

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1575

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE SPÉCIALISÉE**

Présentée et soutenue publiquement

par

Juliette BERNARD

le 25/09/2015

**Chimiothérapie néoadjuvante dans la prise en charge des cancers
ovariens stade III et IV
Un état des lieux
à Toulouse entre 2003 et 2013.**

Directeur de thèse : Dr Fabien VIDAL

JURY

Monsieur le Professeur Pierre LÉGUEVAQUE	Président
Monsieur le Professeur Xavier MONROZIES	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELORD	Assesseur
Monsieur le Docteur Fabien VIDAL	Assesseur
Madame le Docteur Laurence GLADIEFF	Suppléant
Madame le Docteur Yann TANGUY LE GAC	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIE
Professeur Honoraire	M. COMMANY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESCQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FLEXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie	P.U.	
M. RECHER Ch.	Hématologie	M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

REMERCIEMENTS :

A notre président du jury,

Monsieur le Professeur Pierre LÉGUEVAQUE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgien gynécologue

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Vos qualités de chirurgien et votre empathie pour les patientes sont un exemple.

Vos conseils avisés dispensés lors de mon passage, un peu trop jeune, dans votre service marqueront ma pratique.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Fabien Vidal

Praticien Hospitalier

Chirurgien Gynécologue

Je ne te remercierai jamais assez de ta disponibilité, de ta rigueur et de tes excellentes idées.

Voilà un de tes projets presque achevé (reste l'article), mais ta tête et ton Mac débordent d'autres sujets. J'envie presque ceux qui t'accompagneront pour les suivants.

Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés.

A notre Jury,

Monsieur le Professeur Xavier MONROSIES

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgien Gynécologue

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury.

Merci de l'attention que vous portez à notre travail.

Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELORD
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Oncologue

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury.
Merci de l'attention que vous portez à notre travail.
Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Docteur Laurence GLAFIEFF

Praticien Hospitalier

Oncologue

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse,
Et de nous faire partager votre expertise dans ce domaine.
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Mr le Docteur Yann Tanguy Le Gac

Praticien hospitalier
Chirurgien gynécologue

Ton pragmatisme et ta clairvoyance dans les situations scabreuses marquent le respect. Je n'oublierai jamais cette judicieuse remarque à propos d'une improbable tentative de flexion d'un front : « Juliette, si ce n'est pas écrit dans les manuels d'obstétrique, c'est que ça n'existe pas ! »

Merci de participer à ce jury.

A mes parents, pour m'avoir fourni les clés pour arriver jusque là. Merci de votre soutien inconditionnel dans ces projets qui me mènent chaque fois un peu plus loin... C'est pour mieux revenir un jour vous le savez.

A Boul et Abdoul, j'ai les meilleurs frangins de la terre et je crois que je ne vous le dis pas assez. Merci d'être là aujourd'hui.

Aux potos quimpérois, du lycée, nan du collège, nan de l'école primaire !!! Comment peut on toujours trainer avec ses potes de 6 ans ? Tom tu es venu jusqu'à Toulouse, tu vas bien continuer à la Réunion avec moi ?
Marion tu as failli avoir un paragraphe entier, mais on a manqué d'efficacité dans les stats... ;)

Aux filles de la fac mais surtout à Donnardo et Frickette pour nos supers moments en coloc.

Aux magnifiques rencontres tarbaises devenues mes repères à Toulouse: Gaiela, Céline, Cécilou Papy et les minis, Caro, les Laures, Manu, Cindy, Max, Delarche, Mouton et tous les autres.

Aux quatre Percins, forcés de m'adopter pour une durée minimale de deux ans (vous allez voir on va se marrer).

A Pascalou, pour ce goût du trail que tu as su me transmettre. On va peaufiner ça dans les cirques l'année prochaine.

A Tonton pour cette découverte culinaire et culturelle du sud ouest, pour ces cafés post marché qui se transformaient invariablement en gueuleton du dimanche midi, pour la recette du foie gras, ton accent (si tu en as !!), ta bonne humeur, et pour la CHINE !!

Aux Guerby's évidemment ! J'ai rempli le cotas des 50 pages pour avoir mon nom sur la tranche, mais je pourrais en écrire 50 autres sur vous deux. Merci pour tous ces moments partagés, les colocs, les contre-colocs (vous vous rappelez que je reviens vivre à la maison fin octobre), les debriefs autour d'un verre ou par milliers de sms (je pourrais en faire un bouquin), les tonnes de sorties aux carmes, principalement rue des filatiers (y a une vie en dehors de l'hyper centre). Quand je pense qu'on va se retrouver dans 6 mois à la Réunion pour le dernier semestre de Paulo !!!

Aux superbes rencontres de la Réunion, Dim, Fannouch, Fedoua, Stéphan, Raph et JD. Ils étaient vraiment trop cools ces six mois de vacances, euh d'inter-CHU...

A cette folle bande de Cadurciens, mais surtout à Guillaume ! T'as plutôt intérêt à venir passer des vacances à la Réunion gros !

A tous mes cointernes : Au petit cabri que j'ai eu la chance de croiser une fois dans son habitat naturel en escaladant le Canigou, à Moral, Ju (l'autre, non je ne m'appelle pas Droz), Martine, ma petite popol, July Square et tous les autres.

Aux chefs de pic-nic passés et actuels, pour vos conseils avisés, Fanny, Martin, Marion, Adeline, Marie-chaton, Marie, Christelle, Amanda, Mamouda, Béné et Ludi (D'ailleurs Ludi si t'as encore des trucs importants à me dire : je suis la et je t'écoute !!!)

A tous les chefs avec qui on apprend en se marrant : Maitresse et son fouet, Caro, Mika, Anitoy, Vazzo, Mr Martel, Hélène, Laurent, Sylvain et Christophe !!! (hum d'accord d'accord d'accord...).

A Franck Leonard merci pour votre pédagogie et votre confiance. Opérer à vos côtés fut des plus formateur.

Aux sages-meufs de tous les hôpitaux écumés, aux infirmières, IBODE et secrétaires qui m'ont supportée. Avec une pensée toute spéciale pour les quatre mousquetaires qui dirigent d'une main de maître le secrétariat de gynéco de Cahors.

A Samantha pour ces stats de dernière minute.

Au total, cinq inoubliables années à Toulouse à vos côtés, mais désolée je ne peux pas rester, j'ai rendez vous avec les cocotiers !

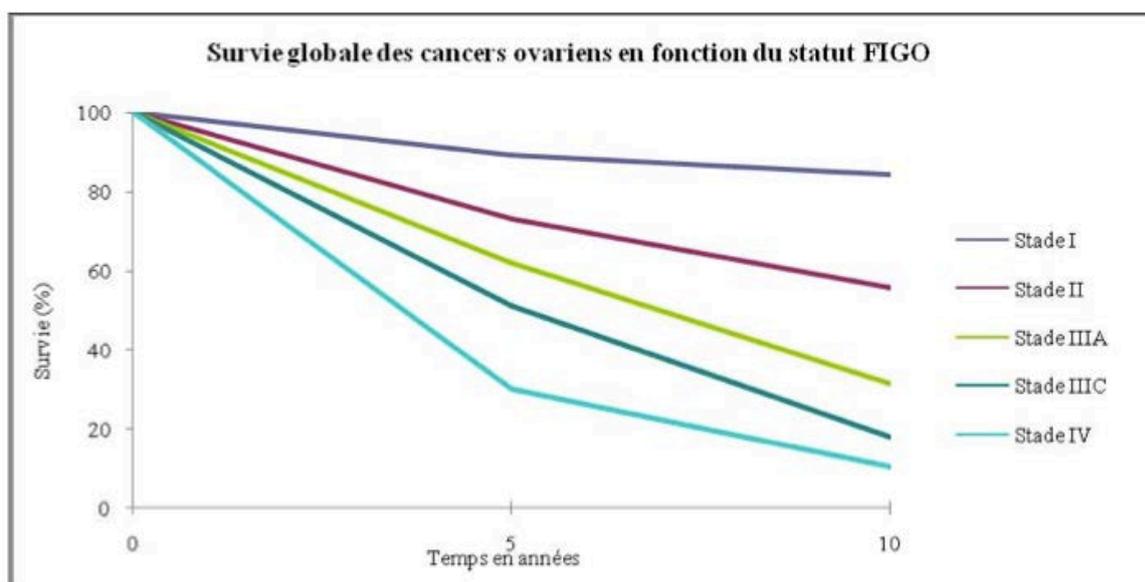
Table des matières

Introduction.....	1
Matériel et méthodes.....	8
Design de l'étude.....	9
Définition des sous-groupes.....	9
Objectifs de l'étude.....	9
Données recueillies.....	10
Classification de l'étendue du geste chirurgical.....	10
Classification du résidu tumoral post-opératoire.....	11
Classification des complications post-opératoires.....	11
Analyses statistiques.....	12
Résultats.....	13
Population étudiée.....	14
Facteurs pronostics.....	18
Statistiques comparatives selon le schéma thérapeutique.....	23
Discussion.....	26
Conclusion.....	35
Bibliographie.....	37
Annexes.....	41

INTRODUCTION

Le cancer de l’ovaire est une maladie rare et grave. Son incidence, de l’ordre de 9 cas pour 100000, est globalement stable depuis 1980. Son pronostic est particulièrement sombre, le classant en cinquième cancer le plus mortel de la femme, (1) avec une survie relative à 5 ans en Europe de 41,8% (IC 95% +/-0,3)(2). Ceci s’explique par un diagnostic souvent tardif, du fait d’une progression longtemps asymptomatique de la maladie et de l’absence d’outils fiables de dépistage (3). Ainsi la mortalité globale des cancers de l’ovaire est grevée par celle des stades avancés, IIIc et IV, qui présentent une survie relative à 5 ans de 35% et 18% respectivement (3).

Tableau 1 : Survie globale des cancers ovariens pris en charge aux Etats-Unis entre 1998 et 2001, d’après le National Cancer Institute, SEER Survival Monograph



Le standard dans leur prise en charge comprend une chirurgie de cytoréduction première (CCP) dont l'objectif est l'absence de résidu tumoral post opératoire suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine et Taxane (4). Bien que le cancer épithélial de l'ovaire soit l'une des tumeurs solides les plus sensibles aux traitements cytotoxiques, avec plus de 80% de patientes montrant une réponse à l'association platine-taxane, la chirurgie conserve une place déterminante dans l'approche curative de la maladie(5). L'impact pronostique du résidu tumoral post-opératoire sur la survie a fait l'objet d'une recherche importante et les auteurs s'accordent sur le bénéfice de la cytoréduction complète (CC0) (6)(5)(7). L'effort chirurgical s'est en parallèle intensifié avec l'introduction de procédures radicales voire supra radicales, repoussant les frontières de l'inextirpabilité (5)(8).

Peu d'études rétrospectives ont souligné la supériorité de la CCP par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) en terme de survie globale et sans récurrence(4). Les données des récentes méta-analyses et cohortes rétrospectives sont plutôt en faveur de survies similaires, ce d'autant que les populations des groupes CNA ont le plus souvent une maladie plus avancée que dans le groupe CCP (9)(10). Par ailleurs, les données prospectives ne sont pas nécessairement en faveur de la CPP. Ainsi, l'essai de phase III de non infériorité EORTC 55971 comparant les patientes traitées par CCP puis chimiothérapie adjuvante à celles traitées par chirurgie d'intervalle (CI) après CNA concluait à une absence de différence significative en terme de survie globale et sans récurrence avec un taux de chirurgie complète (résidu <1cm) deux fois plus important dans le groupe CNA (80,6% vs 41,6%)(11). Ces résultats furent confirmés en 2013 par l'étude prospective CHORUS menée par le Royal College of Obstetricians and Gynecologists in the UK, concluant à la non infériorité de la CNA par rapport à la CCP avec un Odd Ratio à 0,87 (0,72-1,05), non significatif, en faveur de la CNA concernant la survie globale.

Elle mettait en évidence un taux de complications sévères post opératoires (grade 3-4-5) survenant dans le mois suivant la chirurgie, plus faible dans le groupe CNA (24% vs 30%, $p=0,0007$), ainsi qu'un meilleur taux de chirurgie CC0 (39% vs 17%)(12).

La CNA n'a pour autant pas été érigée au rang de standard dans la prise en charge. Selon la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG), suivie d'une chirurgie de cytoréduction complète, elle est une alternative thérapeutique pour les patientes non éligibles à une chirurgie première du fait de l'extension de la maladie, de leur âge, de leurs comorbidités ou du stade tumoral (13).

Chez les patientes âgées de plus de 75 ans, qui présentent une incidence plus élevée de cancers de l'ovaire pour un taux de survie plus faible et une prise en charge chirurgicale moins agressive(14), l'administration d'une CNA permet une diminution la durée du séjour hospitalier post opératoire, du taux de réadmission dans les trente jours et de complications postopératoires sévères, avec augmentation du taux de chirurgie CC0 (40% vs 16%, $p=0,005$) ceci sans différence significative en terme de survie globale et survie sans récurrence (15)(16).

Concernant les patientes présentant une maladie inextirpable lors du diagnostic, de stade IV, ou des comorbidités contre-indiquant une chirurgie extensive première (Performans status >1 ou thrombose veineuse profonde évolutive), la CNA permet, en réduisant le volume tumoral d'obtenir un meilleur taux de chirurgie CC0 pour un taux de chirurgie radicale et ultra-radical plus faible (17).

Le nombre de cycles pré-opératoires optimal au cours d'un schéma de CNA n'est pas réellement consensuel dans la littérature (4)(18)(19)(20). Les recommandations de la SFOG, fondées sur les données présentant le meilleur niveau de preuve à ce jour sont en faveur d'une chirurgie d'intervalle à C3, suivie de trois nouveaux cycles de chimiothérapie adjuvante (EORCT)(9). Toutefois il n'existe pour le moment aucune preuve formelle de la supériorité de la chirurgie d'intervalle (CI) sur la chirurgie de clôture (CC), les études prospectives précédemment mentionnées n'ayant pas comparé les survies associées aux divers schémas thérapeutiques de CNA. Néanmoins, une méta-analyse de Bristow & al publiée en 2006 concluait que chaque cycle supplémentaire de chimiothérapie préopératoire diminuait de 4,1 mois la survie globale (4). (Tableau 2, Figure 1). Ces données, supportant la réalisation du temps chirurgical le plus précocement possible, se fondaient sur l'analyse d'études rétrospectives et d'essais de phase 1 et 2. Plus récemment (2014), Colombo & al ont retrouvé sur une cohorte rétrospective de 147 patientes des survies globale et sans récurrence inférieures chez les patientes recevant plus de 4 cycles de CNA (19).

Tableau 2 : Caractéristiques des études analysées

Study characteristics									
Author [reference]	Year of publication	n	Median age	Percent Stage IV	Residual tumor criteria	Number chemotherapy cycles	Percent taxane use	Percent maximum interval cytorreduction	Median overall survival (months)
Donadio [12] ^a	1989	24	54	29.2	>2 cm	4.1	0.0	53.3	18.9
Tummarello [13] ^b	1990	24	57	70.8	>2 cm	6	0.0	41.7	16
Jacob [14] ^c	1991	22	58.5	18.2	>2 cm	2.8	0.0	77.3	16
Lim [15] ^a	1993	30	56	33.3	>2 cm	3	0.0	30.0	10.2
Vergote [16] ^b	1998	75	64	41.3	>1.5 cm	3	20.0	36.0	24
Schwartz [17] ^b	1999	59	67	64.4	<1 cm	5	8.5	67.8	12.8
Lu [18] ^b	2001	45	58.5	53.3	>2 cm	3	68.9	75.6	18
Ansquer [19] ^b	2001	54	63	14.8	>2 cm	4	57.4	72.2	22
Kuhn [20] ^d	2001	31	61	0.0	>2 cm	3	100.0	83.9	42
Vrscaj [21] ^e	2002	20	65	15.0	>1 cm	4	0.0	60.0	24.7
Ushijima [22] ^b	2002	65	60.3	21.5	>1 cm	3.8	21.5	41.5	21
Shibata [23] ^c	2003	13	53.6	23.1	>2 cm	6	0.0	100.0	23
Shibata [23] ^c	2003	10	60	20.0	>2 cm	6	0.0	0.0	11.2
Chan [24] ^a	2003	17	57	76.5	>2 cm	3	100.0	58.8	22.9
Fanfani [25] ^b	2003	73	60	0.0	>2 cm	3	54.8	71.2	27
Morice [26] ^b	2003	48	57	17.2	>2 cm	3	100.0	100.0	28
Morice [27] ^c	2003	34	59	11.8	>2 cm	3	94.0	94.1	26
Mazzeo [28] ^b	2003	45	68	20.0	>2 cm	4	77.7	68.9	29
Loizzi [29] ^c	2005	25	64	23.3	>1 cm	4	60.0	76.0	32
Avril [30] ^a	2005	33	60	30.3	>1 cm	3	69.7	66.7	26.8
Hegazy [31] ^d	2005	27	58.7	59.3	>1 cm	3	0.0	48.1	25
Le [32] ^b	2005	61	63	3.3	>2 cm	3	100.0	80.0	41.7

^a Phase I study.

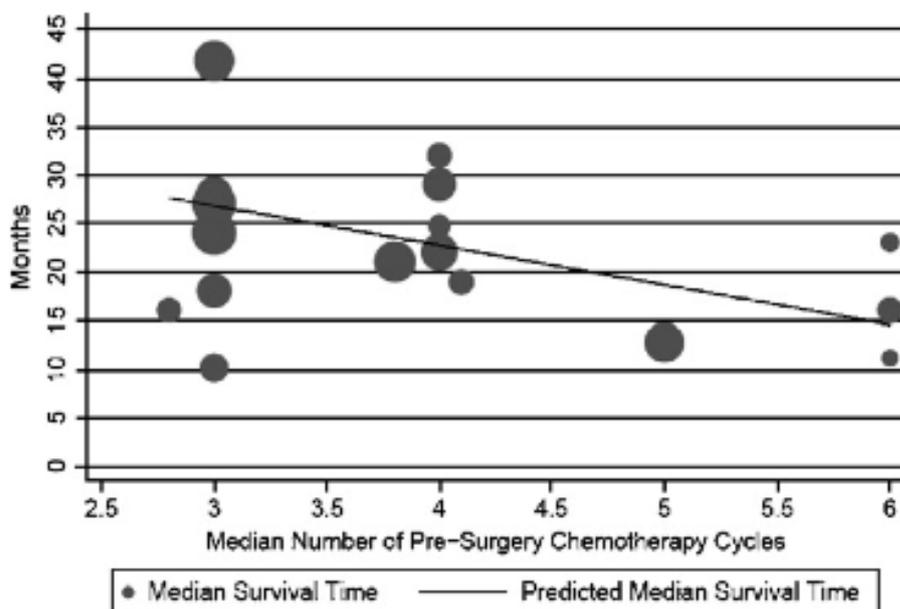
^b Retrospective analysis.

^c Retrospective matched control study.

^d Phase II study.

^e Retrospective case-control study.

Figure 1 : Diagramme de survie fonction du nombre de cycles de CNA



A l'inverse, la méta-analyse de Kang et Nam publiée en 2009, compilant 21 articles publiés entre 1989 et 2008, concluait en l'absence d'impact du nombre de cycle de chimiothérapie néoadjuvante sur la survie (18). Da Costa & al, ont rapporté quant à eux des survies globale et sans récurrence plus élevées dans leur cohorte de patientes traitées par CNA (≥ 6 cycles) exclusive suivie d'une CCP, que celles retrouvées dans EORCT ou CHORUS (21).

Enfin, si certains auteurs suggèrent un risque accru de platino résistance chez les patientes prises en charge par CNA (19)(23), le nombre de cycles de chimiothérapie préopératoire n'a pas été identifié comme facteur pronostique pour ce mécanisme (23).

Les contradictions autour des modalités de la CNA témoignent également de la nécessaire adaptabilité des soignants face au terrain souvent fragilisé des patientes qui en bénéficient. L'objectif de cette thèse est donc de réaliser un état des lieux concernant la prise en charge des stades avancés de cancer de l'ovaire par chimiothérapie néoadjuvante, en exposant les résultats d'une étude rétrospective menée à Toulouse sur une période de 10 ans (2003-2013).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Design de l'étude

Toutes les patientes primotraitées par chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine à un stade avancé (stades IIIC et IV conformément à la classification de la FIGO(24) dans les hôpitaux publics toulousains entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2013 (CHU Toulouse, Institut Claudius Régaud, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse) ont été incluses dans cette étude rétrospective observationnelle. Ont donc été exclues d'emblée les femmes ayant subi une prise en charge chirurgicale première. Ont été exclues secondairement celles n'ayant bénéficiées d'aucune chirurgie de cytoréduction à visée curative au cours du primotraitement.

Définition des sous groupes

Le groupe "chirurgie d'intervalle" (CI) regroupait les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse après un maximum de 4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante. Le groupe "chirurgie de clôture" (CC) comprenait celles dont la chirurgie d'exérèse se déroulait au décours d'un minimum de 5 cycles de chimiothérapie néoadjuvante.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de décrire les caractéristiques de la prise en charge par chimiothérapie néoadjuvante des cancers ovariens aux stades avancés.

Les objectifs secondaires étaient de comparer les survies sans récurrence et globale entre les deux groupes thérapeutiques, clôture et intervalle, et d'évaluer le risque de complications post opératoires sévères (grade 3 à 5) et de platino résistance en fonction du groupe de traitement. La platino résistance était définie par une récurrence moins de six mois après l'administration du dernier cycle de chimiothérapie.

Données recueillies

L'intégralité des données a été collectée rétrospectivement grâce aux dossiers patients (papiers et informatisés), au site du réseau de cancérologie de Midi Pyrénées (Oncomip.org) où sont colligées toutes les RCP du CHU depuis 2008 et aux médecins correspondants (médecins traitants et oncologues de Midi Pyrénées). Ont été recueillis les caractéristiques cliniques des patientes, le stade, le profil histologique et l'étendue initiale (selon le Peritoneal Cancer Index ou PCI) de la maladie, le schéma thérapeutique, le nombre de cycles de chimiothérapie, le type de chirurgie, le résidu post opératoire, les complications chirurgicale, les dates éventuelles de récurrence ou de décès. Toutes les données ont été anonymisées et triées avant de procéder à l'analyse statistique.

Classification de l'étendue du geste chirurgical

Le type de chirurgie d'exérèse était défini par une classification en 3 groupes comme suit (7) :

Groupe 1 : Chirurgie standard pelvienne comportant : annexectomie bilatérale, hystérectomie totale, omentectomie, curages ganglionnaires pelviens et lombo-aortique, résection recto-sigmoïdienne

Groupe 2A : Chirurgie pelvienne standard associée à un geste de chirurgie sus mésocolique (résection des coupes diaphragmatiques ou splénectomie seule)

Groupe 2B : Chirurgie ultra radicale comprenant de multiples résections digestives, des résections d'organe (splénectomie, cholécystectomie, gastrectomie partielle...), une lymphadénectomie caelique et une péritonectomie abdominale étendue, associées aux gestes de chirurgie standard.

Classification du résidu tumoral post-opératoire

La terminologie proposée par Chang et Bristow a été utilisée pour définir le résidu tumoral (25). Une maladie résiduelle mesurant jusqu'à 10mm dans son plus grand diamètre était définie comme GR1 (gross residual-1) et un résidu tumoral supérieur à 10mm était défini comme GRB (gross residual-bulky).

Classification des complications post opératoires

Les complications post opératoires survenant dans les 30 jours suivants la chirurgie de cytoréduction étaient classées de 0 à 5 selon la sévérité (Grade 0 à 5)(26) (Tableau 5).

Tableau 5: Memorial secondary events grading system (26)

Grade 0	Pas d'événement dans les 30 jours
Grade 1	Utilisation d'une médication orale pour traiter un événement
Grade 2	Utilisation d'une médication IV ou d'une transfusion sanguine pour traiter un événement
Grade 3	Radiologie interventionnelle, endoscopie, intubation ou opération nécessaire pour traiter un événement.
Grade 4	Séquelle importante et durable nécessitant une résection d'organe
Grade 5	Décès de la patiente

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Stata (StataCorp, 2011. Stata Statistical Software : Release 12. College Station, TX: StataCorp LP).

Les variables qualitatives ont été décrites par des effectifs et des pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide d'indicateurs de tendance centrale et de dispersion appropriés : moyenne et écart-types en cas de distribution normale ou médiane et intervalle interquartile en cas de distribution asymétrique. La durée de suivi a été calculée entre la date de début de traitement et la date des dernières nouvelles (ou date de la récurrence si la date des dernières nouvelles est manquante) et a été comparée entre les groupes de traitement à l'aide du test de Mann-Whitney.

Les survies globale et sans récurrence ont été calculées à l'aide des courbes de Kaplan-Meier. Deux événements d'intérêt étaient pris en compte pour le calcul: la survenue d'une récurrence durant le suivi et le décès. S'ils n'avaient présenté aucun de ces événements, les patients étaient censurés à la date des dernières nouvelles.

Les HR (hazard ratios) et leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés à l'aide de modèles de Cox bivariés et multivariés.

- Un seuil de 20% lors des analyses bivariées a été retenu afin de choisir les variables à introduire dans le modèle multivarié.
- Une procédure pas à pas descendante a été utilisée afin d'obtenir un modèle réduit.
- L'hypothèse de la proportionnalité des risques a été vérifiée (en cas de non-respect l'analyse est stratifiée sur la variable posant problème).
- Les variables quantitatives ont été catégorisées si l'hypothèse de log-linéarité n'était pas respectée.

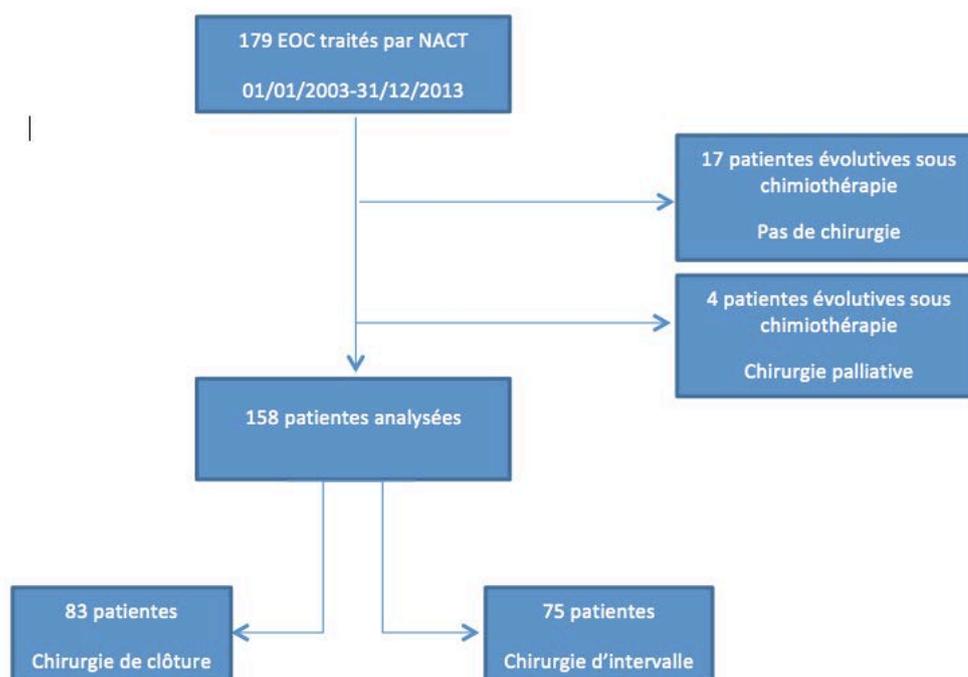
RESULTATS

Population étudiée

Entre le premier janvier 2003 et le 31 décembre 2013, 179 patientes ont été prises en charge par chimiothérapie néoadjuvante, dans les structures hospitalières publiques toulousaines, pour un stade avancé de néoplasie ovarienne, tubaire ou primitive péritonéale. Parmi elles, 21 n'ont pu bénéficier d'une chirurgie à visée curative du fait d'une progression de la maladie sous chimiothérapie. Elles ont donc été exclues secondairement de l'analyse. On notera donc que le taux de complétion d'un primotraitement optimal (défini par l'association d'une chimiothérapie à une chirurgie curative) était de 88.3% dans le schéma de chimiothérapie néoadjuvante.

Au sein des 158 dossiers analysés, 83 patientes ont été classées dans le groupe CC (5 cycles néoadjuvants ou plus) et 75 dans le groupe CI (maximum 4 cycles néoadjuvants) (Figure 2).

Figure 2 : Diagramme des flux



L'intégralité des schémas thérapeutiques a été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les indications de chimiothérapie néoadjuvantes étaient : une maladie initialement inextirpable (N=92), un diagnostic au stade IV (N=38), un terrain fragilisé (N=14) et/ou une complication thromboembolique récente (N=14). La prise en charge de chaque patiente, exceptées les 12 adressées après C6, était systématiquement rediscutée en RCP au décours de C3. Les indications de CI étaient justifiées par les recommandations de la SFOG. Les motifs retenus pour justifier une CC étaient les suivants : 12 patientes n'étaient donc adressées dans les centres concernés qu'après C6, la décision était prise lors de la RCP pré-thérapeutique chez 16 patientes, 8 patientes étaient incluses dans des protocoles thérapeutiques, 4 patientes progressaient sous chimiothérapie lors de la réévaluation à C3, 15 patientes présentaient une réponse clinique et iconographique partielle sous chimiothérapie à C3, 12 patientes présentaient une bonne réponse clinique et iconographique sous chimiothérapie, enfin chez 4 patientes la chirurgie était décalée après C6 pour réalisation d'explorations complémentaires à C3.

Les caractéristiques de la population étudiée sont regroupées dans le tableau 6. La durée de suivi médiane était de 28 mois [3-134], la médiane de survie sans récurrence de 17 mois et la médiane de survie globale de 38 mois (Figures 2 et 3). Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie administrés était de 7.0 (4.5-9.5) et le taux de chirurgie complète sans résidu tumoral en fin de procédure de 81.6%. On dénombrait moins de procédures standard que de résections complexes (63 versus 95 dont 35 chirurgies supra-radicales). Enfin, 26 patientes ont présentées des complications post-opératoires sévères, sans différence significative entre les 3 groupes chirurgicaux (1, 2A, 2B, $p=0.33$), ni entre les chirurgies standards et radicale (1 vs 2a et 2b, $p=0.42$) (Tableau 7).

Tableau 6 : Caractéristiques de la population.

	N	%
Âge(158)	61.6 (50,1-73,1)	
≤75 ans	142	89.9
>75 ans	16	10.1
Stade(158)		
III	120	75.9
IV	38	24,1
OMS(156)		
0-1	141	90.4
2-3	15	10.6
Chirurgie(158)		
1	63	39.9
2A	60	37.9
2B	35	22.2
Résidu(158)		
0	129	81.6
≤1cm	17	10.7
>1cm	12	7.7
Complications (grade)(149)		
0-2	123	82.4
3-5	26	17.6
Nombre de cycles de chimiothérapie (158)	7,0 (4,5-9,5)	-
Indication de CNA(158)		
Stade IV	38	24.0
Maladie inextirpable	92	58.2
PS bas ou comorbidité	14	8.9
TVP ou EP évolutive	14	8.9

Tableau 7 : Complications selon le groupe chirurgical

	Complication (0-2) N=123	Complication (3-5) N=26	p
Chirurgie			0.33
1	48	8	
2a	49	9	
2b	26	9	
Chirurgie			0.42
Standard	48	8	
Radicale	75	18	

Figure 2 : Survie sans récidence (N=156)

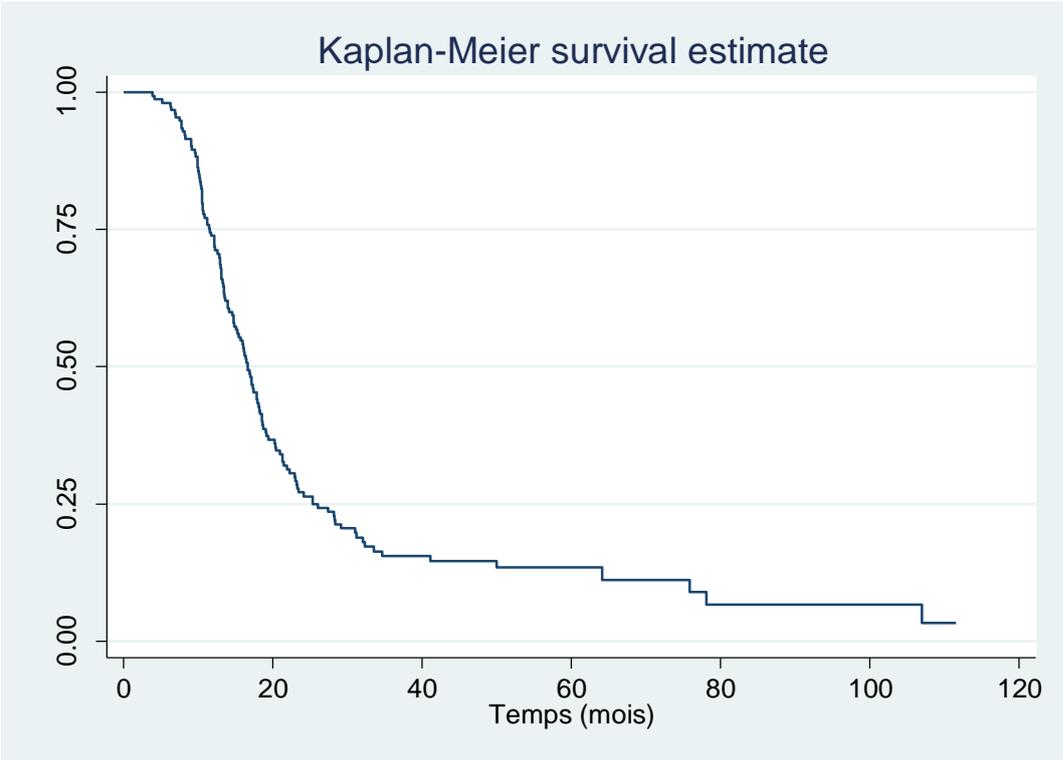
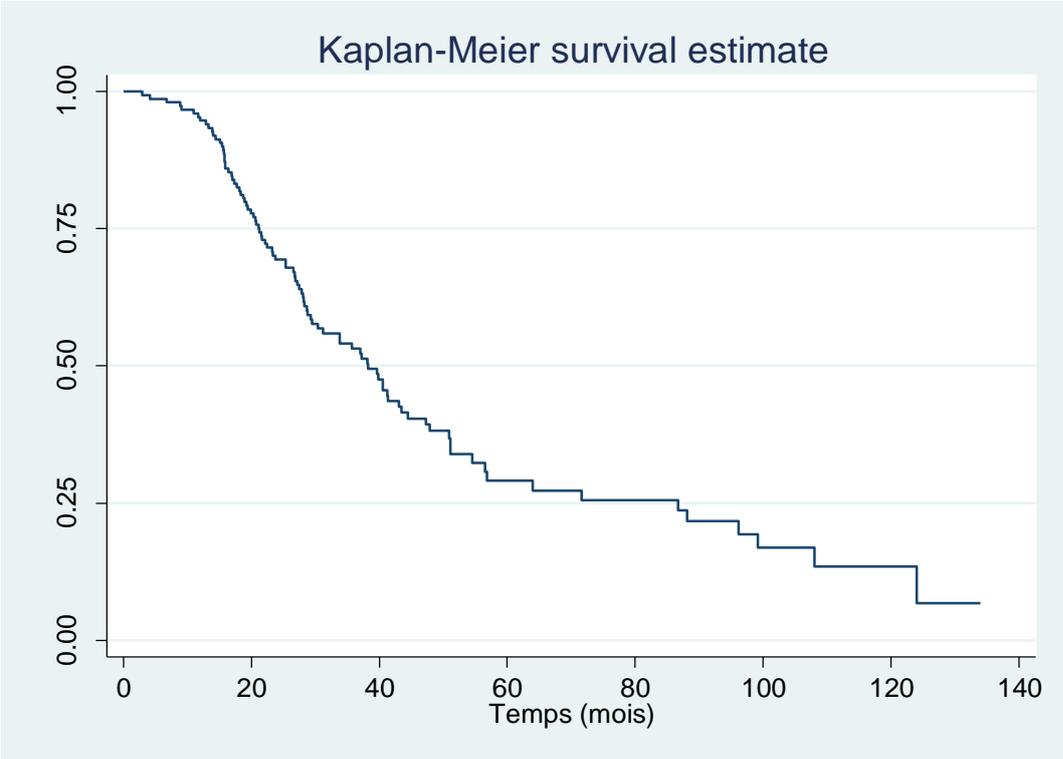


Figure 3 : Survie globale (N=151)



Facteurs pronostiques

En analyse bivariée, l'âge > 75 ans, la réalisation d'une chirurgie d'exérèse incomplète, le recours à une procédure supra-radical et la platino-résistance impactaient négativement les survies globale et sans récurrence (Tableaux 8 et 9). Le taux de complications sévères était associé à une réduction de la survie globale, tandis que l'impact du PCI et du nombre de chimiothérapie était quasi nul (HR à 1.03 et 1.01, respectivement).

L'existence d'un résidu post opératoire, à plus forte raison >1cm était associée à une baisse de la survie sans récurrence ($p=0.006$) et de la survie globale ($p=0.003$) en analyse bivariée. De façon surprenante, cet effet disparaissait dans les résultats de l'analyse multivariée ($p=0.17$ et $p=0.68$ respectivement).

Celle-ci mettait en évidence que seuls les recours à des procédures chirurgicales radicales (HR= 2,49 ; $p=0,003$) et supra-radical (HR=2,81 ; $p=0,003$) ainsi que la platinorésistance (HR=10,46 ; $p<0,001$) confirmaient leur impact négatif sur la survie sans récurrence (Tableaux 10).

Concernant la survie globale, l'analyse multivariée retrouvait comme facteurs pronostic significatifs l'âge >75 ans (HR= 4,25 ; $p=0,017$), la survenue de complications sévères en post opératoire (HR=2,01 ; $p=0,02$) ainsi que la platinorésistance (HR= 5,18 ; $p<0,001$) (Tableau 11).

Tableau 8 : Survie sans récurrence - Analyses bivariées

	HR	IC 95%	p
Age			
≤75 ans	1,00	-	-
>75 ans	2,81	[1,43 ; 5,5]	0,003
Présence de résidu			
Non	1,00	-	-
Oui	1,60	[1,04 ; 2,45]	0,031
Présence de résidu (3 classes)			
0	1,00	-	-
≤1cm	1,28	[0,74 ; 2,2]	0,379
>1cm	2,35	[1,28 ; 4,3]	0,006
Stade			
III	1,00	-	-
IV	1,06	[0,69 ; 1,61]	0,801
Complication			
< grade 3	1,00	-	-
≥ grade 3	1,20	[0,75 ; 1,92]	0,451
Nb de cycle de chimio néoadjuvante			
≤4	1,00	-	-
5-6	1,34	[0,94 ; 1,91]	0,108
>6	1,34	[0,61 ; 2,96]	0,463
OMS			
0 et 1	1,00	-	-
2 et 3	1,09	[0,6 ; 1,98]	0,772
Sugar	1,02	[0,99 ; 1,04]	0,137
Type histologique de la tumeur			
Papillaire	1,00	-	-
Autre	0,66	[0,44 ; 1]	0,052
Groupe chirurgical			
1	1,00	-	-
2A	1,19	[0,79 ; 1,78]	0,409
2B	2,01	[1,28 ; 3,16]	0,002
Nb de cycle total de chimio	1,01	[0,99 ; 1,03]	0,102
Platinorésistance			
Non	1,00	-	-
Oui	8,73	[5,66 ; 13,47]	<0,001

Tableau 9 : Survie globale - Analyses bivariées

	HR	IC 95%	p
Age			
≤75 ans	1,00	-	-
>75 ans	3,38	[1,69 ; 6,77]	0,001
Présence de résidu			
Non	1,00	-	-
Oui	1,82	[1,12 ; 2,98]	0,017
Présence de résidu			
0	1,00	-	-
≤1cm	1,40	[0,74 ; 2,64]	0,306
>1cm	2,77	[1,41 ; 5,44]	0,003
Stade			
III	1,00	-	-
IV	1,42	[0,88 ; 2,29]	0,156
Complication			
< grade 3	1,00	-	-
≥ grade 3	1,68	[1,02 ; 2,74]	0,040
Nb de cycle de chimio néoadjuvante			
≤4	1,00	-	-
5-6	0,98	[0,65 ; 1,5]	0,938
>6	1,98	[0,77 ; 5,06]	0,155
OMS			
0 et 1	1,00	-	-
2 et 3	1,57	[0,81 ; 3,03]	0,182
Sugar			
	1,03	[1,001 ; 1,06]	0,023
Groupe chirurgical			
1	1,00	-	-
2A	1,35	[0,83 ; 2,21]	0,232
2B	2,24	[1,32 ; 3,8]	0,003
Nb de cycle total de chimio			
	1,01	[1,001 ; 1,03]	0,047
Platinorésistance			
Non	1,00	-	-
Oui	5,57	[3,43 ; 9,03]	<0,001

Tableau 10 : Survie sans récurrence - Analyse multivariée (N=95)

	HR	IC 95%	p
Groupe			
Clôture	1,00	-	-
Intervalle	1,51	[0,51 ; 4,49]	0,457
Age			
≤75 ans	1,00	-	-
>75 ans	2,32	[0,83 ; 6,51]	0,109
Type histologique de la tumeur			
Papillaire	1,00	-	-
Autre	0,71	[0,41 ; 1,24]	0,232
Sugar	0,99	[0,96 ; 1,02]	0,625
Présence de résidu			
Non	1,00	-	-
Oui	1,02	[0,52 ; 2]	0,944
Groupe chirurgical			
1A	1,00	-	-
2A	2,49	[1,37 ; 4,55]	0,003
2B	2,81	[1,41 ; 5,63]	0,003
Nb de cycle de chimio néoadjuvante			
≤4	1,00	-	-
5-6	2,27	[0,83 ; 6,24]	0,111
>6	-	-	-
Nb de cycle total de chimio	0,93	[0,83 ; 1,04]	0,180
Platinorésistance			
Non	1,00	-	-
Oui	10,46	[5,57 ; 19,65]	<0,001
Présence de résidu			
0	1,00	-	-
≤1cm	0,90	[0,44 ; 1,83]	0,768
>1cm	3,00	[0,63 ; 14,24]	0,168

Tableau 11 : Survie globale - Analyse multivariée (N=91)

	HR	IC 95%	p
Groupe			
Clôture	1,00	-	-
Intervalle	0,69	[0,18 ; 2,56]	0,575
Age			
≤75 ans	1,00	-	-
>75 ans	4,25	[1,29 ; 13,98]	0,017
Stade			
III	1,00	-	-
IV	1,01	[0,48 ; 2,16]	0,972
Sugar	1,03	[0,99 ; 1,06]	0,124
Présence de résidu			
Non	1,00	-	-
Oui	1,07	[0,48 ; 2,35]	0,876
Complication sévère			
Non	1,00	-	-
Oui	2,01	[1,07 ; 3,77]	0,029
Groupe chirurgical			
1A	1,00	-	-
2A	1,53	[0,75 ; 3,11]	0,246
2B	1,50	[0,68 ; 3,32]	0,316
Nb de cycle de chimio néoadjuvante			
≤4	1,00	-	-
5-6	0,65	[0,19 ; 2,23]	0,492
>6	1,00	-	-
Nb de cycle total de chimio	0,95	[0,81 ; 1,10]	0,471
OMS			
0 et 1	1,00	-	-
2 et 3	1,96	[0,82 ; 4,72]	0,132
Platinorésistance			
Non	1,00	-	-
Oui	5,18	[2,46 ; 10,9]	<0,001
Présence de résidu			
0	1,00	-	-
≤1cm	1,04	[0,46 ; 2,34]	0,929
>1cm	1,49	[0,22 ; 10,24]	0,687

Statistiques comparatives selon le schéma thérapeutique

_____ Il n'existait pas de différence significative entre les populations clôture et intervalle concernant l'âge moyen au diagnostic (62.28 ans vs 60.90 ans, $p=0.45$), le stade de la maladie ($p=0.26$), le PCI (16.07 vs 18.57, $p=0.17$), le score OMS en début de traitement ($p=0.59$), l'étendue du geste chirurgical ($p=0,49$) **et** le résidu post opératoire ($p=0.14$). Le nombre total de cycles de chimiothérapie administrés au cours du primotraitement était significativement plus élevé au sein du groupe CC (8.02 vs 6.12, $p<0.001$) (Tableau 7). On remarquera par ailleurs une tendance à un surcroît de complications sévères (\geq grade 3) dans les trente jours post-opératoires au sein du groupe CC (21,6% versus 11.3%, $p=0.057$)

Il n'existait pas de différence significative en terme de durée de suivi médiane entre les groupes (29 mois [7-124] pour le groupe clôture versus 27 mois [3-134] pour le groupe intervalle, $p=0.361$). Aucun schéma thérapeutique ne prévalait sur l'autre concernant la survie. La survie sans récurrence était de 17 mois dans chaque groupe ($p=0.099$), avec un hazard ratio pour le groupe CI (HR) de 1.51, [0.51 ;4.49], $p=0.457$ (Figure 4). La survie globale était de 36 mois dans le groupe CC versus 40 mois dans le groupe ($p=0.865$). Le HR correspondant pour CI était de 0.69, [0.18 ;2.56], $p=0.575$ (Figure 5). De même, le taux de platinorésistance était similaire dans les 2 groupes (28.4% pour le groupe CC versus 30.7% pour le groupe CI, $p=0.756$).

Tableau 9 : Comparaison des populations, (N=158), groupe CC= Clôture, Groupe CI= Intervalle

	Groupe CC (N= 83)		Groupe CI (N=75)		p value
Patients, n (%)	83	100.0	75	100.0	
Âge	62,28 ans		60,90 ans		0,45
≤75ans	75	90.4	67	89.3	
> 75 ans	8	9.6	8	10.7	
Stade					0,26
III	61	73.5	59	78.7	
IV	22	26.5	16	21.3	
Type histologique					
Séreux	0		0		
Mucineux	4		5		
Papillaire	63		52		
Papillaire séreux	0		0		
Cellule claire	8		1		
Endométrioïde	2		0		
Autre	6		17		
OMS au diagnostic					0,59
0-1	76	91.6	65	89.0	
2-3	7	8.4	8	11.0	
Score Sugar Baker	16,07		18,57		0,17
Groupe de chirurgie					0,49
1	36	43.4	27	36.0	
2A	28	33.7	32	42.7	
2B	19	22.9	16	21.3	
Résidus					0.14
0	63	75.9	66	88.0	
≤1cm	12	14.5	5	6.7	
> 1cm	8	9.6	4	5.3	
Complications post opératoires					0,057
0-2	60	76.9	63	88.7	
3-5	18	23.1	8	11.3	
Nombre de cycle de chimiothérapie total	8,02 (4,90-11,14)		6,12 (5,18-7,06)		<0,001

Figure 5 : Survie sans récurrence selon le groupe de traitement

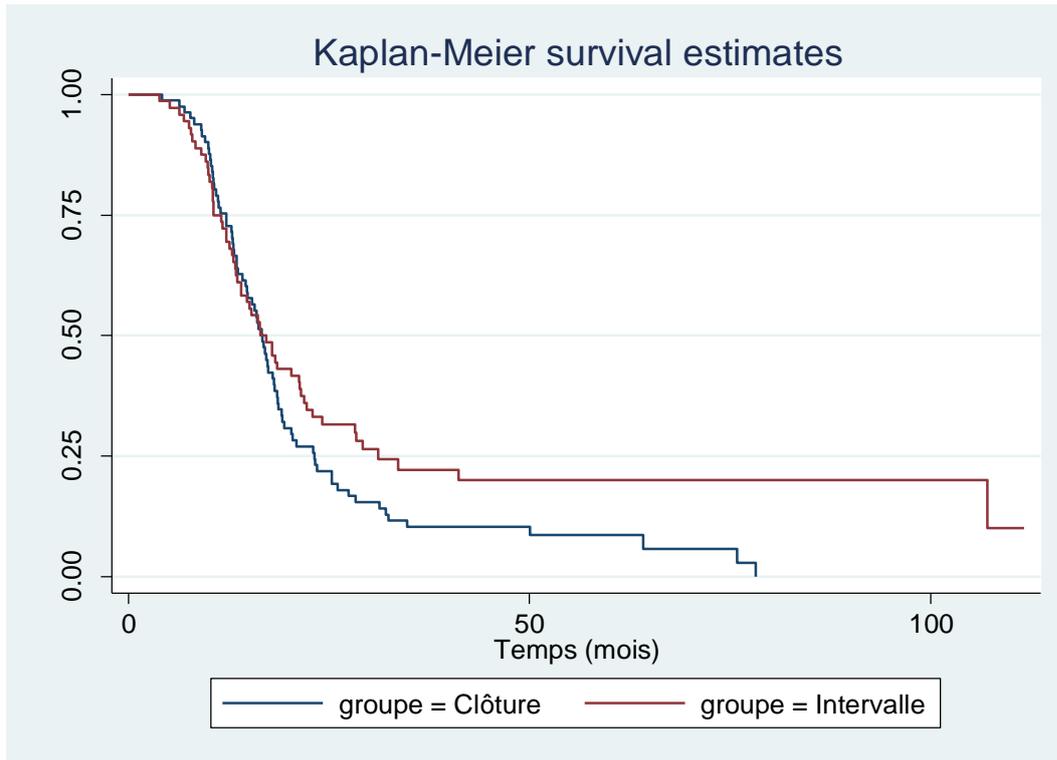
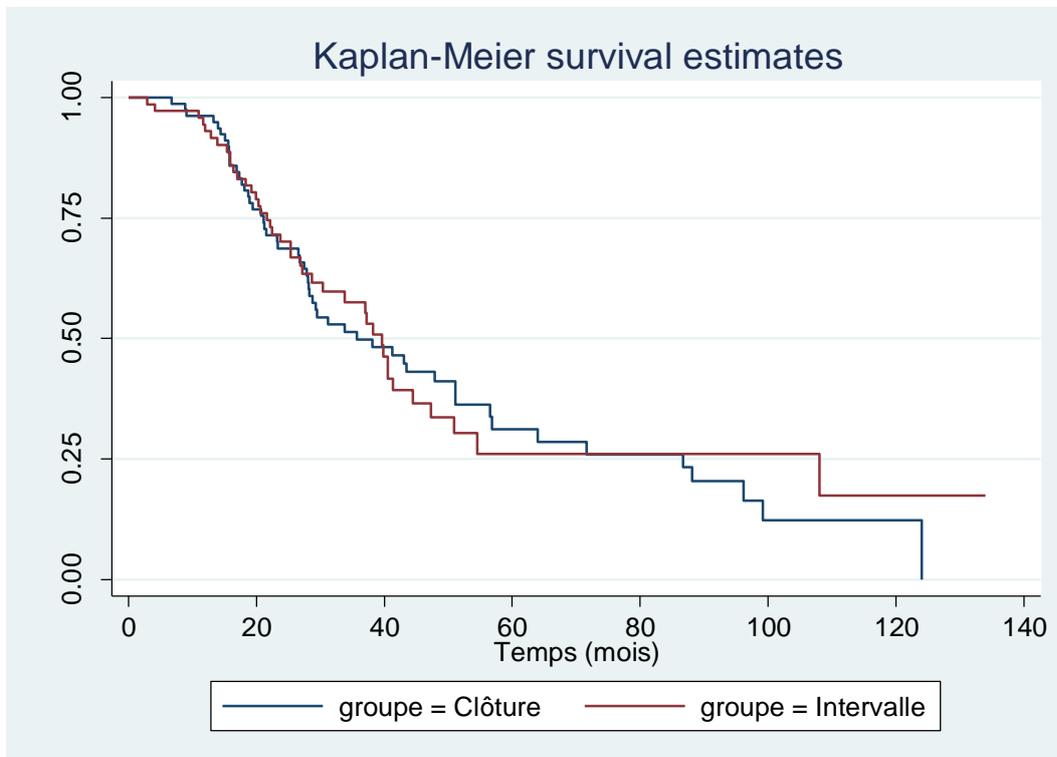


Figure 6 : Survie globale selon le groupe de traitement



DISCUSSION

Nos résultats démontrent qu'en situation néoadjuvante, 88.3 % des malades bénéficient d'une prise en charge optimale (chimiothérapie associant sel de platine et Taxane pour un minimum de 6 cycles et chirurgie de cytoréduction à visée curative). Il faut donc souligner que dans cette population présentant initialement un mauvais pronostic du fait de l'extension de la maladie, de l'âge au diagnostic ou de l'existence de comorbidités importantes, l'application des recommandations de prise en charge du cancer de l'ovaire est possible dans la grande majorité des cas. Le caractère évolutif rapide des néoplasies ovariennes était à l'origine des prises en charge palliatives chez les 21 patientes (11.7%) qui n'ont pas pu bénéficier de chirurgie de cytoréduction. Nous n'avons par ailleurs pas retrouvé de différence de survie selon le schéma thérapeutique employé.

Depuis 2010, date de la publication des résultats de l'essai de phase III de non infériorité de Vergote & al (EORCT 55971)(11), la chimiothérapie néoadjuvante ne représente plus une thérapie de deuxième intention, mais bien une alternative thérapeutique à la chirurgie de cytoréduction première. L'absence de différence significative de survie globale (HR 1.01 (0.84-1.13), $p=0.01$) et de survie sans récurrence (HR=1.01 (0.89-1.15), $p=0.01$) entre les groupes chirurgie de cytoréduction première (CCP) et chimiothérapie néoadjuvante (CNA) a été confirmée depuis par l'essai randomisé CHORUS (2015)(12).

Pourtant, malgré cinq ans de recul, on note peu d'évolution des pratiques. Ainsi la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG) recommande la CNA comme alternative chez les patientes ne pouvant bénéficier d'une CCP (13). Par ailleurs, une étude publiée en 2010, soit deux ans après la présentation des résultats de l'étude de Vergote et al. au congrès de l'International Gynecologic Cancer Society et à la Society of

Gynecologic Oncologists (SGO), cherchait à évaluer l'évolution des pratiques en matière de CNA chez les membres de la SGO. Quatre vingt deux pourcents des 339 membres de la SGO ayant répondu à l'étude ne se disaient pas suffisamment convaincus par les résultats de l'essai pour justifier le choix d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de cytoréduction face à la chirurgie première (27). Parmi les réserves formulées, on soulignera en premier lieu les taux anormalement bas de chirurgie CC0 dans le groupe CCP, respectivement de 15.75% et 17% (11)(12).

En effet, le début des années 2000 a marqué un tournant dans l'approche chirurgicale des cancers de l'ovaire aux stades avancés avec l'intégration d'un objectif de cytoréduction complète et l'avènement de procédures complexes repoussant l'exérèse à l'étage sus méso-colique voire diaphragmatique (7)(28)(29). Notre période d'étude (2003-2013) s'inscrit dans cette mouvance, avec un taux de chirurgie complète (CC0) de 81.6% en concordance avec ceux des équipes prônant l'absence de résidu tumoral comme objectif chirurgical premier (7)(30). Ce résultat, obtenu au prix de chirurgies extensives (radicales dans 37.9% et supra-radicales dans 22.2% au sein de notre population) avec un taux de complications sévères de 17.6%, souligne l'efficacité de la CNA chez ce type de patientes initialement contre-indiquées à la chirurgie première. Le mauvais pronostic apparent en début de traitement se voit donc amélioré par une l'achèvement d'une chirurgie CC0 (5). Pour preuve, nos résultats de survie globale (médiane 38 mois) et sans récurrence (médiane 17 mois) sont en corrélation avec les données de la littérature (Tableau 11).

Tableau 11 : Survies en contexte de CNA

Etude (N)	DFS (mois)	OS (mois)
EORCT (2010) N=322	12	29
CHORUS (2015) N=219	12	24,1
Bristow (2006)	-	24,5
Notre étude N=158	17	38

En débutant ce travail, nous sommes partis du constat qu'il n'existait pas de situation bien codifiée en réunion de concertation pluridisciplinaire justifiant la poursuite de la CNA au-delà de C3. La SFOG recommande dans le cadre d'une CNA d'effectuer la chirurgie le plus tôt possible, idéalement après C3, en autorisant toutefois la poursuite de la chimiothérapie 3 cycles supplémentaires si la cytoréduction complète ne semble pas accessible au terme des 3 premiers (13). Les résultats descriptifs des indications de prolongement de la chimiothérapie jusqu'à C6 dans notre étude sont hétérogènes. Ils sont cependant récurrents, également répartis dans chacun des trois centres qui bénéficient de RCP différentes, et bien corrélés à ceux décrits dans la littérature (19). Cet éventail d'indications, parfois contradictoires sur le papier (parmi les patientes traitées par chirurgie de clôture, 4 présentaient une progression à C3 et 12 une bonne réponse), témoigne de l'approche personnalisée de la prise en charge, axée sur une réévaluation indispensable après C3 prenant en compte à la fois la réponse au traitement et le contexte clinique global des patientes.

Les facteurs pronostics impactant négativement la survie, identifiés au sein de notre population sont ceux décrits dans la littérature. Il s'agit de l'âge >75 ans, de la présence d'un résidu post opératoire >1cm, de l'existence d'une platino-résistance et de la réalisation de procédures chirurgicale supra-radicales. Ce dernier point mérite de plus amples précisions. En effet, Chang et al. ont rapporté, dans leur série rétrospective

de 203 patientes présentant un cancer de l'ovaire avancé, un impact positif des procédures radicales sur la survie globale (HR=0.56 [0.37-0.87], $p=0.01$). En parallèle, le taux de chirurgie GRB (résidu >10mm) était significativement plus élevé dans le groupe chirurgie standard, constat supportant donc que le bénéfice lié aux procédures radicales émanait (en partie au moins) d'une cytoréduction de meilleure qualité. A noter que 31.0% des patientes avaient une chirurgie CC0 et 37.9% une exérèse GR1 (25). Dans une étude rétrospective multicentrique, Luykx et al. ont retrouvé dans le sous groupe traité par CNA une survie sans récurrence plus faible dans les groupes chirurgie radicale et supra radicale comparés au groupe chirurgie standard (15.8 et 15.9 mois vs 19.3 mois), sans différence significative sur la survie globale (7). Leurs résultats s'inscrivaient dans un contexte de taux de chirurgie CC0 bien plus favorable que celui rapporté par Chang et al., de l'ordre de 71% (versus 31.0%). Nos résultats vont dans le même sens, avec un impact négatif des procédures chirurgicales supra-radicales sur les survies globale et sans récurrence en analyse bivariée. Cependant, après ajustement, seul l'impact sur la survie sans récurrence demeurait significatif, tant pour les chirurgies radicales que supra-radicales ($p=0.003$ dans les deux groupes). Le taux de complications sévères, comparable dans les trois groupes chirurgicaux ($p=0.33$), ne permettait pas d'expliquer ces différences de survies. Dans notre cohorte, marquée par un taux élevé de chirurgie CC0 (81.6%), l'impact négatif du recours à des procédures radicales sur la survie, témoignerait donc d'une extension de la maladie plus importante, elle-même associée à un pronostic plus sombre.

Indépendamment du schéma thérapeutique global envisagé (CCP ou CNA), le nombre de cycles de chimiothérapie préalable à la chirurgie demeure sujet à controverse. Si Bristow et al. retrouvait dans leur méta-analyse publiée en 2006 une diminution de la survie globale de 4,1 mois par cycle supplémentaire de chimiothérapie

néoadjuvante au delà de C3, ses résultats peuvent cependant être discutés (4). En effet dans les études rétrospectives analysées, les patientes bénéficiant d'une CNA et à plus forte raison recevant plus de trois cycles préopératoires, semblaient présenter une maladie plus étendue, et de ce fait un pronostic pré-thérapeutique plus sombre que celles bénéficiant d'une CCP (4). Dans notre étude, nous n'avons mis en évidence aucune différence de survie globale (HR= 0.69 ; $p=0.57$) et sans récurrence (HR =1.51 ; $p=0.45$) entre les groupe intervalle (CI) et clôture (CC). En outre, il n'existait en analyse multivariée aucune différence sur la survie entre l'administration d'un maximum de 4 cycles pré-opératoires par rapport à plus de 6 (HR 1 pour les deux groupes). Il n'y aurait donc en situation néoadjuvante, pas de bénéfice à choisir l'option intervalle plutôt que clôture lors de la programmation du traitement ; la décision de poursuite de la chimiothérapie au delà de C3, chez des patientes sélectionnées pour leur faible réponse, devenant alors légitime du fait de son apparente non infériorité et de la possibilité d'accéder à terme à une chirurgie CC0. Nous ne retrouvons effectivement aucune différence significative dans le taux de chirurgie CC0 entre les deux groupes thérapeutiques (CC=75.9% vs CI=88.0% ; $p= 0.14$). Au-delà du concept de non infériorité du schéma CC par rapport au schéma CI (difficilement confirmable au vu de nos seuls résultats rétrospectifs), la prolongation de la CNA pourrait permettre aux patientes inéligibles à une chirurgie d'intervalle de rejoindre la courbe de survie du groupe CI, à la condition d'une prise en charge chirurgicale curative à terme.

L'un des atouts majeurs qu'offre la CNA est du reste la réduction drastique du volume tumoral à réséquer lors de la chirurgie de clôture ou d'intervalle (18)(31). Par exemple, le taux de chirurgie CC0 dans le groupe CNA était supérieur à celui retrouvé dans le groupe CCP dans l'étude de Luykx et al. (74% versus 65%, $p<0.05$)(7). Cependant, la chirurgie macroscopiquement complète ne présage pas de l'étendue de la

maladie microscopique résiduelle (32) dont les cellules néoplasiques ont potentiellement acquis une chimiorésistance, rendant moins efficaces les cycles adjuvants administrés post chirurgie (33). Cette notion de niche tumorale, imbriquant les concepts de cancer stem cells et d'un microenvironnement complice (34), alimente les réserves de certains auteurs concernant la CNA par rapport à la CCP, et à fortiori la CC. En effet, en sus des contingents cellulaires naturellement chimiorésistants au sein de la tumeur et des cellules stromales de soutien (34)(35)(36)(37), les mécanismes de chimiorésistance comprendraient des mutations de novo induites par la chimiothérapie (37)(38). Pourtant si Rauh-Hain & al. retrouvaient dans leur étude rétrospective (2013) (CNA vs CCP) un sur-risque significatif de platino résistance dans le groupe CNA (OR= 1,3 ; $p=0,01$), celui-ci disparaissait lors de l'analyse multivariée contrôlant les facteurs connus comme indépendamment associés au risque de récurrence (le stade clinique, la cytoréduction optimale) (OR=1,1 ; $p=0,7$)(23). La chimiothérapie néoadjuvante ne serait donc pas un facteur de risque indépendant de platinorésistance. Les auteurs notaient toutefois un taux de réponse plus faible lors de la seconde ligne de chimiothérapie en cas de récurrence au sein du groupe CNA (12.3% vs 19.4).(23) Dans notre étude, le groupe CC n'était pas associé à un sur-risque de platinorésistance (23 (28,4%) vs 23 (30,7%), $p=0,756$). De façon plus générale, le nombre de cycles de chimiothérapie préopératoires n'impactait pas la platinorésistance ($p=0.75$).

Les limites de notre travail tiennent essentiellement à son caractère rétrospectif et descriptif. Le recueil de données rétrospectif exposait de facto à une perte d'information, avec des items étudiés parfois non renseignés dans les dossiers. La longueur de la période d'étude, si elle a permis d'obtenir un échantillon de taille plus importante, s'accompagnait d'une majoration du risque de perdus de vue. En effet le pronostic à 5 ans des stades avancés de l'ovaire étant médiocre, les patientes traitées sur

les premières années étaient parfois décédées depuis plus de 8 ans au moment du recueil. De même, en dix ans, les prises en charge se sont modifiées au rythme de l'évolution de la science médicale, notamment depuis 2010 avec la publication de l'essai clinique EORCT en ce qui concerne notre thématique. Il faut souligner qu'au sein des équipes étudiées, la CCP est la thérapeutique de première intention concernant les cancers de l'ovaire en stade avancé, et que la CNA n'est envisagée qu'en guise d'alternative, chez des patientes au pronostic plus sombre.

Par ailleurs nous avons exclue de l'analyse les 21 patientes n'ayant pas bénéficié de chirurgie de cytoréduction pour progression de la maladie sous chimiothérapie. Leur pronostic de survie étant bien inférieur à celui des patientes opérées, nous avons probablement artificiellement augmenté la survie globale et sans récurrence de notre population. Enfin, nous ne nous sommes intéressés ni à la réponse ni au type de traitements de seconde ligne administrés lors des récurrences. Ainsi il ne nous a pas été possible de juger de la sensibilité des lésions récidivées aux taxanes et/ou aux sels de platine.

Ces faiblesses sont contre balancées par la taille relativement importante de l'échantillon (158 patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante) et le fait que les deux groupes étudiés (intervalle versus clôture) sont comparables en termes démographiques. En effet, l'analyse descriptive des sous groupes thérapeutiques ne retrouvait pas de différence significative concernant l'âge, le stade, le statut OMS en début de traitement, le PCI, le type de chirurgie, le résidu et le taux de complications sévères post opératoires.

La problématique du nombre de cycles préopératoires optimal, soulevée par Bristow en 2006 n'est à ce jour pas résolue.(4) Si l'étude rétrospective récente de Colombo & al (19), s'intéressant spécifiquement à l'impact du nombre de cycles de CNA

sur la survie, concluait comme Bristow et al. à une diminution de la survie dans le groupe CC par rapport au groupe CI (RR= 2,93 ; $p < 0,001$), les autres données présentes dans la littérature sont plutôt en faveur d'une équivalence de survie entre CC et CI. Effectivement, Da Costa et al. dans leur cohorte rétrospective de patientes recevant toute 6 cycles NAC, obtenaient une survie médiane et sans récurrence de 37,5 mois et 16 mois respectivement, équivalentes aux valeurs des cohortes bénéficiant de CCP dans la littérature (22) quand Kang et Nam concluaient à l'absence d'influence du nombre de cycles de CNA sur la survie dans leur méta-analyse de 21 articles publiés entre 1989 et 2008 (18). Il faut souligner du reste concernant l'étude de Colombo et al. , que les patientes ayant reçu plus de 4 cycles préopératoires constituaient le sous groupe de plus mauvais pronostic, car considérées toujours inopérables après C3(19). Nous alimentons ici la controverse puisque nos résultats ne mettent pas en évidence d'impact du nombre de cycles préopératoires sur la survie.

CONCLUSION

L'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante dans la prise en charge des stades avancés de cancer ovarien est une donnée acquise. Sa non infériorité à la chirurgie de cytoréduction première concernant la survie a été suggérée par des essais prospectifs randomisés récents. Elle offre par ailleurs, l'opportunité d'accéder à une prise en charge optimale (chirurgie CC0) chez une population de patientes initialement inopérables. Il s'agit du reste de sa principale indication à l'heure actuelle.

Nous avons montré que le nombre de cycles préopératoires réalisés n'a pas d'impact sur le pronostic de ces patientes, notamment pas de retentissement sur la survie globale.

Dans ce contexte de controverse, seuls une étude prospective ou un essai randomisé permettraient de statuer sur l'équivalence des deux schémas thérapeutiques.

Cependant, nos résultats permettent devant l'absence d'amélioration ou de prise de risque concernant la survie en appliquant l'une ou l'autre des prises en charge (chirurgie d'intervalle ou de clôture), de proposer une prise de décision personnalisée pour chaque patiente quand au timing de la chirurgie, en fonction des comorbidités, de l'âge et de la réponse à la chimiothérapie, en sélectionnant en RCP les patientes candidates à une prolongation de la CNA.

PR. P. LEGUEVAQUE - CHIRURGIE
1 avenue Irène Joliot-Curie
IUCT-O
31059 TOULOUSE CEDEX 9
RPPS 10002915873 - Finess 31 078 2347
Tél. 05 31 15 53 69 - Fax 05 31 15 53 23

4/9/15.
Vu le président du Jury
Pierre Leguevaque


Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil,

E. SERRANO

08.09.2015


BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 1 janv 2015;65(1):5-29.
2. De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, et al. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: Data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer.* avr 2009;45(6):909-30.
3. Cannistra SA. Cancer of the Ovary. *N Engl J Med.* 9 déc 2004;351(24):2519-29.
4. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* déc 2006;103(3):1070-6.
5. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* nov 2006;103(2):559-64.
6. Bristow RE, montz F, trimble E. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 août 2015]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/docadis/ups-tlse.fr/pubmed/11870167>
7. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Darai E, Classe J-M, et al. Maximal Cytoreduction in Patients With FIGO Stage IIIc to Stage IV Ovarian, Fallopian, and Peritoneal Cancer in Day-to-Day Practice: A Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer.* oct 2012;22(8):1337-43.
8. Skírnisdóttir I, Sorbe B. Prognostic factors for surgical outcome and survival in 447 women treated for advanced (FIGO-stages III-IV) epithelial ovarian carcinoma. *Int J Oncol.* mars 2007;30(3):727-34.
9. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD005343.
10. Dai-yuan M, Bang-xian T, Xian-fu L, Ye-qin Z, Hong-Wei C. A meta-analysis: neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage III and IV. *World J Surg Oncol.* 2013;11(1):267.
11. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2 sept 2010;363(10):943-53.
12. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet.* juill 2015;386(9990):249-57.
13. RECOOVA10.pdf [Internet]. [cité 14 août 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/95905/1021084/file/RECOOVA10.pdf>
14. Quirk JT, Natarajan N, Mettlin CJ. Age-specific ovarian cancer incidence rate patterns in the United States. *Gynecol Oncol.* oct 2005;99(1):248-50.
15. Worley Jr MJ, Horowitz RS, Guseh SH. Does neoadjuvant chemotherapy decrease the risk of hospital readmission following debulking surgery?
16. Glasgow MA, Yu H, Rutherford TJ, Azodi M, Silasi D-A, Santin AD, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is an effective way of managing elderly women with advanced stage ovarian cancer (FIGO Stage IIIc and IV). *J Surg Oncol.* 1 févr 2013;107(2):195-200.
17. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* janv 2012;124(1):10-4.

18. Kang S, Nam B-H. Does Neoadjuvant Chemotherapy Increase Optimal Cytoreduction Rate in Advanced Ovarian Cancer? Meta-Analysis of 21 Studies. *Ann Surg Oncol.* août 2009;16(8):2315-20.
19. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M, Bertrand M, Mourregot A, Gutowski M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* nov 2014;135(2):223-30.
20. Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in Survival Outcomes in Patients with Advanced Ovarian Cancer Treated by Neo-Adjuvant Platinum/Taxane-Based Chemotherapy and Late Interval Debulking Surgery. *Ann Surg Oncol.* févr 2014;21(2):629-36.
21. Vergote I, Reed NS, pecorelli sergio, amant frederic, Kristensen GB. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. -NEJM [Internet]. [cité 25 juill 2015]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.docadis.ups-tlse.fr/pubmed/20818904](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/docadis/ups-tlse.fr/pubmed/20818904)
22. da Costa Miranda V, de Souza Fêde ÂB, Anjos CH Dos, da Silva JR, Sanchez FB, da Silva Bessa LR, et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol.* févr 2014;132(2):287-91.
23. Rauh-Hain JA, Nitschmann CC, Worley MJ, Bradford LS, Berkowitz RS, Schorge JO, et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* avr 2013;129(1):63-8.
24. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* janv 2014;124(1):1-5.
25. Chang S-J, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol.* mai 2012;125(2):483-92.
26. Strong VE, Selby LV, Sovel M, Disa JJ, Hoskins W, Dematteo R, et al. Development and Assessment of Memorial Sloan Kettering Cancer Center's Surgical Secondary Events Grading System. *Ann Surg Oncol.* avr 2015;22(4):1061-7.
27. Dewdney SB, Rimel BJ, Reinhart AJ, Kizer NT, Brooks RA, Massad LS, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: Survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol.* oct 2010;119(1):18-21.
28. Chang S-J, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* sept 2013;130(3):493-8.
29. Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo V, Biffi R, et al. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol.* août 2012;126(2):220-3.
30. Rafii A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeghel G, et al. Multi-Center Evaluation of Post-Operative Morbidity and Mortality after Optimal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer. Perez-Gracia JL, éditeur. *PLoS ONE.* 23 juill 2012;7(7):e39415.
31. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, Morice P, Dauplat J, Mathevet P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: A French multicenter study. *Cancer.* 15 juin 2001;91(12):2329-34.
32. Touboul C, Vidal F, Pasquier J, Lis R, Rafii A. Role of mesenchymal cells in the natural history of ovarian cancer: a review. *J Transl Med.* 2014;12(1):271.

33. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol.* févr 2007;104(2):480-90.
34. Wels J, Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Migratory neighbors and distant invaders: tumor-associated niche cells. *Genes Dev.* 1 mars 2008;22(5):559-74.
35. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep.* déc 1979;63(11-12):1727-33.
36. Cooke SL, Brenton JD. Evolution of platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer. *Lancet Oncol.* nov 2011;12(12):1169-74.
37. Zhang G, Liu H, Huang J, Wang L, Zhao J, Li C, et al. TP53 K351N mutation-associated platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* mars 2014;132(3):752-7.
38. Cooke SL, Brenton JD. Evolution of platinum resistance in high-grade serous ovarian cancer. *Lancet Oncol.* nov 2011;12(12):1169-74.

ANNEXES

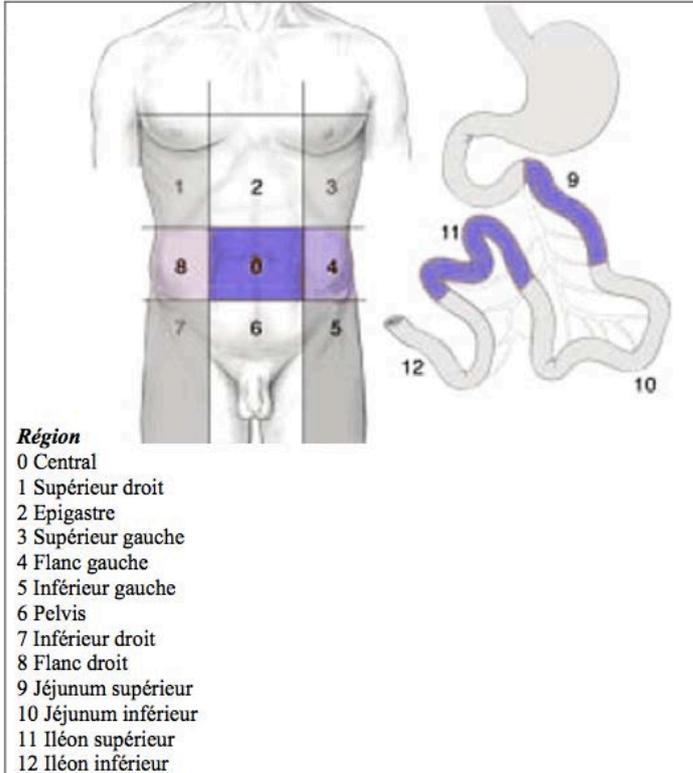
Annexe 1 :

Classifications du cancer de l'ovaire

FIGO (2009)	TNM (2009)	Description
Stades I	T1	Tumeur limitée aux ovaires
IA	T1a	1 ovaire, capsule intacte, cytologie péritonéale négative
IB	T1b	2 ovaires, capsules intactes, cytologie péritonéale négative
IC	T1c	1 ou 2 ovaires ou rupture capsulaire ou cytologie péritonéale positive
Stades II	T2	Tumeur limitée au pelvis
IIA	T2a	Extension à l'utérus ou aux trompes, cytologie péritonéale négative
IIB	T2b	Extension aux autres organes du pelvis (vessie, colon, rectum), cytologie péritonéale négative
IIC	T2c	IIA ou IIB + cytologie péritonéale positive
Stades III	T3 et/ou N1	Tumeur limitée à l'abdomen
IIIA	T3a	Extension péritonéale microscopique
IIIB	T3b	Extension péritonéale ≤ 2cm
IIIC	T3c	Extension péritonéale > 2cm
	N1	Ganglions rétro-péritonéaux ou inguinaux
Stades IV	M1	Métastases à distance

Annexe 2 :

Peritoneal Carcinomatosis Index par Sugar Baker

 <p>Région 0 Central 1 Supérieur droit 2 Epigastre 3 Supérieur gauche 4 Flanc gauche 5 Inférieur gauche 6 Pelvis 7 Inférieur droit 8 Flanc droit 9 Jéjunum supérieur 10 Jéjunum inférieur 11 Iléon supérieur 12 Iléon inférieur</p>	<p>Volume tumoral</p>
<p>Score PCI</p>	<p>Chacune des 13 régions est cotée selon le volume tumoral :</p> <p>0 absence de tumeur 1 tissu tumoral < 0,5 cm 2 $0,5 \leq$ tissu tumoral \leq 5 cm 3 tissu tumoral > à 5 cm ou atteinte de la totalité de la région</p> <p>/36</p>

Chimiothérapie néoadjuvante dans la prise en charge des cancers ovariens stade III et IV, un état des lieux à Toulouse entre 2003 et 2013.

Résumé :

Le nombre de cycles préopératoires de chimiothérapie néoadjuvante (CNA) dans la prise en charge des stades avancés de cancer épithéliaux de l'ovaire (CEO) ne fait pas l'objet d'un consensus et pose un problème décisionnel récurrent en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'objectif de cette thèse était de réaliser un état des lieux concernant la prise en charge des stades avancés de CEO par CNA et d'évaluer l'impact sur la survie du nombre de cycles de chimiothérapie avant la chirurgie de cytoréduction.

Les données des patientes atteintes d'un CEO (stade IIIc et IV), prises en charge par CNA entre 2003 et 2013 à Toulouse ont été recueillies de manière rétrospective. Seules les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse à visée curative ont été incluses. Elles ont ensuite été réparties en deux groupes selon le schéma thérapeutique : chirurgie d'intervalle (CI) \leq 4 cycles préopératoires, chirurgie de clôture (CC) $>$ 4 cycles.

Au sein des 179 patientes prises en charge par CNA, 21 n'ont pu bénéficier d'une chirurgie curative : 88.3% des malades ont donc bénéficié d'une prise en charge optimale. Parmi ces 158 patientes, 83 ont bénéficié d'une CC et 75 d'une CI. Les médianes de survie globale et de survie sans récurrence étaient respectivement de 38 mois et de 17 mois. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes thérapeutiques concernant la survie globale (HR 0,96, $p=0,865$) et sans récurrence (HR 0,74, $p=0,101$). De même le taux de platinorésistance n'était pas modulé par le schéma de traitement entrepris.

La CNA permet dans la majorité des cas l'achèvement d'un traitement de première ligne optimal. Il ne ressort de nos résultats aucune supériorité d'un schéma thérapeutique sur l'autre. Une prise en charge personnalisée concernant le timing chirurgical, tenant compte de l'évolution de la maladie sous chimiothérapie et des caractéristiques de la patiente, semble donc acceptable.

Mots clés : Cancer épithélial de l'ovaire, chimiothérapie néoadjuvante, nombre de cycles, survie

Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer, an update in Toulouse from 2003 to 2013.

To date, there is no consensus regarding optimal timing of debulking surgery (DS) in patients with advanced ovarian cancer (AOC) treated by neoadjuvant chemotherapy (NAC). The aim of this study was to describe a 10 years cohort of AOC patients receiving NAC and to evaluate whether the number of NAC cycles prior to DS would impact survival.

Data from AOC patients treated by NAC between 2003 and 2013 in Toulouse were collected retrospectively. Patients were stratified according to the number of preoperative cycles (≤ 4 = Interval Debulking Surgery (IDS) ; >4 Cloture Debulking Surgery (CDS)).

Among our study population (N=179), 88.3% of patients (N=158) received optimal first line therapy and were subsequently included for further analysis. Among them, 83 underwent CDC and 75 IDS. Median overall survival (OS) and disease free survival (DFS) were 38 months and 17 months respectively. There was no significant difference between both groups regarding OS (HR 0.96, $p=0,865$) and DFS (HR 0.74 ; $p= 0,101$). Similarly, the pattern of treatment did not influence platinoresistance.

CNA leads to optimal first line treatment in most patients. Personalised therapeutic sequence, depending on disease evolution during first cycles of chemotherapy and comorbidity, is feasible with the goal of achieving curative DS.

Key words : ovarian epithelial cancer, neoadjuvant chemotherapy, number of cycles, survival

Université Toulouse III- Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Discipline administrative: GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Directeur de thèse : Docteur Fabien VIDAL