



**HAL**  
open science

# Prise en charge des cancers de l'ovaire au stade avancé : état des lieux au centre hospitalo-universitaire de Grenoble

Apolline Maureau

## ► To cite this version:

Apolline Maureau. Prise en charge des cancers de l'ovaire au stade avancé : état des lieux au centre hospitalo-universitaire de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04329799

**HAL Id: dumas-04329799**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04329799>**

Submitted on 7 Dec 2023

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2023

**PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'OVAIRE AU STADE AVANCÉ :  
ÉTAT DES LIEUX AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE  
GRENOBLE**

THÈSE  
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE  
Le 13/10/2023

Par Mme Apolline MAUREAU

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Didier RIETHMULLER

Membres :

M. le Pr associé Thierry MICHY (directeur de thèse)

Mme le Dr Coralie FRENOUX

Mme le Dr Charlotte BAILLY

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché

## Remerciements

### À mon jury de thèse

À Monsieur le **Professeur Riethmuller**, pour avoir accepté de présider cette thèse de gynécologie et pour votre enseignement passionné et enrichissant durant ces années.

À Monsieur le **Professeur Michy**, pour avoir dirigé ce travail. Merci pour votre disponibilité, les dissections en musique et votre confiance au bloc opératoire.

À Madame le **Docteur Frenoux** pour avoir accepté de juger mon travail de thèse et d'apporter votre expertise d'oncologue, indispensable à notre pratique.

À **Charlotte Bailly** pour avoir accepté d'être dans mon jury et surtout pour ces supers semestres, pour ta douceur, tes encouragements en chirurgie, ta bienveillance, tes imitations, et pour ce que tu es (et pour Guimauve aussi).

### Un grand merci aux équipes de gynéco-obstétriciens qui m'ont formée depuis le début de mon internat :

À l'équipe de sénologie du CHUGA, au Dr **Anne-Cécile Philippe, Anna Lamotte et Clémence Beyer**, pour votre passion des belles reconstructions. Et particulièrement à Cléclé et à Toronto !

**Au Dr François Istasse** pour ton talent chirurgical, ton humanité, ta patience et pédagogie.

**Au Dr Juliette Bernard** pour ton aisance chirurgicale, ta bonne humeur et ton accent canadien intempestif.

**Au Dr Pierre-Louis Forey**, pour ta zen attitude, nos milles et une césariennes plus vite que l'éclair et les pauses goûter (même si tu fais exprès de mal écrire mon nom).

**Au Dr Anne-Laure Coston**, pour ton engagement sans faille auprès des patientes et leur enfant, pour ton savoir aiguisé comme ton franc-parler, ton énergie à toute heure, et ces gardes éreintantes.

**Au Dr Virginie Guigue**, pour ce calme en toute circonstance, ces naissances impressionnantes mais toujours élégantes, agrémentées de ce fameux mouvement de cheveux qui s'avèrerait être de la sueur sur n'importe quel autre front.

À l'équipe de Chambéry avec qui j'ai adoré travailler au bloc et en salle de naissance et ce dès mes premiers jours d'interne. Au **Dr Deyrolle** pour votre rigueur et savoir-faire, pour nous pousser à toujours nous dépasser, au **Dr Decroisette** pour votre savoir d'échographiste et pour votre humour, **Séverine** pour ton éternelle bonne humeur et m'avoir accompagnée pour ma première ventouse, à **Etienne** pour ta gentillesse, ta confiance au bloc et ma première grande extraction, merci infiniment, **Dr Cabaud** pour vos conseils en sénologie et en ski de rando, **Dr Dubois** pour m'avoir permis de m'autonomiser en salle de naissance et rassuré lors de mes premières gardes, à **Émilie** pour ton énergie, ta bonne humeur et pour m'avoir appris à modifier mes plateaux du soir, au **Dr Chevillot** pour votre chirurgie minutieuse.

Aux assistantes qui ne le sont plus, **Flavie** pour ta douceur incroyable, **Juliette** pour ton humour et tes anecdotes toujours improbables, à **Lucile et Clémentine**, vous avez été des assistantes en or.

**Aux sages-femmes du CHUGA**, merci pour votre bonne humeur, votre soutien et encouragements :

À **Emina** pour ton investissement envers les patientes et ton humour (et le point à 11h, je retiendrai, tu m'as convaincue), à **Tina** (même si tu donnes des surnoms pourris), à **Lauraine** pour être aussi pétillante et folle, à **Justine, Margot, Cécile, Chloé, Élise, Agathe, Solène, Sonia, Perrine, Elhème** (j'espère que je ne me suis pas trompée à l'écho), **Marie, Charlotte, Sandrine, Blandine, Christine, Coralie, ...** (vous êtes beaucoup trop nombreuses), merci à toutes, vous êtes des warriors, au AP et au ASH.

Aux infirmières du service, **Léna, Anne, Pauline, Zoïne, Anaïs et toutes les autres** vous êtes au top, et aux IBODES, vous êtes incroyables, j'adore tous les moments passés à vos côtés, votre soutien, et même vos câlins, **Carine** (encore merci pour tes chaussettes), **Charlotte, Sarah, Murielle, Anaïs, Guelle, Agnès**. Aux sages-femmes et infirmières de Chambéry : Vous êtes une équipe formidable et dynamique, c'est un plaisir de travailler avec vous.

**Aux équipes d'Annecy :**

À l'équipe de gynécologues d'Annecy, merci pour ce semestre marqué par la Covid, **Docteur Tardif, Sébastien Blanc, Béatrice Rapp, Stefan, Julie, Manon, Célia**. Merci pour votre bienveillance. A **Benedicte Breton et docteur Bernardi**, pour votre enseignement en obstétrique.

À l'équipe de chirurgie viscérale, vous êtes une superbe équipe d'infirmières et de médecins. Merci au **Dr Duprez, Dr Mestrallet, Dr Morati et Dr Oulié** pour tous ces blocs toujours enrichissants et sympathiques, et pour vos personnalités aussi différentes qu'accueillantes.

Et bien évidemment un grand merci à **Vincent** pour ta disponibilité, tes cours du lundi soir aussi désespérants soient-ils (pour toi), pour tous ces blocs que j'ai faits (dans ton carnet), je tiens à te le (re)dire MERCI ;)

À l'équipe d'urologie, au **Dr Skowron** pour vos encouragements au bloc, au **Dr Arnoux** pour ta gentillesse et dextérité, au **Dr Valignat** pour votre humour et caractère détonant, et surtout à **Léa et Vincent** vous êtes incroyables, on a vraiment bien rigolé ce semestre, vous m'avez (presque) fait aimer l'urologie. Merci aussi aux infirmières du service vous êtes géniales. Et sans oublier **Blachmout** pour nos moments de délire aigue et sifflotage en cœur dans le bureau et à **Mathilde** pour ce semestre et ce premier sondage de 2h30, tes gâteaux, et ton caractère de guerrière.

Merci aux IBODEs d'Annecy, **Justine, Marie-Astrid, Cécile, Tiphaine, Valérie, Dominique, Aure, Maelle, Sébastien** et tous les autres, pour tous ces semestres, même si ce n'était pas toujours facile de savoir dans quelle spécialité j'étais, et merci pour vos petites attentions (le chauffage sur les pieds pendant les robots <3).

**Aux anesthésistes** qui partagent toutes ces gardes, aussi éreintes soient telles, et particulièrement à **Michel et Adrien** pour tous ces cafés à Chambéry.

**À mes cointernes**

À **Alexandra** pour avoir été ma maman du premier semestre, à **Louise L.** pour être la douceur incarnée et de malgré tout te voir vriller parfois (j'adore mais tkt ça ne fait toujours pas de toi une mauvaise personne), à cette porte qu'on a essayé de forcer en vain et à nos petites pauses thé à Annecy, à **Louise V.** pour toutes ces pauses cafés du semestre et tous ces potins qu'on adore, tes cheesecakes incroyables et à ton expression devenue ma favorite, à **Elia** pour ta joie de vivre, ce premier semestre incroyable et les soirées pizza (Mama la pizaaaaa!), à **Marc** pour me faire tout le temps peur dans le bureau (et tu viens de le faire à l'instant où j'écris), pour cette première césarienne, et cette boucle, à **Marine V.** pour ton amour de la nature, ta chill

attitude et toutes les activités que nous nous étions promises de faire à l'intégration mais que nous n'avons jamais faites, **Alexandre L**, pour tes rumeurs qui m'ont poursuivies (mais pas moi dans la chir dig), à **Laura, Colombe et Coralie** pour votre vaillance pendant ce 2<sup>ème</sup> semestre pas toujours évident, à **Pauline, à Mathilde, Alex B, Aurélie**.

À **Antoine** pour ce semestre de chirurgie digestive, merci pour ce mi-temps de DPC et de m'avoir appris à jouer au Backgammon.

À **Guillaume et Mehdi** pour ce semestre à Annecy et pour être les plus attachants des mecs insupportables.

### À ma famille

À ma **Maman** qui me soutient et supporte depuis le début, dans les hauts et beaucoup les bas, toujours là pour trouver les mots justes, même si tu n'arrives toujours pas à « m'imaginer faire ça ».

À mon **Papa**, ça y est, on y est ! Tu vas pouvoir souffler, plus de concours, plus d'examen (enfin presque), car je sais que tu étais parfois encore plus stressé que moi, merci d'avoir supporté tout ça tant bien que mal et d'être aussi toujours tant présent pour moi.

À mon grand frère, **Gauthier**, qui a, je crois un peu forgé mon caractère, poussé à me dépasser, à la compète, et pour qui je suis le médecin traitant, l'orthopédiste, le pneumologue, l'urologue etc. Merci à toi et à **Diane** pour votre accueil toujours aussi festif et de faire de moi bientôt « tata Apo ».

A ma petite **Titille**, ma petite sœur, merci à toi d'être là, d'être si douce et de me faire sentir comme une super grande sœur (même si faut que tu arrêtes de t'habiller comme moi :p). Je suis fière de toi ! Et à Alex, parce qu'elle est mignonne mais faut quand même la supporter ;)

À **Grand-Mam et Grand-Pap**, mes supers grands parents qui me font perdre la notion de l'âge tellement vous êtes en forme. Merci pour ces années de colocation intermittente, nos danses dans la cuisine en pyjama et les soirées the Voice, j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

À **Véro** pour la tante que tu es, toujours présente dans les moments importants, à **Axelle et Simon** et mes 3 adorables petites cousines, **Albane, Éléonore, et Célèste**.

A **Grand-père et grand-mère**, merci pour votre douceur, bienveillance, d'avoir si bien « dégusté » mes plats, gardé mes menus, mais finalement je n'aurai pas ouvert de restau, et je suis et ne serais pas non plus maitresse...

**Virginie et Philippe**, merci à vous de combler mes parents et de rendre ces moments en famille toujours privilégiés.

Je vous aime tous infiniment.

## Aux copains de l'internat

À **Chloé** pour avoir été ma super coloc (et un peu comme mon premier enfant à qui il faut customiser les légumes pour qu'ils soient mangés), pour les films que t'as regardés (presque seule) dans mon lit, pour être toujours partante pour tout (avant d'y être), et pour m'avoir fait aller jusqu'à Tahiti pour tes beaux yeux (et aussi un peu pour les miens).

À **Robin** pour ton accent franc comtois, pour le « skate » ensemble, et avoir même inventé une chanson à mon nom.

Et toute la **team de Chambéry** : À **Géraldine** pour nos RdV cuisine et tes descentes qu'on n'aimerait pas faire à vélo, à **Florine**, pour ton dynamisme, tes « oh nooon », et tous les films que t'as (pas) vus, à **Sacha** pour être la personne la plus passionnée que je connaisse, d'avoir organisé ce week-end à Annecy, et de tellement t'investir dans cette relation que t'en deviens mon beauf, à **Marine** pour être la meilleure cuisinière de tout Chambéry, et la plus grande buveuse de thé, à **Élise** pour notre sortie à ski de rando la plus vertigineuse et aux prochaines, à **Léa** pour ces levées de soleil à Chambéry, pour me faire confiance au point d'être ta coiffeuse officielle, même si **Clément** est pas toujours content, à toi également même si tu me l'as piqué pendant ce deuxième semestre, à **Théo** pour être la personne à posséder le plus de jeux de société que je connaisse, à **Louis**, à **Morgane**, à **Alison**, à **Marie-Élise**, à **Marine**, à **Joseph**, à **Bérengère**, à **Ophélie**, à **Adri**, à **Marie le Canari**.

À **Julien** pour ces sorties ski qu'on programme mais qu'on ne fera jamais, à **Léna** pour ton énergie, ta légèreté et joie de vivre communicative.

## À mes ami(e)s de toujours,

À **Marine** pour ces 6 années consécutives dans la même classe et jusqu'aux bancs de la fac, à ton rire et tes « attends », à **Nina** pour ces vacances à la montagne, à la mer, tous ces beaux moments et ta générosité, à **Elodie** ton ambition, ta force de caractère, à **Vincent** pour m'avoir appris à faire tourner mon stylo en quatrième, et pour tous les autres moments.

À **Ben et Stan**, toujours là, et ce depuis qu'on est haut comme 3 pommes.

À **Claire**, de ces barquettes 3 chatons que nous avons partagées sur les bancs de la fac jusqu'à aujourd'hui, on en a vécu des choses ! Merci d'être la personne la plus folle, rigolote, et enjouée que je connaisse.

À **Barbara**, pour nos années colocs, ton rire et ton grain de folie, à **Loulou** depuis ce WEI le S.... c'était long l'externat mais qu'est-ce que vous êtes loin maintenant.

Au reste des **BOUM**, **Caro** pour la beauté de ta force, ta douceur et ta passion, **Candice S.** pour ton accent Marseillais alors que tu es la plus lyonnaise de toute, à **Pauline** pour ta persévérance et réussite dans tout ce que tu entreprends, tu m'impressionnes, à **Nannie** pour être la plus girly de toute, à **Camille** pour ton ambition de business woman et ta folie, à **Tiffany**, à **Candice C.** et **Maud** que j'ai découvertes à l'autre bout du continent et dans un van. Vous êtes toutes des supers nanas !

Et à toi **Noé** (ou plutôt mon Chachat, mon Nana), merci d'être autant là pour moi, aussi bien dans nos moments de délires, de folies, que dans les moments plus difficiles, les doutes et les lendemains de garde grognons. Merci d'apprendre et d'accepter ce que j'ai choisi de faire de ma vie alors que tu ne fais pas partie de cette « secte » comme tu dis, tu me surprends de jour en jour (même si tu as été un grand obstétricien dans le temps). Bien que ta passion soit de m'embêter, j'ai hâte de découvrir tout ce qui nous attend.

Je t'aime.

<b>I. Résumé.....</b>	<b>12</b>
<b>II. Abstract.....</b>	<b>14</b>
<b>III. Introduction.....</b>	<b>15</b>
A. Rappel : anatomie et physiologie de l’ovaire .....	16
1. La fonction ovarienne .....	16
2. Anatomie ovarienne .....	16
B. Rappel : le cancer de l’ovaire.....	20
1. Épidémiologie .....	20
2. Facteurs de risque.....	21
3. Diagnostic .....	25
4. Stadification .....	28
C. Prise en charge .....	29
1. La chirurgie .....	30
2. La chimiothérapie : .....	33
3. Thérapies ciblées :.....	33
4. Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP).....	36
D. Pronostic et facteurs influençant .....	37
E. Surveillance.....	38
<b>IV. Présentation de l’étude .....</b>	<b>39</b>
<b>V. Matériel et Méthodes .....</b>	<b>39</b>
A. L’étude .....	39
B. Population - Caractéristiques cliniques et pathologiques.....	39
<b>VI. Analyse statistique .....</b>	<b>40</b>
<b>VII. Résultats .....</b>	<b>41</b>
A. Caractéristiques de la population .....	41
B. Bilan initial :.....	42
C. Efficacité thérapeutique .....	44
<b>VIII. Discussion .....</b>	<b>49</b>
<b>IX. Conclusion .....</b>	<b>52</b>
<b>X. Bibliographie .....</b>	<b>53</b>
<b>XI. Annexe.....</b>	<b>57</b>

## I. Résumé

**Introduction** - Le cancer de l'ovaire est le cancer gynécologique le plus létal dans les pays développés. Peu symptomatique, le diagnostic est fait dans 75% des cas à un stade avancé (stade III et IV de la classification FIGO), la survie à 5 ans n'est plus que de 30 %.

Le traitement standard du cancer de l'ovaire est la chirurgie de cytoréduction suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine. La chirurgie de cytoréduction a pour objectif la résection complète de la maladie. Il s'agit d'une étape primordiale puisque qu'un résidu tumoral nul est le facteur pronostic le plus important en termes d'impact sur la survie.

Si le cancer est trop étendu et considéré non résécable, la chirurgie de cytoréduction peut être reportée après des cycles de chimiothérapies néoadjuvantes, on parle de chirurgie intervalaire.

La prise en charge est discutée puisque plusieurs études ont démontré une diminution de la morbidité opératoire en cas de chirurgie d'intervalle par rapport à la chirurgie première.

**Matériel et méthodes** – Nous avons mené une étude rétrospective et uni centrique, portant sur les patientes prises en charge par chirurgie optimale et chimiothérapie pour un cancer de l'ovaire épithélial au stade FIGO IIIB à IV, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2017 au centre hospitalo-universitaire de Grenoble. L'objectif principal de notre étude est de comparer la survie globale à 5 ans chez les patientes ayant été prises en charge par cytoréduction première ou d'intervalle, après chimiothérapie néoadjuvante. Les objectifs secondaires portent sur la survie sans récurrence, et la morbidité opératoire.

**Résultats** – Notre étude inclue 40 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction dont 11 chirurgies premières (groupe 1) et 29 chirurgies d'intervalles (groupe 2). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie entre les deux groupes.

La survie globale des patientes était supérieure à 50% à 5 ans du diagnostic. La moyenne de survie était inférieure dans le groupe chirurgie d'intervalle avec 52,5 mois, sans différence significative ( $p=0.1912$ ). La moyenne de survie sans récurrence était de 21,5 mois pour le groupe 1 et 25,2 mois pour le groupe 2. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0.3740$ ). Une résection complète était obtenue dans 87.5% des cas, sans différence significative entre le groupe 1 avec 90.1%, et le groupe 2 avec 86.2% ( $p=0.124$ ). La morbidité opératoire était identique dans les deux groupes.

**Conclusion** – Les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire de stade IIIB à IV semblent avoir une survie qui n'est pas inférieure en cas de chimiothérapie néoadjuvante en comparaison à une chirurgie de cytoréduction première. Dans cette étude, la résecabilité et la morbidité ne sont pas différentes en cas de chirurgie intervallaire malgré des stades de cancers plus avancés.

## II. Abstract

**Introduction** - Ovarian cancer is the most lethal gynecological cancer in the developed countries. With few symptoms, 75% of cases are diagnosed at an advanced stage (FIGO stage III and IV), with a 5 year survival rate of only 30%. The standard treatment for ovarian cancer is cytoreductive surgery followed by adjuvant platinum-based chemotherapy. The aim of cytoreduction surgery is complete resection of the disease. This is an essential step, since zero tumor residue is the most important prognostic factor in terms of impact on survival. If the cancer is too extensive and considered unresectable, cytoreduction surgery can be postponed until after cycles of neoadjuvant chemotherapy, known as interval surgery. Management is controversial, since several studies have demonstrated a reduction in operative morbidity in the case of interval surgery compared to primary surgery.

**Material and methods** -We conducted a retrospective, uni-centric study of patients managed by optimal surgery and chemotherapy for FIGO stage IIIB to IV epithelial ovarian cancer between January 1, 2010 and December 31, 2017 at the Grenoble University Hospital Center. The primary objective of our study is to compare 5-year overall survival in patients managed by first or interval cytoreduction after neoadjuvant chemotherapy. Secondary objectives included recurrence-free survival and operative morbidity.

**Results** - Our study included 40 patients who underwent cytoreduction surgery, including 11 primary surgeries (group 1) and 29 interval surgeries (group 2). There was no significant difference in survival between the two groups.

Overall patient survival was over 50% at 5 years from diagnosis. Mean survival was lower in the interval surgery group at 52.5 months, with no significant difference ( $p=0.1912$ ). Mean recurrence-free survival was 21.5 months for group 1 and 25.2 months for group 2. There was no statistically significant difference between the two groups ( $p=0.3740$ ). Complete resection was achieved in 87.5% of cases, with no significant difference between group 1 (90.1%) and group 2 (86.2%) ( $p=0.124$ ). Operative morbidity was identical in both groups.

**Conclusion** - Patients undergoing surgery for stage IIIB to IV ovarian cancer appear to have non-inferior survival with neoadjuvant chemotherapy compared with primary cytoreductive surgery. In this study, resectability and morbidity were no different with interval surgery despite more advanced cancer stages.

### **III. Introduction**

Le cancer de l'ovaire est un cancer rare qui concerne majoritairement les femmes ménopausées. On estime à environ 5 198 le nombre de nouveaux cas de cancers de l'ovaire en 2019 en France avec un âge moyen de 65 ans. Il s'agit du neuvième cancer le plus fréquent chez les femmes mais la première cause de décès par cancer gynécologique, et la quatrième cause de décès par cancer (1).

Le cancer de l'ovaire est une maladie bien connue aujourd'hui, mais difficile à prendre en charge avec des résultats insatisfaisants en termes de survie globale et sans récurrence. Le pronostic de ce cancer reste sombre, avec une survie à 5 ans de 43 %, tous stades confondus et 85 % des patientes atteintes présentent maladie récurrente (2). Le diagnostic est fait dans 75 % des cas à un stade avancé, stade III-IV de la classification FIGO car cette maladie est longtemps asymptomatique, on estime la survie à 5 ans plus qu'à environ 30 % (2).

Il est désormais bien admis que la chirurgie avec cytoréduction tumorale maximale est le facteur pronostic le plus important de cette pathologie (3). L'objectif est celui d'une chirurgie en vue de l'obtention d'un résidu tumoral nul, associé à une chimiothérapie à base de sels de platine (4).

Cette chirurgie peut se faire en première étape de la prise en charge, avant chimiothérapie adjuvante (chirurgie dite initiale), ou après 3 ou 4 cures de chimiothérapie néo adjuvante (chirurgie dite d'intervalle)(4).

Dans certains cas, la chirurgie peut être réalisée en fin de chimiothérapie néo adjuvante (chirurgie dite de clôture), la résécabilité n'étant pas toujours possible pour une chirurgie d'intervalle (5).

Nous avons réalisé une étude rétrospective épidémiologique et observationnelle, reprenant les dossiers de patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire épithélial au stade de carcinose péritonéale entre 2010 et 2017 au CHU de Grenoble Alpes.

L'objectif principal de notre étude était l'analyse des pratiques et de l'impact des stratégies thérapeutiques choisies sur la survie globale dans la prise en charge des patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire.

Nous avons secondairement analysé la survie sans récurrence et les différents facteurs influençant ces survies.

Après un rappel initial sur l'anatomie pelvienne de la femme, puis un état des lieux des connaissances sur le cancer de l'ovaire, nous présenterons cette étude puis discuterons ensuite ses résultats et leurs implications dans une dernière partie.

## **A. Rappel : anatomie et physiologie de l'ovaire**

### **1. La fonction ovarienne**

Les ovaires sont au nombre de deux, et font partie de l'appareil génital interne féminin.

Ils libèrent naturellement à chaque cycle chez la femme, de la puberté à la ménopause, un ovule mûri au sein d'un follicule. Le follicule ovarien se transforme ensuite en corps jaune, sécrétant les hormones dites féminines, œstrogènes et progestérone (fonction endocrine) puis régresse en fin de cycle en l'absence de fécondation (fonction exocrine).

La stimulation de l'ovaire obéit à la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, les hormones folliculostimulante (FSH) et lutéinisante (LH).

### **2. Anatomie ovarienne**

#### **a. Bases anatomiques**

Chez la femme adulte, les ovaires sont de petites glandes d'environ 4 centimètres de longueur, 2 centimètres de largeur et de 1 centimètre d'épaisseur, pesant environ 10g.

Ils sont de couleur blanc nacré et sont situés de part et d'autre de l'utérus, dans la cavité péritonéale.

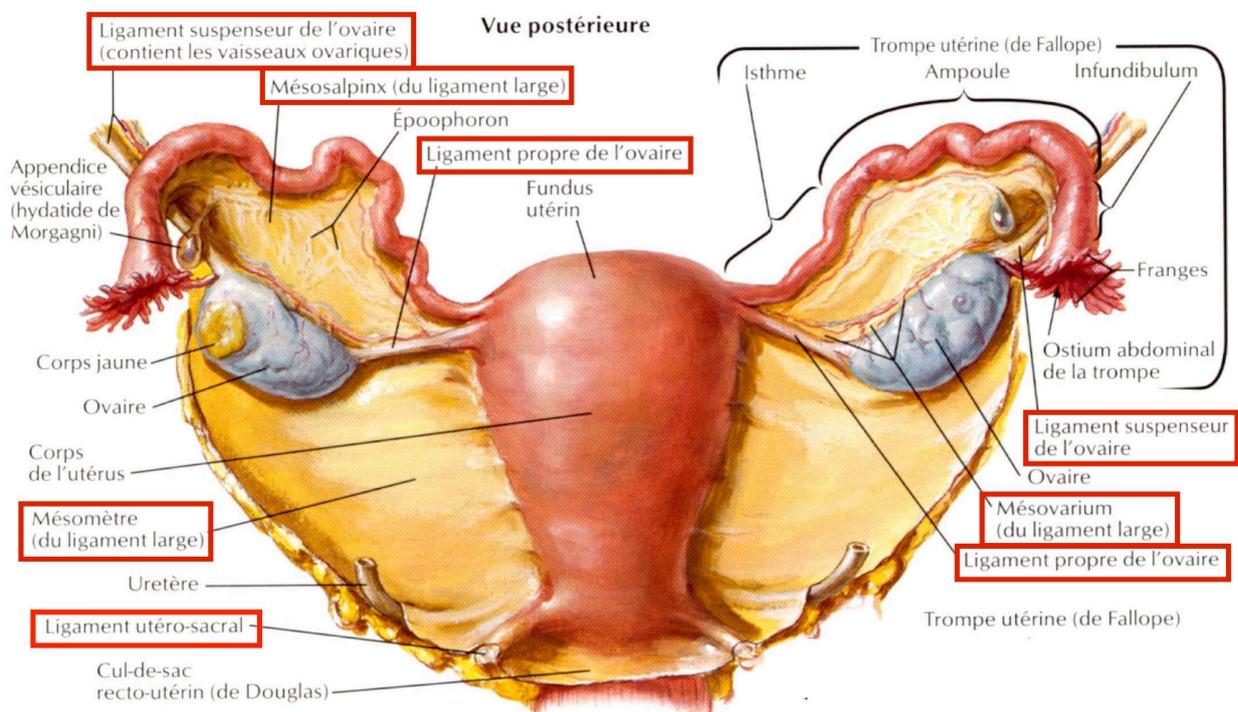
Des ligaments les relient aux organes voisins :

- Le ligament propre de l'ovaire ou ligament utéro ovarien, raccordant l'ovaire à la corne utérine en arrière de la trompe.

- Le ligament suspenseur ou ligament lombo ovarien attachant l'extrémité postérieure de l'ovaire au rétropéritoine. Ce ligament est le support de l'artère ovarique.
- Le ligament infundibulo ovarique le reliant à la trompe par l'intermédiaire de la frange ovarique (frange de Richard).
- Et le péritoine, formant le mésovarium

C'est un organe qui reste cependant très mobile dans la cavité péritonéale.

La localisation des ovaires au sein de la cavité péritonéale et la continuité entre le péritoine et l'épithélium ovarien de surface sont des éléments physiopathologiques importants car toute cellule de la surface, notamment cancéreuse, est susceptible de s'exfolier, et de disséminer dans la cavité péritonéale.



**Figure 1.** Ligaments suspenseurs de l'ovaire.

Source : Netter FH. Atlas d'anatomie humaine. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2011

## b. Vascularisation ovarienne

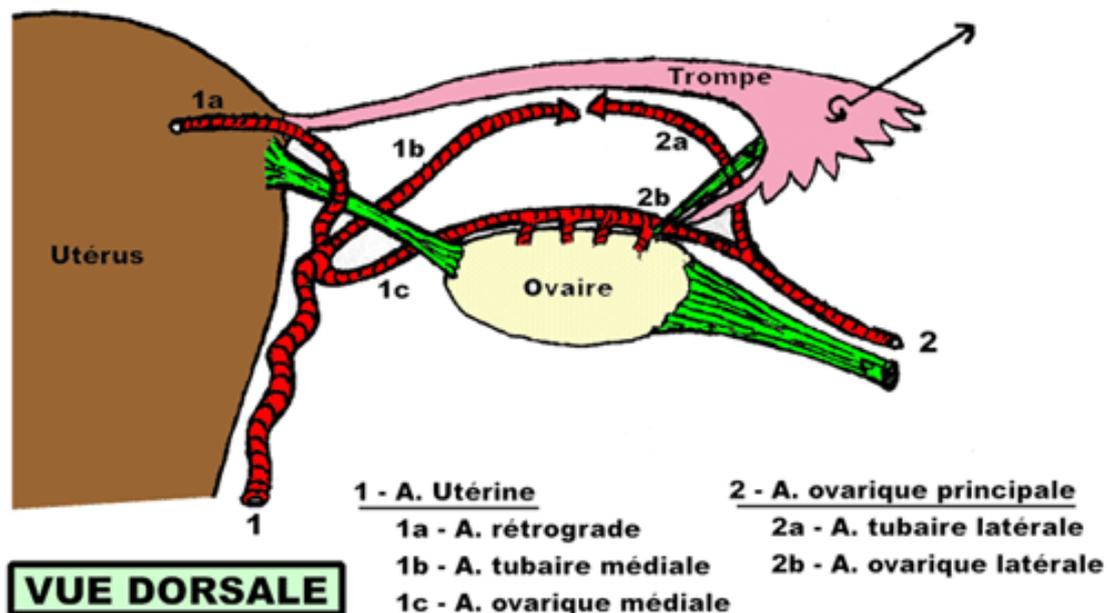
Sa vascularisation artérielle est essentiellement (96%) dépendante de l'artère ovarienne, naissant directement de l'aorte, et accompagnant le ligament suspenseur de l'ovaire. Elle se divise ensuite en deux artères : l'artère tubaire latérale et ovarique latérale.

Une partie moindre est assurée par l'artère utérine, donnant au niveau du ligament utero ovarien une branche tubaire médiale et une branche ovarienne médiale.

Ces deux réseaux s'anastomosent entre eux, formant une arcade vasculaire dans le mésovarium.

Les veines ovariennes se drainent dans le plexus pampiriforme dans le mésovarium, puis dans la veine ovarienne majoritairement, et minoritairement dans la veine utérine. La veine ovarienne droite se jette dans la veine cave inférieure alors que la gauche se jette dans la veine rénale gauche.

Les plexus lymphatiques se drainent en latéro- et précaves à droite, pré- et latéroaortique à gauche.



**Figure 2.** Vascularisation ovaire et trompe

Source : <https://anatjg.com/PeritoineSous/OGF/Ovaires.htm>, consultée le 15/03/2023

### c. Histologie ovarienne

Un ovaire est composé de différentes couches de tissu : la surface de l'ovaire comprend un épithélium, en dessous se trouve l'albuginée puis la corticale (cortex ovarien) et enfin au centre la partie médullaire.

L'épithélium ovarien de surface est en continuité avec le mésothélium constituant le péritoine. D'un point de vue fonctionnel, il participe au développement folliculaire. L'ovulation induit une rupture de cet épithélium par la sécrétion de protéases provoquant une brèche dans sa continuité, et la libération de l'ovule. Un processus de cicatrisation est ensuite mis en place entraînant la prolifération des cellules épithéliales afin de reformer la continuité (6).

L'albuginée est une couche tissulaire dense, riche en collagène

Le cortex, représente environ les 2/3 de l'ovaire, contient à la naissance tous les follicules qui assureront au cours de chaque cycle menstruel la maturation d'un ovocyte et l'expulsion d'un ovule.

Au centre, la partie médullaire contient les vaisseaux sanguins assurant l'irrigation, des nerfs et des cellules musculaires lisses.

### d. Environnement de l'ovaire

#### *La trompe*

La trompe est très mobile. Elle est raccordée à l'utérus dans sa partie médiane, au mésosalpinx en bas, et à l'ovaire par la frange ovarique dans sa partie latérale.

Il s'agit d'un conduit musculomembraneux mesurant 10 à 12 cm de longueur.

Au moment de l'ovulation, les franges, aussi appelées fimbriae, balayent l'ovaire, capturent l'ovule et le transportent dans l'ampoule par des mouvements ciliaires et péristaltiques.

La surface interne de la trompe comporte des plis longitudinaux et des cils permettant le transport du spermatozoïde puis de l'ovocyte fécondé.

La vascularisation de la trompe est assurée par l'artère tubaire latérale provenant de l'artère ovarique et l'artère tubaire médiale provenant de l'artère utérine. Ces deux rameaux s'anastomosent pour former l'arcade tubaire située dans le mésosalpinx à 2-3 mm de la trompe. Cette arcade donne tous les 2 mm environ une trentaine d'artérioles tubaires spiralées.

### *Le péritoine*

Le péritoine est une membrane séreuse continue de l'abdomen, formée par une couche simple de cellules épithéliales, comprenant un feuillet pariétal qui tapisse la paroi et un feuillet viscéral qui enveloppe les organes de l'abdomen et du pelvis, délimitant l'espace virtuel de la cavité péritonéale. Il présente plusieurs fonctions, dont le maintien des organes en place, le soutien des vaisseaux et nerfs des organes voisins, le glissement harmonieux des viscères, et il participe à la protection immunitaire.

## **B. Rappel : le cancer de l'ovaire**

### **1. Épidémiologie**

Le cancer de l'ovaire est un cancer rare. Avec 5 198 nouveaux cas estimés en 2019, il se situe au 9<sup>ième</sup> rang des cancers chez la femme. Son incidence diminue progressivement depuis 1980, avec une diminution du taux d'incidence de 0,6% en moyenne par an. Ainsi en 2019 on dénombrait 7,5 cas pour 100 000 personnes (7).

Il touche les femmes le plus souvent autour de 65 ans (8).

C'est une maladie qui reste difficile à prendre en charge avec des résultats insatisfaisants en termes de taux de mortalité, survie globale et sans récurrence.

En effet le cancer de l'ovaire est responsable d'environ 150 000 décès par an dans le monde pour 200 000 nouveau cas par an, et 3 479 décès en France en 2019 (7).

Il est la première cause de décès par cancer gynécologique, la quatrième cause de décès par cancer chez la femme dans les pays développés, et la septième dans le monde.

On estime que la survie à 5 ans pour le cancer de l'ovaire épithéliale est d'environ 43%, avec une amélioration de 13% par rapport à 1990 et que 85 % des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire souffriront d'une maladie récurrente (2)

Ce sombre pronostic s'explique entre autres par la découverte tardive de la maladie. Dans la majorité des cas, le diagnostic est posé à un stade avancé de la diffusion péritonéale (deux cancers sur trois sont découverts à un stade III ou IV selon FIGO) (6).

L'étendue de la dissémination au moment du diagnostic est directement corrélée au taux de survie des patientes à long terme. Ainsi, ce taux atteint plus de 90% lorsque la tumeur présente une localisation restreinte aux ovaires et chute à 17% pour les tumeurs présentant une dissémination dans le péritoine et dans d'autres organes.

Si la gravité et la révélation trop tardive de cette maladie justifieraient une politique de dépistage systématique, aucune mesure de dépistage satisfaisante et applicable à l'ensemble de la population féminine n'existe aujourd'hui. Les femmes ayant des antécédents familiaux pouvant faire craindre une forme héréditaire de cancer de l'ovaire doivent être adressées en consultation d'oncogénétique.

Pour les femmes ayant un risque génétique de cancer de l'ovaire, la seule mesure préventive efficace est de leur proposer une annexectomie bilatérale prophylactique après 40 ans pour ne pas induire une ménopause et ses conséquences sur l'organisme trop précocement (9).

## **2. Facteurs de risque**

L'étiologie des cancers de l'ovaire reste peu connue. Cependant, plusieurs facteurs d'ordre physiologique et génétique ont été associés au risque de cancer de l'ovaire.

### **a. Génétique**

La prédisposition génétique est le principal facteur de risque de cancer de l'ovaire puisqu'il concerne 15 à 20 % des patientes atteintes (10). La recherche a permis d'identifier un certain nombre de mutations favorisant la survenue de cancer, les plus décrites concernent les gènes BRCA1 et BRCA2,

retrouvés dans 13 à 15% des cas des cancers de l'ovaire (10,11). Ces gènes sont impliqués dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN, par recombinaison homologue (RH).

Le risque de développer un cancer ovarien en cas de mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2 est augmenté de 10 à 25 fois (12). Dans la population générale, on estime qu'environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une de ces mutations selon l'institut national du cancer (7).

D'autres mutations génétiques impliquées dans le même processus de réparation de l'ADN ou dans l'arrêt de la multiplication des cellules en cas de lésion au niveau de l'ADN, sont à risque de développer un cancer de l'ovaire, notamment, les gènes RAD51, ATM, TP53, STK11, PALB2. L'étude de ces gènes et l'analyse scientifique de leur mutation permettent de nombreuses pistes de réflexion afin d'améliorer la prise en charge médicamenteuse de ces cancers.

D'autres facteurs héréditaires connus, comme le Syndrome de Lynch, augmentent le risque de développer un cancer de l'ovaire, avec notamment un âge plus jeune au diagnostic, 48 ans (13).

La présence de plusieurs cancers au sein d'une même famille, même lorsqu'aucune mutation génétique n'a été identifiée, représente également un facteur de risque.

L'intérêt d'une consultation d'oncogénétique, surtout en cas de diagnostic à un âge jeune, d'existence de cancers primitifs multiples ou d'antécédents familiaux au premier degré permet d'améliorer la prise en charge de ces patientes et de celles partageant le même patrimoine génétique.

#### b. Facteurs hormonaux

Le cancer de l'ovaire n'est pas un cancer hormono-dépendant mais il semblerait que les conséquences de l'activité ovarienne induites par les hormones et plus précisément la rupture puis la réparation répétée de l'épithélium de surface de l'ovaire lors de l'ovulation soit un facteur de risque de cancer (14). Ainsi, le fait que certaines situations diminuant la fréquence des ovulations entraînent une diminution du risque de cancer ovarien renforce cette hypothèse étiologique (15). Certaines études ont montré que la multiparité réduit le risque de 15 à 20% et que la prise de contraceptifs oraux pendant

plus de 5 ans diminue de 50% le risque de cancer de l'ovaire (16). Ce constat inclut également la femmes porteuses d'une mutation BRCA(17), et est croissant depuis la large utilisation des contraceptifs oraux (7). A contrario une ménarche précoce, une ménopause tardive, la nulliparité et une première grossesse tardive augmentent le risque pour certains types histologiques de cancers, de même que la prise en charge médicamenteuse de l'infertilité et le traitement hormonal substitutif de la ménopause (6,8,18,20).

### c. Types histologiques

Chaque composant histologique de l'ovaire peut dégénérer.

Les tumeurs ovariennes représentent un groupe hétérogène dont on distingue selon la classification anatomopathologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2014), quatre sortes :

- Les tumeurs épithéliales
- Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique
- Les tumeurs germinales
- Les métastases ovariennes.

Dans le cadre de cette étude, nous nous intéressons aux tumeurs épithéliales qui représentent à elles seules 90% des cancers. La tumeur touche l'épithélium, les cellules à la surface externe de l'ovaire. Elles sont subdivisées en plusieurs sous-types histologiques.

#### *Tumeurs séreuses :*

Il s'agit d'une prolifération épithéliale identique à celle de l'épithélium de surface, d'origine ovarienne ou tubaire, donnant un aspect kystique, solide ou mixte.

Elles représentent 50% à 70 % des cancers de l'ovaire et touche les femmes de 40 à 60 ans.

Les lésions sont bilatérales dans un tiers des cas.

On distingue deux sous-groupes :

- les tumeurs séreuses de bas grade (ou bien différenciées) présentent dans 25% des carcinomes séreux, sont d'évolution lente, peu chimio sensibles et expriment souvent des récepteurs hormonaux les rendant potentiellement sensibles à une hormonothérapie.

- les tumeurs séreuses de hauts grades (ou peu différenciées) représentent 75% des cas. Ces tumeurs sont agressives et souvent, au moins initialement chimio sensibles. Selon les dernières données, le carcinome séreux de haut grade proviendrait de cellules sécrétoires de la région ampulo pavillonnaire de la trompe de Fallope. Une séquence de lésions tubaires précancéreuses (SCOUT, TILT, STIC) a été découverte. Lors des menstruations, le flux rétrograde emporte les cellules desquamant de la trompe qui se greffent à la surface de l'ovaire pour donner naissance au carcinome séreux de haut grade. Il s'agit du type histologique le plus fréquent chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA 1 et 2.

#### *Tumeurs endométrioides :*

Elles sont caractérisées par la présence de glandes tubulaires ressemblant à celles de l'endomètre. Elles représentent 20% des cancers de l'ovaire, sont bilatérales dans 30% des cas et surviennent entre 50 et 70 ans. L'endométriose semble être un précurseur de ce type de carcinome dans 19% des cas (EAC). Dans 15 à 30% des cas elles sont associées à un adénocarcinome de l'endomètre synchrone ou pas. Ce type histologique est souvent associé au syndrome de Lynch.

#### *Tumeurs mucineuses :*

Elles sont caractérisées par une prolifération de cellules mucosécrétantes. Elles représentent 5 à 10 % des cancers de l'ovaire et sont le plus souvent diagnostiquées au stade précoce. Il s'agit de formations tumorales souvent très volumineuses. Elles surviennent entre 40 et 70 ans (âge moyen de 52 ans). Il faut systématiquement évoquer une origine métastatique notamment digestive, dans les formes bilatérales ou inférieures à 10 cm et compléter le bilan d'une endoscopie digestive. Son pronostic est meilleur que celui des carcinomes séreux.

### *Tumeurs à cellules claires :*

Elles sont caractérisées par la présence de cellules épithéliales volumineuses avec un cytoplasme abondant. Elles représentent 5 à 10 % des cancers de l'ovaire et surviennent entre 40 et 70 ans. Ces adénocarcinomes sont bilatéraux dans 5% des cas et bien que de diagnostic souvent précoce, de mauvais pronostic. Une chimiothérapie est indiquée quel que soit le stade. Une hyper calcémie para néoplasique, inconstante, est très évocatrice du diagnostic. Elles sont associées à l'endométriose dans 36% des cas .

Les tumeurs malignes non épithéliales, tumeurs rares de l'ovaire, 10% des cas, regroupent les tumeurs germinales (dysgerminomes, tératomes et choriocarcinomes), les tumeurs du stroma et des cordons sexuels (tumeurs de la granulosa, tumeurs de Sertoli et de Leydig), les tumeurs borderline et les carcinosarcomes.

### **3. Diagnostic**

Le diagnostic est dans la majorité des cas posé à un stade avancé : 2 cancers sur 3 sont découverts à un stade III ou IV selon FIGO (18).

S'il n'est pas de découverte fortuite lors d'une imagerie ou d'une chirurgie abdominale, les symptômes peuvent être variables : douleurs abdominales, augmentation du périmètre abdominal, trouble du transit, troubles urinaires, métrorragies, altération de l'état général.

La confirmation diagnostique doit être anatomopathologique.

L'objectif initiale du bilan est de réaliser une estimation médico-chirurgicale de l'opérabilité, à travers l'estimation de l'état général de la patiente et de l'extension tumorale.

Différents examens para cliniques sont utilisés.

a. En biologie :

- L'antigène tumoral 125 (CA125), protéine observée sur la plupart des cellules cancéreuses de l'ovaire, est libérée dans la circulation sanguine. Il s'agit du marqueur de première intention des tumeurs épithéliales non mucineuses de l'ovaire. Celui-ci est considéré négatif si  $\leq 35$  U/ml. Il est cependant peu spécifique car souvent non augmenté dans les stades précoces et peut-être élevé dans d'autres types de cancers, en cas d'endométriose, et de grossesse par exemple.
- La HE 4 (Human Epididymal Protein 4): surexprimée dans tous les cancers ovariens, aussi bien au stade précoce que dans les formes non mucineuses. Il est indépendant du CA125 et augmenté dans 50 % des cancers qui n'expriment pas le CA125. Les valeurs de HE4 sont liées à l'âge et augmentent avec la ménopause. Elle n'est pas augmentée en cas d'endométriose mais non spécifique du cancer de l'ovaire, peut aussi bien être un marqueur de cancer de la thyroïde, des glandes salivaires, et du poumon.

L'utilisation combinée de ces deux marqueurs sériques, associée à la prise en compte du statut ménopausique, permet le calcul du score ROMA, améliorant la sensibilité et spécificité de détection des tumeurs malignes (Haut risque de cancer épithélial ovarien si le score est  $\geq 11.4\%$  chez les femmes non ménopausées,  $\geq 29.9\%$  pour les femmes ménopausées).

- Le carbohydrate antigène 19-9 (CA 19-9) ou antigène Lewis a sialylé, exprimé par les cellules muqueuses et sécrété principalement par le pancréas, fait partie des marqueurs mucineux. Il est peu spécifique et son dosage permet essentiellement de supposer une efficacité du traitement en cas de baisse du taux en comparaison au dosage au moment du diagnostic. Le seuil retenu est 35 UI/L.

- L'antigène carcinoembryonnaire (ACE), en faible quantité dans le sang, peut être augmenté en cas d'affection bénigne ou maligne, principalement digestive. L'ACE est proposé en cas de suspicion de forme mucineuse. En cas suspicion de cancer de l'ovaire, le rapport CA125/ACE peut être calculé et être  $\geq 25$  (un rapport  $< 25$  est en faveur d'un primitif digestif).

Le bilan nutritionnel, avec notamment l'albuminémie et pré albuminémie fait partie du bilan biologique initial pour évaluer et corriger une éventuelle dénutrition avant la chirurgie pour optimiser la cicatrisation.

a. En imagerie :

L'échographie est l'examen de première intention selon les recommandations. Elle permet d'apporter rapidement des arguments de malignité et des caractéristiques tumorales avec notamment la taille de la tumeur, la présence de cloisons, de vascularisations, et un contenu mixte.

Le scanner est l'examen de référence dans le bilan d'extension tumorale. Il permet une évaluation première du péritoine, la recherche d'adénopathies, l'atteinte de l'appareil digestif et l'existence de métastases viscérales. Les rapports de la tumeur avec les structures voisines sont également évalués.

L'IRM, permet une caractérisation fine de la tumeur et du pelvis avec une bonne discrimination du caractère bénin ou malin.

Il est important d'évaluer l'état général de la patiente afin de définir sa capacité à bénéficier d'une chirurgie lourde de cytoréduction. Le bilan nutritionnel, l'évaluation onco-gériatrique, et le bilan des comorbidités s'il y en a, sont ainsi indispensables pour la suite de la prise en charge.

Malgré tous ces éléments diagnostics, le plus souvent seule la chirurgie avec la coelioscopique, permet à la fois de confirmer le diagnostic via la réalisation d'un prélèvement, et l'exploration dans le même temps de la cavité péritonéale. C'est l'étape essentielle de la prise en charge, permettant l'évaluation de la résécabilité tumorale, l'objectif étant une chirurgie de cytoréduction complète. L'évaluation est

réalisée par l'opérateur, à l'aide de scores décrivant les différentes localisations tumorales. Il s'agit du score de Fagotti et du Péritonéal Cancer Index (PCI) de Sugarbaker (annexes 1 et 2).

Dans quelques cas, le diagnostic histologique peut être porté par une biopsie transcutanée ou transvaginale.

#### **4. Stadification**

La stadification décrit la pathologie en fonction de la quantité de cancer présente dans le corps et de son emplacement lors du diagnostic initial. C'est à dire en fonction de la dissémination cancéreuse.

Pour le cancer de l'ovaire, elle se fait essentiellement par deux voies :

- Par voie péritonéale en suivant la circulation du liquide intra-péritonéal.
- Par la voie lymphatique avec 5 voies de drainage : pré cave, latérocave, promontoire ou pré sacré, iliaque externe, inter-aortico-cave, pré-aotique, latéro-aortique et iliaque primitif. Cette extension lymphatique peut se faire de façon bilatérale aussi bien au niveau pelvien qu'au niveau lombo-aortique.

Cette dissémination est le biais par lequel la maladie devient métastatique. Le péritoine, l'épiploon et la surface des viscères abdominaux et pelviens sont les sites habituels où la maladie essaime. Des atteintes pulmonaires et pleurales ainsi que des atteintes ganglionnaires rétro-péritonéales sont également fréquentes.

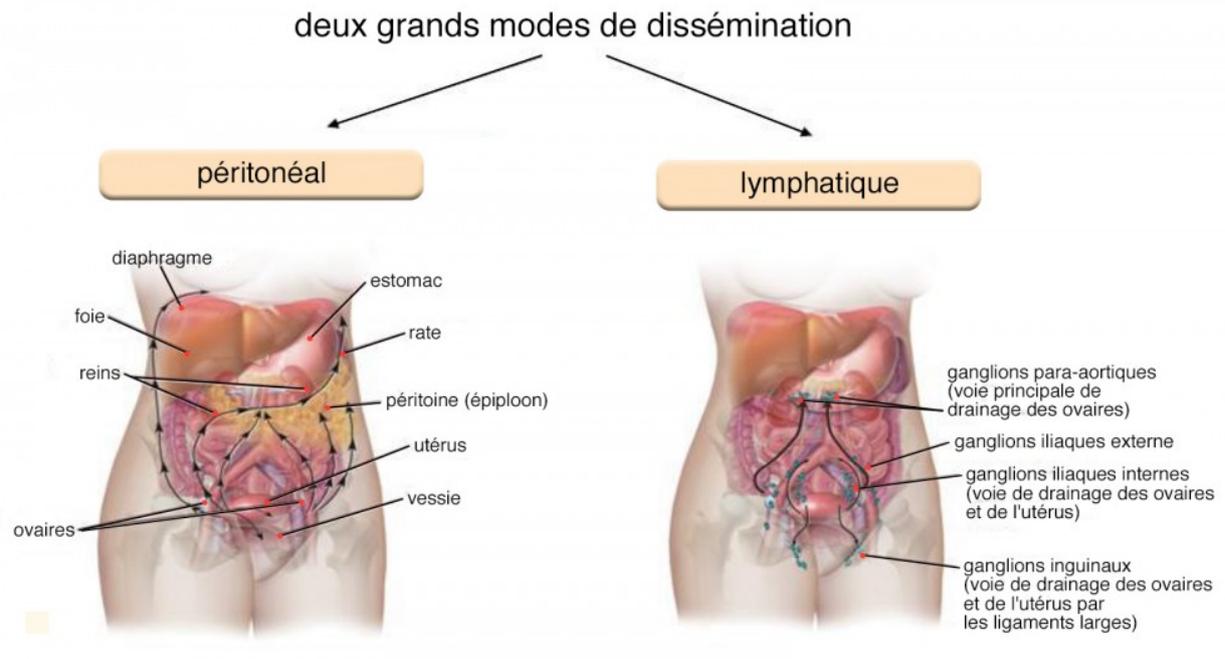


Figure 3. Dissémination ganglionnaire

Source : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/maladie/les-tumeurs-malignes-de-lovaire.html>, consultée le 15/03/2023

La classification est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique, dans l'évaluation pronostic ainsi que pour la réalisation d'essai clinique et d'études comparatives.

On se sert des informations révélées par les examens et surtout des données révélées par la chirurgie exploratrice et l'analyse anatomopathologique notamment des ganglions pelviens et lombo aortiques.

Le système de stadification le plus fréquemment employé pour les tumeurs épithéliales de l'ovaire est la classification de la FIGO (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique). Dans le cas du cancer de l'ovaire, il y a 4 stades, plus le numéro du stade est élevé, plus le cancer s'est propagé. Cette classification est jointe en annexe 1.

Ce stade est déterminé une seule fois, en début de prise en charge, et ne changera pas en fonction du devenir de la pathologie

### C. Prise en charge

La prise en charge du cancer de l'ovaire est complexe, et nécessite une équipe pluridisciplinaire entraînée. Chaque étape doit être discutée en RCP.

Le protocole de prise en charge établi depuis de nombreuses années, grâce à la recherche clinique, tend à évoluer. Il comprend une chirurgie de cytoréduction maximale, appelée chirurgie de Debulking, élément pronostic le plus important dans le processus de guérison (20).

Cette chirurgie est associée à une chimiothérapie dite néo adjuvante si réalisée avant la chirurgie, et/ou adjuvante après celle-ci.

## **1. La chirurgie**

La chirurgie de résection est réalisée par laparotomie médiane, et comprend au minimum : une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une omentectomie infra gastrique, une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales, éventuellement une appendicectomie et, jusqu'en 2019, à visée de stadification chirurgicale, des curages pelviens et lombo aortiques (21).

### *La cytologie*

Il s'agit du prélèvement du liquide d'ascite ou l'ajout de sérum physiologique dans la cavité abdominale, dans lequel est recherché la présence de cellule tumorale. Pour les stades précoces, FIGO I et II, l'étude de Davidson et al (22), souligne que parmi les patientes sur-stadifiées par une cytologie péritonéale positive, 21 % ont récidivé dans les 53 mois contre 12 % chez les patientes avec une cytologie péritonéale négative. Cet examen apparaît ainsi comme un facteur pronostique péjoratif sur la survie lorsqu'elle est positive.

### *Les biopsies péritonéales*

Elles sont réalisées au niveau du cul-de-sac de Douglas, du péritoine vésical, des gouttières pariéto-coliques droite et gauche, de la coupole diaphragmatique droite afin de diagnostiquer des métastases péritonéales microscopiques.

### *L'omentectomie*

Elle doit être systématique en raison d'un important taux de micro-métastases, de 15 à 30 % dans les stades initiaux selon les auteurs. L'omentectomie est infracolique en l'absence de dissémination péritonéale supposée (stade I) et est infragastrique sinon.

### *La lymphadénectomie*

Elle est pelvienne et lombo-aortique, jusqu'au hiles rénaux. Systématique jusqu'en 2019, l'essai prospectif et randomisé LION, a modifié nos pratiques. En effet, cette étude comparait la réalisation ou non d'une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire de stade IIB à IV, opérée d'emblée (sans chimiothérapie néoadjuvante) et ayant une chirurgie complète (99 % de résidu nul dans les deux bras), et n'ayant pas de suspicion d'atteinte ganglionnaire avant et pendant la chirurgie. Cette étude n'a pas montré de différence de survie globale ou sans récurrence entre les deux groupes bien que 55,7% des patientes du groupe lymphadénectomie avaient une atteinte ganglionnaire à l'analyse histologique. Les patientes n'ayant pas eu de lymphadénectomie présentaient statistiquement moins de lymphocèles post-opératoires (21). Depuis, chez les patientes présentant un cancer de l'ovaire FIGO III-IV, s'il n'y a pas d'adénopathie suspecte à l'imagerie préopératoire ou à la palpation per opératoire des aires ganglionnaires, il n'est plus recommandé de réaliser de lymphadénectomie. Les lymphadénectomie pelviennes et lomboaortiques subsistent en cas de stades inférieurs au stade III afin de détecter une atteinte ganglionnaire microscopique.

### *Appendicectomie*

Le taux de métastases appendiculaires est variable en fonction de l'histologie de la tumeur. Elle est recommandée afin de réaliser une stadification initiale chirurgicale complète dans les cancers au stade présumé précoce. Dans le sous-type mucineux, son atteinte peut aller jusqu'à 53 % si l'appendice est macroscopiquement anormal (23).

Suivant l'extension tumorale d'autres temps chirurgicaux peuvent y être associés telle qu'une résection digestive, une résection hépatique, une péritonectomie diaphragmatique, une splénectomie ou cystectomie. L'objectif étant l'absence de résidu tumoral macroscopique en fin d'intervention.

Le reliquat tumoral doit être évalué en fin d'intervention et précisé dans le compte rendu opératoire, sous la forme de : CC0 : pas de résidu, CC1 : résidu  $\leq 2,5$  mm, CC2 :  $2,5 \text{ mm} < \text{résidu} \leq 2,5 \text{ cm}$ , CC3 : résidu  $>2,5 \text{ cm}$ . (CCS = Completeness of Cytoreduction scoring) cf Annexe 2.

Actuellement le groupe d'oncologie gynécologique GOG considère le résultat de cette cytoréduction comme « complète » en absence de résidu tumoral visible et « optimale » si les nodules tumoraux résiduels mesurent chacun 1cm ou moins (24)(26).

La chirurgie est la première étape de la séquence thérapeutique si la situation le permet (chirurgie initiale). Il est préconisé de réaliser une coelioscopie exploratrice en cas de doute sur la résécabilité pour les stades II à IV.

Les critères de non résécabilité comprennent une carcinose péritonéale étendue, plus de 3 segments digestifs atteints, une carcinomatose diffuse du tube digestif ou du mésentère, une atteinte majeure du hile hépatique.

Si des critères de non résécabilité sont retrouvés, une chimiothérapie néo adjuvante est administrée avant la chirurgie d'intervalle, afin de réduire la masse tumorale, permettre une résection macroscopique complète, et de diminuer la morbidité opératoire (26,27).

Cependant en pratique il arrive qu'elle soit réalisée en fin de chimiothérapie néo adjuvante (chirurgie dite de clôture), la résécabilité n'étant pas obtenue plus précocement. Cette prise en charge ne fait office d'aucune recommandation et doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (5).

Depuis les recommandations de 2016 à St Paul de Vence, un taux de chirurgie complète  $\geq 50\%$  (au mieux  $\geq 65\%$ ) en chirurgie première ou non, ainsi qu'un taux de chirurgie première  $\geq 50\%$ (4) sont

requis. A ces fins, ils recommandent un nombre de 10 chirurgies d'exérèse par chirurgien par an, et 20 chirurgies d'exérèse par établissement par an.

La chirurgie de cytoréduction est associée à une chimiothérapie, hormis pour les stades FIGO IA et IB de bas grade qui sont considérés peu chimio sensibles.

## **2. La chimiothérapie :**

La chimiothérapie est recommandée pour tous les cancers de l'ovaire au-delà du stade IIB.

Ce traitement systémique comporte du carboplatine (AUC5 ou 6) et du paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> 3h) toutes les 3 semaines, pour un total de 6 cycles (28). Pour limiter les effets indésirables tels que l'alopécie ou la toxicité neurologique, un fractionnement hebdomadaire peut être proposé avec carboplatine (AUC 2) à J1, J8 et J15 et paclitaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) à J1, J8 et J15. En cas de chirurgie première, le délai d'initiation de la chimiothérapie adjuvante doit être le plus restreint possible afin d'éviter une prolifération mais doit également tenir compte des gestes opératoires réalisés afin d'éviter des complications induites par l'immunodépression qui en découle. Il est recommandé de débiter la chimiothérapie moins de 6 semaines après la chirurgie. La chimiothérapie néoadjuvante est constituée des mêmes traitements. Elle comporte généralement 3 ou 4 cycles tous les 21 jours, avec réalisation d'un nouveau bilan clinique et radiologique au décours du 3<sup>ème</sup> cycle afin de réévaluer la résécabilité avec éventuellement une coelioscopie exploratrice. Après la chirurgie d'intervalles, des cures de chimiothérapie sont administrées afin d'avoir un total de 6 cycles minimum.

## **3. Thérapies ciblées :**

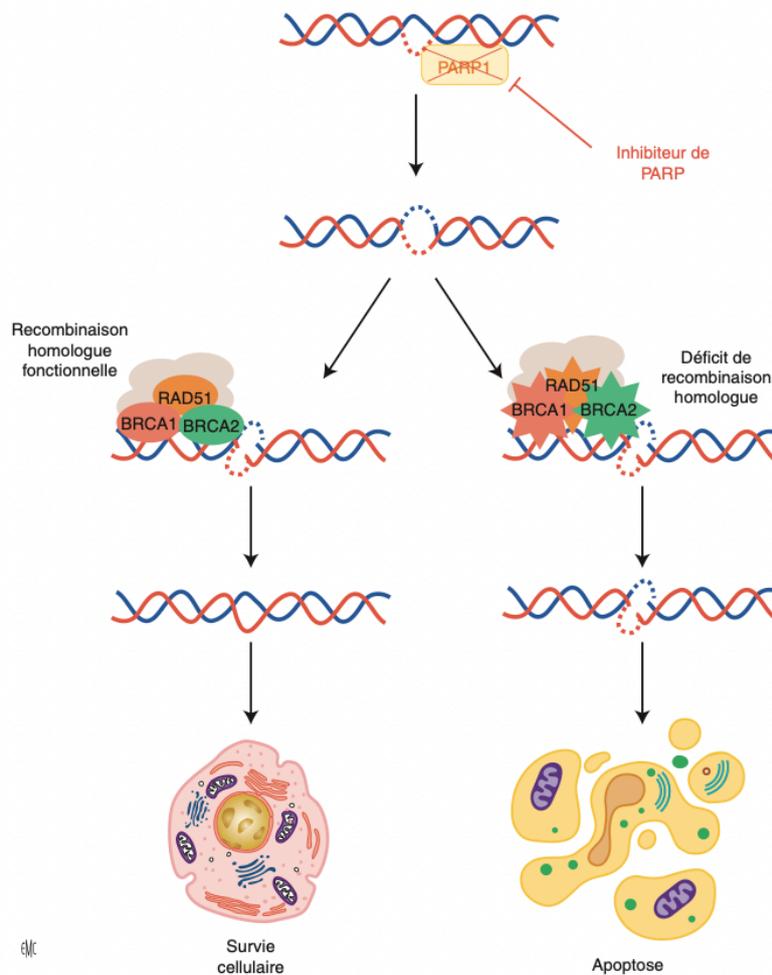
Il s'agit des médicaments qui ciblent certains types de molécules (récepteurs, gènes, protéines) impliquées dans la voie de signalisation intracellulaire et qui jouent un rôle directement dans la transformation de la cellule saine en cellule cancéreuse contrairement aux chimiothérapies qui empêchent les cellules cancéreuses de se multiplier.

a. Inhibiteurs de **PARP** (poly-ADP-ribose-polymérase)

Ces molécules appartiennent aux traitements appelés thérapies ciblées car elles bloquent un mécanisme d'action spécifique des cellules. L'enzyme PARP est impliquée dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN, qui sont fréquentes dans la vie d'une cellule, et agit de façon complémentaire à la fonction d'une autre protéine, BRCA (breast cancer). Lorsqu'il existe une mutation BRCA, si l'enzyme PARP est inhibée, les cassures persistent, créant des cassures double-brin lors de la réplication de l'ADN, puis une instabilité génomique et enfin la mort de la cellule.

Olaparib est le premier inhibiteur de PARP à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif. Pour bénéficier de ce traitement, les patientes doivent être porteuse d'une mutation du gène BRCA et avoir une réponse, complète ou partielle à la chimiothérapie à base de platine. La dose recommandée est de 300 mg en comprimés deux fois par jour.

L'arrivée des inhibiteurs de PARP modifie en profondeur nos pratiques avec des gains de survie globales et sans récurrences. Les résultats de l'essai SOLO-1 qui évaluait la supériorité en termes de survie sans progression de l'Olaparib en traitement de maintenance chez les patientes mutées BRCA1 ou 2 versus placebo vont dans ce sens. En effet, l'objectif principal était largement atteint puisque la survie médiane sans progression était améliorée de 3 ans (29). Les autres inhibiteurs de PARP ainsi que les immunothérapies viennent compléter un ensemble de nouvelles thérapies dont les associations vont très probablement se révéler encore plus efficaces.



**Figure 4.** Représentation schématique du principe de létalité synthétique.

Source : Corbaux P, Sajous C, Péron J, Bakrin N, Bolze PA, Glehen O, et al. Traitement médical des cancers épithéliaux de l’ovaire. In: Encyclo Méd Chir, Gynécologie, [Article 630-J-10]. 2022.

#### b. Inhibiteur de l’angiogénèse : Bevacizumab (AVASTIN)

Il s’agit d’un anticorps monoclonal qui bloque l’interaction entre un facteur de croissance nécessaire à l’angiogénèse, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et son récepteur. Le VEGF sécrété par les cellules tumorales permet de développer des cellules endothéliales qui tapissent la paroi des vaisseaux et augmente leur perméabilité. Au niveau péritonéal, la perméabilité des vaisseaux induite permet le développement de l’ascite. Lorsque le VEGF est bloqué, la croissance de la tumeur et la dissémination métastatique sont restreintes.

Depuis 2011, le Bevacizumab a obtenu l’autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les cancers de l’ovaire aux stades avancés à une dose de 7,5 à 15 mg/kg/j. Il est administré en association au

Carboplatine et paclitaxel puis poursuivi en monothérapie, classiquement pour 15 cycles. La survie sans progression est améliorée de 4 mois (30)(31).

Du fait de sa fonction anti-angiogénique, le Bevacizumab ne doit pas être administré à moins de 4 semaines de la chirurgie, au risque d'altérer la cicatrisation.

#### **4. Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP)**

Cette technique de chimiothérapie est proposée dans le traitement des carcinoses péritonéales, initialement dans le cadre des cancers péritonéaux primitifs puis s'est étendu aux carcinoses d'origines digestives et ovariennes.

La CHIP est réalisée pour les cancers de l'ovaire avec du cisplatine, directement après le geste chirurgical, au bloc opératoire. L'intérêt porte sur le principe d'exérèse maximale de la maladie macroscopiquement puis l'éradication par la chimiothérapie directement en contact avec le résidu tumoral microscopique. Pour ce faire, la chimiothérapie est diluée puis administrée dans l'abdomen de la patiente entre 60 et 90 minutes à une température de 42 degrés. Tous les organes contenus dans la cavité péritonéale et la paroi de l'abdomen sont ainsi baignés par la chimiothérapie. Les cellules résiduelles invisibles à l'œil nu sont alors exposées à des concentrations plus élevées de chimiothérapie que lorsqu'elle est utilisée par voie intra veineuse.

Elle a été proposée dans les cancers séreux de haut grade avec carcinoses ayant bénéficiés d'une chimiothérapie néoadjuvante, au moment de la cytoréduction d'intervalle. Il semblerait que la CHIP permettrait d'améliorer la survie globale d'environ 12 mois avec une tolérance satisfaisante (32) (33).

L'abord intra péritonéale semble être une approche intéressante du fait de l'importance des récidives péritonéales des cancers de l'ovaire, mais les bénéfices de cette voie d'administration en comparaison à la voie intra veineuse actuellement recommandée, restent controversés (35)(36). L'essai de phase 3 CHIPPI en cours d'inclusion, évalue l'efficacité de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale

au cours d'une chirurgie première ou intervallaire chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire devrait nous apporter plus d'éléments pour l'utilisation de cette thérapeutique.

#### **D. Pronostic et facteurs influençant**

Le principal facteur pronostique actuellement reconnu est le volume du reliquat tumoral après la chirurgie. De nombreuses études ont rapporté que le volume du résidu de la maladie était inversement corrélé à la survie (3,24,36–39). On note également le degré de différenciation cellulaire (grade histologique) et le stade FIGO révélateur de l'extension tumorale.

L'âge, l'état général de la patiente et le type histologique interviennent également dans le pronostic (20). La prise en charge elle-même peut être à l'origine de complications.

En effet le Debulking est une chirurgie lourde qui comporte comme toute chirurgie des risques de complications. On distingue les complications infectieuses (infections urinaires, hématome ou abcès profond, infections respiratoires) ; les complications hémorragiques per opératoires ou post opératoires ; digestives, avec une constatation per opératoire d'une plaie digestive ou dans le post opératoire précoce, les complications urinaires, plaie de l'uretère ou de la vessie ou urinome post opératoire, ou sténose de l'uretère et les complications thrombo-emboliques.

La chimiothérapie, comme tous médicaments, chaque molécule à des effets secondaires qui lui sont propres et plus ou moins graves. Avec principalement l'utilisation de Carboplatine et Taxol pour le cancer de l'ovaire on retrouve comme effets secondaires :

- Les allergies avec le risque de choc anaphylactique, contre indiquant définitivement la poursuite du traitement.
- Les neuropathies périphériques, notamment avec le Taxol qui peut provoquer des troubles de la sensibilité à type de picotements, de brûlures, d'engourdissement ou de fourmillements touchant le plus souvent les mains et les pieds.
- Nausées, vomissements, asthénie.

- Troubles biologiques à type de leucopénies, anémies, thrombopénies, faisant éventuellement retarder les cures de chimiothérapie ultérieures. L'immunodépression induite peut majorer le risque infectieux.
- Lésions buccales à type de mucite, c'est-à-dire d'une inflammation de la muqueuse qui tapisse la bouche et l'œsophage.
- Chute des cheveux et des poils, souvent mal vécue sur le plan psychologique, car c'est la partie la plus visible de la maladie. Débute environ 2 ou 3 semaines après le début de la chimiothérapie (Taxol), ce phénomène est temporaire et les cheveux repoussent dans les 6 à 8 semaines suivant l'arrêt du Taxol.
- Les troubles cutanés et une photosensibilité, induite par le Taxol.

### **E. Surveillance.**

Une évaluation des symptômes est réalisée à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois, puis une fois par an à vie.

En l'absence de signe d'appel, la surveillance repose sur l'examen clinique général et pelvien, associé à un dosage du Ca125. Ce marqueur est à ce jour le plus sensible et le plus spécifique : une ré ascension revêt un caractère péjoratif, traduisant une reprise évolutive dans plus de 95 % des cas et pouvant précéder de plusieurs mois l'apparition des signes cliniques (40).

En cas de signes d'appel, il convient de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien(17).

## **IV. Présentation de l'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective épidémiologique et observationnelle, reprenant tous les dossiers de patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire au stade IIIB à IV de la classification FIGO entre 2010 et 2017 au CHU de Grenoble Alpes.

Notre objectif principal était l'analyse des pratiques, en regardant l'impact des stratégies thérapeutiques choisies sur la survie, globale et sans récurrence.

## **V. Matériel et Méthodes**

### **A. L'étude**

Nous avons conduit une étude observationnelle descriptive rétrospective, monocentrique, au sein du centre hospitalo- universitaire de Grenoble Alpes (CHUGA).

Cette étude a été signalée à la CNIL. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie (CEROG).

Nous avons analysé les données médicales de toutes les patientes prises en charge au CHUGA entre janvier 2010 et décembre 2017 pour un cancer de l'ovaire à un stade avancé.

### **B. Population - Caractéristiques cliniques et pathologiques**

Les patientes éligibles étaient celles présentant un diagnostic confirmé de cancer de l'ovaire au stade avancé, supérieur ou égal au stade FIGO IIIB, prises en charge par chimiothérapie et une chirurgie de cytoréduction de Debulking au CHUGA. Les critères d'exclusions étaient un cancer de l'ovaire non épithélial ou borderline de l'ovaire, une chirurgie de cytoréduction ou une chimiothérapie incomplète, ou un des traitements non réalisés au CHUGA, un antécédent de traitement par radiothérapie abdominale ou pelvienne. Les données cliniques et pathologiques ont été collectées de façon rétrospective sur dossiers médicaux informatiques de la plateforme Easily et Cristal-Link. Pour chaque

patiente, nous avons retenu comme caractéristiques l'âge au diagnostic, le taux de CA125 initial, le score ASA, le type histologique et le grade de la tumeur, le score de Sugar Baker, la présence de mutation BRCA1 et 2, le stade FIGO, la présence d'une dénutrition évaluée par l'hypoalbuminémie (albumine <35 g/L), la présence d'ascite, la catégorie de Makar et le score de Fagotti; caractéristiques chirurgicales : date de la chirurgie, gestes opératoires réalisés, score d'Aletti. Les procédures chirurgicales incluaient une laparotomie avec la réalisation d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et omentectomie au minimum. Les complications per et post-opératoires étaient reportées en utilisant l'échelle de Clavien, et le nombre de jours d'hospitalisation totale et en réanimation après la chirurgie de cytoréduction était rapporté. Les scores et catégories sont joints en annexe.

Les traitements systémiques étaient aussi relevés (thérapie adjuvante par Bevacizumab).

Les patientes exclues étaient celles perdues de vue avant les 5 années post opératoire. Les patientes étaient suivies jusqu'au 30 Mars 2023, ou jusqu'à leur décès.

La survie globale était définie comme la durée en mois entre le diagnostic et le décès, toutes causes confondues. La survie sans progression était définie comme la durée en mois entre la chirurgie ou la dernière administration de chimiothérapie et la récurrence de la maladie.

Deux groupes ont alors pu être définis : le groupe 1 avec prise en charge chirurgicale complète d'emblée (n=52), le groupe 2 avec chimiothérapie néoadjuvante avant résection.

## **VI. Analyse statistique**

Une analyse descriptive des caractéristiques de toutes les patientes incluses a été réalisée en utilisant un test de Student ou test de Mann-Whitney selon les conditions d'application, pour les variables quantitatives et un test du Chi<sup>2</sup> ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives. L'analyse de la survie a été effectuée au moyen de courbes de survies selon Kaplan-Meier.

La significativité était fixée avec un seuil p-value à 0.05.

## VII. Résultats

### A. Caractéristiques de la population

Notre population a regroupé 40 patientes ayant été opérées de manière complète d'un cancer de l'ovaire épithéliale de stade FIGO IIIB à IV et ayant reçu une chimiothérapie avec minimum 6 cures. Treize patientes ont été exclues, trois n'avaient pas reçu de chimiothérapie complète et dix n'avaient bénéficié à aucun moment de leur prise en charge d'une chirurgie de cytoréduction complète. Parmi les quarante patientes, onze ont eu une chirurgie complète première et vingt-neuf une chimiothérapie néoadjuvante.

L'âge médian des patientes était de 66 ans (51- 86), le score ASA était inférieur ou égale à 2 dans 80 % des cas, l'indice de masse corporelle médian était de  $23.5 \text{ kg/m}^2$  (15.6-36.2), et une hypoalbuminémie était présente pour 82.7 % des patientes, sans différence significative entre les deux groupes.

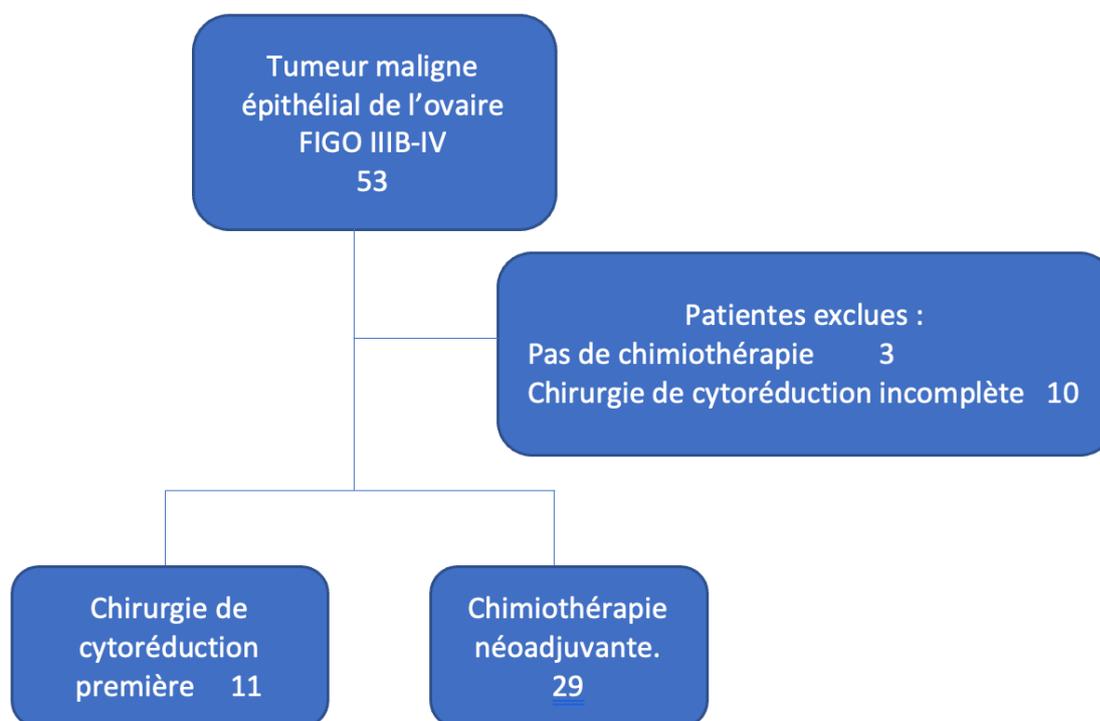


Figure 5. Flow Chart

## **B. Bilan initial :**

Il n'était pas retrouvé de différences significatives de stade FIGO ni de catégorie de Makar, mais les patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante avaient globalement une tumeur plus étendue avec la présence d'ascite au diagnostic dans 79% des patientes du groupe 2 contre 45% des patientes du groupe 1 ( $p=0.016$ ). Le score de Fagotti était également plus important de manière significative dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante avec un score supérieur ou égal à 8 dans 52% contre 9% en cas de chimiothérapie néoadjuvante précédant la chirurgie de cytoréduction ( $p=0.0010$ ). Le PCI médian, était plus élevé dans le groupe 2 avec 6% et 20 % dans le groupe 1 ( $p=0.0055$ ).

Le CA 125 était significativement plus important dans le groupe 2.

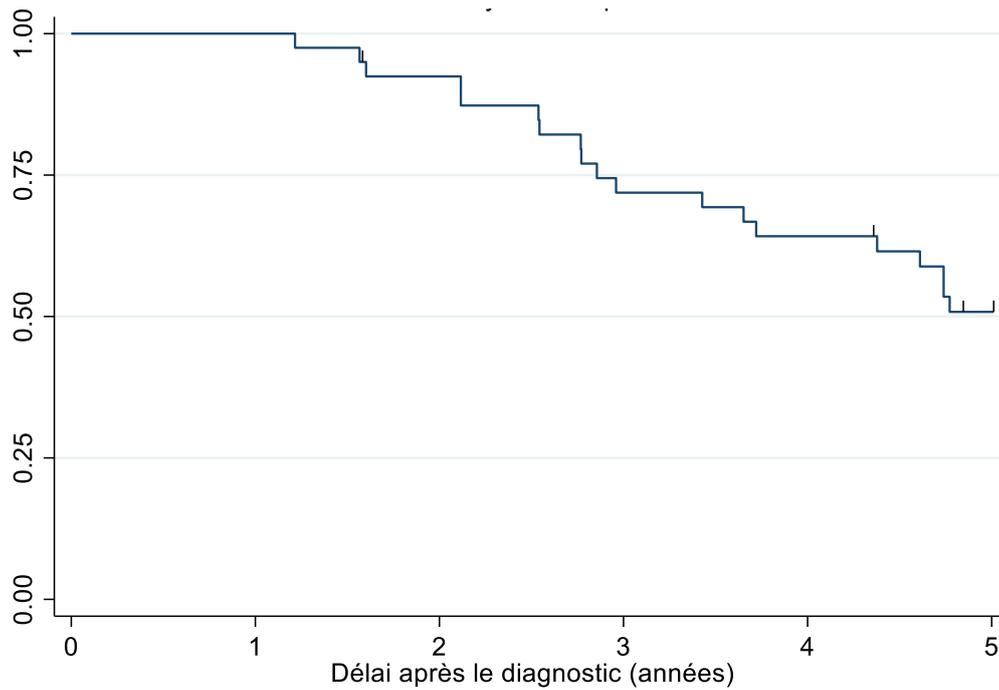
Ces différentes caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1.

**Tableau 1.** Caractéristiques de la population

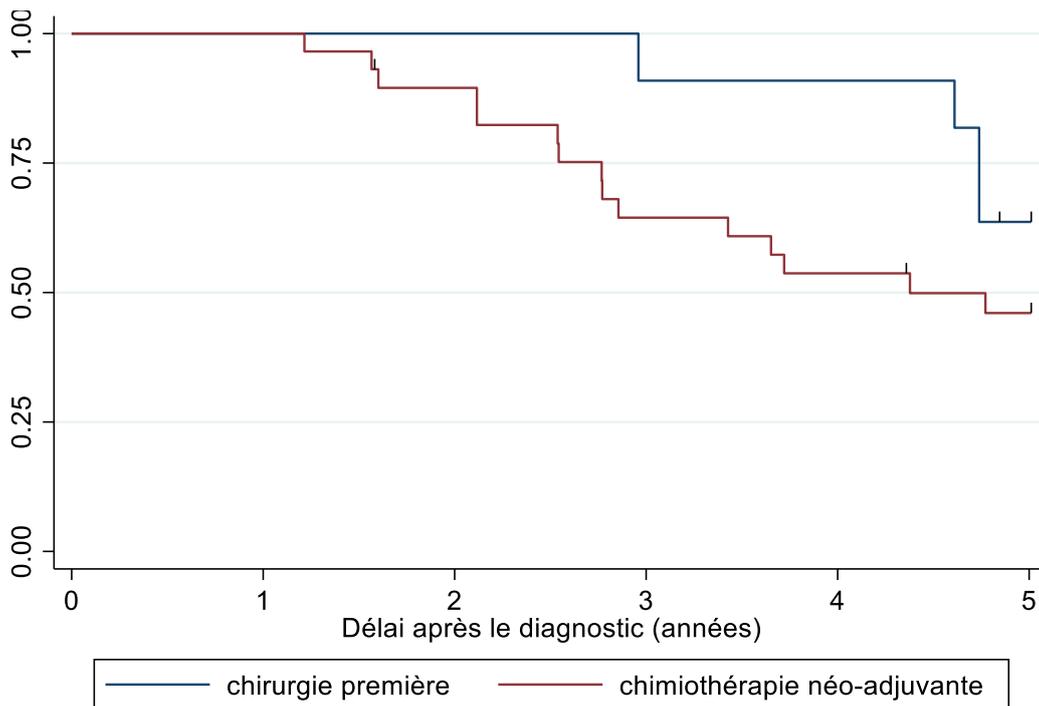
Caractéristiques		Total (n=40) N (%)	Chirurgie première (n=11) N (%)	Chirurgie d'intervalle (n=29) N (%)	P value
Age (années), médiane		66	67	65	0.6487
IMC (médiane)		23.5	24	23.5	0.5146
ASA	≤ 2	32 (80)	9	23	0.823
	≥ 3	8(20)	2	5	
Présence d'ascite		28 (70)	5	23	<b>0.016</b>
CA 125 (IU/ml) (médiane)		540	287	707	0.0599
Mutation génétique		7	1	6	0.152
Histologie	Haut grade	39	11	28	0.533
	IIIB	5	3	5	
FIGO	IIIC	30	7	19	0.176
	IV	5	0	5	
Catégorie de Makar	≥ 3	25 (62.5)	5 (45.5)	20 (69)	0.170
Hypoalbuminémie	< 35 g/L	24	6 (75)	18 (85.7)	0.495
		Données manquantes 11	3 (27)	8 (27)	
Résidu tumoral	CC0	35 (87.5)	10 (90.1)	25 (86.2)	0.124
	CC1	4	0	4	
	CC3	1	1	0	
Bevacizumab		17	7 (63.6)	10 (34.5)	0.096
PCI médiane		26	6	20	<b>0.0055</b>
Fagotti ≥ 8		16	1	15	<b>0.0010</b>

### C. Efficacité thérapeutique

La moyenne de survie globale était supérieure à 5 ans dans la population totale étudiée et de 52.5 mois dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante et supérieur à 60 mois dans le groupe chirurgie première (p-value =0.1912). Les courbes de survie globale sont représentées dans les figures 6 et 7.



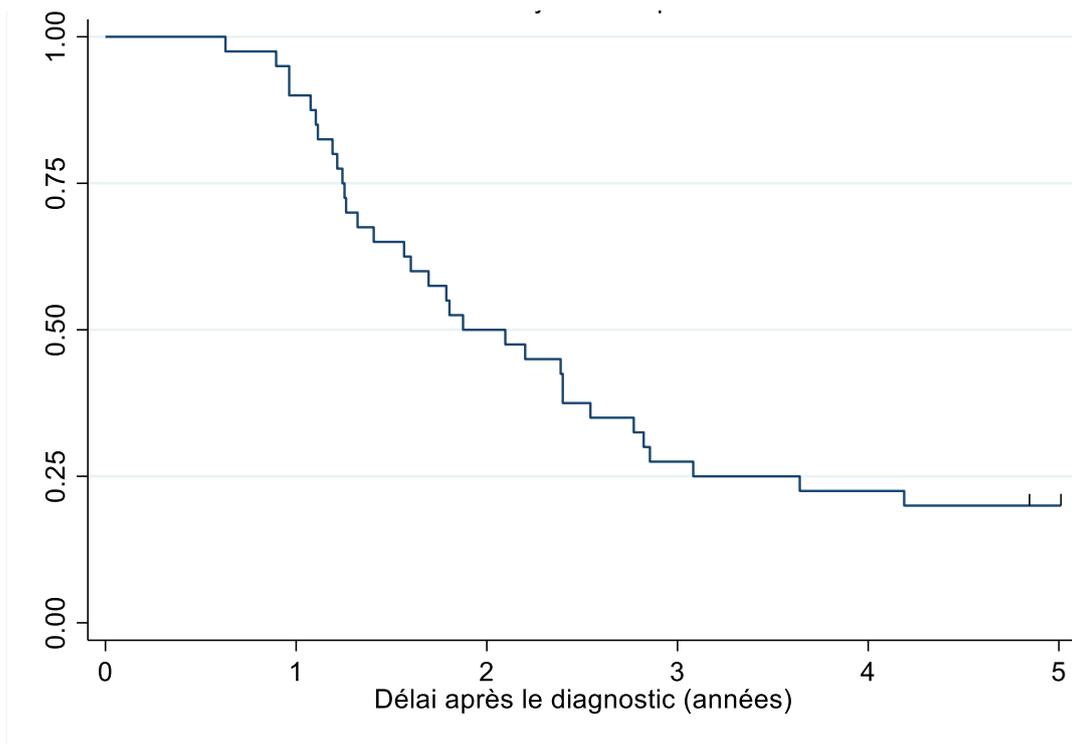
**Figure 6-** Courbe de survie globale des patientes présentant un cancer de l'ovaire de stade avancé.



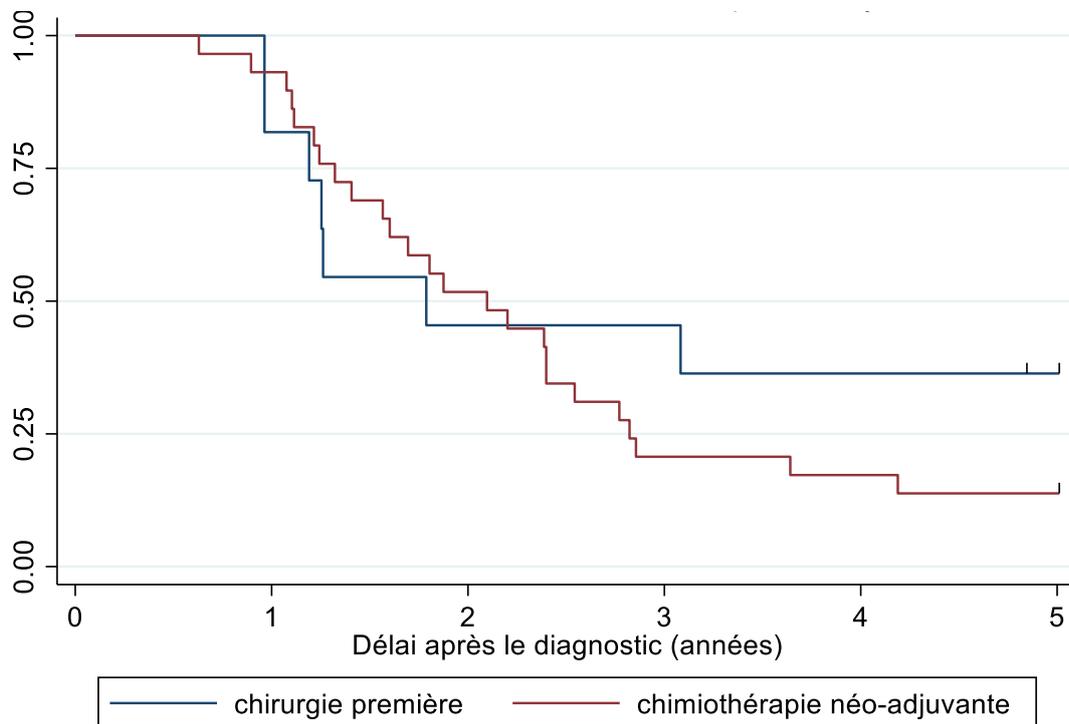
**Figure 7** - Courbe de survie globale chez les patientes présentant un cancer de l’ovaire de stade avancé pris en charge par chirurgie première ou d’intervalle.

La moyenne de survie sans récurrence était de 22.5 mois pour la population totale, de 21.5 mois pour le groupe chirurgie première et 25.2 mois pour le groupe chimiothérapie néoadjuvante. Il n’y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0.3740$ ).

Les courbes de survie sans progression sont présentées dans les figures 8 et 9.



**Figure 8** – Courbe de survie sans progression chez les patientes présentant un cancer de l’ovaire de stade avancé.



**Figure 9**– Courbe de survie sans progression chez les patientes présentant un cancer de l’ovaire de stade avancé selon la prise en charge par chirurgie première ou d’intervalle.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de taux de résection complète (CC0) entre les deux groupes : 90.1 % en cas de chirurgie première et 86.2 % dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante ( $p=0.124$ ).

Les causes de résection incomplète étaient un nodule de coupole difficile d'accès, infra millimétriques et multiples, et un refus préopératoire de stomie.

A propos de la chirurgie, aucune différence significative n'a été retrouvée.

Les patientes ayant nécessité une résection su-mésocolique représentaient 36% des opérées d'emblée, dont 2 résections de coupoles et 2 résections de nodules hépatiques et 38 % du groupe 2 dont 1 gastrectomie partielle, 1 exérèse de rate accessoire, 1 résection d'un nodule splénique, 5 résections de coupoles ( $p=0.925$ ).

Une résection digestive était nécessaire dans 18.2% des cas du groupe 1 avec 2 résections rectosigmoïdiennes, et 34.5% du groupe 2, dont 3 résections rectosigmoïdiennes, 2 résections coliques gauches, 3 droites, et 7 résections du colon transverses et 3 résections de l'intestin grêle et avec respectivement 0 et 17 % de résections multiples, 9% et 14% de stomies.

A noter qu'une néphrectomie et une résection du dôme vésical ont été réalisées.

Les scores d'Aletti étaient globalement similaires dans les deux groupes.

La médiane de jours d'hospitalisation post opératoire était de 11 jours dans les deux groupes et il n'a pas été constaté de différences sur le nombre de patientes ayant nécessité des soins de réanimations.

On rapporte 1 et 7 complications de grade supérieur ou égal à III selon l'échelle de Clavien-Dindo dans respectivement le groupe 1 et chimiothérapie 2 avec notamment, une fistule recto vaginale, une fistule duodénojunale, une ischémie mésentérique, deux chocs septiques, un urinome et une plaie d'uretère ayant nécessité la pose de sonde double J, un abcès intra abdominal ponctionné, 3 abcès de parois opérés.

Les résultats sont représentés dans le tableau 2.

**Tableau 2. Résultats**

	Total (n=40) N(%)	Chirurgie première (n=11) N(%)	Chimiothérapie néoadjuvante (n=39) N(%)	P value
Complications post opératoires de Grade III- IV	8 (20)	1 (9.1)	7 (24)	0.405 <sup>a</sup>
Complication per opératoire	6 (15)	2 (18)	4 (13.7)	0.729 <sup>a</sup>
Nombre de jours d'hospitalisation post Debulking (médiane)	11	11	11	0.797 <sup>b</sup>
Hospitalisation en réanimation	6 (15)	2 (18)	4 (13.7)	0.729 <sup>a</sup>
Nombre de jours d'hospitalisation en réanimation	3	3	3	0.816 <sup>b</sup>
Résection CC0	35 (87.5)	10 (90.1)	25(86.2)	0.124 <sup>a</sup>
Résection digestive	12 (30)	2 (18)	10 (34.5)	0.451 <sup>a</sup>
- Multiple	5 (12.5)	0	5 (17.2)	0.298 <sup>b</sup>
- Stomie	5 (12.5)	1 (9)	4 (13.8)	1.000 <sup>a</sup>
Geste sus mésocolique	15 (37.5)	4 (36)	11 (38)	0.927 <sup>a</sup>
Score d'Aletti (médiane)	4	5	4	0.901 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> : test exact de Fisher

<sup>b</sup> : test de Mann-Whitney

## VIII. Discussion

Notre étude montre une survie globale à 5 ans de 51 %, ce qui est largement supérieur à la survie attendue, puisque l'institut national du cancer affirme un taux de 30 % pour cancer de l'ovaire au stade avancé (2). Au CHUGA, nous retrouvons une survie plus importante dans le groupe chirurgie première avec 63% des sujets et 46% dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante. La différence n'est pas significative mais on peut se demander s'il ne s'agit pas d'un effet du faible effectif de sujets inclus.

Avec un âge médian de 66 ans et 97.5% de cancers de haut grade, qui compte comme facteur de mauvais pronostic, la survie est largement meilleure au CHUGA entre 2010 et 2017 que dans les études déjà réalisées telles que CHORUS (âge médian de 65 ans, 77 % de haut grade, survie d'environ 20%) (41), EORTC 55971 (âge 62 ans, survie à 3 ans de 19%)(24), SCORPION (âge moyen de 56 ans, survie globale à 5 ans d'environ 30%)(26) .

L'association amplement reconnue entre le volume résiduel post opératoire et le pronostic de la maladie pourrait expliquer nos résultats (3,25,36-39). En effet, au total 87.5% des chirurgies étaient considérées avec un résidu nul en post opératoire, sans différence significative dans les deux groupes. En comparaison, l'étude CHORUS obtenait un résidu inférieur à 1 cm dans 41% des chirurgies premières et 73 % des chirurgies d'intervalles. Ces taux semblent correspondre à ceux de l'étude SCORPION où respectivement ils obtenaient 47.6% et 77 % de résidu considéré comme nul. Dans ces essais, les taux de résections tumorales CC0 sont significativement différents alors que la survie ne l'est pas. Ces résultats sont peu cohérents avec la corrélation largement admise du résidu tumoral minimum et de la survie. Il est également légitime de se demander si l'obtention d'une résection plus complète dans le groupe chirurgie première au CHUGA n'est pas liée à la coelioscopie exploratrice. En effet, bien qu'encadrée, l'évaluation de la résécabilité est une étape qui reste subjective et peut donc dépendre de l'opérateur et de son expérience. Dans l'éventualité d'une surévaluation chirurgicale, la survie globale ne semble pas impactée dans notre population et il en ressort que la survie est largement

prolongée par la réalisation d'une résection optimale, quelle que soit sa place dans la stratégie thérapeutique.

La mortalité péri opératoire était nulle dans les deux groupes. Ces résultats sont également satisfaisant puisque dans l'étude CHORUS par exemple, 1% des patientes opérées d'emblée et 6 % ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante sont décédées dans les 28 jours post opératoires.

En revanche, nous retrouvons une morbidité post opératoire, avec des grades 3 et 4 de la classification de Clavien plus importante mais non significative dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante plutôt qu'une chirurgie première. Proportionnellement, il y avait plus de résections digestives, de stomies et de gestes sus mésocoliques lors des chirurgies d'intervalles. Ces résultats sont discordants avec ceux de l'étude CHORUS et SCORPION. Nous obtenons une proportion de complications post opératoires tous groupes confondus similaire, avec environ 20% des patientes opérées.

Cette étude comporte par ailleurs différents points faibles. La première limite de l'étude est le faible effectif inclus (n=40) et non proportionnel dans les deux groupes, ce qui marque un manque de puissance, et pourrait masquer une différence significative dans nos résultats. Les patientes devaient être prise en charge entièrement au CHUGA, chirurgie et chimiothérapie complète avec uniquement les types histologiques épithéliaux et les stades avancés, ce qui réduit le nombre de patientes incluses mais permet de s'affranchir du biais de confusion. Plus on remonte dans le temps plus il manquait des données avec notamment un changement de logiciel durant la période d'inclusion. Pour inclure 40 patientes, l'étude portait sur 7 années avec un recrutement croissant depuis plusieurs années au CHUGA avec par exemple deux patientes incluses en 2010 contre neuf en 2017. Malgré ce nombre d'inclusion, notre population reste tout de même représentative de la population prise en charge au CHUGA étant donnée la faible proportion de patientes exclues. Les biais inhérents à la nature de l'étude, monocentrique et rétrospective, limite la validité externe, et implique un biais de sélection non

négligeable. En effet, les patientes opérées d'emblée avaient des cancers moins avancés au diagnostic puisque considérés résécables et avec des scores PCI et de Fagotti significativement plus faibles.

La morbidité a été évaluée à travers des critères qui ont pu être recueillis rétrospectivement tel que les jours d'hospitalisation et les complications chirurgicales. Il aurait été intéressant d'évaluer la qualité de vie au travers de questionnaires tel que EORTC QLQ-C30 ou OV28, EQ-5D-3L comme l'envisage l'étude TRUST.

L'essai TRUST (Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer) en cours de recrutement, est un essai de phase III prospectif et randomisé, multicentrique, évaluant la survie globale chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade IIIB à IVB traitées par chirurgie de cytoréduction première ou d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante.

Afin d'établir et de vérifier une qualité chirurgicale adéquate, les sites participants doivent avoir un taux de résection complète d'au moins 50 % en chirurgie initiale, ce qui devrait permettre d'éviter une altération de la survie dans le groupe opéré d'emblée. Cette étude devrait conclure quant à la meilleure stratégie pour la prise en charge des cancers avancés de l'ovaire, en évaluant le moment le plus adapté pour la réalisation de la chirurgie de cytoréduction.

## IX. Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Maureau Apolline

TITRE :

PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'OVAIRE AU STADE AVANCÉ :  
ÉTAT DES LIEUX AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE

CONCLUSION :

La prise en charge des cancers de l'ovaire est lourde et invasive. L'évaluation et la faisabilité de la résection complète est un critère indispensable à la réalisation de la chirurgie de cytoréduction. Si elle n'est pas possible d'emblée, la chimiothérapie néoadjuvante apparaît comme une alternative communément admise pour obtenir cette résécabilité lors d'une chirurgie dite intervallaire. La séquence de prise en charge des patientes est actuellement rediscutée mais il semblerait que la chimiothérapie néoadjuvante n'améliore pas la survie globale des patientes. Les données de la littérature suggèrent une morbidité opératoire plus importante en cas de chirurgie de cytoréduction première plutôt qu'une chirurgie intervallaire ainsi qu'une résection chirurgicale moins optimale. Nos résultats semblent discordants puisque nous ne retrouvons pas de différence significative de gestes chirurgicaux réalisés ni dans les suites opératoires.

L'étude TRUST, essai de phase III en cours, devrait permettre de répondre à cette question avec une optimisation de la comparabilité des populations.

Les nouvelles données à venir concernant la CHIP pourraient également modifier la stratégie thérapeutique oncochirurgicale si elles confirment son intérêt dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 25/09/23

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

  
Pr Olivier PALOMBI  
Doyen de l'UFR de Médecine  
Par délégation  
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

Pr Riethmuller



## X. Bibliographie

1. Cancer today, International agency for research on cancer. World Health Organization  
Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, et al. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:1-6.
3. Prognostic Value of Residual Tumor Size in Patients With Epithelial Ovarian Cancer FIGO Stages IIA–IV: Analysis of the OVCAD.
4. Classe JM. *Cancers de l’ovaire, Prise en charge multidisciplinaire de 1ère ligne.* 2016.
5. Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, 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.* févr 2014;21(2):629-36.
6. Okamura H, Katabuchi H. Pathophysiological dynamics of human ovarian surface epithelial cells in epithelial ovarian carcinogenesis. *Int Rev Cytol.* 2005;242:1-54.
7. Données globales d’épidémiologie des cancers - Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
8. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l’incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012
9. Vennin P, Morice P, Leblanc E, et al. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique - Cancer de l’ovaire. Institut National du Cancer; 2009.
10. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* avr 2016;2(4):482-90.
11. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1 mai 2011;121(2):353-7.
12. Auersperg N. The origin of ovarian cancers - hypotheses and controversies. *Front Biosci-Sch.* 1 janv 2013;5(2):709-19.
13. Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol.* 1 juin 2011;121(3):462-5.
14. Fathalla M. Incessant ovulation—A factor in ovarian neoplasia? *Lancet.* 1 août 1971;2:163.
15. Auersperg N, Wong AST, Choi KC, et al. Ovarian Surface Epithelium: Biology, Endocrinology, and Pathology. 2001;22(2).

16. Bassuk SS, Manson JE. Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Relative and Attributable Risks of Cardiovascular Disease, Cancer, and Other Health Outcomes. *Ann Epidemiol.* mars 2015;25(3):193-200.
17. Narod SA, Neuhausen S, Bishop S, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 1998;
18. Bats AS, Barranger E. Mise au point sur les cancers de l’ovaire. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* juill 2008;37:F64-8.
19. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol.* 20 août 2016;34(24):2888-98.
20. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, et al. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(4):336.
21. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 28 févr 2019;380(9):822-32.
22. Davidson W, Madan R, O’Neil M, et al. Utility of peritoneal washing cytology in staging and prognosis of ovarian and fallopian tube neoplasms: a 10-year retrospective analysis. *Ann Diagn Pathol.* juin 2016;22:54-7.
23. Cheng A, Li M, Kanis MJ, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* janv 2017;144(1):215-22.
24. Vergote I, Amant F, Ehlen T. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2010;
25. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2008;26(1):83-9.
26. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* nov 2020;30(11):1657-64.
27. Yang L, Zhang B, Xing G, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis of peri-operative outcome. *PLoS ONE.* 23 oct

2017;12(10):e0186725.

28. Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer treatment (ICON8): overall survival results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juill 2022;23(7):919-30.
29. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 27 déc 2018;379(26):2495-505.
30. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 29 déc 2011;365(26):2484-96.
31. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 29 déc 2011;365(26):2473-83.
32. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 18 janv 2018;378(3):230-40.
33. Koole SN, Bruijs L, Fabris C, et al. Central radiology assessment of the randomized phase III open-label OVHIPEC-1 trial in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*
34. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1 juin 2019;37(16):1380-90.
35. Myong Cheol Lim, Suk-Joon Chang, Boram Park, et al. for the HIPEC for Ovarian Cancer Collaborators. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer A Randomized Clinical Trial.
36. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.
37. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2002;20(5):1248-59.
38. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* févr 2009;35(2):135-43.

39. Vincent L, Jankowski C, Ouldamer L, et al. Prognostic factors of overall survival for patients with FIGO stage IIIc or IVa ovarian cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: A multicenter cohort analysis from the FRANCOGYN study group. *Eur J Surg Oncol.* sept 2020;46(9):1689-96.
40. Lhommé C, Planchamp F, Joly F, et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options : Recommandations 2008 pour la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. Traitement médical de première ligne (rapport abrégé). *Oncologie.* 1 juin 2008;10:451-7.
41. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 18 juill 2015;386(9990):249-57.
42. Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* oct 2019;29(8):1327-31.

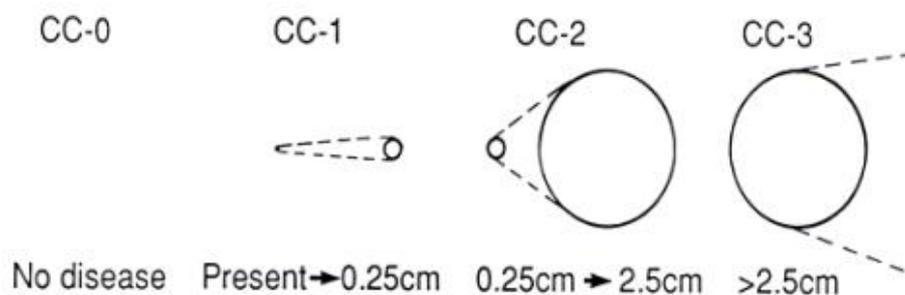
## XI. Annexe

### Annexe 1 : Classification internationale FIGO

CLASSIFICATION FIGO (FÉDÉRATION INTERNATIONALE DE GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE) 2014 <sup>8</sup> ET CORRESPONDANCES AVEC LA CLASSIFICATION TNM/AJCC DU CANCER DE L'OVAIRE, DE LA TROMPE OU PÉRITONÉAL PRIMITIF, 2017 (8 <sup>E</sup> ÉDITION)		
STADES FIGO	TNM	DESCRIPTION
<b>Stade I</b>	<b>T1</b>	■ <b>Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2) ou à 1 ou 2 trompes de Fallope</b>
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
<b>Stade II</b>	<b>T2</b>	■ <b>Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne ou cancer péritonéal primitif</b>
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
<b>Stade III<sup>a</sup></b>	<b>T3 et/ou N1</b>	■ <b>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</b>
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)
<b>Stade IV</b>	<b>M1</b>	■ <b>Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)</b>
Stade IVA	M1a	■ Epanchement pleural avec cytologie positive
Stade IVB	M1b <sup>b</sup>	■ 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

## Annexe 2. Score de cytoréduction CCS



Source : Sugarbaker PH. Surgical Management of Carcinomatosis from Colorectal Cancer. Clin Colon Rectal Surg. août 2005;18(3):190-203.

## Annexe 3 : Score ASA

**Score 1** : Patient sain, en bonne santé.

**Score 2** : Patient avec anomalie systémique modérée.

**Score 3** : Patiente avec anomalie systémique sévère.

**Score 4** : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante.

**Score 5** : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention.

**Score 6** : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève des organes pour greffe.

## Annexe 4 : Recommandations professionnelles – CNGOF, FRANCOGYN

### Catégories de Makar

Catégorie 1	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 2	Tumeur localisée au pelvis Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 3	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Pas de nécessité de résection digestive
Catégorie 4	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique Peu ou pas d'ascite Une résection digestive est nécessaire
Catégorie 5	Tumeur en grande partie localisée à l'étage sus-mésocolique, Ascite abondante ou présence de miliaire sur le mésentère. Nécessité de plusieurs résections digestives

### Score de Fagotti

Paramètres	Score
Gâteau épiploïque	0 : localisation isolée ou 2 : infiltration diffuse allant à la grande courbure de l'estomac
Carcinose péritonéale	0 : carcinose atteignant des territoires limités (gouttière paracolique ou péritoine pelvien résécables chirurgicalement par péritonectomie) ou 2 : infiltration péritonéale massive NON RÉSÉCABLE ou distribution miliaire
Carcinose diaphragmatique	0 : tous les autres cas ou 2 : infiltration large ou nodules confluents infiltrant la majeure partie de la surface diaphragmatique
Rétraction mésentérique	0 : absence de rétraction mésentérique ou 2 : rétraction mésentérique
Infiltration du tube digestif	0 : tous les autres cas ou 2 : une résection digestive est envisagée
Infiltration de l'estomac	0 : tous les autres cas ou 2 : nodules infiltrant l'estomac et/ou rate/et/ou petit épiploon
Métastases hépatiques	0 : tous les autres cas ou 2 : toute lésion de surface > 2 cm

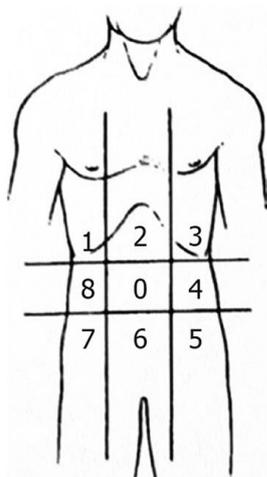
## Annexe 5 : Péritonéal Cancer Index de Sugarbaker

Initialement conçu pour décrire l'extension de la carcinose des cancers digestifs lors de la laparotomie, ce score a été ensuite validé dans l'ovaire. Le score PCI est la somme des scores attribués à 13 régions abdomino-pelviennes. Chaque item, noté de 0 à 12, est coté de 0 à 3 :

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

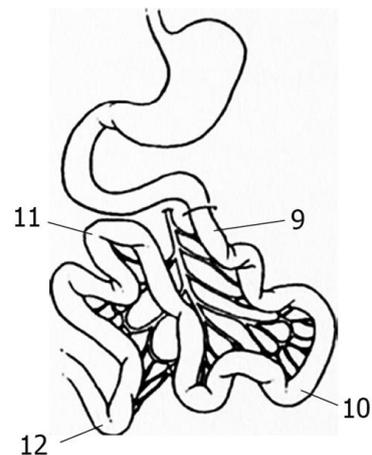
#### Score par item :

- Tumeur absente ou non visible = 0
- Tumeur < 0,5 cm = 1
- 0,5 cm ≤ tumeur ≤ 5,0 cm = 2
- Tumeur > 5,0 cm ou confluence = 3



Regions	Lesion size
0 Central	—
1 Right upper	—
2 Epigastrium	—
3 Left upper	—
4 Left flank	—
5 Left lower	—
6 Pelvis	—
7 Right lower	—
8 Right flank	—
9 Upper jejunum	—
10 Lower jejunum	—
11 Upper ileum	—
12 Lower ileum	—

Lesion size score
LS 0 No tumor seen
LS 1 Tumor up to 0.5 cm
LS 2 Tumor up to 5.0 cm
LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence



PCI: Peritoneal carcinomatosis index

Source : Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 8 févr 2005;2(1):3.

*Annexe 6. Score de complexité chirurgical d'Aletti*

<b>Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale</b>	<b>1 point</b>	
<b>Omentectomie</b>	<b>1 point</b>	
<b>Curage pelvien</b>	<b>1 point</b>	
<b>Curage lombo-aortique</b>	<b>1 point</b>	
<b>Péritonectomie (abdomen)</b>	<b>1 point</b>	
<b>Résection grêle</b>	<b>1 point</b>	
<b>Résection colique</b>	<b>2 points</b>	
<b>Résection hépatique</b>	<b>2 points</b>	
<b>Stripping ou résection diaphragme</b>	<b>2 points</b>	
<b>Splénectomie</b>	<b>2 points</b>	
<b>Résection colo-rectale</b>	<b>3 points</b>	
<b>TOTAL</b>		

*Annexe 7. Classification des complications selon Clavien.*

---

<b>Grade I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pas de traitement (sauf antipyrétique, antiémétique, analgésique, diurétique, électrolytes, physiothérapie)</li><li>• Problème de paroi traité au lit du malade</li><li>• Durée de séjour &lt; 2 x DMS normale</li></ul>
<b>Grade II</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Traitement médical autre que ceux du grade I</li><li>• Transfusions – alimentation parentérale sont incluses dans le grade II</li></ul>
<b>Grade III</b>	Traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique – lésions iatrogènes sans perte de fonction, <ul style="list-style-type: none"><li>• IIIa : pas d’anesthésie générale (drainage radiologique...),</li><li>• IIIb : traitement nécessitant une anesthésie générale</li></ul>
<b>Grade IV</b>	Complication menaçant la vie (incluant le système nerveux central), nécessitant un transfert en USI ou réanimation ou perte de fonction définitive <ul style="list-style-type: none"><li>• IVa : défaillance d’un organe,</li><li>• IVb : défaillance multiviscérale</li></ul>
<b>Grade V</b>	Décès

---

Suffixe "d": si le patient souffre d'une complication au moment de quitter l'hôpital, le suffixe "d" (pour disability ou infirmité) est ajouté au grade respectif de la complication. Ce suffixe indique la nécessité d'un suivi pour évaluer complètement la complication.

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”