express the isoform α of the folate receptor (FR α), a therapeutic target for targeted therapies.

This is a descriptive, prospective monocentric cohort study. MHP biopsies are taken at the end of CCMC for CEO. A search for the expression of FR α by immunohistochemistry is carried out on MPm, macroscopic peritoneal metastases and biopsies performed before neoadjuvant chemotherapy.

Thirty patients were included, between January the 1st, 2018 and June the 1st, 2019. MPm were identified in 7 patients (23%). 75% of MPm overexpress FR α . A mathematical approach allows us to estimate that the probability of residual microscopic metastases after surgery is close to 100%.

Patients with EOC have unresected MPm at MCCS. The presence of MPm is an argument for the development of complementary intracavitary treatments. The overexpression of FR α makes it possible to envisage targeted therapies.

KEYWORDS: Epithelial ovarian cancer, microscopic peritoneal metastasis, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, intraperitoneal chemotherapy