

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1620

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Anne-Sophie VITRAC
Le 27 Octobre 2014

**LE DELAI ENTRE LA CHIRURGIE DE CYTOREDUCTION ET
L'INITIATION DE LA CHIMIOOTHERAPIE ADJUVANTE DANS
LES CANCERS OVARIENS DE STADES AVANCES
INFLUENCE-T-IL LE PRONOSTIC ?**

Directeur de thèse : Dr Gwenaël Ferron

JURY

Monsieur le Professeur Henri Roché	Président
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Delord	Assesseur
Monsieur le Professeur Xavier Monroziès	Assesseur
Monsieur le Docteur Gwenaël Ferron	Assesseur
Monsieur le Docteur Pierre Rougé	Suppléant
Madame le Docteur Laurence Gladieff	Suppléant





THESE

En vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Anne-Sophie VITRAC
Le 27 Octobre 2014

**LE DELAI ENTRE LA CHIRURGIE DE
CYTOREDUCTION ET L'INITIATION DE LA
CHIMIOOTHERAPIE ADJUVANTE DANS LES
CANCERS OVARIENS DE STADES AVANCES
INFLUENCE-T-IL LE PRONOSTIC ?**

Directeur de thèse : Dr Gwenaël Ferron

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
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. POURRAT. J	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
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.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
P.U.	
M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. POUTRAIN J.Ch
Dr. MESTHÉ P.
Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologique
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologique
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMI E.K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
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

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Génatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L.
WOISARD V.

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A.	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
Mme COURBON	Pharmacologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. CORRE J.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUI F.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	M. EDOUARD T	Pédiatrie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GALINIER A.	Nutrition
M. GANTET P.	Biophysique	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. HAMDJ S.	Biochimie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	M. LEPAGE B.	Biostatistique
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. VALLET P.	Physiologie
Mme RAGAB J.	Biochimie	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire	Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Gwenaël FERRON,
Praticien Hospitalier
Chirurgie cancérologique

*Tu m'as fait l'honneur de présider ce travail.
Merci pour ta disponibilité et tes précieux conseils.
Opérer à tes côtés est une chance et je te remercie de m'en avoir donné l'opportunité.
Ta rigueur et ta dextérité chirurgicales sont pour moi un modèle.
Trouves ici le témoignage de ma grande estime.*

Au jury de thèse,

Monsieur le Professeur Henry Roché
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Oncologue Médical

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.
Merci de nous faire partager vos connaissances et compétences tout au long de nos passages
en centre anti-cancéreux.
Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.*

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Delord,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Oncologue Médical

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.
Je vous remercie également pour l'enseignement que vous m'avez apporté.
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Xavier MONROZIES,
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Gynécologie Obstétrique

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Je vous remercie pour votre patience et votre enseignement.
Votre soutien dans l'évolution permanente de notre formation universitaire est réellement
appréciable.
Soyez assuré de mon profond respect.*

Monsieur le Docteur Pierre ROUGE,
Praticien Hospitalier
Anesthésie-Réanimation

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.
Votre disponibilité et vos connaissances que vous partagez volontiers sont forts appréciables.
La chirurgie carcinologique ovarienne ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui sans une
équipe d'anesthésistes compétents dont vous faites partie.
Soyez assuré de ma reconnaissance.*

Madame le Docteur Laurence GLADIEFF,
Praticien Hospitalier
Oncologie Médicale

Je vous remercie pour votre patience et votre enseignement durant ma formation au centre anti-cancéreux.

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail, en espérant qu'il soit à la hauteur de vos attentes.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

A vous qui m'avez tant appris...

A l'équipe de l'ICR :

*A Pierre Martel, merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience. En espérant que vous ferez un long usage des brossettes et essuis-mains récoltés...

*A Hélène Charitansky, incollable en séno-chirurgie. Merci pour ton enseignement et les séances de lipofilling-muscu...

*A Alejandra Martinez et Eva Jouve, merci pour vos précieux conseils et votre patience.... Et aussi aux mots qui n'existent pas...ou presque....

*A Gwenaël Ferron, déjà cité précédemment, au Coliséum et à l'écho d'Archive...

A l'équipe de Paule de Vigiuer :

*A Yann Tanguy Le Gac et au morcellateur absent... Tu m'as tant appris en chirurgie. Merci pour ta patience et ta disponibilité.

*A Géraldine Cartron et à ton dynamisme. Je n'oublierai jamais tes précieux conseils.... J'entends encore ta voix qui résonne dans ma tête lors de certaines opérations...

*A vous tous, Olivier Parant, Christophe Vayssière, Béatrice Guyard-Boileau, Olivier Thiebaut-Gorges, Damien Bertaux, Agnès Sartor, Laure Connan, Carole Fajot-Prévot, Emilie Buisson, Edith Brazet, Fanny Souef, Mickaël Hallouche, Marion Groussolles, Marion Voyez, Martin Baujat, qui m'avez formée et supportée pendant de longues heures de gardes, je ne serai pas devenu ce que je suis aujourd'hui sans vous. Merci pour votre enseignement en obstétrique !

***A l'équipe de Ranguel :**

*A Pierre Lèguevaque, merci pour ta patience et ton savoir.

*A Marc Soulé-Tholy, c'est toujours agréable de travailler à tes côtés. Merci de partager ton expérience sénologique...

*Aux chefs de clinique, Bénédicte et Charlotte, pour votre pédagogie et votre disponibilité.

*A Stéphanie Motton, pour ces longues heures passées au bloc (Premier bloc de tout mon internat, un T.R.A.M. !)

*A Jacques Rimailho et aux colposcopies en folie... Merci pour votre enseignement de qualité.

*A Fabien Vidal, et à ta rigueur décontractée... Le petit-bonhomme a bien grandi !

Au CH du Taaone et à son personnel :

Merci à tous pour ce semestre fort agréable en votre compagnie et studieux.

Maururu roa !

A l'équipe de Carrémeau :

Merci de m'avoir accueillie durant ce semestre et de l'enseignement varié que vous m'avez dispensé.

*Au Professeur De Tayrac, ce semestre fût une réelle ouverture d'esprit chirurgicale. Merci également pour vos cours improvisés !

*A Catherine Ferrer, pour tes connaissances carcinologiques,

*A Florent Masia, pour tes compétences humaines et chirurgicales,

*A Olivier Pouget et à tes cours de PMA,

*Aux chefs de clinique et assistants, Arnaud, Stéphanie et Majd, merci pour votre disponibilité et votre enseignement.

Aux équipes de choc :

*Du bloc de l'ICR, apprendre dans ces conditions était un réel plaisir, je n'oublierais jamais votre sérieux et votre humour....

*Du bataillon d'IDE de Garonne, merci pour tous vos conseils en matière de plaie et cicatrisation (« Tu ferais quoi, toi ? ») que je mets contribution quasiment tous les jours et qui m'ont permis de « sauver » tant de cicatrices !

*Du bloc de Paule de Viguier, vous êtes géniaux en toutes situations, y compris à 4h du mat', ne changez rien !

*Du bloc de Ranguel... Merci pour les compresses....

*Aux infirmières et AS de Carrémeau, vous êtes une super équipe, merci pour le temps passé en votre compagnie et toutes ces séances de rigolade....

*Aux IDE des services de chirurgie de tous horizons et aux visites matinales, ou pas...

*Et aussi à l'armée de sages-femmes de Paule de Viguier, vous m'avez tant supportée durant de longues heures de garde ou de visite....Merci pour vos conseils... et vive les feuilles de chou (vert, s'il-vous-plaît...) !

***Sans oublier les anesthésistes**, sans qui on ne pourrait rien faire, et à leurs appareils défectueux (« J'ai ZERO réponse ! »)... Vous ne le savez peut-être pas, mais vous m'avez appris beaucoup de choses !

A mes co-internes :

Vous êtes trop nombreux pour que je puisse tous vous citer. Votre compagnie a su rendre les journées plus agréables et moins stressantes.

Et un grand merci aux plus vieux d'avoir contribué à ma formation...

A mes Amis :

Toulousains d'adoption, Anne, Sarah, Julia, Anne-Laure, Bérengère, Chakir, vous êtes les meilleurs !

Aux salseurs pour les soirées improvisées,

Aux plongeurs, dommage que ce travail m'ait empêché de buller à vos côtés cet été...

Aux Tahitiens pour tous vos conseils de Taote, franches rigolades et supers week-ends ! « Ia Orana e Maeva ... » On ne se lassera jamais de cette chanson !

A ma Famille,

Pour votre soutien tout au long de mes études, avec une pensée particulière pour Papi...

*A ma maman, pour ton dévouement et ton soutien en toute situation. Tu es la meilleure !

*A Amélie, ma plus fidèle patiente... à sa collection de Musso pour les vacances et à ses talents de modeuse.

*A Anaïs, pour les barres de rire et les week-ends improvisés. Et au moins, je t'aurai servi de modèle pour trouver ta voix : « Pas comme Anne-Sophie, elle travaille trop. Je veux faire une thèse de science avec un post-doc... » Mouais...C'est pas long du tout ça !

*A papa, pour ta disponibilité, tes corrections orthographiques et à tes talents de Cro-magnon (« chasseur, pêcheur, cueilleur »).

*Et aussi une dédicace pleine de nostalgie à l'ICR, et à sa vue sur le dôme de La Grave et les Pyrénées, aux repas hallucinants servis en garde (aux ailes de raie et Gambas, si si !), sans oublier ses couloirs glauques et effrayants la nuit (Mais pourquoi faut-il passer dehors pour rejoindre le bureau des internes? Et qui a fermé cette porte à clef ?)

SOMMAIRE

1. Abréviations Utilisées.....	16
2. Introduction.....	17
3. Epidémiologie.....	18
4. Connaissances Actuelles.....	19
5. Matériels et Méthodes.....	31
6. Résultats.....	39
7. Discussion.....	53
8. Conclusion.....	60
9. Références.....	61
10. Annexes.....	67
10.1 <u>Classification FIGO des Cancers de l'Ovaire.....</u>	67
10.2 <u>Classification des tumeurs de l'ovaire, OMS 2003.....</u>	68
10.3 <u>Organigramme des Recommandations Actuelles de la Prise en Charge des Cancers Ovariens de Stade Avancé : (INCa).....</u>	69
10.4 <u>Score de Complexité Chirurgicale d'Aletti.....</u>	70
11. Table des Matières.....	71
12. Résumé.....	75

ABREVIATIONS UTILISEES

ADNPT : Adénopathie

CA : Chimiothérapie Adjuvante

CNA : Chimiothérapie Néo-Adjuvante

CRO : Compte-Rendu Opératoire

DCC : Délai entre la Chirurgie et la Chimiothérapie Adjuvante

DPI : Dossier patient informatisé

IC95% : Intervalle de Confiance de 95%

ICR : Institut Claudius Régaud

LIO : Lymphadénectomie Ilio-Obturatrice

LLA : Lymphadénectomie Lombo-Aortique

PCI : Péritonéal Cancer Index

RCP : Réunion de Concertation Pluri-disciplinaire

SG : Survie Globale

SSR : Survie Sans Récidive

TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne

INTRODUCTION

La plupart des cancers ovariens (75%) sont diagnostiqués à un stade avancé en raison de la pauci-symptomatologie de la maladie aux stades précoces et à un examen clinique préventif très peu informatif en raison de la position profonde des ovaires. Cette pathologie se dissémine effectivement facilement le long des surfaces péritonéales allant jusqu'à se développer au niveau des gouttières pariéto-coliques puis ensuite au niveau de la partie supra-mésocolique de l'abdomen. La prise en charge chirurgicale de ce type de pathologie est complexe compte tenu de son extension.

Le traitement standard du cancer des ovaires repose sur l'association chirurgie de cytoréduction optimale et la chimiothérapie à base de sels de platine. En dépit de grandes avancées au niveau de la prise en charge chirurgicale et systématique avec les différentes chimiothérapies dont nous disposons à l'heure actuelle, le cancer des ovaires demeurerait toujours il y a quelques années de pronostic épouvantable, excédant à peine les 30% de survie à 5 ans en cas de stade avancé (Supérieur au stade III).

Dans les cas où la carcinose péritonéale n'est pas résécable d'emblée entièrement, les recommandations font orienter la stratégie vers une chimiothérapie en situation néo-adjuvante avec une chirurgie intervallaire suivie d'au moins 2 à 3 cures.

Les complications chirurgicales de ces interventions complexes, qu'elles soient réalisées de première intention ou en intervallaire, peuvent retarder la mise en route du traitement par chimiothérapie.

De nombreuses équipes ont une politique de chimiothérapie néo-adjuvante systématique afin de réduire le taux de complications, dérogeant ainsi aux recommandations établies.

Actuellement nous ne connaissons pas l'impact que peut avoir le délai entre la chirurgie de cytoréduction et la chimiothérapie post-opératoire (DCC) sur la survie des patientes. Peu d'études n'ont à ce jour analysé cet intervalle et aucun consensus n'a donc de ce fait été clairement établi concernant le délai d'initiation de la chimiothérapie post-opératoire. (1) Ce délai peut varier de façon considérable d'une patiente à une autre en fonction des suites opératoires ou d'autres paramètres. Or, il est reconnu dans d'autres pathologies malignes (cancer du sein ou cancer colique) qu'un délai allongé est associé à une mortalité plus importante. (2) (3).

Le but de cette étude est d'étudier la valeur pronostique du délai entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante, dans les primo-traitements des cancers ovariens de stade IIIC ou IVa, en terme de survie sans récurrence et de survie globale.

On étudiera également les événements et les raisons à l'origine d'un intervalle chirurgie - chimiothérapie trop important.

EPIDEMIOLOGIE

En 2011, en France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués de cancer, tous cancers confondus, est estimé à 158 500 chez la femme et le nombre de décès par cancer est estimé à 63 000 chez la femme.

Le cancer de l'ovaire est la septième cause de cancer chez la femme en incidence avec 4615 cas en 2012 en France (4 430 nouveaux cas estimés en 2008) et a été responsable de 3140 décès en 2012. Le cancer de l'ovaire est ainsi la quatrième cause de décès par cancer chez la femme. Ce chiffre arrive derrière le cancer du sein, du côlon et du poumon. Concernant son incidence, il arrive derrière le cancer du sein, du côlon, du poumon, de la thyroïde, de l'endomètre et les lymphomes non hodgkiniens. Le cancer du sein est effectivement la première cause de cancer chez la femme, loin devant le cancer ovarien, avec 48 763 nouveaux cas par an en France en 2012. (8)

Le cancer des ovaires représente environ 3% des cancers tous confondus en France chez la femme en 2012. Son incidence a diminué de 1,2% entre 2005 et 2012 et son taux de mortalité a également diminué de 3,3% entre 2005 et 2012. (8).

L'âge médian lors du diagnostic de cancer ovarien est de 65 ans avec plus de la moitié des cas diagnostiqués entre 50 et 74 ans. (Globocan 2008).

Environ 10 % des cancers épithéliaux de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique, en particulier les mutations BRCA 1 et 2 (90%) et dans une moindre mesure le syndrome de Lynch ou HNPCC (quasiment 10%), et surviennent dans ce cas plus généralement à un âge plus jeune. (69).

D'autres facteurs de risque sont retrouvés : la nulliparité, les règles précoces, la ménopause tardive et l'âge. En revanche, la contraception orale, la grossesse, l'allaitement maternel et la ligature des trompes seraient en revanche associés à une diminution du risque.

Le diagnostic est le plus souvent tardif, avec 75% des cas (9) diagnostiqués à un stade avancé (stade IIIb ou plus) car la maladie est longtemps paucisymptomatique. Le diagnostic précoce est le plus souvent de découverte fortuite. Le pronostic du cancer de l'ovaire est alors très sombre en cas de découverte tardive. La survie à 5 ans, tous stades confondus, est d'environ 45 %. Pour les stades I, elle est de 84% et diminue pour atteindre 35% pour les stades III et 22% pour les stades IV. (10) (11)

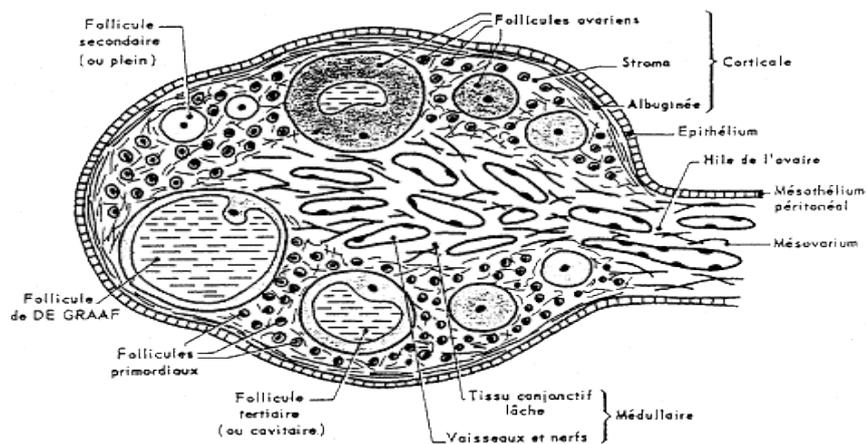
Enfin, plus de 90 % des cancers de l'ovaire chez l'adulte sont des cancers épithéliaux (adénocarcinomes). (12) C'est pourquoi nous avons opté pour cette étude, de n'étudier que les cancers ovariens de type épithéliaux.

CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LE CANCER DES OVAIRES DE TYPE EPITHELIAL

1. Anatomie et Anatomopathologie :

Pour commencer, un bref rappel succin de l'anatomie ovarienne. L'ovaire est revêtu par un épithélium pavimenteux ou cubique simple et il est composé de deux zones, la corticale et la médullaire. La zone corticale est située en périphérie. Elle est épaisse et comporte le stroma ovarien et les follicules ovariens de différentes maturités, qui contiennent les ovocytes. La zone médullaire est située quant à elle au centre de l'ovaire. Il s'agit d'un tissu conjonctif lâche contenant les différentes structures nerveuses, vasculaires et lymphatiques.

Schéma1 : Anatomie d'un Ovaire :



Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes des tumeurs ovariennes. Elles représentent 65% des tumeurs ovariennes primitives et 90% des tumeurs malignes de l'adulte. Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs kystiques, parfois papillaires, c'est à dire dessinant des projections bordées de cellules épithéliales et centrées par un axe conjonctif. Ces tumeurs sont souvent bilatérales.

Les différentes tumeurs épithéliales malignes sont, d'après la classification des tumeurs de l'ovaire selon l'OMS établies en 2003 (cf annexe 3), les tumeurs séreuses, les tumeurs mucineuses, les tumeurs endométrioïdes, les tumeurs indifférenciées, les tumeurs épithéliales mixtes (par exemple, séro-papillaires), les tumeurs à cellules claires ou encore, mais de façon beaucoup plus rare, les tumeurs à cellules transitionnelles. Le sous-type le plus fréquent est le séreux, 33% des cas.

Les autres tumeurs ovariennes sont plus rares et comportent les tumeurs germinales (tératome par exemple), les tumeurs du rete ovari, les tumeurs mixtes des cordons sexuels et germinales, les tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels et les tumeurs stéroïdes et enfin d'autres tumeurs beaucoup plus rares comme,

entre autres, les tumeurs neuro-endocrines ou les carcinomes adénoïdes kystiques,... (cf annexe 3).

Dans cette étude, nous nous intéresserons uniquement au cancer ovarien de type épithélial qui représente 90% des tumeurs malignes chez l'adulte.

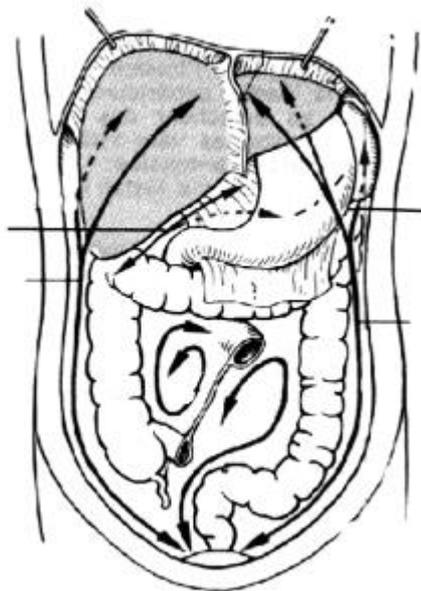
2. Histoire Naturelle de la Maladie :

- **Théorie des Inclusions Mésothéliales :**

L'histoire naturelle demeure encore mal connue. Il semblerait que l'ovulation y joue un rôle à savoir que celle-ci entraînerait un traumatisme de la coque ovarienne (zone corticale), d'où l'inclusion de fragments de cortex ovarien dans le stroma ovarien où les influences hormonales et des facteurs de croissance aboutiraient au processus de cancérisation. La croissance de la tumeur serait lente. Une tumeur d'un centimètre correspondrait à une lésion évolutive depuis trois ans. Cependant certaines formes très agressives pourraient passer d'un stade débutant à un stade avancé en quelques mois.

L'extension de la maladie se fait localement par extension péritonéale suivant les grands courants péritonéaux, c'est-à-dire le long des gouttières pariéto-coliques et des coupes diaphragmatiques mais aussi au niveau du cul-de-sac de Douglas et de la racine du mésentère, par atteinte directe de l'épiploon mais aussi par voie lymphatique et plus rarement hématogène par l'intermédiaire des ligaments ronds, lombo-ovariens et utéro-ovariens, situés dans le prolongement des axes ilio-fémoraux et lombo-aortiques, avec un risque de métastases à distance (Schéma 2).

Schéma 2 : Mode d'Extension des Cancers Péritonéaux selon les flux péritonéaux :



- Prédispositions Génétiques :

Un certain nombre de mutations ont été décrites pouvant être à l'origine d'une néoplasie ovarienne. Les plus fréquentes intéressent les gènes BRCA1 et BRCA2 (90% des mutations) et les gènes MLH1 et MSH2 du syndrome de Lynch. Les autres mutations sont beaucoup plus rares et comportent les mutations des gènes T53 (Syndrome de Li Fraumeni), PTEN (syndrome de Cowden), LKB1 (syndrome de Peutz-Jeghers),...

Dans le cadre de la mutation BRCA1 ou BRCA2, où la transmission est autosomique dominante, le processus de réparation de l'ADN est perturbé, pouvant être à l'origine du cancer ovarien ou de cancer du sein. Ainsi, il existe un risque de 22 à 51% de développer un cancer ovarien avant 70 ans en cas de mutation BRCA1 et de 4 à 18% en cas de mutation BRCA2. 0,2% des femmes seraient atteintes de l'une ou l'autre mutation.

Le syndrome de Lynch, ou HNPCC, est une forme héréditaire autosomique dominante où quatre gènes impliqués ont été isolés : MLH1, MSH2 et plus rarement MSH6 et PMS2. Ces gènes sont impliqués dans le processus d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN. Il s'agit du système MMR (MisMatch Repair). L'altération du système MMR est à l'origine d'une Instabilité des séquences Micro-Satellites (MSI). Ce syndrome concerne essentiellement le cancer colo-rectal mais également les cancers ovariens et de l'endomètre et plus rarement des cancers cutanés. Bonadona en 2011, (71) dans son étude multicentrique utilisant les données de l'étude ERISCAM (Estimations des Risques de Cancers chez les porteurs de mutation de gène MMR) retrouvait un risque de cancer ovarien de 20% en cas de mutation MLH1, 24% en cas de mutation MSH2 et Moins de 2% en cas de mutation MSH6. Avant 40 ans le risque est également très faible, <2% avec IC 95% [0 – 7%].

Le diagnostic des prédispositions génétiques repose sur une histoire familiale et parfois personnelle de cancers faisant partis de la sphère BRCA ou HNPCC. Dans le cadre du syndrome de Lynch, on parle des critères de Bethesda révisés.

3. Recommandations pour la Prise en Charge des Cancers Ovariens de Stades Avancés (IIIC et IVa) (InCa) :

Dans les stades débutants (FIGO I et II) la chirurgie peut à elle seule être suffisante. (13) (14) (15). En revanche dans les stades avancés (FIGO III et IV) elle ne constitue qu'une partie de la prise en charge. (16) En complément de la chirurgie, les patientes doivent effectivement recevoir une chimiothérapie à base de sels de platine (17).

Le Gynaecologic Oncology Group (18) différencie la chirurgie dite "optimale", définie par la présence de lésions résiduelles chacune inférieure ou égale à 1 cm de grand axe et la chirurgie de cytoréduction "complète" c'est-à-dire sans lésion résiduelle macroscopiquement visible en fin d'intervention. La chirurgie de cytoréduction sub-optimale est donc définie par la présence de lésions résiduelles macroscopiques supérieures à 1cm de grand axe en fin d'intervention.

Les recommandations actuelles sont en faveur d'une chirurgie de cytoréduction première, à condition que la réduction du volume tumoral puisse être complète (Résidu nul), suivie d'une chimiothérapie à base de sels de platine, le plus souvent le Carboplatine en association avec du Paclitaxel. Si la cytoréduction ne peut être complète, (carcinose importante entraînant une chirurgie trop étendue ou si le risque chirurgical est trop important), la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante peut alors être discutée avec dans ce cas, une réévaluation de la maladie qui doit être réalisée après 2 ou 3 cures afin de pouvoir rapidement avoir recours à une chirurgie d'intervalle, dont le but est la cytoréduction complète. La chimiothérapie sera à poursuivre en adjuvant jusqu'à totaliser 6 cycles. Toutefois, dans les cas où un débulking chirurgical complet ne peut toujours pas être envisagé à l'issue de 3 cycles de chimiothérapie, celle-ci est alors à poursuivre jusqu'à hauteur de six cycles avant de tenter un débulking chirurgical. En effet, les recommandations actuelles au sujet des prises en charge tendent à éviter au maximum une chirurgie de cytoréduction après 6 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante.

3.1. Chirurgie Première vs Chimiothérapie Néo-Adjuvante :

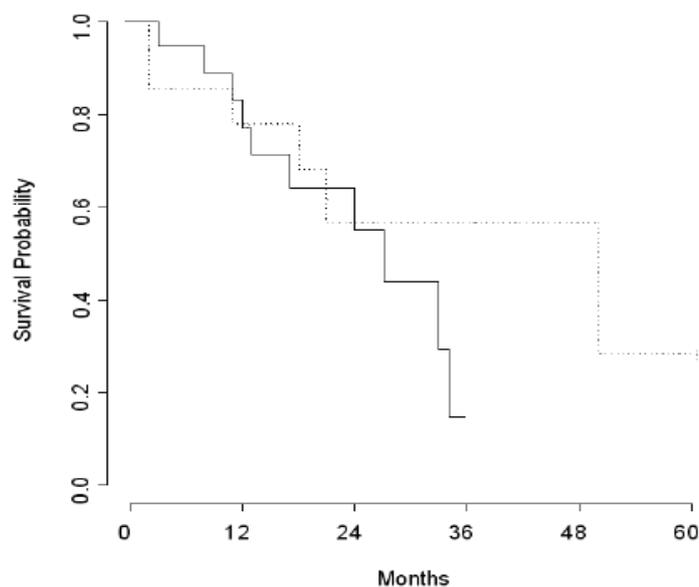
- Chimiothérapie Néo-Adjuvante :

L'efficacité d'une CNA est évidente et a été démontrée par de nombreuses études. (19) (20) (21) En revanche, celle-ci n'augmente pas la survie globale. (22) (23) (24) C'est pourquoi la décision entre une chirurgie première et une chirurgie précédée d'une CNA n'est pas évidente.

Vergote (23) n'avait pas observé, dans son essai randomisé portant sur 670 femmes atteintes d'une néoplasie ovarienne de stade IIIc ou plus, prises en charge par une CNA suivie d'un débulking ou d'une cytoréduction d'emblée, de différence significative concernant la survie sans récurrence et la survie globale, que la chirurgie soit ou non précédée d'une chimiothérapie une survie globale. Ainsi, il retrouvait un HR de 0,98 (IC 90% [0.84 - 1.13], $p=0,01$) pour la survie globale et un HR de 1,01 concernant la survie sans récurrence (IC 90% [0.89 - 1.15]). Il retrouvait toutefois de façon significative un bénéfice en terme de survie globale, à la chirurgie première en cas de tumeur métastatique inférieure à 5cm de plus grand axe avec un HR de 0.64, IC 95% [0.45 - 0.93] en comparaison à la chirurgie d'intervalle après CNA.

En parallèle, un certain nombre d'étude (19) (20) (21) a montré que la chimiothérapie néo-adjuvante permet plus facilement une chirurgie de cytoréduction complète ($p=0.04$ dans l'étude de Kuhn), cependant cela ne se vérifie pas de façon systématique. Ainsi, si J.-L. Brun (19) retrouve un taux de cytoréduction radicale de 54% en cas de chirurgie première en comparaison avec un taux de 73% en cas de chirurgie d'intervalle, cela n'est plus valable lorsque la chirurgie première est réalisée par un chirurgien gynécologue-oncologue où les taux de cytoréduction radicale atteignent 100% tandis que les taux ne dépassent pas les 33% lorsque celle-ci n'est pas réalisée par un chirurgien spécialisé, $p=0,002$. D'autre part Bristow (25) ne retrouve pas non plus de différence significative concernant les taux de cytoréduction complète que la chirurgie soit précédée ou non d'une chimiothérapie ($p = 0,061$).

Courbe 1 : Estimation de la survie globale après chirurgie première (-----) ou CNA puis chirurgie (—), toute maladie résiduelle confondue en fin d'intervention, $p=0.28$ (20) :



Par ailleurs, il a également été montré que la CNA suivie d'une chirurgie de cytoréduction est associée à une morbidité plus faible par rapport à une chirurgie première. (23) (26) (27). Vergote (23) a ainsi observé, dans son étude randomisée en 2010, une morbidité plus faible en faveur de la CNA. La mortalité observée était de 2,5% vs 0,7% respectivement après chirurgie première (CP) et chirurgie d'intervalle (CI). Les complications majeures telles les hémorragies de grade 3 ou 4 étaient également plus fréquentes après CP (7,4%) que CI (4,1%). Les complications infectieuses étaient également plus représentées dans le groupe CP (8,1%) vs 1,7% dans le groupe CI et respectivement plus de complications thrombo-emboliques dans le groupe CP (2,6% vs 0%). Giannopoulos (27) a également relevé de façon significative, au cours de son étude comparant la CNA à une chirurgie première suivie d'une chimiothérapie, une augmentation du nombre d'admissions aux soins intensifs ($p<0,001$), une perte sanguine médiane plus élevée ($p = 0,043$) et une durée d'hospitalisation plus importante ($p = 0,005$) en cas de chirurgie première.

Cependant, si Sayyah-Melli (28), dans son étude portant sur 60 patientes traitées soit par une chirurgie première soit par 3 cycles de Carboplatine-Paclitaxel puis chirurgie d'intervalle, retrouve effectivement un taux de spoliation sanguine moindre dans le second groupe par rapport au groupe chirurgie première ($p=0.03$), il n'a pas mis en évidence de différence significative concernant la morbidité post-opératoire, le taux de cytoréduction optimale et la durée d'hospitalisation. Kuhn (21) également n'a pas retrouvé de différence significative concernant la morbi-mortalité post-opératoire

Enfin, le nombre de cycles de chimiothérapie néo-adjuvante joue également un rôle dans la survie des patientes. En effet, Bristow (25) a montré dans sa méta-analyse de 2006 incluant 835 patientes réparties en 22 cohortes, qu'après trois cycles de chimiothérapie néo-adjuvante, chaque cycle supplémentaire était associé de façon significative à une diminution de la durée de la survie médiane à hauteur de 4,1 mois ($p = 0,046$). La CNA ne devrait donc pas excéder, autant que faire se peut, trois cycles, comme le précise les recommandations.

- Chirurgie Première :

A la vue de ces nombreux faisceaux d'arguments suscités, à savoir que la CNA n'augmente pas le taux de survie globale ni le taux de cytoréduction radicale (résidu nul) lorsque la chirurgie est effectuée par un chirurgien expert et paraît même plutôt péjorative lorsqu'elle se prolonge au-delà de trois cycles, il n'existe donc pas assez d'arguments pour recommander en première intention une CNA. En dépit d'une morbi-mortalité du débulking chirurgical moindre après CNA, actuellement la pratique est donc à la chirurgie première, réalisée dans des centres spécialisés par des chirurgiens spécialisés dans cette pathologie.

Chi (29), dans son essai randomisé de 2011 mené sur 342 patientes, retrouvait effectivement une différence significative en terme de survie globale et sans récurrence en faveur des patientes primo-traitées par chirurgie de cytoréduction. Ainsi, la médiane de survie sans récurrence atteignait 17 mois en cas de chirurgie première IC 95% [14,9 – 18,5] et la médiane pour la survie globale avoisine les 50 mois avec un IC 95% [43,5 – 55,6] en comparaison avec le groupe pris en charge par chimiothérapie néo-adjuvante à base de sels de platine et de taxane où la médiane concernant la survie sans récurrence est de 13 mois IC 95% [8,6 – 16,4] et de 37 mois pour la survie globale IC 95% [13,4 – 59,8].

En revanche, la chirurgie d'intervalle apparaît comme étant une bonne alternative à la chirurgie première lorsqu'un résidu tumoral R0 en fin d'intervention ne peut être obtenu d'emblée. En effet, la différence de survie apparaît souvent comme étant non significative entre les deux prises en charge dans beaucoup d'études (19) (22 - 24) et de plus, la CNA peut permettre des chirurgies d'intervalle de cytoréduction complète alors que celle-ci n'aurait pu l'être d'emblée. (19)

Toutefois, il ne faut pas oublier que plus la chirurgie est agressive, plus la morbidité post-opératoire augmente. Il ne faut pas non plus perdre de vue la qualité de vie ultérieure de ces patientes. L'indication de chirurgie première est donc à discuter en fonction de chaque patiente, du type et du stade de la maladie.

- Peut-on Prévoir la Résécabilité ?

Il est essentiel, avant toute prise en charge, de pouvoir évaluer au maximum le stade de la maladie et la faisabilité d'une chirurgie première, son but ultime étant la réduction tumorale complète sur le plan macroscopique, étant donné que le résidu tumoral joue un rôle déterminant dans la survie de ces patientes (27) (30) (31) (32) Qui plus est, une chirurgie première de type sub-optimale (résidu > 2cm) retarderait inutilement l'initiation de la chimiothérapie et serait une perte de chance pour la patiente, d'où l'intérêt d'une évaluation correcte dès le départ. Les référentiels de prise en charge recommandent la réalisation pré-opératoire d'une TDM de type TAP qui permet le bilan local et à distance de la maladie (adénopathies, métastases hépatiques, spléniques,...) mais cet examen ne suffit pas à lui seul en particulier pour les lésions infra-centimétriques de carcinose péritonéale. Plusieurs études ont pu mettre en évidence la coelioscopie comme étant un bon critère prédictif d'opérabilité. (33) (34) (35) (36).

Ainsi, Fagotti (33) a montré d'après une étude portant sur 64 patientes atteintes d'un cancer ovarien de stade III ou IV et comparant la coelioscopie exploratrice à la laparotomie, un taux d'exactitude globale de la coelioscopie exploratrice de 90 %. La valeur prédictive négative est excellente, 100% (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) élevée, 87 %, c'est-à-dire que dans 87% des cas estimés résécables d'emblée par la coelioscopie, une chirurgie de cytoréduction complète (résidu nul) a pu effectivement être réalisée. Il en ressort également qu'aucune complication liée aux procédures chirurgicales n'a été observée. Dans une autre étude, il retrouve en revanche un taux de 61% de chirurgie avec un résidu tumoral <1cm en fin d'intervention de 67%. (34)

Ce dernier point se vérifie également avec l'étude d'Angioli (35) qui retrouve 96% de chirurgie de cytoréduction radicale après une évaluation coelioscopique de la résécabilité chez 87 patientes atteintes d'une néoplasie ovarienne de stade supérieur au stade IIIc. J.-L. Brun, quant à lui, (19) dans son étude évaluant l'apport de la coelioscopie diagnostique, retrouvait seulement 54% de cytoréduction complète chez les patients qui avaient été évalués lors de la coelioscopie exploratrice comme étant accessibles d'emblée à une chirurgie de cytoréduction radicale mais ce taux grimpe à 100% lorsque la chirurgie est réalisée par un chirurgien spécialisé en gynécologie oncologique.

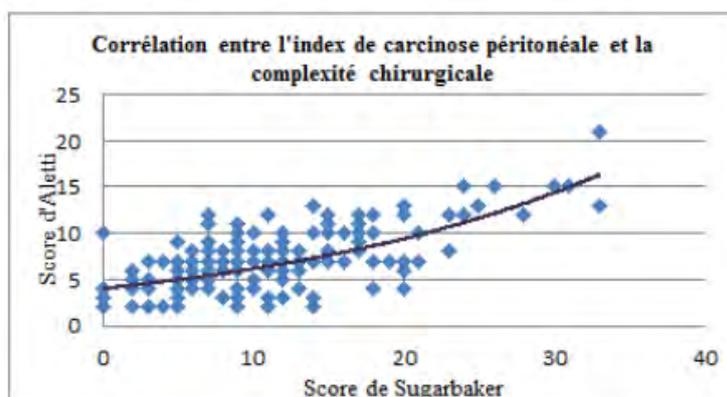
En parallèle, Angioli (35) a également évalué la morbidité et la qualité de l'évaluation coelioscopique de la résécabilité. Il en ressort une morbidité négligeable (aucune complication périopératoire majeure n'a été observée et la perte sanguine médiane est faible, 50ml [10-200]) et surtout, la coelioscopie a permis chez 39% des patientes d'éviter une laparotomie exploratrice.

Afin d'aider à la prise de décision, des critères d'éligibilité ont été étudiés. Pour Covens (37) on aboutit plus facilement à une chirurgie au moins optimale lorsque la maladie est biologiquement peu agressive (taux faible du marqueur tumoral CA-125 entre autres). Pour Kuhn (21) et Dowdy (38), un nombre plus important de cytoréduction de type sub-optimale a été retrouvé lorsque l'épanchement ascitique est important. Effectivement, Kuhn retrouve, dans son étude menée sur 63 patientes atteintes d'une néoplasie ovarienne de stade IIIc et dont l'épanchement ascitique était supérieur à 500cc, un taux de cytoréduction optimale supérieur lorsque les patientes avaient bénéficié d'une CNA par Carboplatine et Taxanes ($p=0,04$) par rapport aux patientes qui avaient bénéficié d'une chirurgie première et également une différence significative en terme de survie avec une médiane de 42 mois en cas de CNA vs 23 mois dans le cas contraire ($p=0,007$). Wimberger (39) rapporte, d'après son étude portant sur 761 patientes atteintes d'un cancer ovarien de stade supérieur à IIb, une diminution de la probabilité de réaliser une chirurgie complète en cas de carcinose péritonéale, de volume tumoral préopératoire important, de stade élevé, d'un *performance status altéré* ou d'un âge avancé. Angioli (35) avait retenu comme critères de non-résécabilité, une carcinose péritonéale majeure, une atteinte diffuse de la partie supérieure de l'abdomen, une carcinose étendue au niveau de l'intestin grêle ainsi que des métastases hépatiques multiples. Dans cette étude, 61% des patientes répondant à ces critères, étaient éligibles à une chirurgie d'emblée à l'issue de l'évaluation coelioscopique. Cependant, ces critères ne sont bien sûr pas optimaux, et dernièrement un nouvel algorithme vient d'être élaboré par Fagotti et al (34). Il s'agit d'un score prédictif basé sur la coelioscopie où chaque item se voit attribué 2 points

en cas de présence de cet item, à savoir de l'existence d'un gâteau épiploïque, d'une carcinose péritonéale, d'une carcinose des coupes diaphragmatiques ou d'une infiltration du mésentère, du tube digestif ou de l'estomac ou la présence de métastases hépatiques. Un score prédictif supérieur ou égal à 8 à une spécificité de 100%, une VPP de 100% et une VPN de 70% dans l'évaluation du risque de chirurgie de cytoréduction sub-optimale (résidu > 2cm). Ce score reste bien entendu à valider par d'autres études.

Le score le plus souvent utilisé en France est l'index de carcinose péritonéale ou Sugar Baker (cf Matériels et Méthodes). Vinet B. avait mis en évidence que celui-ci est directement corrélé au score de complexité chirurgicale d'Aletti (SCS) (score permettant de pondérer le risque chirurgical en fonction de l'étendue de la chirurgie, cf annexe 4) et donc à l'étendue des gestes chirurgicaux réalisés. (40)

Graphique 1 : Corrélation entre le PCI et le SCS :



Cependant dans l'évaluation initiale de la maladie, Rajanbabu (20) a recensé dans son étude, les sites préférentiels des lésions résiduelles lors des chirurgie de type sub-optimales, à savoir la racine du mésentère, un envahissement du pédicule hépatique et du tronc porte, un envahissement des ganglions lombo-aortiques, une infiltration importante des coupes diaphragmatiques et une maladie péritonéale étendue. (cf tableau). Ces sites ne sont pas facilement accessibles à une exploration coelioscopique.

Tableau : Sites des lésions résiduelles dans le cadre de chirurgie de cytoréduction sub-optimales (n=38) (20) :

	Carcinose Péritonéale Etendue	Racine du Mésentère	Hile Hépatique	Adénopathies Lombo-Artiques	Nodules de carcinose diaphragmatiques
Chirurgie Première	6	7	2	4	5
Chirurgie d'Intervalle	5	7	1	2	1

3.2. Chirurgie de Cytoréduction Complète et Résidu Tumoral :

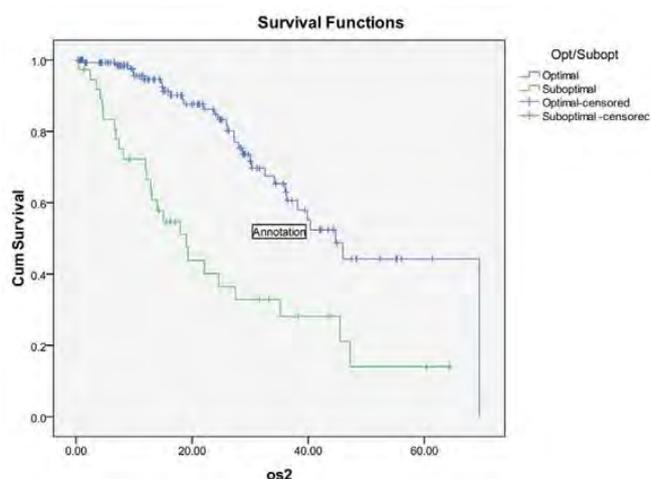
Le but de la chirurgie est idéalement la cytoréduction complète puisque le facteur pronostic majeur de la maladie, reconnu depuis plusieurs années, est la taille des lésions résiduelles en fin d'intervention (17) (20) (26) (41) (42). La chirurgie doit au moins être optimale, c'est-à-dire dont les lésions résiduelles mesurent moins de 2 cm, voire 1 cm pour certains auteurs les plus récents, étant donné que la réponse à la chimiothérapie est directement corrélée à la taille des résidus tumoraux. Les meilleures chances de survie prolongée sont retrouvées parmi les patientes dont l'exérèse chirurgicale est initiale et complète (résidu nul en fin d'intervention).

En effet, de nombreuses études, (20) (30) (31) (32) menées sur des patientes atteintes d'une néoplasie ovarienne de stade IIIC, mettent en évidence le résidu tumoral comme étant un facteur pronostique indépendant sur la survie, statistiquement significatif, $p \leq 0,001$ (cf. graphique). Ainsi, Aletti (31), dans son étude portant sur 194 patientes atteintes de cancers de l'ovaire de stade IIIC retrouve également une différence significative de survie à 5 ans entre les patientes pour lesquelles une cytoréduction radicale a été réalisée et les patientes pour lesquelles une cytoréduction non radicale a été effectuée ($p < 0,001$). Et Chi (32) a par ailleurs observé une différence significative ($p < 0,01$) de survie médiane globale en fonction de la taille du résidu tumoral, à savoir que celui-ci était classé en trois catégories : Résidu R0, Résidu centimétrique ou infra-centimétrique et résidu supra-centimétrique. La chirurgie de cytoréduction complète est donc indispensable lorsqu'elle ne présente pas de difficultés opératoires notables. Pour Rajanbabu (20), la survie globale est de 47 mois en cas de chirurgie optimale et les résultats sont nettement moins bons en cas de cytoréduction dite sub-optimale avec une survie globale qui diminue à 26 mois. Elattar (42) dans sa méta-analyse de 2011 portant sur 11 études rétrospectives, mettait en évidence une différence significative en terme de survie lorsque les résidus étaient inférieurs à 1cm par rapport aux patientes pour lesquelles la taille des lésions résiduelles dépassait le centimètre. Il ne retrouvait en revanche pas de différence significative lorsque la taille limite des résidus était supérieure ou inférieure à 2cm, concluant ainsi qu'il fallait autant que faire se peut, obtenir une cytoréduction optimale inférieure à 1cm en fin d'intervention.

Le taux de chirurgie complète est en moyenne de 81% avec 70% en cas de chirurgie première et 88% après CNA. (Rajanbabu).(20) Ce taux peut atteindre 100% en cas de chirurgie première lorsque celle-ci est réalisée par un chirurgien gynécologue-oncologue. (19)

Vergote (43) avait effectivement démontré en 1998, dans une étude estimant le poids en gramme des lésions résiduelles, que la survie-médiane des patientes qui avaient moins de un gramme de résidu tumoral atteignait 30 mois tandis que celles avec plus de 10g de résidus tumoraux ne dépassaient pas 12 mois de survie-médiane. Deux autres études (17) (44) ont ainsi observé, en cas de lésions résiduelles inférieures à 5mm, un gain de 5% de survie-médiane chaque fois que la chirurgie d'exérèse progresse de 10%. De même la méta-analyse de Bristow (25) de 2006 qui mettait en évidence un gain d' 1,9 mois de survie globale chaque fois que la chirurgie de cytoréduction maximale progressait de 10% ($p=0.027$). Pour Stoeckle (45) en revanche, c'est plus le nombre des lésions résiduelles qu'il faut prendre en compte plutôt que leur taille, $p=0,003$.

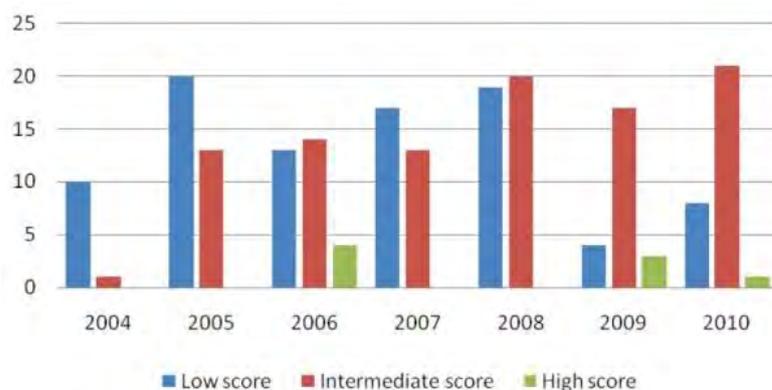
Courbes 2 : Survies globales (Méthode Kaplan-Meier), chirurgie optimale vs chirurgie sub-optimale (20) :



Le résidu tumoral en fin d'intervention étant capital, il apparaît donc primordial de procéder à une stadification exhaustive de la maladie (cf. chapitre 4.3.1. ci-dessus) avant toute chirurgie de cytoréduction afin d'évaluer la faisabilité du débulking, le but étant encore une fois d'aboutir à l'absence de lésion résiduelle en fin d'intervention. Les chirurgies incomplètes où persiste un résidu supérieur à 1 cm en fin d'intervention, ne sont en effet pas recommandées, sauf à visée symptomatique.

Afin d'arriver au résultat de cytoréduction complète, les chirurgies sont de plus en plus agressives, dites « supra-radicales » ainsi qu'en atteste l'étude de Rajanbabu (20) où un taux de 55% de chirurgie optimale était observé en 2004 par rapport à un taux de 97% en 2010. Lorsque l'on différencie les chirurgies premières des chirurgies d'intervalle, on trouve un taux de cytoréduction optimale de 42.8% en 2004, vs 93% en 2010 et concernant la chirurgie après CNA, on retrouve 60% de chirurgie R0 en 2004 et 100% en 2010. Ces chiffres illustrent bien la progression du taux de succès du débulking chirurgical et cela est également corrélé à une augmentation du taux des chirurgies étendues.

Graphique 2: Evolution du Grade de Complexité Chirurgicale de 2004 à 2010 (20) :



Enfin, tout ceci nécessite des compétences et des moyens techniques pour l'obtention de résultats, comme l'a observé Skirnisdottir (46) dans son étude incluant

447 patientes atteintes de carcinome ovarien de stade III ou IV. La qualité du chirurgien (généraliste ou spécialiste) est effectivement un facteur pronostique indépendant significatif sur les résultats de la chirurgie avec un taux de résidu tumoral inférieur à 2 cm dans 36% des cas lorsque la chirurgie est réalisée par un chirurgien gynécologue spécialisé en oncologie et dans seulement 4 % des cas dans le cas contraire. J.-L. Brun (19) retrouve également ces mêmes résultats avec un taux de cytoréduction radicale pour les chirurgies premières de 100% avec un chirurgien gynécologue oncologue spécialisé vs 33% avec un chirurgien non spécialisé. Et Heintz (47) observe un taux de succès de l'ordre de 75% lorsque la chirurgie est réalisée par un opérateur entraîné.

Ces prises en charges chirurgicales doivent donc se faire dans des centres référents, par des chirurgiens spécialisés et habitués à ce genre de pathologie.

Par ailleurs, peut se poser la question de l'intérêt d'une chirurgie de « second look ». Celle-ci est définie selon Greer (48) par une chirurgie réalisée chez des patientes en réponse complète après chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie adjuvante (CA), évaluée par la clinique, le dosage du marqueur tumoral CA 125 et l'imagerie. Aucun bénéfice ni aucune influence sur la survie globale n'a été observée dans son étude. Son efficacité n'a pas été démontrée. Rose (49), dans son étude de 2003 menée sur 550 patientes atteintes d'un cancer ovarien de stade avancé et ayant bénéficié d'une chirurgie première optimale (résidu tumoral < 1 cm) suivie de 3 cures de chimiothérapie associant du plaxitaxel et du cisplatine puis séparées en deux groupes en l'absence de récurrence, l'un avec une chirurgie de second look suivie de 3 cycles de la CA, l'autre avec d'emblée une CA. Aucune différence significative en terme de survie sans récurrence (OR=1,07) et de survie globale (OR=0,99) n'a été mise en évidence.

3.3. Morbidité de la Chirurgie :

Afin d'obtenir une cytoréduction complète ou optimale, la chirurgie peut être très agressive. C'est pourquoi elle peut être associée à une morbi-mortalité non négligeable. La mortalité post-cytoréduction varie de 1 à 6 % selon les études. (43) (50)

Rafii (70) avait identifié en 2012 des facteurs prédictifs de complications post-opératoires, à savoir le temps de la chirurgie (première vs intervalle), l'étendue de la chirurgie (radicale vs standard) ou encore l'existence de gestes digestifs associés.

Concernant la morbidité, Rajanbabu (20) a observé des temps opératoires augmentés, des pertes sanguines plus importantes, davantage d'hypotension per-opératoire nécessitant le recours aux drogues inotropes positives et une durée d'hospitalisation en unité de chirurgie plus importante. En revanche, la durée d'hospitalisation en soins intensifs est comparable et il n'y a pas plus d'iléus post-opératoire ni d'infection de site opératoire qu'en cas de chirurgie d'intervalle après CNA.

Eisenhauer (51), dans son étude portant sur 179 patientes atteintes d'une néoplasie ovarienne de stade avancé III ou IV, avait observé un taux de complications

chirurgicales majeures plus important selon que les patientes aient ou non bénéficié des techniques chirurgicales dites « ultra-radicales », respectivement 12% et 1, 7%.

Les complications per et post-opératoires les plus fréquentes lors d'une chirurgie de cytoréduction, relevées par Sharma (52) sont les hémorragies, les plaies digestives, les fistules, les syndromes occlusifs, rarement une défaillance cardiaque ou multi-viscérale, les troubles thrombo-emboliques, les infections de site opératoire et les défauts de cicatrisation.

3.4. Chimiothérapie, les Points Essentiels :

L'indication de chimiothérapie néo-adjuvante est à bien évaluer avant toute prise en charge. L'évaluation se fait sur les caractéristiques de la maladie (stade, ...) mais aussi selon l'état général de la patiente. Afin de correctement évaluer le stade de la maladie, la coelioscopie diagnostique est promordiale (cf chapitre 4.3.1). Les sels de platine constituent le standard de la chimiothérapie dans le cadre des néoplasies ovariennes. Leur efficacité a été démontrée depuis plus de 10 ans (37) (54) (55) comme l'atteste Aabo dans sa méta-analyse portant sur 37 essais randomisés, où il a été retrouvé une diminution de risque de décès de 12% après chimiothérapie à base de sels de platine (Cis-Platine) avec un HR de 0.88 et $p=0.02$. (54) De même, Brsitow (25) dans sa mété-analyse de 2006, qui observait une corrélation entre la survie globale et la chimiothérapie par sels de platine et taxane, $p < 0,001$.

Il n'y a pas de différence d'efficacité mise en évidence entre le Cis-platine et le Carboplatine. Ainsi, le carboplatine ayant une toxicité extra-hématologique plus faible que le cisplatine, on préfère utiliser le carboplatine.

Autrefois était utilisé le cyclophosphamide, cependant il a récemment été démontré dans l'étude de Hou en 2007 (56) une différence significative en termes de survie globale en faveur de l'association carboplatine/paclitaxel par rapport à l'association carboplatine /cyclophosphamide ($p = 0,008$).

Les recommandations actuelles sont une chimiothérapie intraveineuse associant le carboplatine et le paclitaxel pour un minimum de 6 cycles, qui peut être étendue jusqu'à 9 cycles en cas de réponse incomplète ou de résidus tumoraux important à la fin de la chirurgie de cytoréduction. En cas de contre-indication à cette association, une monothérapie par carboplatine est justifiée. Une chimiothérapie intrapéritonéale à base de sels de platine peut être proposée chez certaines patientes, à condition que celle-ci soit réalisée dans un centre spécialisé. Effectivement, Elit (57) a observé un gain significatif de survie sans récurrence à 5 ans et de la survie globale par rapport à une chimiothérapie intraveineuse ($p = 0,02$ dans les deux cas). Toutefois la chimiothérapie intra-péritonéale est associée à une toxicité plus importante (Hématologique, gastro-intestinale, neurologique, rénale, métabolique, génito-urinaire) et peut être source de douleurs. (58) (59).

MATERIELS ET METHODES

1. Objectif de l'Etude :

Le but principal de cette étude est d'étudier le délai entre la chirurgie et la reprise ou l'initiation d'un traitement par chimiothérapie post-opératoire de première ligne afin de savoir si celui-ci a un impact ou non sur la survie sans récurrence et la survie globale, quel que soit le traitement initial entrepris.

L'objectif secondaire est d'analyser les raisons d'un délai trop important, à l'origine d'un retard à l'initiation de la chimiothérapie post-opératoire.

2. Critère de Jugement Principal :

Le critère de jugement principal est l'évaluation de la survie globale en fonction qu'il y ait eu ou non un retard à l'initiation de la chimiothérapie adjuvante. En effet, ceci reste le meilleur moyen pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

La survie globale a été analysée à la fois en cas de chirurgie de cytoréduction optimale qu'en cas de chirurgie avec présence en fin d'intervention de lésions résiduelles macroscopiques.

3. Critère de Jugement Secondaire :

Le critère de jugement secondaire l'évaluation de la survie sans récurrence en fonction qu'il y ait eu ou non un retard à l'initiation de la chimiothérapie adjuvante.

Celle-ci a également été étudiée dans les deux cas de figure à savoir la chirurgie de cytoréduction complète ou non.

4. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, menée à l'Institut Claudius Régaud à Toulouse, se rapportant sur une période de 2003 à 2013, concernant les patientes atteintes d'un cancer ovarien de type épithélial au stade de carcinose péritonéale (Stade avancé IIIc ou IVa) en phase de primo-traitement.

5. Critères d'inclusion :

Ont été incluses les patientes atteintes d'un carcinome épithélial de primitif ovarien ou péritonéal correspondant à un stade IIIc ou IVa de la classification FIGO 2009 au moment du diagnostic et donc du primo-traitement, pour lesquelles la prise en charge chirurgicale à visée de cytoréduction complète a eu lieu à l'ICR entre le 01/02/2003 et le 31/12/2013.

En revanche, la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante a pu indifféremment se faire à l'ICR ou dans un autre établissement de santé de Midi-Pyrénées.

Le diagnostic anatomopathologique a été établi à partir de biopsies péritonéales réalisées à l'occasion d'une coelioscopie diagnostique ou à partir de pièces opératoires telles qu'une ovariectomie ou une annexectomie.

Les patientes ont toutes bénéficié d'un bilan d'extension pré-thérapeutique exhaustif comportant au minimum un examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien.

Les patientes ont reçu un traitement selon les recommandations nationales avec une chimiothérapie à base de sels de platine, le plus souvent par voie intraveineuse et parfois par voie intra-péritonéale. Certaines patientes de cette cohorte ont pu recevoir des traitements différents en cas d'inclusion dans un essai clinique.

6. Critères de Non Inclusion

Les patientes présentant au moins l'un des items suivant n'ont pas été incluses, à savoir :

- ◆ Les patientes dont la chirurgie était uniquement palliative.
- ◆ Les stades I à IIIB de la FIGO et les stades IV, hors stade IVA strictement pleuraux.
- ◆ Les sous-types histologiques ne figurant pas dans la liste ci-après : séreux, papillaire, papillaire-séreux, endométrioïde, cellules claires, indifférenciés, mucineux. Quelques primitifs séreux péritonéaux ont également été inclus. Il est parfois arrivé que la distinction anatomopathologique entre un primitif ovarien et un primitif péritonéal était difficile à établir initialement.
- ◆ Les tumeurs ovariennes borderlines.
- ◆ Les récidives de tumeurs ovariennes.
- ◆ Les patientes atteintes d'un autre cancer, en dehors du cancer du sein pour lequel la prise en charge thérapeutique initiale est terminée.

7. Critères d'exclusion :

Les patientes qui n'ont pu recevoir de chimiothérapie adjuvante ou qui n'ont reçu qu'un cycle de chimiothérapie post-opératoire ont été exclues des analyses des résultats. Les données n'ont donc pas été analysées en intention de traiter.

8. Modalités de Recueil :

Afin de mener à bien cette étude, les données ont été recueillies essentiellement d'après le dossier patient informatisé (DPI) via le logiciel Qd Report de l'ICR ou, pour les données manquantes lorsque les patients ont été pris en charge partiellement dans une autre structure de santé de Midi-Pyrénées, sur appel téléphonique des établissements concernés, en échangeant directement avec les secrétaires d'oncologie et en récupérant les comptes-rendus médicaux par télécopie.

Les nombreuses données recueillies ont été intégrées au logiciel de base de données Access.

Un numéro d'inclusion était attribué à chaque patiente, par ordre d'inclusion.

Ces données ont été classées en cinq sections, à savoir d'une part les caractéristiques de la patiente et de la maladie, la seconde partie regroupait les modalités de la chimiothérapie néo-adjuvante si elle a eu lieu, une troisième catégorie répertoriait les modalités de la chirurgie de cytoréduction, la quatrième concernait la chimiothérapie adjuvante et enfin la dernière renseignait l'évolution de la maladie à la fin de la période du recueil des données (mars – avril 2014).

Cette base de données a fait l'objet d'une déclaration réglementaire auprès de la CNIL.

8.1 Caractéristiques de la Patiente et de la Maladie :

L'âge de la patiente au moment du diagnostic ainsi que la date du diagnostic de la maladie ont été recueillis. Seules les trois premières lettres du nom apparaissent dans la base de données.

La date du diagnostic a été établit d'après l'examen d'imagerie (échographie ou TDM) qui a permis de découvrir la masse pelvienne et non d'après le diagnostic anatomopathologique, qui est réalisé plus tardivement lors de la coelioscopie initiale s'intégrant dans le bilan initial de la maladie ou d'après l'apparition des premiers symptômes, puisque la corrélation avec la maladie est difficile à établir avec précision et les symptômes s'étalent la plupart du temps sur plusieurs mois avant qu'une pathologie ovarienne ne soit diagnostiquée avec exactitude.

Le stade de la maladie au moment du diagnostic et donc du primo-traitement est notifié. La classification repose à la fois sur le bilan d'extension pré-thérapeutique (TDM TAP principalement) mais avant tout sur la coelioscopie diagnostique avec une exploration exhaustive de la cavité abdominale et une estimation du score de Sugar-Baker ou PCI, Index de Carcinose Péritonéale (cf ci-dessous). Certaines patientes ont un PCI nul ou faible et pourtant elles ont un stade initial de la maladie supérieur au stade IIIc de la FIGO. Cela est dû au fait qu'il s'agisse soit d'un stade IIIC par atteinte ganglionnaire, ou d'un stade IVa par atteinte pleurale documentée (cytologie pleurale positive), ou encore d'une chirurgie d'intervalle avec très bonne réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Le volume de liquide d'ascite ainsi que le taux du marqueur tumorale CA 125 au moment du diagnostic et donc avant tout traitement sont chiffrés et répertoriés. Pour le premier, les données ont été recueillies soit à l'occasion d'une ponction d'ascite (compte-rendu de ponction) ou à l'occasion de la coelioscopie diagnostique (compte-rendu opératoire).

Enfin, afin de juger de l'état général de la patiente, le statut OMS, classé de 0 à 5 (cf. Tableau 1) en pré-opératoire était relevé pour chaque patiente à partir du CR de la consultation pré-opératoire ou à partir du CR du dernier cycle de chimiothérapie.

Tableau 1 : la classification de l'indice de performance selon l'OMS :

0	Activité normale sans restriction
1	Ambulatoire mais symptomatique
2	Alité < 50% de la journée
3	Alité > 50% de la journée
4	Grabataire

Illustration 1 : l'Index Péritonéal de Carcinose (PCI) ou Score de Sugar Baker :

En fonction de la localisation, il est attribué un score à chacune des 13 régions entre 0 et 3 selon la taille des lésions :

0 : Pas de lésion de carcinose visualisée.
 1 : Lésion <5mm
 2 : de 5mm à 5cm
 3 : > 5cm ou lésion confluentes.

0 : Région centrale	7 : Fosse iliaque droite
1 : Hypochondre droit	8 : Flan droit
2 : Epigastre	9 : Jéjunum proximal
3 : Hypochondre gauche	10 : Jéjunum distal
4 : Flan gauche	11 : Iléon proximal
5 : Fosse iliaque gauche	12 : Iléon terminal
6 : Pelvis	

8.2 Chimiothérapie Néo-Adjuvante :

D'autre part, les modalités de la chimiothérapie néo-adjuvante, si elle a eu lieu, ont été référencées.

Ainsi, les dates de chaque cycle, les molécules administrées en précisant éventuellement les causes des possibles concessions de dose ou concessions temporelles, ont été précisées.

Ces différents éléments ont pu être relevés d'après les différents comptes-rendus médicaux rédigés pour chaque cycle de chimiothérapie.

L'indication d'un traitement néo-adjuvant a été classée ainsi :

- ◆ Non résécabilité, basée sur l'examen TDM réalisé après 3 cycles,
- ◆ Problèmes organisationnels,
- ◆ Patiente initialement traitée dans une autre structure de santé de Midi-Pyrénées et ayant fait l'objet d'un protocole de prise en charge différent,
- ◆ Autres causes. Nous pouvons citer en exemple, une patiente qui a dans un premier temps refusé la chirurgie de cytoréduction pour raisons personnelles.

8.3. Modalités de la Chirurgie

Concernant les modalités chirurgicales, l'étendue de la chirurgie a été hiérarchisée selon un grade de complexité chirurgicale classé en trois groupes, à savoir les groupes I, 2A et 2B (cf tableau 2), en reprenant la classification utilisée dans le travail de M.Luyckx. (24).

- ◆ Le premier groupe de chirurgie correspond à la chirurgie pelvienne standard de type ovaire (groupe 1).
- ◆ Le second groupe, groupe 2A, comprend les éléments du premier groupe avec des gestes chirurgicaux simples sur-ajoutés à l'étage sus-mésocolique.
- ◆ Le troisième groupe, groupe 2B, comprend, outre la chirurgie de stadification standard, des gestes chirurgicaux majeurs à l'étage sus-mésocolique.

Ces différents groupes sont détaillés dans le tableau ci-après.

Tableau 2: Groupes de Chirurgie :

I	Chirurgie pelvienne Standard : <i>Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie infra-gastrique, lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique, éventuellement une exentération pelvienne postérieure et / ou une appendicectomie dans certains cas.</i>
II A	Chirurgie Sus-Mésocolique isolée : <i>Résection des coupoles diaphragmatiques ou splénectomie.</i>
II B	Chirurgie sus-mésocolique majeure : <i>Coupoles diaphragmatiques, splénectomie, hépatectomie partielle, curage hépatique, résection digestive multiple (grêle, côlon),...</i>

Nous avons également précisé les différents gestes opératoires et péritonectomies possibles en les classant en 5 types, détaillés dans le tableau ci-après. Ce classement a pu être réalisé directement à partir des données recueillies à partir des CRO présents dans le DPI de l'ICR.

Tableau 3 : TYPES DE PERITONECTOMIE

1	Hypochondre droit, Coupole diaphragmatique droite, Glissonectomie, gouttière pariéto-colique droite.
2	Pédicule hépatique, cholécystectomie.
3	Hypochondre gauche, coupole diaphragmatique gauche, gouttière pariéto-colique gauche, splénectomie.
4	Mésentère (Electrocoagulation des lésions de carcinose)
5	Pelvis

La finalité de la chirurgie de cytoréduction a en outre été détaillée en fonction de la taille des lésions résiduelles. On a par conséquent défini cinq groupes, en reprenant la classification d'une étude réalisée précédemment au sein de l'ICR (19), répartis de la façon suivante :

- ◆ CC0 en l'absence de résidu macroscopique visible en fin d'intervention,
- ◆ CC1 en cas de résidus macroscopiques infra-millimétriques,
- ◆ CC2 en cas de résidus macroscopiques supra-millimétriques et infra-centimétriques,
- ◆ CC3 en cas de résidus visibles de taille comprise entre 10 mm et 20 mm,
- ◆ CC4 en cas de résidus visibles de taille supérieure à 20 mm.

Enfin, les complications post-opératoires ont également été recueillies. Afin de simplifier le recueil et le traitement des informations, celles-ci ont été triées selon la classification de Clavier-Dindo modifiée (cf. Tableau 4). Les CR d'hospitalisation en soins intensifs ont permis ce travail de recueil des données lorsqu'ils s'agissait de complications d'ordre médical (transfusion sanguine, sepsis sévère, défaillance d'organe,...). Les CR d'imagerie et d'hospitalisation en service de chirurgie ont été utiles en cas de complications chirurgicales ou médico-chirurgicales.

Tableau 4 : Classification de Clavier-Dindo Modifiée :

1	Suites opératoires simples, ne nécessitant que des thérapeutiques antalgiques.
2	Suites opératoires nécessitant d'autres thérapeutiques médicamenteuses telles qu'une transfusion sanguine ou une alimentation parentérale temporaire ou un drainage d'une collection sous scanner.
3	Suites opératoires nécessitant une reprise chirurgicale sous anesthésie générale.
4	Défaillance d'organe.
5	Décès

8.4. Chimiothérapie Adjuvante :

Les caractéristiques de la chimiothérapie adjuvante sont les mêmes que pour la chimiothérapie néo-adjuvante.

La date du premier cycle de la chimiothérapie a été recueillie avec précision puisqu'elle est un élément clé de cette base de données. Son recueil s'est effectué d'après les CR de chaque cycle de chimiothérapie, lorsque celle-ci a été réalisée à l'ICR ou qu'un CR a pu parvenir à l'institut et être référencé dans le logiciel informatique du DPI lorsque la chimiothérapie a été faite en externe, dans l'une des structures de santé agréée de Midi-Pyrénées. Si aucun CR n'était disponible, l'information était récupérée en appelant directement les secrétariats médicaux des centres concernés et en obtenant les CR par télécopie.

Par ailleurs, il est également précisé si une chimiothérapie intra-péritonéale ou un traitement de consolidation a eu lieu.

Le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie était calculé sur la base de la date de la chirurgie et la date du premier cycle de la chimiothérapie adjuvante. Un délai de six semaines a été choisi de façon plus ou moins arbitraire (7) (53), en conformité avec les pratiques actuelles les plus fréquentes, afin de séparer les patientes en deux groupes et ainsi étudier les survies sans récurrence et les survies globales en fonction du délai d'initiation de la chimiothérapie.

8.5. Evolution de la Maladie

Pour finir, l'évolution de la maladie fait l'objet d'un dernier item. En cas de récurrence ou de rechute, la date de la toute première rechute ou récurrence est précisée ainsi que la topographie de celle-ci. Cela a été réalisé d'après l'analyse des différents CR de consultation mais aussi des CR des examens d'imagerie de contrôle, à savoir quasi-exclusivement des TDM thoraco-abdominaux-pelviens.

Enfin, la date des dernières nouvelles de la patiente a été relevée avec soins étant donné qu'il est à la base de notre étude puisqu'il permet d'établir les statistiques concernant la survie globale. Le statut « décédé » a été recueilli d'après les avis de décès figurant dans le DPI ou sur appel des médecins traitants. En cas de données trop anciennes dans le DPI ou concernant les dernières patientes incluses, les patientes elles-mêmes ou leur famille ou leurs médecins traitants ont pu être joints par téléphone. Cela a également été utile pour les dernières patientes incluses afin d'avoir un recul minimal depuis la fin du traitement.

9 – Analyses Statistiques :

Les caractéristiques de la population ont été décrites pour chaque groupe et comparées par les statistiques usuelles :

- ◆ Les variables qualitatives sont présentées sous forme de table de contingence (nombre et pourcentage pour chaque modalité de la variable par groupe).
- ◆ Les variables quantitatives sont présentées par groupe de la façon suivante : nombre de données manquantes, minimum, maximum et médiane.

La comparaison entre les groupes a été faite par le test du X^2 de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Les données de survie sont résumées par la méthode de Kaplan-Meier et présentées pour la population puis par groupe avec les intervalles de confiance à 95%. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test du Log-rank. Les variables associées à une p-value inférieure à 0.05 en analyse univariée seront prises en compte en analyse multivariée. Les analyses multivariées seront réalisées à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox. Les Hazard Ratios et les intervalles de confiance à 95% seront présentés pour chaque variable.

Tous les tests sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 0,05.

L'analyse statistique a été réalisée sous le logiciel STATA version 13 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

RESULTATS

1. Données Démographiques :

Au total, entre le 01/02/2003 et le 31/12/2013, les données de 79 patientes qui répondaient aux critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion ont ainsi pu être analysées.

Deux groupes ont été définis afin d'étudier les survies globales et sans récurrence. Le premier groupe est défini par une chimiothérapie adjuvante initiée moins de six semaines après la chirurgie conformément aux recommandations actuelles. Il comporte 57 patientes. Le second groupe est défini par un retard à l'initiation de la chimiothérapie et comprend 22 patientes.

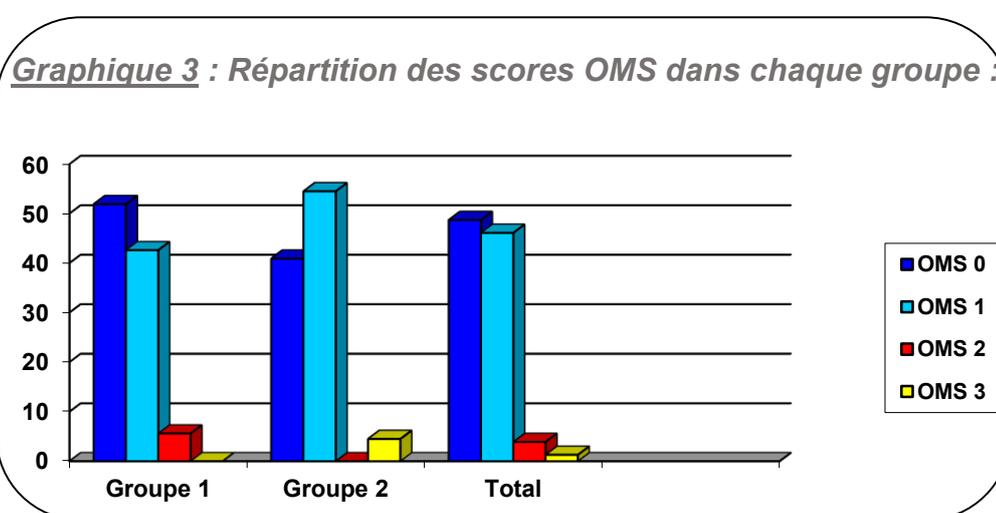
Tableau 5: Caractéristiques de la Population :

	GRUPE 1	GRUPE 2	TOTAL
Age au début du Traitement (années)	p = 0.9477		
Median	62.0	60.5	61.0
Range	32.0 - 79.0	41.0 - 74.0	32.0 - 79.0
Stade de la Maladie N (%)	p = 0.1073 (exact)		
IIIC	49 (86.0%)	15 (68.2%)	64 (81.0%)
IVa	8 (14.0%)	7 (31.8%)	15 (19.0%)
Grade N (%)	p = 0.2569 (exact)		
1-2	8 (34.8%)	6 (60.0%)	14 (42.4%)
3	15 (65.2%)	4 (40.0%)	19 (57.6%)
Missing	34	12	46
CA125 Pré-Opératoire (UI/L)	p = 0.4278		
Median	740.0	1000.0	813.0
Range	26.0 - 6300.0	18.0 - 6000.0	18.0 - 6300.0
Missing	6	1	7
Ascite (ml)	p = 0.0649		
Median	2250.0	100.0	1250.0
Range	0.0 - 6000.0	0.0 - 5000.0	0.0 - 6000.0
Missing	41	33	8
OMS Pré-Opératoire N (%)	P = 0.2466		
0	28 (51,9)	9 (40,9)	37 (48,7)
1	23 (42,6)	12 (54,5)	35 (46,1)
2	3 (5,6)	0 (0)	3 (3,9)
3	0 (0)	1 (4,5)	1 (1,3)

1.1. Age et Etat Général :

L'âge médian au diagnostic est de 61 ans avec des extrêmes à 32 ans et 79 ans. Lorsque l'on regarde les données dans chaque groupe de patientes, à savoir un délai d'initiation de la chimiothérapie post-opératoire inférieur à six semaines pour le premier groupe et supérieur à six semaines pour le second groupe, on s'aperçoit que celles-ci sont à peu près similaires. Ainsi dans le premier groupe, l'âge moyen est de 62 ans, et 60.5 ans dans le second groupe. Cette différence n'est pas significative.

Concernant l'état général des patientes, celui-ci a été évalué par le score OMS (cf précédemment) avant la réalisation de la chirurgie. Celui-ci était comparable dans les deux groupes avec la majeure partie des patientes ayant un score ≤ 1 (48.7% de score à 0 et 46.1% de score égal à un), $p=0.25$.



1.2. Stade de la Maladie :

Concernant le stade de la maladie dans la population totale, on note 81% de stade III et 19% de stade IVa, ce qui est assez proche des taux retrouvés dans le premier groupe avec respectivement 86% et 14%. En revanche dans le second groupe il y a une proportion de stade avancé IVa plus importante avec un taux de 31.8%. Cette différence n'est cependant pas significative ($p=0.1073$).

1.3. Type Histologique :

Dans la population de l'étude, les types histologiques les plus représentés sont les types séreux (incluant les séreux, papillaires et papillaires-séreux), dominant à hauteur de 81%. Les types indifférenciés arrivent en troisième position avec 11.7% des cas.

Cela se vérifie également dans chaque groupe avec 84% de type séreux dans le premier groupe et 77% dans le second groupe.

Les autres sous-types histologiques sont représentés, par ordre décroissant, par les types endométroïdes (représentant 1,3% de la population globale 4,5% des patientes du second groupe), à cellules claires (1,3%) et, plus rarement, mucineux, à cellules transitionnelles ou mixtes (séreux et à cellules claires, séro-mucineux,...). Ces derniers sous-types histologiques ont été rassemblés en un seul item, intitulé « autre » et représentent 3,9% des tumeurs épithéliales de notre étude.

Tableau 6 : Les différents types histologiques :

Type Histologique	p = 0.2042 (Exact)		
	GROUPE 1	GROUPE 2	TOTAL
Papillaire	1 (1.8%)	3 (13.6%)	4 (5.2%)
Papillaire Séreux	22 (40.0%)	6 (27.3%)	28 (36.4%)
Séreux	23 (41.8%)	8 (36.4%)	31 (40.3%)
Cellules Claires	1 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Endométroïde	0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (1.3%)
Indifférencié	6 (10.9%)	3 (13.6%)	9 (11.7%)
Autre	2 (3.6%)	1 (4.5%)	3 (3.9%)
Données manquantes	2	0	2

Nos deux populations sont donc à peu près comparables. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant l'âge, l'état général, le stade et le grade de la maladie, le taux de l'élévation du marqueur tumoral CA 125 ou encore la quantité de liquide d'ascite, même si (cf tableau 5) la différence relevée paraît considérable, $p = 0.0649$.

2. Traitements :

2.1. Chimiothérapie Néo-adjuvante

- Molécules utilisées :

Les molécules les plus souvent utilisées pour la chimiothérapie néo-adjuvante sont le Carboplatine et le taxol à raison d'un cycle toutes les trois semaines, avec 96% des patientes du premier groupe et 94% des patientes du second groupe qui ont bénéficié de telles molécules. Cela correspond aux recommandations nationales (INCa).

Les autres personnes ont pu recevoir un schéma différent en raison de la survenue d'effets indésirables non négligeables, tels que les modalités de la chimiothérapie ont été modifiées avec un protocole Carboplatine - Taxol hebdomadaire.

- Nombre de Cycles :

En moyenne, les patientes ont reçu trois cycles en néo-adjuvant [3 – 7]. La moyenne dans chaque groupe est de trois cycles pour le premier et de quatre pour le second. Cette différence est non significative avec $p=0.09$.

Dans le premier groupe, seulement 26% des patientes ont reçu plus de 5 cycles de façon néo-adjuvante, tandis que dans le second groupe le taux atteint les 45%, $p=0.1$.

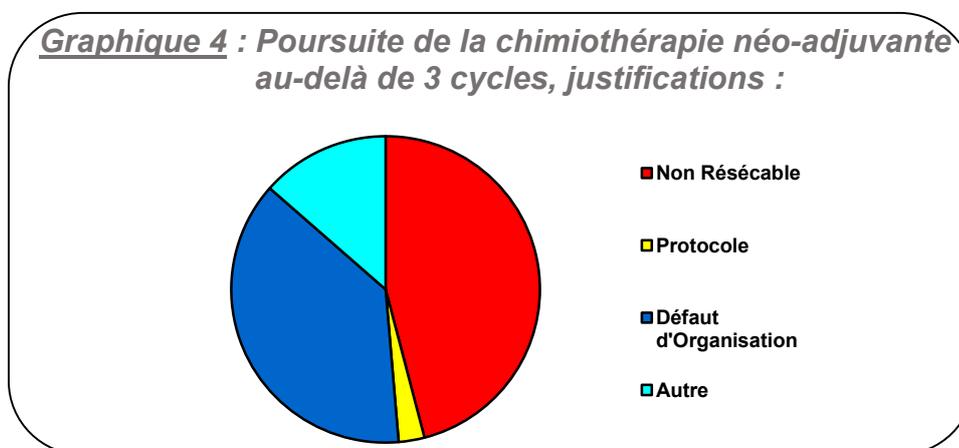
- Choix du Nombre de Cycles :

Parmi les patientes à avoir reçu plus de trois cycles de chimiothérapie néo-adjuvante, il s'agissait dans 46% des cas d'une non-résécabilité après réévaluation à C3 (Atteinte digestive multiple, envahissement majeur du pédicule hépatique,...). Ce résultat est similaire dans les deux groupes, respectivement 45.8% et 46.2%.

Par ailleurs, les stades IVa par atteinte pleurale ont souvent été pris en charge comme des tumeurs non-résécables à l'issue des trois premiers cycles de chimiothérapie.

Dans 37% des cas, l'étude révèle qu'il s'agissait d'un défaut d'organisation. Dans la majorité des cas, il s'agissait en réalité de réaliser un quatrième cycle en néo-adjuvant afin de respecter les délais recommandés entre la chimiothérapie néo-adjuvante et la chirurgie d'intervalle, qui doit effectivement s'intégrer comme un « cycle », c'est-à-dire 3 à 4 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie réalisé. Ainsi, si l'on regarde chacun des deux groupes de façon séparée, on retrouve des problèmes organisationnels dans 41.7% des cas pour le premier groupe et chez 30.8% des patientes du second groupe.

Graphique 4 : Poursuite de la chimiothérapie néo-adjuvante au-delà de 3 cycles, justifications :



2.2. Chirurgie :

Au sein de ce chapitre nous analyserons dans l'ordre l'index de carcinose péritonéale, les omentectomies, les taux de résections digestives associées, les lymphadénectomies, les péritonectomies, les différents groupes de chirurgie et enfin l'importance des lésions résiduelles en fin d'intervention.

- Index de Carcinose Péritonéale :

L'étendue de la maladie a été évaluée par l'index de carcinose péritonéale, PCI, comme décrit précédemment. Ce taux est très important car il permet d'évaluer la

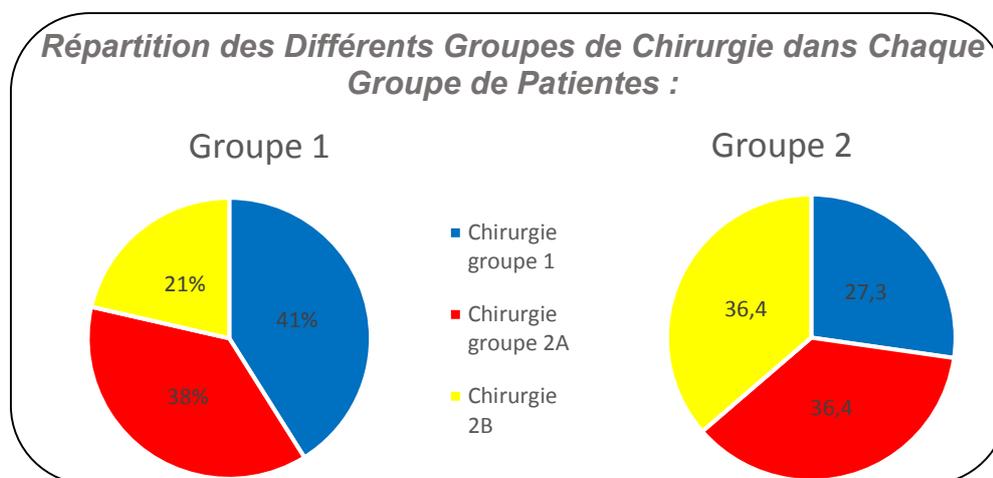
faisabilité de la chirurgie, son but étant d'obtenir une résection optimale R0 en fin d'intervention. Ainsi, un PCI supérieur ou égal à 25 est hautement prédictif d'une chirurgie non R0.

La médiane de celui-ci se situe à 12 [0 – 31] pour le premier groupe et à 10,5 [0 – 27] pour le second. (Les stades IIIc avec un Sugar-Baker nul sont des stades IIIc par atteinte ganglionnaire). La différence entre les deux groupes est non significative avec $p=0.9$. Toutefois, les variations sont très importantes, allant d'une absence de carcinose péritonéale à un index calculé à 31 pour le premier groupe ou 27 pour le second, témoin d'une grande disparité au sein de chaque groupe.

- Groupes de Chirurgie :

Au sein du premier groupe de patiente, on retrouve une majorité de chirurgie du groupe 1 avec 41.1% des patientes qui ont nécessité une chirurgie de stadification standard. 37.5% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie de type 2A et 21.4% d'une chirurgie étendue de type 2B.

Concernant le second groupe de patiente, la répartition des différents types de chirurgie est différente avec une majorité de chirurgie de type 2 (72,8%) avec 36,4% de type 2A et également 36,4% de type 2B. La chirurgie standard a été réalisée chez seulement 27,3% de ces patientes. Toutefois, la différence de répartition entre les deux groupes de patientes est non significative, $p=0,33$.



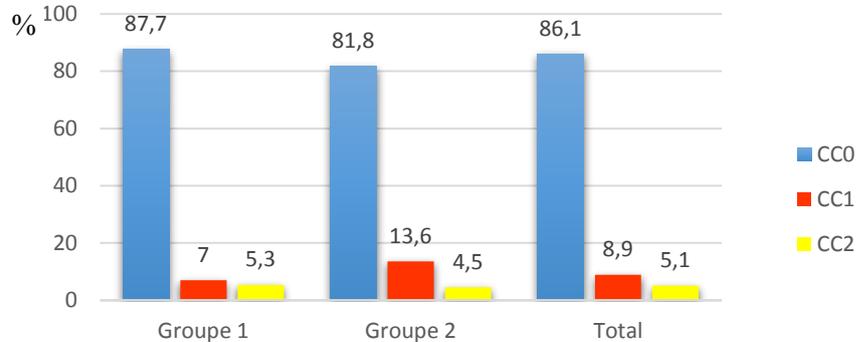
- Résidu Tumoral après chirurgie :

L'analyse des résidus tumoraux en fin de chirurgie de cytoréduction retrouve dans la majorité des cas une absence de résidus tumoraux macroscopique avec 87,7% de cytoréduction dite radicale (CC0) dans le premier groupe et 81,8% dans le second, $p=0,74$.

Dans seulement 5,1% des cas, les résidus tumoraux sont supra-centimétriques (CC2) avec respectivement 5,3% dans le groupe 1 et 4,5% pour le second. Cette différence est également non significative.

On peut donc qualifier ces deux groupes d'homogènes concernant les résidus tumoraux à la fin de la chirurgie de cytoréduction. La chirurgie, même si elle est plus importante dans le second groupe, abouti aussi souvent à une résection radicale de type R0 (CC0).

Graphique 7 : Résidus tumoraux à l'issue de la Chirurgie (%) :



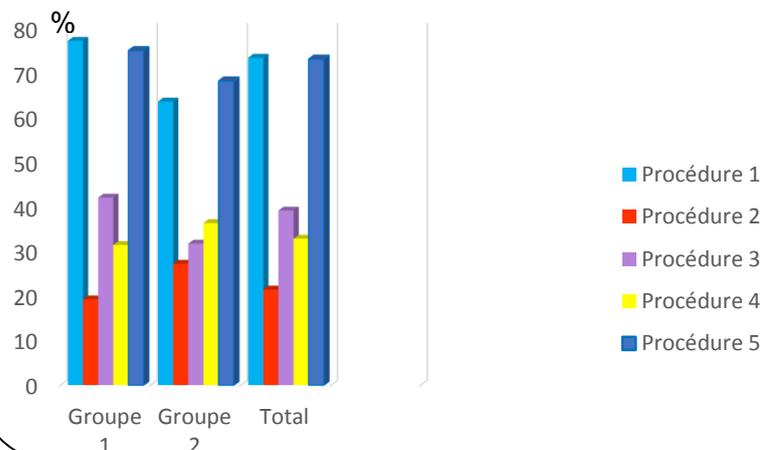
- **Péritonectomies :**

Les péritonectomies ont été divisées en cinq groupes, comme défini précédemment, en fonction de la topographie. On ne retrouve pas de différence de répartition significative entre les deux groupes de patientes.

Ainsi, on remarque clairement que deux procédures se détachent largement dans chaque groupe, à savoir la procédure 1, au niveau de l'hypochondre droit, et la procédure 5, au niveau du pelvis.

Concernant la première procédure avec péritonectomie de la coupole diaphragmatique droite, de la gouttière pariéto-colique droite, éventuellement associée à une exérèse partielle ou totale de la capsule de Glisson, celle-ci a été réalisée chez 77,2% des patientes du groupe 1 et 63,6% chez les patientes du second groupe (p=0,22).

Graphique 6 : Procédures de Péritonectomies (%) :

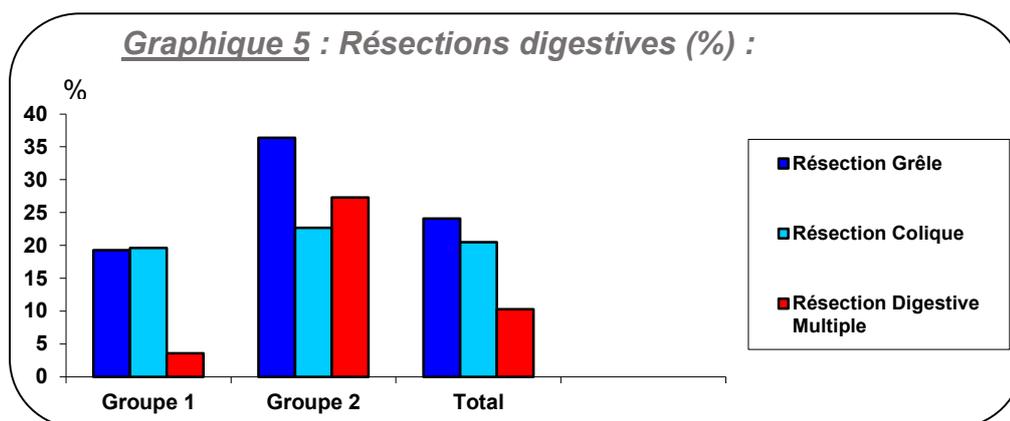


Une péritonectomie pelvienne, procédure 5, a été nécessaire dans 75% des cas pour le premier groupe et chez 68,2% des patientes du second groupe.

Les autres procédures ne sont pas à négliger pour autant. La troisième procédure, concernant l'hypochondre gauche, atteint un taux de réalisation de 42,1% dans le premier groupe et de 31,8% pour le second. Respectivement pour chaque groupe, 27,3% et 19,3% de péritonectomies au niveau du hile hépatique ou de cholécystectomie réalisées pendant la chirurgie, correspondant au deuxième type de procédure. Concernant les péritonectomies au niveau du mésentère, celle-ci a été nécessaire dans 31,5% des cas pour le premier groupe et dans 36,4% des cas pour le second ($p=0,68$). Si l'on considère la population totale, on atteint un taux de 32,9% de péritonectomie au niveau du mésentère.

- Résections Digestives :

Le taux de résections digestives est d'environ 20,5% au niveau colique et d'environ 24,1% au niveau de l'intestin grêle. Les taux de résections digestives sont plus importants dans le second groupe avec 22,7% de résection colique et 36,4% de résection grêlique dans ce groupe, tandis que les taux se limitent respectivement à 19,6 % et 19,3% dans le premier groupe. Ces différences sont toutefois non significatives avec $p=0,76$ pour les résections coliques et 0,11 concernant les résections de l'intestin grêle.



En revanche, lorsque l'on regarde le taux des résections digestives multiples, on s'aperçoit qu'il existe une différence significative, $p=0,0053$, au détriment du second groupe. Le taux est ainsi plus élevé dans le second groupe avec 27,3% des patientes opérées qui ont dû bénéficier de résections digestives multiples. Dans le premier groupe, seulement 3,6% des patientes ont eu une telle chirurgie.

- Omentectomie :

Concernant l'omentectomie, toutes les patientes ont pu bénéficier d'une omentectomie infra-gastrique lorsque celle-ci a été effectuée. Cela est conforme aux recommandations nationales. Au total, environ 95% des patientes ont bénéficié d'une omentectomie. Celles qui n'en ont pas bénéficié durant la chirurgie de cytoréduction étaient des patientes qui avaient déjà bénéficié d'une omentectomie infra-gastrique avant le débulking. Lorsque l'omentectomie n'avait été qu'infra-colique au préalable,

une totalisation avec une omentectomie infra-gastrique était réalisée lors de la chirurgie de cytoréduction. Ceci explique les taux de 100% d'omentectomie infra-gastrique, geste conforme aux recommandations.

- Lymphadénectomies :

Que ce soit une lymphadénectomie ilio-obturatrice (LIO) ou lombo-aortique (LLA), celle-ci a pu être réalisée chez plus de 80% des patientes. Ainsi, au niveau de la population totale, 84,6% des patientes ont pu bénéficier d'une lymphadénectomie pelvienne et dans 87,2% des cas, un curage lombo-aortique a pu être réalisé.

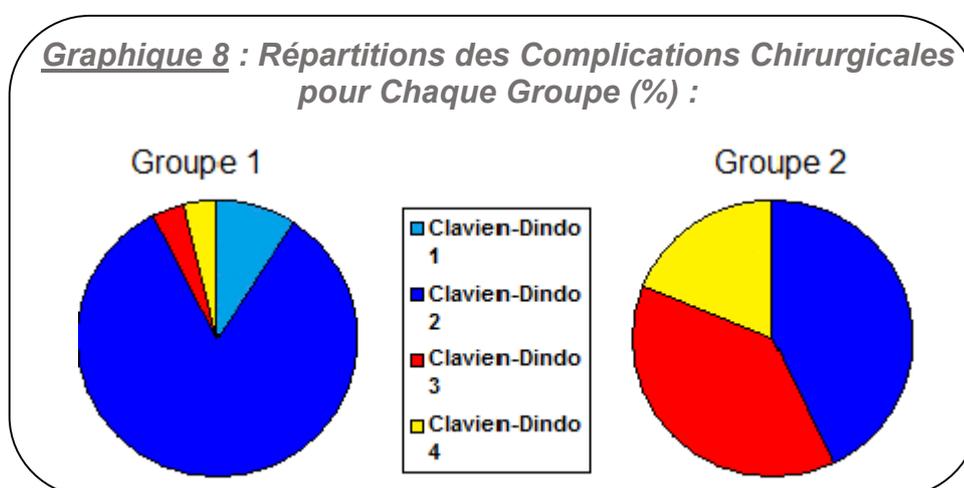
Ces taux sont comparables pour chaque groupe avec 85,7% de LIO réalisés dans le premier groupe et 81,8% dans le second, $p=0,73$.

Concernant le curage lombo-aortique, il a pu être effectué chez 89,3% des patientes du groupe 1 et chez 81,8% des patientes du groupe 2. Cette différence est également non significative avec un p qui est égal à 0,46. Chez certaines patientes, la lymphadénectomie n'a pu être réalisée du fait de l'état général altéré et des comorbidités majeures auxquelles le curage peut être associé ($n=10$ pour la LLA et $n=12$ pour la LIO).

2.3. Complications de la Chirurgie

La classification de Clavien-Dindo modifiée a été utilisée afin de classer les patientes en fonction des complications chirurgicales et ainsi faciliter les analyses statistiques.

On remarque que la répartition des complications post-opératoires est significativement différente entre les deux groupes de patientes. Le premier groupe de patiente rassemble effectivement 92,6% des patientes qui ont des suites opératoires de stade 1 et 2 tandis que 57,1% des patientes du second groupe ont des suites opératoires de stade 3 ou 4. Le graphique 8 ci-après illustre cette différence. Ces résultats sont nettement significatifs avec $p<0,0001$. On pourrait par conséquent penser qu'il existe une corrélation entre la sévérité des suites post-opératoires et le délai entre la chirurgie et l'initiation de la chimiothérapie adjuvante.

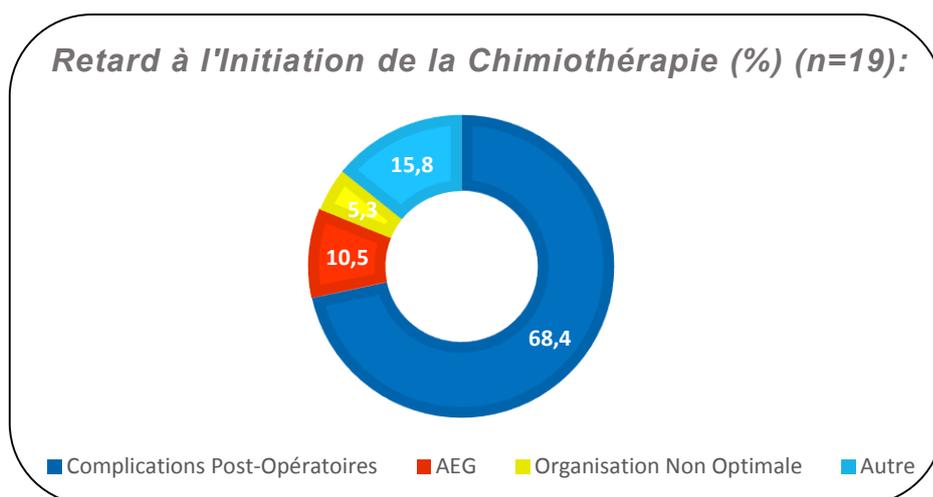


Par ailleurs, lorsque l'on regarde l'ensemble des résultats, on remarque que 72% des patientes ont eu des suites opératoires classées Clavien-Dindo 2 (incluant les transfusions sanguines, l'alimentation parentérale temporaire et les drainages de collections sous scanner). Si l'on prend en compte les deux premiers stades de la classification de Clavien-Dindo, cela correspond à 78,7% des patientes. Cela constitue en soi un très bon résultat étant donné l'étendue de la chirurgie réalisée qui laisserait présager d'une morbidité plus importante.

2.4. Chimiothérapie Adjuvante

La médiane concernant le nombre de cycles est de 3 cycles en post-opératoire [2 – 6] au sein de chaque groupe. Cependant l'intervalle des variables est important, allant de 2 cycles à 6 cycles en post-opératoires, $p=0.81$.

Certaines patientes ont pu bénéficier d'un traitement de consolidation en complément de la chimiothérapie post-opératoire. Il s'agissait d'un anticorps monoclonal anti-VEGF, Avastin. Seulement deux patientes, du groupe 1, ont bénéficié d'un tel traitement, dans le cadre d'un essai clinique.



Les raisons à l'origine du retard à l'initiation de la chimiothérapie post-opératoire sont décrites dans le graphique ci-dessus.

Celles-ci se répartissent de la façon suivante :

- ◆ 68,4% des cas celui-ci est dû aux complications directes de la chirurgie de cytoréduction.
- ◆ 10,5% des cas où il s'agit d'une altération de l'état général de la patiente, présent bien qu'il n'y ai pas eu de complication post-opératoire majeure.
- ◆ 5,3%, des cas où le retard à la chimiothérapie est secondaire à un défaut d'organisation optimale entre les différentes disciplines.
- ◆ 15,8% des cas où la chimiothérapie a été retardée en raison de la survenue d'une thrombo-phlébite pelvienne post-opératoire (n=1) ou d'une cytopénie post-opératoire (n=2).

3. Délai entre la chirurgie et le premier cycle de la chimiothérapie adjuvante :

Lorsque l'on regarde la médiane en mois du délai entre la chirurgie et le premier cycle de la chimiothérapie adjuvante, on retrouve une différence nettement significative en faveur du premier groupe avec $p < 0,001$.

Ainsi, on retrouve effectivement un délai médian de 1 mois [0,3 – 1,4] post-opératoire pour le premier groupe et de 2,2 mois [1,43 – 5,7] pour le second.

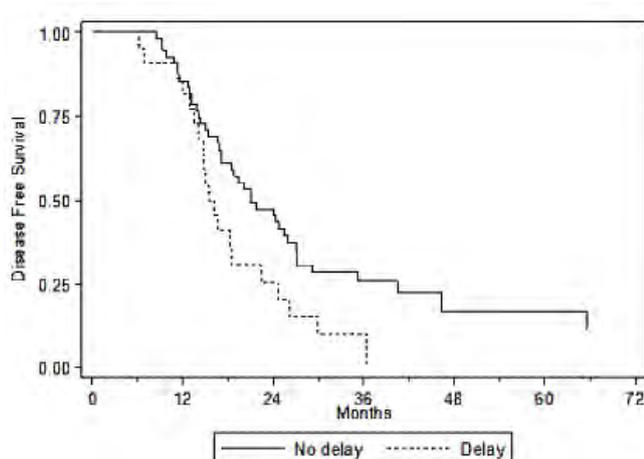
4. Analyses de Survie :

4.1. Survie Sans Maladie :

- **Médiane de Survie :**

La médiane de survie sans maladie dans cette étude est de 18,8 mois avec un intervalle de confiance à 95% de [16.6571 ; 24.3778]. La survie sans récurrence à 21 mois est de 43%, IC 95% [0.3502 ; 0.5752].

Courbes 3 : Courbes des Survies Sans Maladie pour chaque groupe de patientes : (Méthode de Kaplan-Meier)



- **Descriptions des Récidives :**

Les récurrences les plus fréquentes se situent au niveau péritonéal avec 82,4% des patientes qui récidivent à ce niveau. Si l'on regarde chaque groupe de patiente de façon indépendante, on retrouve un taux de 80% dans le premier groupe et de 87,5% dans le second groupe. La récurrence péritonéale est donc de loin la plus fréquente.

Une autre récurrence fréquemment retrouvée, est la récurrence ganglionnaire au niveau abdomino-pelvienne avec 37,5% des patientes qui ont récidivé sur la population totale. Cela concerne 38,7% des patientes du premier groupe et 33,3% des patientes du second groupe.

Il existe également des récurrences ganglionnaires extra-abdominales. Dans cette étude celles-ci concernaient les ganglions de la région axillaire ou sus-claviculaire et ont intéressé trois personnes.

Concernant les récurrences biologiques isolées, une réascension du taux du marqueur tumoral CA-125 est assez fréquente mais pas toujours associée à des images sur les examens radiologiques évoquant une reprise évolutive de la maladie. Cependant dans cette étude, 6 patientes ont bénéficié d'une reprise de la chimiothérapie sur ce seul critère, en raison d'un taux progressivement croissant et persistant.

Les autres récurrences sont localisées, par ordre de fréquence, au niveau hépatique (n=6), au niveau pleural (n=3), cérébral (n=2), osseux (n=1) et vaginal (n=1). Il existe également deux patientes qui ont récidivé au niveau pulmonaire.

Tableau 7 : Types de Récurrences :

	GRUPE 1 (n)	GRUPE 2 (n)	TOTAL (n)
Péritonéale	29 (82,8%)	14 (87,5%)	42 (82,4%)
Ganglionnaire	12 (38,7%)	3 (33,3%)	15 (37,5%)
CA 125 isolé	2 (3,5%)	4 (18,2%)	6 (7,6%)
Hépatique	3 (5,3%)	2 (9,1%)	5 (6,3%)
Pleurale	3 (5,3%)	1	3
Pulmonaire	2 (7,1%)	0	2 (5,4%)
Cérébrale	1 (1,8%)	0	1 (1,3%)
Osseux	1 (1,8%)	0	1 (1,3%)
Ganglionnaire extra-abdominale	3 (5,3%)	0	3 (3,8%)
Vaginale	1 (1,8%)	0	1 (1,3%)

- **Analyse Univariée :**

Il existe une différence significative entre les deux groupes de population, à savoir que nous retrouvons une médiane de survie de 21,1 mois pour le premier groupe, avec IC 95% [17,1 – 27,0] et que celle-ci diminue de façon significative à 15,6 mois, IC 95% [13,5 – 22,4] pour le second groupe, $p=0,0275$, où la chimiothérapie a été débutée avec retard.

Il existe également une différence significative lorsque l'on regarde les patientes qui ont pu avoir une lymphadénectomie lombo-aortique et celles qui n'en ont pas bénéficié. La médiane est de 21.1 mois, IC95% [17,1 – 26,0] pour les premières et de seulement 13.1 mois, IC95% [6,2 – 16,3] en cas d'absence de curage, $p=0,0025$. La lymphadénectomie lombo-aortique semble donc être un facteur pronostic majeur concernant le risque de récurrence dans le cancer des ovaires, comme il l'a déjà été démontré par le passé. (49) (50)

L'étendue de la chirurgie joue également un rôle puisque nous retrouvons une différence significative dans cette étude avec une médiane supérieure à 21,8 mois dans les chirurgies de groupe 1 ou 2A alors que celle-ci tombe à 12,9 mois pour les chirurgies de type 2B, IC95% [9,8 - 16,3], $p < 0.0001$.

En revanche, on ne met pas en évidence de différence significative concernant le stade ou le grade de la maladie. Ceux-ci ne semblent donc pas jouer un rôle pronostic dans le cancer des ovaires d'après cette étude.

- Analyse Multivariée :

L'analyse multivariée ne permet pas de mettre en évidence une différence significative en terme de survie sans récurrence lorsque le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie est augmenté. Effectivement, on retrouve un HR de 1,54 en cas de DCC supérieur à 6 semaines, $p=0,13$.

Cependant, on met en évidence une différence significative en fonction du groupe de chirurgie. Après chirurgies ultra-radicales (groupes de chirurgie de type 2B) le risque de récurrence est ici multiplié par 3 (HR = 3,02, $p=0,011$).

Tableau 8: Analyses Multivariées :

	HR	P	IC 95%
DCC (semaines)			
<6	1.00		
>6	1.54	0.1338	[0.88 - 2.71]
Groupes chirurgie			
1A	1.00		
2A	0.83	0.5614	[0.45 - 1.55]
2B	3.02	0.0011	[1.55 - 5.89]
CLA			
Non	1.00		
Oui	0.54	0.1279	[0.25 - 1.19]

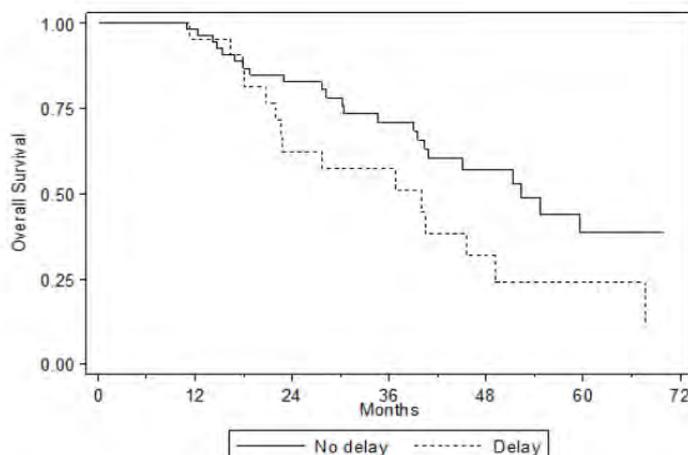
4.2. Survie Globale :

Sur l'ensemble des patientes incluses, 46,8% sont encore en vie à la fin de la période d'observation. Dans le premier groupe, elles sont encore 54,4% à l'être tandis que dans le second groupe, où il y a eu un retard à l'initiation de la chimiothérapie, elles ne sont plus que 27,3%.

- Médiane de Survie :

Le suivi médian des patientes dans cette étude est de 49 mois avec un intervalle de confiance à 95% de [40.9692 - 58.0534]. La médiane de survie globale, tous groupes confondus, est de 45 mois, IC 95% [39.5565 - 59.499].

Courbe 4 : Comparaison de la Survie Globale (Kaplan-Meier) comparant le groupe « retard à la chimiothérapie » au groupe « absence de retard » :



- Analyse Univariée :

La survie globale à 4 ans est de 57,1%, IC 95% [40.55 - 70.60] lorsqu'il n'y a pas de retard à l'initiation de la chimiothérapie. Celle-ci n'est plus que de 31.9%, IC 95% [12.36 - 53.56] lorsqu'il existe le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie dépasse les 42 jours. Cette différence est significative avec $p = 0,0422$. Il semble donc exister une corrélation entre le délai et la survie globale.

De la même façon que pour la survie sans récurrence, on retrouve une survie globale à 4 ans de 16.67%, IC 95% [0.94 - 50.28] dans le groupe qui n'a pu bénéficier d'une lymphadénectomie lombo-aortique tandis que celle-ci grimpe de façon significative à 53.16%, IC95% [38.31 - 65.96] dans le groupe lymphadénectomie, $p=0.0076$. Là aussi, la lymphadénectomie semble être un facteur pronostic.

L'étendue de la chirurgie joue également un rôle significatif dans la survie globale avec plus de 59% de survie à 4 ans dans le cadre des chirurgies de groupe 1 et 2A. Celle-ci n'est que de 18.18% à 4 ans, IC 95% [4.60 - 38.92], $p=0,0002$.

D'autre part, comme c'était le cas pour la survie sans récurrence, on n'observe pas de différence lorsque l'on compare les patientes d'après le stade de la maladie (IIIc ou IVa).

- Analyse Multivariée :

Cette étude ne met pas en évidence de façon significative ($p=0,14$) un sur-risque de mortalité en cas de DCC augmenté avec un HR de 1,63.

En revanche, il existe de façon significative une corrélation entre les chirurgies du groupe 2B et la survie globale avec un HR de 3,57 avec $p=0,004$.

Tableau 9 : Analyse Multivariée concernant la Survie Globale:

	HR	P	IC 95%
DCC(semaines)			
<6	1.00		
>6	1.63	0.1413	[0.85 - 3.12]
Groupes Chir			
1A	1.00		
2A	1.17	0.7065	[0.53 - 2.58]
2B	3.57	0.0035	[1.52 - 8.41]
CLA			
Non	1.00		
Oui	0.79	0.6339	[0.31 - 2.06]

5. Synthèse des Résultats :

Dans cette étude nous avons donc mis en évidence une différence significative en ce qui concerne la survie sans récurrence et la survie globale en analyse univariée selon que les patientes aient bénéficié d'une initiation de la chimiothérapie adjuvante dans les six semaines post-opératoires ou après ce délai. Cependant, cette différence n'est plus observée de façon significative en analyse multivariée, avec un HR de 1,54 concernant la survie sans récurrence et de 1,63 pour la survie globale, $p > 0,13$.

La médiane de survie sans maladie dans cette étude, toutes patientes confondues, est de 18,8 mois avec un intervalle de confiance à 95% de [16.6571 - 24.3778]. Celle-ci diminue de manière significative à 15,6 mois, IC 95% [13,5 – 22,4] lorsque la chimiothérapie adjuvante a été initiée à plus de six semaines de la chirurgie, tandis qu'elle atteint 21,1 mois, IC 95% [17,1 – 27,0] lorsque la chimiothérapie est débutée dans les six semaines post-chirurgie de cytoréduction. Le bénéfice est par conséquent de quasiment six mois en terme de survie sans récurrence. ($p = 0,0275$).

On observe également des résultats similaires avec la survie globale, où à 48 mois elle est de 57,1% avec IC 95% [40.55 - 70.60] en l'absence de retard à l'initiation de la chimiothérapie adjuvante et de 31.9%, IC 95% [12.36 - 53.56] dans l'autre cas.

Cette étude met donc en évidence de façon significative en analyse univariée un bénéfice de 25% de chance de survie supplémentaire à 48 mois en cas d'absence de retard à l'initiation de la chimiothérapie, $p = 0,0422$.

DISCUSSION

Nous avons donc observé un bénéfice en termes de survie globale (0,0422) et de survie sans récurrence ($p = 0,0275$) lorsque la chimiothérapie adjuvante (CA) est débutée dans les six semaines post-opératoires. Cependant, ce bénéfice n'est plus mis en évidence de façon significative en analyse multivariée.

1. Analyse des Résultats :

- Survie Sans Maladie :

Cette étude retrouve une médiane de survie sans récurrence (SSR) de 18,8 mois avec un intervalle de confiance à 95% de [16.6571 - 24.3778]. Ce résultat est similaire à ceux retrouvés dans la littérature. (65).

Lorsque la chimiothérapie adjuvante a été initiée plus de six semaines après la chirurgie, la survie sans récurrence n'est plus que de 5,6 mois avec IC 95% [13,5 – 22,4] et ce de façon significative tandis qu'elle est 21,1 mois avec IC 95% [17,1 – 27,0] dans le cas contraire. Nous avons donc retrouvé un bénéfice de quasiment six mois ($p=0,0275$) concernant la survie sans récurrence.

Une étude publiée en 2013, dirigée par G.Hoffstetter (6), ne retrouvait cependant pas d'impact significatif sur la survie sans récurrence avec 29% de SSR à 3 ans vs 23%, ($p=0,7$) lorsque la chimiothérapie avait été initiée plus de 28 jours après la chirurgie, y compris chez les patients non R0 à la fin de la chirurgie (18% vs 11%, $p=0,899$). Cependant les modalités de l'étude étaient différentes avec une exclusion des patientes qui avaient eu une chimiothérapie néo-adjuvante et un intervalle entre la chirurgie et la chimiothérapie de 28 jours contrairement à 6 semaines dans cette étude.

- Survie Globale :

La survie globale (SG) observée dans notre étude, tous groupes confondus, la médiane est de 45 mois avec un intervalle de confiance à 95% de [39.5565 - 59.499]. Ce résultat est également similaire à ceux retrouvés dans la littérature. (65)

Nous retrouvons une différence significative au profit des patientes pour lesquelles la chimiothérapie a été initiée dans les 42 jours post-opératoires avec une survie globale à 48 mois de 57,1%, IC 95% [40.55 - 70.60] vs 31.9%, avec IC 95% [12.36 - 53.56] dans le cas contraire. G.Hoffstetter (6) retrouvait également une différence significative avec une survie globale à 3 ans de 54% vs 34%, $p=0,031$ mais uniquement chez les patientes ayant une maladie résiduelle en fin d'intervention. Dans le cas contraire, la différence retrouvée était non significative ($p=0,157$). Mahner (65) a également observé, dans son étude de 2013, qu'un retard à l'initiation de la chimiothérapie est associé à une survie globale moindre de façon significative en cas de chirurgie complète (R0) avec HR = 1,087, IC 95% [1,005 – 1,176], $p=0,038$. Ce résultat n'est pas significatif lorsqu'il existe une maladie résiduelle en fin d'intervention.

Cependant, les patientes incluses dans son étude font l'objet d'un essai de phase III imposant une initiation de la chimiothérapie dans les 8 semaines post-opératoires. Ce délai est peut-être trop important pour pouvoir mettre en évidence une différence significative. Enfin, l'étude de JD Wright (66) retrouvait également un impact sur la survie en cas de DCC supérieur à 12 semaines (HR 1,32 avec IC 95% [1,07-1,64]).

- Survie et Analyse Multivariée :

L'analyse multivariée de notre étude n'a pas mis en évidence d'impact significatif sur la SSR ou la SG contrairement à l'analyse univariée. Cela peut s'expliquer par un manque probable de puissance de notre étude.

2. Pourquoi ces Délais sont-ils variables :

2.1. Morbidité Chirurgicale :

Dans notre étude, nous avons observé les complications directes de la chirurgie de cytoréduction comme étant la première cause de retard d'initiation de la chimiothérapie avec 68,4% des retards observés. La répartition des complications post-opératoires est de plus significativement différente entre les deux groupes de patientes avec 92,6% des patientes du premier groupe ayant des suites opératoires de stade 1 et 2 tandis que plus de la moitié des patientes du second groupe (57,1%) ont des complications post-opératoires de stade 3 ou 4 (reprise chirurgicale pour complications septiques ou fistule digestive ou suites opératoires avec défaillance d'organes). Il semblerait donc que les complications post-opératoires constituent un facteur de risque de retard à l'initiation de la chimiothérapie.

Effectivement, l'étude de JD Wright (66) retrouvait également une influence des complications post-opératoires sévères (HR 1,31 avec IC 95% [1,15-1,49] sur la survie. De même, Khuri (67) avait démontré, dans son étude qui reprenait les données de 100 000 patientes référencées dans le National Surgical Quality Improvement Project, que l'existence d'une complication post-opératoire majeure était un important indicateur concernant la morbi-mortalité post-opératoire et qu'il en résultait une diminution de la survie de 69%. Ces deux études démontrent que la morbidité de la chirurgie joue un rôle pronostique non négligeable.

2.2. Etat Général :

Par ailleurs, la seconde cause de retard à l'initiation de la chimiothérapie adjuvante retrouvée dans notre étude est un état général altéré (AEG) (10,5% des cas) isolé, c'est-à-dire non associé à une complication post-opératoire. Cette altération peut-être secondaire à la chirurgie, qui peut effectivement être source d'AEG y compris en cas de suites opératoires simples, ou à la patiente elle-même (âge, co-morbidités, état général pré-opératoire altéré (maladie cancéreuse, dénutrition, pouvant être favorisé par la maladie,...)) Aletti (62) avait d'ailleurs observé, dans son étude de 2007 portant sur 564 patientes, que plus le score ASA était défavorable et plus les chances de pouvoir bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante diminuaient ($p < 0.001$). Ceci illustre bien l'importance d'un bilan pré-opératoire complet concernant la maladie

cancéreuse mais également la patiente afin de ne pas risquer de perte de chance en tentant une chirurgie trop importante par rapport à ce qu'elle pourrait supporter.

2.3. Etendue de la Chirurgie :

Nous avons observé une différence de répartition des différents groupes de chirurgie au sein des deux groupes de patientes avec une majorité de chirurgie standard (41,1%) et une minorité de chirurgie ultra-radical de type 2B (21,4%) pour le premier groupe tandis que pour le second groupe, il existe une majorité de chirurgie de type 2A (36,4%) et 2B (36,4%) et seulement 27,3% de chirurgie standard. Cependant cette différence de répartition entre les deux groupes de patientes s'avère non significative ($p=0,33$). L'étude de 2007 d'Aletti (62), a justement retrouvé le score de complexité chirurgicale (SCS) comme étant le principal facteur prédictif de morbidité post-opératoire dans les 30 jours ($p < 0,001$) et étant par ailleurs significativement corrélé à la possibilité de réaliser une chimiothérapie adjuvante ($p = 0,003$). Nous pouvons penser que les patientes ayant une chirurgie de type 2B (36% dans le groupe retard vs 21% dans le groupe sans retard) sont potentiellement plus à risque de complications post-opératoires.

2.4. Résection Digestives et Morbidité Chirurgicale:

Lorsque l'on regarde le taux de chirurgie digestive multiple, celui-ci est significativement plus important dans le groupe « retard à l'initiation de la chimiothérapie post-opératoire » à hauteur de 27,3% vs 3,6% pour le groupe sans retard, $p=0,0053$. Or, il est admis que plus les gestes digestifs sont importants, plus le risque de complications post-opératoires augmente. Effectivement, Kalogera (60) retrouvait un OR de 2.73 dans son étude, avec IC 95% [1.13–6.59], $p=0.025$, de risque de fistule digestive lorsqu'une résection colique était associée à une exentération pelvienne postérieure par rapport à une résection recto-sigmoïdienne isolée ou colique isolée. Toutefois, ce risque diminue lorsqu'une stomie protectrice est réalisée (0% vs. 10.7%, $p=0.024$). (60)

Dans notre étude, où 68,4% des retards à l'initiation de la chimiothérapie sont secondaires aux complications directes de la chirurgie de cytoréduction, il n'est pas précisé dans ces cas la part de participation des résections digestives multiples mais il paraît licite de penser qu'elles y jouent un rôle non négligeable. D'ailleurs, Kalogera (60) observait effectivement dans son étude un délai plus important d'initiation de la chimiothérapie ($p=0.007$) avec un risque augmenté de délai supérieur à 30 jours ($p=0,0247$) chez les patientes ayant eu une complication chirurgicale digestive (fistule ou lâchage de suture), associé de plus à une survie globale moindre (HR=2.05, IC 95% [1.18–3.57], $p=0.011$). Il retrouvait par ailleurs dans sa série, un pourcentage important de patientes (30%) n'ayant pu recevoir la chimiothérapie adjuvante initialement prévue en raison des complications post-opératoires suite à une résection digestive multiple ($p=0,020$). En parallèle, l'étude d'Hendren (61), concernant la chirurgie du cancer colorectal avancé, retrouve des résultats similaires avec une chimiothérapie adjuvante non réalisée dans 76% des cas en raison de la survenue de complications post-opératoires importantes.

2.5. Organisation des Services :

Par ailleurs, encore aujourd'hui on peut remarquer qu'un certain nombre de patientes qui relèveraient d'un débulking chirurgical après 3 cycles, ne le sont en réalité qu'après le quatrième en raison de difficultés organisationnelles, la plupart du temps par manque d'anticipation des faits.

3. Autres facteurs influençant la Survie :

3.1. Etendue de la Chirurgie / Complications Post-Opératoires :

Nous avons retrouvé dans notre étude une influence de l'étendue de la chirurgie vis-à-vis de la survie. La médiane de survie sans récurrence est effectivement supérieure à 21,8 mois dans les chirurgies de groupe 1 ou 2A alors que celle-ci diminue à 12,9 mois pour les chirurgies de type 2B, IC 95% [9,8 - 16,3], $p < 0.0001$, de même les taux de survie globale sont plus favorables en cas de chirurgie 1 ou 2A qu'en cas de chirurgie 2B avec respectivement 59% de survie globale à 4 ans vs 18,18%. On observe également en analyse multivariée, un sur-risque de récurrence et de mortalité après chirurgie étendue de type 2B, avec un risque multiplié par 3 (respectivement HR= 3,02 et 3,57 ($p < 0,004$)). Cela peut être expliqué par le fait qu'il existe davantage de résections non R0, dont l'impact pronostic a déjà été démontré à maintes reprises (cf chapitre 4.3.2.) ou par le fait que le DCC est plus souvent augmenté dans ces cas. L'étude de JD Wright (66) portant sur 3 512 patientes a justement retrouvé de façon significative un DCC augmenté en cas de chirurgie étendue (OR = 1,37, IC 95% [1,12-1,69]) ou en cas de complications post-opératoires (OR 2,74, IC 95% [2,23-3,38]).

Par ailleurs, Aletti (62) avait observé dans son étude de 2007, portant sur 564 patientes, que plus l'étendue de la chirurgie était importante et plus les chances de pouvoir bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante diminuaient ($p=0.003$).

3.2. Résidus Tumoraux en Fin de Chirurgie :

Enfin, si l'on considère les résidus tumoraux en fin de chirurgie de cytoréduction, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la survie globale et la survie sans récurrence en fonction de la maladie résiduelle. Ces résultats diffèrent de ceux d'études antérieures (17) (20) (30) (31) (32) (41), comme par exemple l'étude de Luyckx (24) en 2012, où la chirurgie de cytoréduction radicale (résidu nul) apparaissait comme étant un facteur pronostique majeur pour la survie globale et la survie sans récurrence et cela se vérifiait également pour des résidus minimes (entre 1 et 10mm). Or, dans notre étude, le taux de cytoréduction R0 étant de 87,7% dans le premier groupe et 81,8% dans le second et plus de 95% des patientes ayant une maladie résiduelle infra-centimétrique, nous ne disposons donc que d'un très faible nombre de patientes en résection sub-optimale, ceci pouvant expliquer que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative en fonction de l'importance des résidus tumoraux.

3.3. Lymphadénectomie Lombo-Aortique, un Facteur Pronostique :

Nous avons également mis en évidence une corrélation significative entre la réalisation d'une lymphadénectomie lombo-aortique et les taux de survie globale ($p = 0.0076$) et de survie sans récurrence ($p = 0,0025$) en faveur de la réalisation de la lymphadénectomie. Effectivement, la survie globale à 4 ans est de 53,16% vs 16,67% en l'absence de curage avec une médiane de survie sans récurrence respectivement de 21,1 mois vs 13,1 mois. Cependant, même s'il semble exister un bénéfice, avec un HR de 0,54 concernant la survie sans récurrence et de 0,79 pour la survie globale, il n'a pas été mis en évidence de différence significative en analyse multivariée (respectivement $p=0,13$ et 0,6).

La lymphadénectomie lombo-aortique apparaît tout de même vraisemblablement être un facteur pronostic majeur concernant le risque de récurrence dans le cancer des ovaires, comme il l'a déjà été démontré par le passé. P. Morice avait effectivement observé dans son étude (64) portant sur 176 patientes atteintes d'une néoplasie ovarienne de stade III ou IV, la présence d'un envahissement tumoral des ganglions lombo-aortiques dans 55% des. La réalisation d'une lymphadénectomie lombo-aortique est donc indispensable dans les prises en charge des cancers ovariens de stade avancé d'autant plus que la dissémination de la maladie à distance se fait par voie lymphatique de façon non négligeable.

4. Limites et biais de l'étude

Une des limites de cette étude tient au fait qu'il existe une grande disparité de prise en charge des patientes en fonction du stade de la maladie, de l'existence ou non d'une chimiothérapie néo-adjuvante, du nombre de cycles, de la réponse à la chimiothérapie,... Cette inhomogénéité est à l'origine de plusieurs sous-groupes de patientes. Cependant une analyse en sous-groupes, qui aurait pu être utile en différenciant les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie première de celles qui ont bénéficié d'une CNA puis d'une chirurgie d'intervalle ou de celles ayant une chirurgie de clôture après 6 cycles de CNA, n'a pas été retenue en raison du faible nombre de patientes au sein de chaque groupe, ce qui aurait eu pour conséquence de diminuer la puissance de l'étude et donc d'avoir une puissance d'étude trop faible pour pouvoir mettre en évidence un lien entre le DCC et la survie. Une analyse en sous-groupes aurait de plus été difficile à mettre en place étant donné la grande disparité des différents traitements et temps de traitement (protocole de chimiothérapie standard, nombre de cycles, chimiothérapie intra-péritonéale,...). Toutefois, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les modalités de la chimiothérapie (nombre de cycles entre autres), qu'elle soit en néo-adjuvante ou en adjuvante. Les deux groupes de patientes sont donc homogènes sur ce point.

Par ailleurs, une autre analyse en sous-groupe aurait pu être justifiée du fait d'une chirurgie de cytoréduction qui peut être radicale, optimale ou sub-optimale et où il est prouvé que le résidu tumoral en fin d'intervention constitue un facteur pronostic indépendant sur la survie ($p < 0,001$). (15, 21,33, 35, 36). Nous avons observé dans notre étude un taux d'environ 86% de chirurgie de cytoréduction radicale. Nous n'avons donc qu'un tout petit nombre de patientes en résection optimale et quasiment aucune patiente en résection sub-optimale. En outre, les analyses statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant les

résidus R0 ou macroscopique et ces résultats sont de plus similaires entre les deux groupes. Nos deux groupes restent donc comparables concernant ce point. Une telle analyse en sous-groupes aurait également diminué la puissance de l'étude.

Enfin, les inclusions s'étalant sur dix ans, il peut exister une différence de prise en charge entre les premières patientes incluses dans l'étude et les plus récentes. Effectivement si le bénéfice de la chirurgie de cytoréduction maximale est clairement établi depuis de nombreuses années, en revanche les standards thérapeutiques tendent à être modifiés en terme de chronologie. En effet, depuis quelques années la tendance est à la chirurgie de cytoréduction maximale d'emblée quand elle est possible, même si une chirurgie dite ultra-radical est nécessaire. Dans le cas contraire, la faisabilité de celle-ci doit être réévaluée après trois cycles de chimiothérapie néo-adjuvante afin de tenter une cytoréduction complète. D'autre part, la chirurgie carcinologique a évolué avec un taux de cytoréduction complète qui a progressé depuis ces dernières années, corrélé à un grade de complexité chirurgicale croissant. Il faut également préciser que Hou avait mis en évidence en 2007 dans une méta-analyse, qu'une augmentation de 1 an de l'année de publication des études incluses dans sa méta-analyse était associée à une augmentation de la durée de survie médiane de 1,1 mois de façon significative, $p=0,004$. (56) Cela illustre bien la notion de progrès chirurgical et le fait qu'il puisse exister un biais induit par une durée de période d'inclusion s'étalant sur dix années.

5. Corollaires et Perspectives d'Avenir

5.1. Intervalle optimal entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ?

Mahner (65), dans son étude portant sur 3326 patientes dont 2457 de stade FIGO supérieur à IIIC, mettait en évidence une décroissance de la mortalité de 8,7% par tranche de délai de 7 jours supplémentaires entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante en cas de chirurgie optimale. Dans son étude, la médiane du délai entre la chirurgie et la chimiothérapie était de 19 jours avec des écarts allant de 1 à 56 jours. A la vue de ce résultat, il paraît donc préférable de raccourcir les délais entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante. Cependant ces résultats sont à interpréter avec prudence étant donné les modalités de l'étude à savoir que les patientes ont été incluses entre 1995 et 2002 et qu'elles ont par conséquent pu bénéficier d'une prise en charge initiale différente de celle actuellement réalisée.

Wright JD (7) avait cependant retrouvé dans une étude publiée en 2008, qu'un DCC supérieur à 42 jours, soit six semaines comme c'est le cas dans notre étude, était associé à une augmentation de 13% de la mortalité globale tandis qu'aucun bénéfice n'était observé en terme de survie lorsque le DCC était inférieur à 28 jours.

5.2. Optimiser le délai entre la chirurgie et la CA :

Wright JD mettait par ailleurs en évidence, dans une autre étude plus récente (66) portant sur 3512 patientes, des facteurs de risque de DCC (Délai entre la Chirurgie et la Chimiothérapie) allongé, à savoir les suites opératoires compliquées (OR 1,37), une chirurgie étendue (OR 2,74), comme nous l'avons retrouvé dans notre étude, mais aussi un âge avancé, l'état général (Performans Statu) ou des comorbidités importantes (OR 1,62, IC 95% [1,29-2,04]). Il retrouvait également une corrélation

entre l'âge avancé ou le performans statu et la survenue de complications post-opératoires et ceux-ci influençaient de plus la DCC.

Tous ces facteurs sont effectivement potentiellement à l'origine d'une convalescence post-opératoire plus importante. Chez ces patientes à risque, la chimiothérapie néo-adjuvante est alors une alternative correcte à la chirurgie première ou d'intervalle, ce qui est en pratique souvent réalisé. Cela illustre à nouveau la nécessité d'une évaluation pré-opératoire globale exhaustive concernant la maladie mais aussi la patiente.

Par ailleurs, une autre piste à explorer serait celle de Moslemi-Kebria (68) qui avait démontré en 2012, qu'une hypothermie en per-opératoire, définie par une température corporelle inférieure à 36°C, était associée à un risque augmenté de complications post-opératoires (OR 3.40 avec IC 95% [1.48-8.33]). La survie globale était également significativement moindre chez les personnes qui s'étaient retrouvées en hypothermie au cours de l'intervention avec une médiane globale de 34 mois vs 45 mois, $p = 0.045$, que la chirurgie soit R0 ou non. L'hypothermie per-opératoire apparaît donc dans cette étude comme un facteur de risque de complications post-opératoires et un facteur influençant la survie globale et montre à quel point il est important de maintenir une température corporelle idéale tout au long de la chirurgie de cytoréduction afin de réduire la morbi-mortalité car, on l'a vu précédemment au travers de plusieurs études, celle-ci est vraisemblablement corrélée au délai entre la chirurgie et la chimiothérapie post-opératoire.

D'autre part, nous avons également observé un DCC supérieur à 6 semaines secondaire à un défaut d'organisation dans 5,4% des cas. Une meilleure anticipation des différents temps de traitement et une meilleure coordination entre les différentes spécialités et établissements serait souhaitable. D'autant plus que nous avons vu précédemment que beaucoup de chirurgies d'intervalles avaient lieu après le quatrième cycle alors que les recommandations préconisent une réévaluation et une chirurgie d'intervalle la plus précoce possible, après le troisième cycle. Rappelons que Bristow (25) a observé dans sa méta-analyse de 2006, qu'après trois cycles de chimiothérapie néo-adjuvante, chaque cycle supplémentaire était associé de façon significative à une diminution de la durée de la survie médiane à hauteur de 4,1 mois ($p = 0,046$). Or, dans 37,8% des cas la réalisation d'un quatrième cycle de CNA était secondaire à un défaut d'organisation avec un manque d'anticipation et de coordination des différentes spécialités.

Pour finir, les progrès chirurgicaux de ces dernières années concernant la chirurgie gynécologique carcinologique et la prise en charge du post-opératoire par des professionnels spécialisés dans des centres spécialisés ne sont pas négligeables. Ainsi, par exemple, Anupama Rajanbabu (20), retrouvait un taux de succès de chirurgie complète en 2004 de 55% et de 97% en 2010 en chirurgie première et respectivement 60% et 100% après chimiothérapie néo-adjuvante. De même, Bristow (25) observait dans sa méta-analyse de 2006 que chaque nouvelle année de publication avait un impact bénéfique sur la survie globale, $p=0,004$. Il est donc probable qu'actuellement avec des chirurgies réalisées par des chirurgiens entraînés, des indications chirurgicales bien posées et une meilleure prise en charge médicale du post-opératoire, l'écart entre la chirurgie et la chimiothérapie se raccourcisse spontanément.

REFERENCES

1. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, Dubois A, Friedlander M, Ledrman J, et al. 2010 Gynecologic Cancer Inter Group (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int. J. Gynecol Cancer* 2011;21:750-5.
2. Lohrish C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on Survival of Time from Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J. Clin. Oncol* 2006;24:4888-94.
3. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association Between Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy and Survival in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2011;305:2335-42.
4. Aletti GD, Long HJ, Podratz KC, Cliby WA. Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced-stage ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2007 Jan;104(1):212-6.
5. Paulsen T, Kaern J, Kjaerheim K, Haldorsen T, Tropé C. Influence of Interval Between Primary Surgery and Chemotherapy on Short-Term Survival of Patients with Advanced Ovarian, Tubal or Peritoneal Cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102:447-52.
6. Hofstetter G, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Sehouli J, Cadron I, Van Gorp T, Trillsch F, Mahner S, Ulmer H, Grimm C, Castillo-Tong DC, Zeillinger R, Zeimet AG, Vergote I. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):15-20.
7. Wright JD, McBride R, Jacobson J, Hershman D. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br J. Cancer* 2008; 98:1 197-203.
8. Binder-Foucard F., Belot A., Delafosse P., Remontet L., Woronoff A.-S., Bossard N.. Estimation Nationale de l'Incidence et de la Mortalité par Cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs Solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de Veille Sanitaire ; 2013. 122p.
9. Cannista SA. Cancer of the Ovary. *N.England J. Med* 2004;351 : 2519-19.
10. Registre des Tumeurs de l'Hérault (2005). Expertise Collective Cancers Pronostics à Long Terme. Inserm 2005.
11. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. The EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 –results and commentary. *Annals of Oncology.* 2003; 14(Suppl 5):v61–118.
12. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol.* 2005 May;97(2):519-23.
13. Vergote I, Trimbos BJ. Treatment of patients with early epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.* 2003 Nov;15(6):452-5. Review.
14. A. Berkenblit, SA. Cannista. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J. Reprod. Med.* 2005 Jun, 50 (6): 426-38.

15. Glimelius B, Bergh J, Brandt L, Brorsson B, Gunnars B, Hafström L, Haglund U, Högberg T, Janunger KG, Jönsson PE, Karlsson G, Kimby E, Lamnevik G, Nilsson S, Permert J, Ragnhammar P, Sörenson S, Nygren P. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of chemotherapy effects in some major tumour types -summary and conclusions. *Acta Oncol.* 2001;40(2-3):135-54.
16. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 10;25(20):2873-83. Review.
17. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1248-59.
18. Whitney CW, Spirto N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009.
19. Jean-Luc Brun, Roman Rouzier, Frédéric Selle, Sidney Houry, Serge Uzan, Emile Daraï. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery for stage III/IV ovarian cancer: contribution of diagnostic laparoscopy; *BMC Cancer.* 2009; 9: 171.
20. A. Rajanbabu, S. Kuriakose, S.Zahoor Ahmad, T. Khadakban, D. Khadakban, R Venkatesan, and D K Vijaykumar, Evolution of surgery in advanced epithelial ovarian cancer in a dedicated gynaecologic oncology unit seven year audit from a tertiary care centre in a developing country. *ecancer.*2014.422. Apr 17, 2014.
21. Kuhn W, Rutke S, Spathe K, Schmalfeldt B, Florack G, vonHundelshauen B, Pachyn D, Ulm K, Graeff H: Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001, 92:2581-91.
22. Lee SJ, Kim BG, Lee JW, Park CS, Lee JH, Bae DS. Preliminary results of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer who are inadequate for optimum primary surgery. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32(1):99-106.
23. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943-53.
24. Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Daraï E, Classe JM, Ferron G, Stoeckle E, Pomel C, Vinet B, Chereau E, Bergzoll C, Querleu D. 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.* 2012 Oct;22(8):1337-43.
25. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1070-6.
26. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2011 Sep;47 Suppl 3:S88-92.

27. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A, Ngeh N, Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27(1):25-8.
28. Sayyah-Melli M, Zonoozi GK, Hashemzadeh S, Esfahani A, Ouladehsahebmadarek E, Shobeiry MJ, Garabaghi PM, Ramin A. Comparison of Platinum-based Neoadjuvant Chemotherapy and Primary Debulking Surgery in Patients with Advanced Ovarian Cancer. *J Obstet Gynaecol India*. 2013 Dec;63(6):405-9.
29. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol*. 2012 Jan;124(1):10-4.
30. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin WC, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003;90(2):390-6.
31. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):77-85.
32. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, bu-Rustum NR et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103(2):559-64.
33. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo VR, Bifulco G, Testa AC et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):729-35.
34. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G: A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006, 13:1156-61.
35. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*.
36. Vergote I, et al. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:776–9. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.00135.
37. Covens A, et al. Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;85:71–80.
38. Dowdy S, Mullany S, Brandt K, Huppert B, Cliby W: The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2004, 101:346-52.
39. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du BA. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106(1):69-74.

40. Vinet B., Querleu D.. *Evaluation nationale de la morbi-mortalité de la chirurgie de cytoréduction dans la prise en charge des cancers ovariens avancés. Thèse. 2010.*
41. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975 Oct;42:101-4. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975 Oct;42:101-4.
42. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. *Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Aug 10;(8):CD007565
43. Vergote I, et al. *Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. Gynecol Oncol.* 1998;71:431–6.
44. Von Georgi R, Franke FE, Münstedt K. *Influence of surgery and postoperative therapy and tumor characteristics on patient prognosis in advanced ovarian carcinomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Dec 10;111(2):189-96.
45. Stoeckle E, Paravis P, Floquet A, Thomas L, Tunon de Lara C, Bussières E, Macgrogan G, Picot V, Avril A. *Number of residual nodules, better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer.* 2004 Sep-Oct;14(5):779-87.
46. Skirnisdottir 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* 2007;30(3):727-34.
47. Heintz APM, et al. *Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma—feasibility and morbidity. Obstet Gynecol.* 1986;67:783–8.
48. Greer BE, Bundy BN, Ozols RF, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. *Implications of second-look laparotomy in the context of optimally resected stage III ovarian cancer: a nonrandomized comparison using an explanatory analysis: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol.* 2005; 99(1):71–9.
49. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH, Small JM; Gynecologic Oncology Group. *Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2489-97.
50. Venesmaa P, Ylikorkala O. *Morbidity and mortality associated with primary and repeat operations for ovarian cancer. Obstet Gynecol.* 1992 Feb;79(2):168-72.
51. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poynor EA, Aghajanian C, Jarnagin WR, DeMatteo RP, D'Angelica MI, Barakat RR, Chi DS. *The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIc-IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):1083-90..
52. Sharma S, Driscoll D, Odunsi K, Venkatadri A, Lele S. *Safety and efficacy of cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer in elderly and high-risk surgical patients. Am J Obstet Gynecol.* 2005 Dec;193(6):2077-82.
54. Aabo K, et al. *Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialist's Group. Br J Cancer.* 1998;78:1479–87.

55. Hilpert F, Krause G, Venhoff L, Kühnle E, Schem C, Maass N. [Epithelial ovarian cancer]. *Ther Umsch.* 2007 Jul;64(7):375-80. Review.
56. Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol* 2007;105(1):211-7.
57. Elit L, Oliver TK, Covens A, Kwon J, Fung MF, Hirte HW et al. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. *Cancer* 2007;109(4):692-702.
58. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1001-7.
59. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34-43.
60. Kalogera E, Dowdy SC, Mariani A, Weaver AL, Aletti G, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Multiple large bowel resections: potential risk factor for anastomotic leak. *Gynecol Oncol.* 2013 Jul;130(1):213-8.
61. Hendren S, Birkmeyer JD, Yin H, Banerjee M, Sonnenday C, Morris AM. Surgical complications are associated with omission of chemotherapy for stage III colorectal cancer. *Dis.Colon Rectum* 2010;53:1587-93.
62. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1):99-106.
63. Perzyło K, Miotła P, Lis E, Rechberger T. [Therapeutic and prognostic value of lymphadenectomy in gynecological oncology]. *Ginekol Pol.* 2013 Jul;84(7):630-6.
64. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhommé C, Duvillard P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg.* 2003 Aug;197(2):198-205.
65. Mahner S, Eulenbug C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J, du Bois A. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. *European Journal of Cancer.* 2013 Jan;49(1):142-9.
66. Wright JD, Herzog TJ, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, Lewin SN, Hershman DL. Effect of radical cytoreductive surgery on omission and delay of chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2012 Oct;120(4):871-81.
67. Khuri SF, Henderson WG, De Palma RG, Mosca C, Healey NA, Khumbani DJ. Determinants of long term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann.Sur.* 2005;242:326-41.

68. Moslemi-Kebria M, El-Nashar SA, Aletti GD, Cliby WA. Intraoperative hypothermia during cytoreductive surgery for ovarian cancer and perioperative morbidity. *Obstetrics and gynecology*.2012; 119:590–6.

69. Prat J., Ribé A., Gallardo A.. *Hereditary Ovarian Cancer. Hum.Pathol.* 2005 Aug ; 36(8) : 861-70. Review.

70. Rafii A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeghel G, Lecuru F, Leblanc E, Querleu D. Multi-center evaluation of post-operative morbidity and mortality after optimal cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *PLoS One*. 2012;7(7):e39415.

71. Bonadona V. et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2 and MSH6 genes un Lynch syndrome. *Jama* 2011? Jun 8;305(22):2304-10.

ANNEXES

10.1 Classification FIGO des Cancers de l'Ovaire (2009)

Ci-dessous la classification FIGO comparée à la classification TNM des cancers ovariens selon la mise à jour de 2009 :

FIGO	TNM	DESCRIPTION
STADE I	T1	Tumeur limitée aux ovaires
IA IB IC	T1a T1b T1c	- 1 ovaire, capsule intacte, cytologie péritonéale négative. - 2 ovaires, capsule intacte, cytologie péritonéale négative - ≥ 1 ovaire ou rupture capsulaire ou cytologie positive.
STADE II	T2	Tumeur limitée au pelvis
IIA IIB IIC	T2a T2b T2c	- Atteinte de l'utérus et/ou de la trompe, cytologie négative - Atteintes d'autres organes du pelvis, cytologie négative. - IIA ou IIB et cytologie péritonéale positive.
STADE III	T3 ou N1	Tumeur limitée à l'abdomen
IIA IIIB IIIC	T3a T3b T3c N1	- Extension péritonéale extra-pelvienne microscopique. - Extension péritonéale ≤ 2cm - Extension péritonéale > 2cm et / ou N+ - Adénopathies inguinales ou rétro-péritonéales.
STADE IV	M1	Métastases à distance
		Une atteinte pleurale documentée par une cytologie pleurale positive est classée stade IV.

10.2 Classification des tumeurs de l'ovaire, OMS 2003 :

Tumeurs épithéliales

Séreuses

Mucineuses

Endométrioïdes

À cellules claires

À cellules transitionnelles

Épithéliales mixtes

Indifférenciées

Tumeurs germinales

Tératomes

Pluritissulaires

- matures

- immatures

Monotissulaires

Struma ovarii (goitre ovarien)

Tumeurs carcinoïdes

Tumeurs neuroectodermiques

Tumeurs germinales primitives

Dysgerminome

Tumeur vitelline

Carcinome embryonnaire

Choriocarcinome non gestationnel

Polyembryome

Tumeurs germinales mixtes

Tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels et tumeurs stéroïdes

Fibrome

Thécome

Fibrosarcome

Tumeur stromale avec composante
mineure des cordons sexuels

Tumeur stromale sclérosante

Tumeur stromale à cellules en bague à
chaton

Tumeurs des cordons sexuels

Tumeur à cellules de la granulosa

Type adulte

Type juvénile

Tumeur à cellules de Sertoli-Leydig

Tumeur à cellules de Sertoli

Tumeur du stroma gonadique et des
cordons sexuels de type mixte et
formes indifférenciées

Gynandroblastome

Tumeur à cellules de Sertoli avec tubes
annelés

Tumeur des cordons sexuels indifférenciée

Tumeurs à cellules stéroïdes

Lutéome stromal

Tumeurs à cellules de Leydig

Tumeurs à cellules stéroïdes

Tumeurs mixtes des cordons sexuels et germinales

Gonadoblastome

Tumeur mixte des cordons sexuels et des
cellules germinales

Tumeurs du rete ovarii

Adénome

Adénocarcinome

Autres

Carcinome à petites cellules

Carcinome neuroendocrine à grandes
cellules

Carcinome hépatoïde

Carcinome adénoïde kystique

FAT/O (tumeur Wolffiennne)

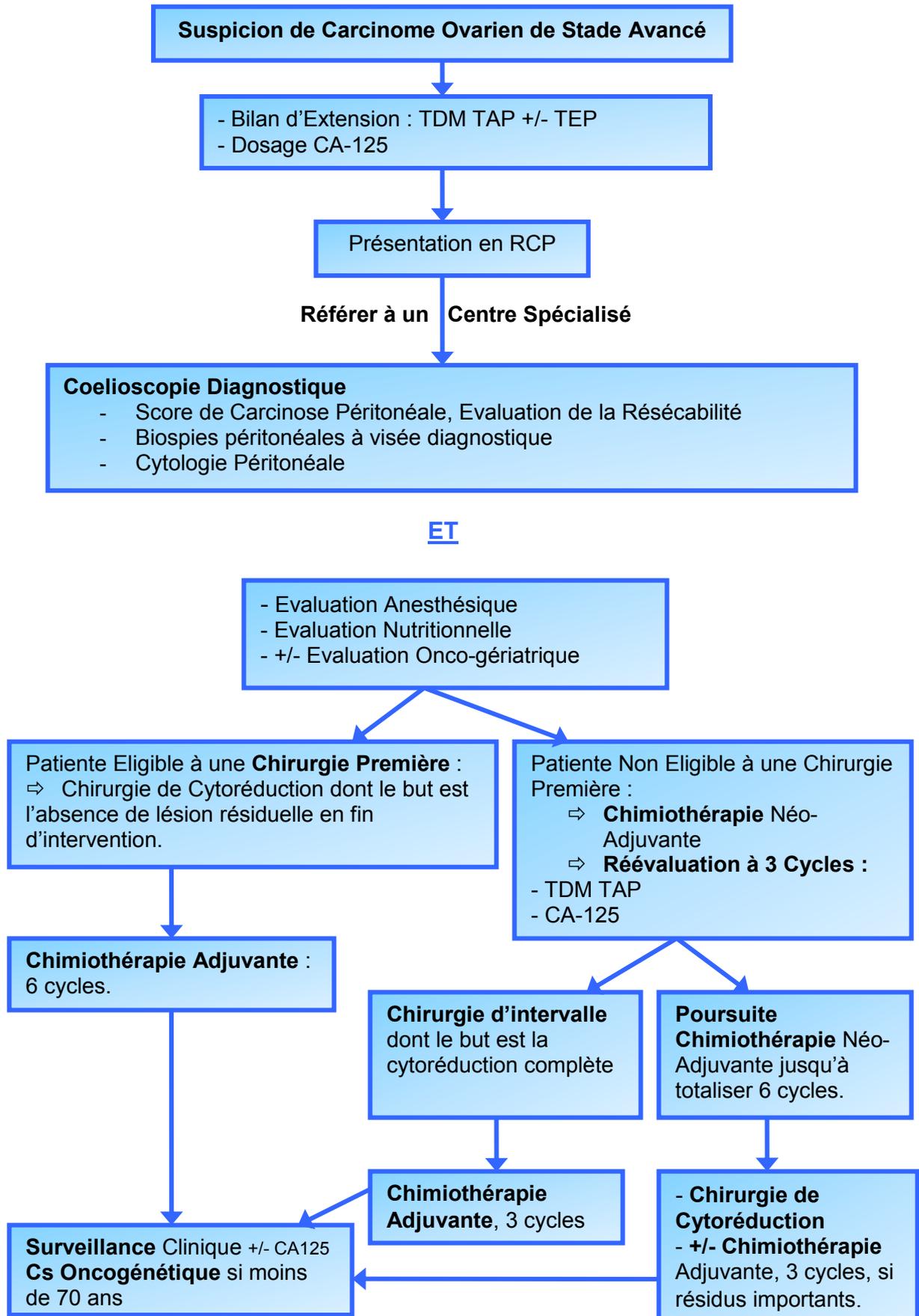
Paragangliome

Myxome

Lymphomes

Tumeurs conjonctives

10.3 Organigramme des Recommandations Actuelles de la Prise en Charge des Cancers Ovariens Epithéiaux de Stade Avancé : (INCa, Oncomip)



10.4 Score de Complexité Chirurgicale (SCS) d'Aletti :

PROCEDURES CHIRURGICALES		POINTS
Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale		1
Omentectomie		1
Lymphadénectomie pelvienne		1
Lymphadénectomie lombo-aortique		1
Péritonectomie pelvienne		1
Péritonectomie abdominale		3
Recto-sigmoïdectomie		2
Résection colique		2
Résection des coupoles diaphragmatiques		2
Splénectomie		2
Hépatectomie		1
Résection de l'intestin grêle 1		
SCORE		COMPLEXITE
≤ 3		1 : Faible
4 - 7		2 : Intermédiaire
> 7		3 : Haute

TABLE DES MATIERES

1. ABREVIATIONS UTILISEES.....	16
2. INTRODUCTION.....	17
3. EPIDEMIOLOGIE.....	18
4. CONNAISSANCES ACTUELLES.....	19
4.1. <u>Anatomie et Anatomopathologie</u>.....	19
4.2. <u>Histoire Naturelle de la Maladie</u>.....	20
4.3. <u>Recommandations pour la Prise en Charge des Cancers Ovariens de Stades Avancés (IIC et IVa)</u>.....	21
4.3.1. Chirurgie Première vs Chimiothérapie Néo-Adjuvante.....	21
▪ Chirurgie Première.....	21
▪ Chimiothérapie Néo-Adjuvante.....	22
▪ Peut-on Prévoir la Résécabilité ?.....	24
4.3.2. Chirurgie de Cytoréduction Complète et Résidu Tumoral.....	27
4.3.3. Morbi-Mortalité de la Chirurgie.....	29
4.3.4. Chimiothérapie, les Points Essentiels.....	30
5. MATERIELS ET METHODES.....	31
5.1. <u>Objectif de l'Etude</u>.....	31
5.2. <u>Critère de Jugement Principal</u>.....	31
5.3. <u>Critère de Jugement Secondaire</u>.....	31
5.4. <u>Type d'étude</u>.....	31
5.5. <u>Critères d'inclusion</u>.....	31
5.6. <u>Critères de Non Inclusion</u>.....	32
5.7. <u>Critères d'exclusion</u>.....	32
5.8. <u>Modalités de Recueil</u>.....	32
5.8.1. Caractéristiques de la Patiente et de la Maladie.....	33
5.8.2. Chimiothérapie Néo-Adjuvante.....	34
5.8.3. Modalités de la Chirurgie.....	35
5.8.4. Chimiothérapie Adjuvante.....	37

5.8.5. Evolution de la Maladie.....	37
5.9. <u>Analyses Statistiques</u>.....	37
6. RESULTATS.....	39
6.1. <u>Données Démographiques</u>.....	39
6.1.1. Age.....	40
6.1.2. Stade de la Maladie.....	40
6.1.3. Type Histologique.....	40
6.2. <u>Traitement</u>.....	41
6.2.1. <u>Chimiothérapie Néo-adjuvante</u>	41
▪ Molécules utilisées.....	41
▪ Nombre de Cycles.....	41
▪ Choix du Nombre de Cycles.....	42
6.2.2. <u>Chirurgie</u>	42
▪ Index de Carcinose Péritonéale.....	42
▪ Groupes de Chirurgie.....	43
▪ Résidu Tumoral après chirurgie	43
▪ Péritonectomies	44
▪ Résections Digestives	45
▪ Omentectomie	45
▪ Lymphadénectomies	46
6.2.3. <u>Complications de la Chirurgie</u>	46
6.2.4. <u>Chimiothérapie Adjuvante</u>	47
6.3. <u>Analyse du Délai entre la chirurgie et le premier cycle de la chimiothérapie adjuvante</u>.....	48
6.4. <u>Analyses de Survie</u>.....	48
6.4.1. <u>Survie Sans Maladie</u>	48
▪ Médiane de Survie.....	48
▪ Description des Récidives.....	48
▪ Analyse Univariée.....	49
▪ Analyse Multivariée	50
6.4.2. <u>Survie Globale</u>	50
▪ Médiane de Survie.....	50
▪ Analyse Univariée.....	51
▪ Analyse Multivariée.....	51
6.5. Synthèse des Résultats	52
7. DISCUSSION.....	53
7.1. <u>Analyse des Principaux Résultats</u>	53
▪ Survie Sans Maladie.....	53
▪ Survie Globale.....	53
▪ Analyse Multivariée.....	54

7.2. Pourquoi ces délais sont-ils variables ?	54
7.2.1. <u>Morbidité Chirurgicale</u>	54
7.2.2. <u>Etat Général</u>	54
7.2.3. <u>Etendue de la Chirurgie</u>	55
7.2.4. <u>Résection Digestive et Morbidité Chirurgicale</u>	55
7.2.5. <u>Organisation</u>	56
7.3. Autres Facteurs influençant la Survie	55
7.3.1. <u>Etendue de la Chirurgie / Complications Post-Opératoires</u>	56
7.3.2. <u>Résidus Tumoraux en Fin de Chirurgie</u>	56
7.3.3 <u>Lymphadénectomie Lombo-Aortique, un Facteur Pronostique</u>	57
7.4. Limites et biais de l'étude	57
7.5. Corollaires / Perspectives d'Avenir	58
7.5.1. <u>Intervalle optimal entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ?</u>	58
7.5.2. <u>Optimiser le DCC</u>	59
8. CONCLUSION	60
9. REFERENCES	61
10. ANNEXES	67
10.1 <u>Classification FIGO des Cancers de l'Ovaire</u>	67
10.2 <u>Classification des tumeurs de l'ovaire, OMS 2003</u>	68
10.3 <u>Organigramme des Recommandations Actuelles de la Prise en Charge des Cancers Ovariens de Stade Avancé : (INCa)</u>	79
10.4 <u>Score de Complexité Chirurgicale d'Aletti</u>	70
11. RESUME	75

ABSTRACT

Is The Time Interval From Debulking Surgery To Start Adjuvant Chemotherapy In Advanced Ovarian Cancers Influent On Prognosis?

OBJECTIVES : Few studies evaluated the time interval between surgery and adjuvant chemotherapy (TISC). This study aims to evaluate this time interval in patients who have advanced ovarian cancer, stage FIGO IIIc or IVa in order to know if it has an impact on overall survival (OS) and on disease free survival (DFS).

MATERIELS AND METHODS : 79 patients were included between 2003 and 2013 in Claudius Regaud Institut in France. Patients had either first surgery debulking or interval surgery. We determined two groups, the first (G1) is a TISC less than six weeks and the second (G2) a TISC over than six weeks.

RESULTS : The median DFS is 21,1 months in G1, 95%CI [17,1 – 27,0] and 15,6 months, 95%CI [13,5 – 22,4] in G2, $p=0,0275$. The 4 years OS is 57,1%, 95%CI [40.55 - 70.60] for G1 vs 31.9%, 95%CI [12.36 - 53.56] for G2, $p= 0,0422$. However in multivariate analysis there is no significant difference. Complexity of surgery and post-operatives complications seems too to impact on the OS and DFS.

CONCLUSION : The time interval have an impact on the prognostic on the OS and the DFS when chemotherapy is began during the 6 weeks after surgery in univariate analysis but no in multivariate analysis. This impact needs to be verified with others studies.

LE DELAI ENTRE LA CHIRURGIE DE CYTOREDUCTION ET L'INITIATION DE LA CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE DANS LES CANCERS OVARIENS DE STADES AVANCES INFLUENCE-T-IL LE PRONOSTIQUE ?

RESUME :

OBJECTIF : Peu d'études ont évalué le délai entre la chirurgie de cytoréduction et la chimiothérapie (DCC). Nous étudions alors l'impact pronostique sur la survie globale (SG) et sans récurrence (SSR) du chez des patientes atteintes d'un cancer ovarien de type épithélial à un stade avancé IIIc ou IVa.

MATERIELS ET METHODES : 79 patientes prises en charges à l'Institut Claudius Régaud à Toulouse et bénéficiant soit d'une chirurgie première soit d'une chirurgie d'intervalle, ont été incluses de 2003 à 2013. Deux groupes ont été formés selon que le DCC soit inférieur (G1) ou supérieur (G2) à six semaines.

RESULTATS : On observe une médiane de SSR de 21,1 mois pour le G1, IC 95% [17,1 – 27,0] vs 15,6 mois, IC 95% [13,5 – 22,4] pour le G2, $p=0,0275$. La survie globale à 4 ans est de 57,1%, IC 95% [40.55 - 70.60] pour le G1 vs 31.9%, IC 95% [12.36 - 53.56] pour le G2. $p= 0,0422$.

L'étendue de la chirurgie et les complications post-opératoires semblent également jouer un rôle sur la SG et la SSR.

CONCLUSION : Le DCC semble effectivement influencer la SG et la SSR lorsque la chimiothérapie est débutée dans les six semaines post-opératoire. Cela reste à vérifier au travers d'autres études.

TITLE : Is The Time Interval From Debulking Surgery To Start Adjuvant Chemotherapy In Advanced Ovarian Cancers Influent On Prognosis?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : Cancer ovarien de stade avancé, carcinose péritonéale, chirurgie de cytoréduction, maladie résiduelle, délai, chimiothérapie adjuvante, primotraitement, survie globale, survie sans récurrence, récurrence.

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073
Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Monsieur Le Docteur Gwenaël FERRON