



UNIVERSITE DE LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**TUMEURS BORDERLINE DE L'OVAIRE : PLACE DE LA
STADIFICATION PERITONEALE ET FACTEURS PRONOSTIQUES
DE RECIDIVE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2018 à 18h00
au Pôle Formation
Par Laëtitia Debry

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Collinet

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Denis Vinatier

Monsieur le Professeur Guillaume Piessen

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Charlotte Bourgin

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celle-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

RESUME.....	12
INTRODUCTION	13
MATERIEL ET METHODES.....	16
RESULTATS	19
DISCUSSION.....	24
CONCLUSION.....	32
ANNEXES.....	33
REFERENCES	40

Abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

PCI : Peritoneal Cancer Index

IMC : Indice de Masse Corporelle

CA 125 : Cancer Antigen 125

RESUME

Introduction : L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt d'une (re)stadification péritonéale dans la prise en charge des tumeurs borderline de l'ovaire en ce qui concerne la survenue d'une récurrence puis d'identifier les facteurs influençant cette récurrence.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, multicentrique, portant sur 314 patientes traitées pour une tumeur borderline de l'ovaire entre Janvier 2006 et Décembre 2016. La survenue d'une récurrence a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et a été comparée entre les groupes par l'intermédiaire de tests du Log-Rank.

Résultats : Notre cohorte avait un âge moyen de 48,9 ans et a été suivie sur une moyenne de 28,0 mois, elle a présenté un taux de récurrence de 7,0%. 67,5% des patientes ont bénéficié d'une (re)stadification péritonéale complète et 32,5% d'une (re)stadification incomplète ou absente. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la survenue d'une récurrence entre les deux groupes de patientes ($p=0,07$). Les facteurs retrouvés comme influençant la récurrence étaient : l'âge jeune au moment du diagnostic ($p < 0,001$), la parité ($p < 0,001$), l'antécédent familial de cancer gynécologique ($p=0,002$), la présence d'implants péritonéaux ($p=0,004$), le stade FIGO élevé ($p=0,048$) et la réalisation d'une chirurgie conservatrice ou non ($p < 0,001$).

Conclusion : Dans notre étude, la réalisation d'une (re)stadification péritonéale complète ne changeait pas significativement la survenue d'une récurrence alors que la chirurgie conservatrice avait un impact sur cette dernière.

INTRODUCTION

Les tumeurs borderline de l'ovaire sont définies par l'OMS comme étant des « carcinomes à malignité réduite » depuis 1973 ; puis comme des « tumeurs à faible potentiel de malignité » ou « borderline » depuis 2003.

D'un point de vue épidémiologique, les tumeurs borderline de l'ovaire représentent 15 à 20% des tumeurs épithéliales ovariennes.

Ces tumeurs sont rares et ont une incidence difficile à estimer en France, à environ 4,8/10 000 par an (1). A la différence des tumeurs malignes ovariennes, les tumeurs borderline de l'ovaire voient leur incidence en augmentation (2,3). L'amélioration des performances diagnostiques anatomopathologiques pourrait expliquer cette tendance (3).

D'un point de vue histologique, les tumeurs borderline de l'ovaire présentent une prolifération cellulaire avec un bourgeonnement épithélial et des atypies cytonucléaires (ce qui les différencie des tumeurs bénignes) mais sont associées à l'absence d'invasion stromale (à la différence des tumeurs malignes) (4–6).

Concernant les sous-types histologiques, le sous-type séreux représente 50 à 55% des tumeurs borderline de l'ovaire dans les pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord. Il devance les sous-types mucineux (40%) (4). Il existe également des sous-types mixtes, séro-mucineux. Les autres sous-types de tumeurs sont beaucoup plus rares et comprennent les tumeurs endométrioïdes, ainsi que celles à cellules claires ou celles de Brenner (4,5). Ces tumeurs peuvent être bilatérales dans environ 30% des cas et accompagnées d'implants péritonéaux dans 35% des cas. Ces implants se présentent principalement sous forme non invasive (7).

Les tumeurs borderline de l'ovaire se distinguent des carcinomes ovariens notamment par un âge d'apparition plus jeune et un excellent pronostic. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 10 ans plus précoce que pour les carcinomes ovariens. Un tiers des patientes sont diagnostiquées avant l'âge de quarante ans, donc souvent non ménopausées, et en âge de procréer (8).

Le taux de survie à 5 ans et 10 ans, tout stade confondu, est respectivement de 95% et 90% (5,6). Plus précisément, les taux de survie à 5 et 10 ans pour les stades I, II

et III sont respectivement de 99% et 97%, 98% et 90% et 96% et 88%. Malgré cet excellent pronostic, le taux de récurrence des tumeurs borderline reste élevé et peut atteindre 25% (5).

La classification des tumeurs borderline de l'ovaire reprend la classification FIGO des tumeurs malignes de l'ovaire, revue en 2014 (9). Cette classification est basée sur les résultats de l'exploration chirurgicale, en plus de l'évaluation clinico-biologique initiale. Les résultats anatomopathologiques des biopsies réalisées dans les différents sites péritonéaux sont à prendre en compte pour la stadification finale.

Le principal traitement des tumeurs borderline de l'ovaire est chirurgical, que ce soit par voie coelioscopique ou par laparotomie première. Ainsi, face au diagnostic d'une tumeur borderline de l'ovaire, il est recommandé de réaliser une annexectomie bilatérale et une stadification péritonéale complète. Cette stadification péritonéale suit celle des carcinomes invasifs, à l'exception du curage ganglionnaire qui ne fait plus partie du bilan standard depuis 1995 (6).

La stadification péritonéale complète comprend une cytologie péritonéale, une omentectomie infra-colique, et des biopsies péritonéales étagées (péritoine vésico-utérin, cul-de-sac de Douglas, gouttières pariéto-coliques, coupoles diaphragmatiques). Une appendicectomie est associée à la stadification complète en cas de tumeurs mucineuses ou d'appendice macroscopiquement anormal. En cas de présence d'implants péritonéaux, leur dissémination est évaluée par le score de Sugarbaker ou le PCI (10).

Lorsque qu'une femme atteinte d'une tumeur borderline de l'ovaire est en âge de procréer et présente un désir de grossesse, une chirurgie dite « conservatrice » peut être proposée. Il en existe différents types qui permettent de laisser en place au moins un des deux ovaires (annexectomie ou kystectomie).

La stadification péritonéale est normalement réalisée au cours de la première intervention chirurgicale. Si le diagnostic de tumeur borderline a été posé après la chirurgie annexielle, une chirurgie de restadification péritonéale doit être proposée. Cette stadification péritonéale permet d'identifier les patientes à haut risque de récurrence sous forme de tumeur invasive ultérieure ; et également de détecter des localisations péritonéales ou occultes sur des organes macroscopiquement sains, et

ainsi envisager un traitement adjuvant si nécessaire. Le référentiel des tumeurs rares gynécologiques décrit l'ensemble de cette prise en charge (11).

Pourtant, selon la littérature actuelle, cette stadification péritonéale n'est réalisée de façon complète que dans la moitié des cas (7,12).

Ce chiffre varie en fonction du centre hospitalier, du recours ou non à une analyse extemporanée, de la qualité de celle-ci, et enfin de l'expertise du chirurgien. Cette stadification péritonéale est largement controversée surtout dans les stades précoces puisqu'elle ne semble pas améliorer le pronostic des patientes atteintes d'une tumeur borderline en terme de survie globale (13,14). Les récurrences sont en effet très souvent accessibles à un traitement chirurgical curatif.

Les traitements adjuvants comme la chimiothérapie ou encore la radiothérapie ne font plus partie du traitement standard de ces tumeurs à l'heure actuelle puisqu'ils n'ont pas montré de bénéfice sur la survie. Ils ne sont proposés qu'en cas de présence d'implants invasifs (7).

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si la réalisation d'une stadification péritonéale complète avait un impact sur la survenue d'une récurrence dans le cadre des tumeurs borderline de l'ovaire ; puis de déterminer quels pouvaient être les autres facteurs influençant cette récurrence.

MATERIEL ET METHODES

Patientes

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique portant sur des patientes traitées pour une tumeur borderline de l'ovaire dans quatre centres hospitaliers : le Centre Hospitalo-Universitaire Régional de Lille, le Centre Hospitalier « Jean Verdier » à Bondy, le Centre Hospitalier de Poissy et enfin le Centre Hospitalo-Universitaire Régional de Tours. L'étude s'intéressait à des patientes âgées de plus de 18 ans ayant été opérées d'une tumeur borderline de l'ovaire entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2016.

Les données épidémiologiques des patientes (âge, IMC, parité), leurs antécédents médico-chirurgicaux, la taille de la masse initiale, les marqueurs tumoraux CA125 et CA19.9, le type de procédures chirurgicales et leur voie d'abord, le sous-type histologique, la présence ou non d'implants et le stade tumoral selon la classification FIGO, ont été collectés.

Le suivi était calculé entre la date de la chirurgie première et la date des dernières nouvelles. Lors de leur suivi, les patientes ont eu un examen clinique à chaque consultation, un dosage du CA-125 et un scanner de façon régulière, au moins pendant les deux premières années.

La récurrence était suspectée sur les données cliniques, biologiques et/ou radiologiques. Elle devait être histologiquement confirmée après prise en charge chirurgicale. La date de la récurrence correspondait à la date de prise en charge chirurgicale. La récurrence pouvait être considérée comme la survenue d'une nouvelle tumeur borderline, d'implants péritonéaux ou d'une tumeur infiltrante.

L'absence de décès survenu dans notre cohorte n'a pas permis l'analyse de survie globale.

Procédures chirurgicales

La prise en charge chirurgicale était réalisée par coelioscopie ou par laparotomie.

Une stadification péritonéale dite « complète » comprenait au minimum une annexectomie, une cytologie péritonéale, une omentectomie infra-colique, des biopsies péritonéales étagées (trois minimum) ainsi qu'une appendicectomie dans le cadre des tumeurs mucineuses. Lorsque les patientes n'avaient pas bénéficié de tous ces gestes au cours de leur prise en charge chirurgicale, la stadification était considérée comme « incomplète ». La stadification péritonéale était réalisée dans le même temps opératoire que la prise en charge tumorale si la pathologie borderline ou maligne était confirmée par une analyse extemporanée. Dans le cas contraire, cette prise en charge s'effectuait au cours d'une deuxième intervention chirurgicale.

Une « surstadification » était définie par une stadification péritonéale positive, avec détection d'implants microscopiques grâce à la chirurgie de (re)stadification péritonéale, permettant alors de réévaluer à la hausse le stade FIGO initial.

La chirurgie était dite conservatrice s'il était laissé au moins un des ovaires et l'utérus (kystectomie, annexectomie unilatérale), et non conservatrice dans les autres cas (annexectomie bilatérale +/- hystérectomie).

Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ; ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

Si les effectifs étaient suffisants, les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes de patientes grâce à des tests de Chi 2.

En cas de non validité de ces tests (effectifs théoriques < 5), des tests exacts de Fisher ont été utilisés.

Les variables ordinales ont été comparées entre les groupes par l'intermédiaire de tests de tendance de Cochran-Armitage.

En cas d'effectifs suffisants, les variables quantitatives ont été comparées par l'intermédiaire de tests de Student. En cas de non normalité des données, des tests non paramétriques de Wilcoxon ont été utilisés.

La survenue d'une récurrence a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et a été comparée entre les groupes par l'intermédiaire de tests du Log-Rank.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

RESULTATS

Caractéristiques générales des patientes

Trois cent quatorze patientes ont été prises en charge pour une tumeur borderline de l'ovaire sur la période de l'étude dans un des quatre centres hospitaliers précités. Leurs caractéristiques démographiques, cliniques et para-cliniques sont résumées dans le tableau 1.

L'âge moyen des patientes était de 48,9 ans [$\pm 16,4$] et leur indice de masse corporelle moyen était de 24,5 kg/m². La parité moyenne de notre cohorte était de 2.0 enfants par femme. On retrouvait un antécédent familial de cancer gynécologique dans 13,6% des cas. La taille de la masse principale était en moyenne de 10,0 cm [7,0 ; 16,0].

D'un point de vue histologique, 53,5% des patientes présentaient une tumeur borderline séreuse, 43,6% une tumeur borderline mucineuse, et 2,8% présentaient une tumeur d'un autre type histologique (endométriïde majoritairement, et dans un cas un adénofibrome à cellules claires associé à une tumeur vitelline).

Sur le plan biologique, le dosage du CA 125 était supérieur à 35 UI/mL dans 47,6% des cas alors que le taux de CA 19-9 était augmenté (supérieur à 37 UI/mL) dans 23,0% des cas.

Les stades FIGO IA et IB représentaient 82,5% de notre cohorte, les stades IC 7,0%, et les stades II, III et IV 10,5%.

Des implants péritonéaux ont été retrouvés chez 13,8% des patientes. Ils étaient non invasifs dans 95,3% des cas et invasifs dans 4,7% des cas.

En ce qui concerne le suivi des patientes, celui-ci était en moyenne de 28,0 mois et le délai avant récurrence de 26,8 mois.

Le taux de récurrence dans notre cohorte était de 7,0%. La récurrence se présentait sur un mode borderline dans 5,1% des cas et sur un mode invasif dans 1,6% des cas. Pour le cas d'une patiente, nous n'avons pas pu savoir sur quel mode la récurrence s'était faite.

Le tableau 2 résume les données opératoires de nos patientes. Concernant la voie d'abord chirurgicale, 46,8% des patientes ont eu une laparotomie première,

tandis qu'une coelioscopie a été réalisée dans 37,6% des cas et une laparo-conversion a été nécessaire dans 15,6% des cas.

Une chirurgie conservatrice a été réalisée dans 32,5% des cas. Il s'agissait dans 30,3% des cas d'une annexectomie unilatérale et dans 2,2% des cas d'une kystectomie. 67,5% des patientes ont eu une chirurgie non conservatrice, avec dans 13,0% des cas la réalisation d'une annexectomie bilatérale et dans 54,5% des cas cette annexectomie bilatérale était complétée par une hystérectomie totale.

Une (re)stadification péritonéale complète a été réalisée dans 67,5% des cas. La (re)stadification péritonéale a donc été incomplète ou absente dans 32,5% des cas, répartis comme suit : cytologie péritonéale seule dans 36,3% des cas, cytologie péritonéale accompagnée d'une omentectomie dans 36,3% des cas, cytologie péritonéale avec biopsies péritonéales étagées dans 14,7% des cas. Une omentectomie seule a été réalisée dans 2,0% des cas. Dans 10,8% des cas, une appendicectomie n'a pas été réalisée alors qu'il s'agissait d'une tumeur borderline de type mucineuse.

Une lymphadénectomie pelvienne a été réalisée chez 9 patientes, soit dans 2,9% des cas.

Caractéristiques des patientes en fonction de la chirurgie de (re)stadification péritonéale ou non

Sur les 314 patientes incluses dans l'étude, 212 (67,5%) ont bénéficié d'une stadification péritonéale complète et 102 (32,5%) d'une stadification incomplète ou absente. Le tableau 3 résume les caractéristiques des patientes en fonction de cette (re)stadification péritonéale, qu'elle ait été réalisée en même temps que la prise en charge tumorale initiale ou dans un deuxième temps.

D'un point de vue général, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques analysées. Ainsi, les deux groupes de patientes étaient comparables sur leur âge, leur indice de masse corporelle, la taille initiale de la masse principale, le type histologique, les taux élevés initiaux de CA 125 ou de CA 19-9.

Il n'y avait pas de différence significative non plus concernant le type de chirurgie réalisée entre le groupe de patientes ayant bénéficié d'une (re)stadification péritonéale complète et celui ayant eu une (re)stadification incomplète ou absente. Ainsi, respectivement 29,2% et 39,2% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice et 70,8% et 60,8% d'une chirurgie non conservatrice ($p=0,07$). Plus précisément, il y a eu respectivement 27,8% et 35,3% d'annexectomie unilatérale, 1,4% et 3,9% de kystectomie, 12,3% et 14,7% d'annexectomie bilatérale, et 58,5% et 46,1% d'hystérectomie accompagnée d'une annexectomie bilatérale. Le recours à un curage ganglionnaire était similaire dans les deux groupes (3,3% versus 1,9%, $p=0,72$)

En revanche, concernant le stade selon la classification FIGO, il y avait significativement moins de stade IA et IB dans le groupe de (re)stadification péritonéale complète (respectivement 78,5% versus 91,2%), mais plus de stade IC (8,0% versus 4,9%) et II-III-IV (13,7% versus 3,9%, $p=0,006$). De même, on retrouvait significativement plus d'implants dans le groupe de (re)stadification péritonéale complète, avec 17,5% d'implants retrouvés versus 6,0% pour le groupe « stadification incomplète » ($p=0,006$). Cette différence significative n'était pas retrouvée selon le type d'implants, qu'ils soient invasifs ou non. Concernant la voie d'abord chirurgicale, il était retrouvé significativement plus de laparotomie première et de laparo-conversion dans le groupe de patientes avec une (re)stadification péritonéale complète (respectivement 50,5% et 18,9% versus 39,2% et 8,8%) et moins de cœlioscopie (30,7% versus 52,0%, $p < 0,001$).

Concernant la survenue d'une récurrence, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de patientes ayant bénéficié d'une (re)stadification péritonéale complète et celui ayant bénéficié d'une (re)stadification incomplète ou absente. On pouvait cependant noter une tendance statistique franche avec 5,2% de récurrence dans le groupe de (re)stadification complète et 10,7% dans le groupe (re)stadification incomplète ou absente ($p=0,075$).

La figure 1 permet de visualiser les courbes de survie de notre cohorte en fonction de la réalisation d'une (re)stadification péritonéale complète ou non ; et en

prenant en compte le délai entre la chirurgie et la survenue d'une récurrence, ou le délai de suivi de la patiente s'il n'y a pas eu de récurrence. La figure 1 montre l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,25$).

Le tableau 4 décrit les localisations tumorales à l'origine d'une « surstadiation ». Les données nécessaires à cette analyse étaient renseignées chez 181 patientes de notre cohorte. Cent vingt et une patientes ont bénéficié d'une stadification complète et 34 (28,1%) ont vu leur stade FIGO initial augmenter après l'analyse anatomopathologique.

Parmi ces patientes « surstadiées », treize d'entre elles (10,8%) avaient une cytologie péritonéale positive. Dans 8,3% des cas, seules les biopsies péritonéales étaient positives, et des métastases occultes épiploïques étaient retrouvées chez 2,5% des patientes. Pour 5,8% des patientes, la « surstadiation » était liée à la fois à des métastases occultes épiploïques et des biopsies péritonéales positives, et pour une personne (0,9%) à un curage ganglionnaire positif.

Caractéristiques des patientes en fonction de la survenue ou non d'une récurrence

Le tableau 5 compare les caractéristiques des patientes et de leur pathologie selon la survenue ou non d'une récurrence.

Il existait une différence significative entre nos deux groupes de patientes pour les paramètres suivants : l'âge, la parité, l'antécédent familial de cancer gynécologique, la présence d'implants, le stade FIGO élevé (II-III-IV) et la réalisation d'une chirurgie conservatrice ou non.

Ainsi, dans le groupe ayant présenté une récurrence, l'âge moyen des patientes était plus bas (33,2 ans versus 50,0 ans, $p<0,001$), la parité moyenne était moins élevée dans le groupe des récurrences (1,0 versus 2,0 $p<0,001$) et 40% des patientes présentaient un antécédent familial de cancer gynécologique dans le groupe récurrence contre 11,7% dans l'autre groupe ($p=0,002$).

La présence d'implants était retrouvée de façon statistiquement plus fréquente dans le groupe ayant présenté une récurrence (38,1% versus 12,0%, $p=0,004$). Cette différence significative n'était pas retrouvée selon le type d'implants analysés. Ainsi,

la totalité des implants étaient non invasifs dans le groupe « récurrence », et dans le groupe sans récurrence, 94,3% des implants étaient non invasifs et 5,7% invasifs.

Concernant la stadification FIGO, il y avait significativement plus de stade FIGO élevé (II, III et IV) dans le groupe de patientes ayant présenté une récurrence comparé au groupe sans récurrence, avec respectivement 72,7% et 83,2% de stade IA et IB, 4,5% et 7,2% de stade IC et 22,7 contre 9,6% de stade II-III-IV ($p=0,048$).

Il y avait significativement plus de chirurgies conservatrices réalisées dans le groupe de patientes ayant présenté une récurrence. Nous retrouvons dans les deux groupes (pas de récurrence versus récurrence) respectivement 28,8% et 81,8% de patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, et 71,2% versus 18,2% avec une chirurgie non conservatrice ($p < 0,001$).

Enfin, le suivi moyen en mois était significativement plus long dans le groupe de patientes ayant présenté une récurrence (69,5 mois versus 25,1 mois, $p < 0,001$).

En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes de patientes pour les autres facteurs étudiés : l'indice de masse corporelle, le type histologique, les taux initiaux de CA-125 ou de CA-19.9, la voie d'abord chirurgicale, et la réalisation d'une (re)stadification péritonéale complète ou non.

La figure 2 permet de visualiser les courbes de survie des deux groupes de patientes en fonction de la réalisation d'une chirurgie conservatrice ou non en prenant en compte là encore, du délai entre la chirurgie initiale et la récurrence si elle a eu lieu, ou la date des dernières nouvelles dans le cas contraire. La survie des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice est significativement moins bonne par rapport à celle ayant bénéficié d'une chirurgie non conservatrice ($p < 0,001$).

DISCUSSION

Les tumeurs borderline de l'ovaire ont un excellent pronostic malgré un taux de récurrence élevé. Leur prise en charge actuelle reste peu consensuelle avec une difficulté réelle à trouver une stratégie thérapeutique uniformisée permettant une prise en charge optimale. Cette étude avait pour but de mieux cerner les différents paramètres pouvant impacter la survenue d'une récurrence en analysant plus précisément la place de la (re)stadiation péritonéale qui demeure très controversée dans cette pathologie.

Notre cohorte avait des caractéristiques cliniques et para-cliniques très proches de celles retrouvées en population générale. L'âge moyen des patientes était d'environ 48 ans, ce qui correspond aux données de la littérature (15–18). On retrouvait une proportion plus élevée de tumeurs séreuses comme c'est souvent le cas dans les pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord. Cette tendance est inversée dans les pays plus à l'Est où ce sont les tumeurs mucineuses qui sont majoritaires sans qu'aucun facteur clairement identifié n'explique cette tendance (19–21).

Au moment du diagnostic initial, la majorité des patientes a été prise en charge à un stade précoce (stade FIGO IA et IB). C'est également le cas dans différentes études analysées (15,19,22,23). Ces tumeurs sont le plus souvent diagnostiquées à un stade précoce, sans dissémination péritonéale ou métastases à distance et cela explique en partie leur excellent pronostic.

Concernant la voie d'abord chirurgicale, on peut noter que contrairement à ce qui est recommandé dans le référentiel des tumeurs rares gynécologiques où la coelioscopie est à privilégier, notre population a majoritairement bénéficié d'une laparotomie en première intention, ou d'une laparotomie dans un contexte de laparo-conversion (11). On peut expliquer en partie ce résultat par le fait que plus de la moitié des patientes de notre cohorte (157 patientes) présentait une taille de tumeur initiale supérieure à 10 cm. Le recours à la coelioscopie est assez hétérogène dans la littérature, oscillant entre 5% et 60% selon les auteurs et les pays d'origine (21,24). En 2015, Oh et al. étudiait rétrospectivement 130 patientes qui avaient présenté une récurrence. La voie

cœlioscopique augmentait selon lui la survenue d'une récurrence sans diminution de la survie globale mais il existait un biais de confusion car la voie cœlioscopique augmentait aussi la proportion de stadification péritonéale incomplète dans son étude (25). La cœlioscopie, malgré un risque théorique de contamination pariétale au niveau des orifices de trocart ou un risque de dissémination de cellules tumorales via une rupture de kyste ou par le biais du gaz est la voie d'abord à privilégier en première intention (6). Ces différents risques peuvent être diminués en utilisant des sacs endoscopiques et si les interventions sont réalisées par des équipes entraînées.

La durée moyenne de suivi dans notre étude était de 30 mois. Cette durée est retrouvée régulièrement dans la littérature (16,19,21,23,26). Mais elle peut être considérée comme courte quand on étudie la survenue de récurrences ou la survie globale (27,28) ; a fortiori, lorsque l'on sait que cette récurrence dans le cadre des tumeurs borderline peut survenir après un délai long (parfois plus de 10 ans après la tumeur initiale). Le suivi moyen au sein de notre cohorte a toutefois permis de mettre en évidence un taux de récurrence semblable à celui retrouvé dans la littérature, d'environ 7%. En effet, plusieurs études s'intéressant aux facteurs influençant la récurrence rapportent des taux d'environ 10% avec en grande majorité des récurrences sur le mode borderline (19,25,28,29). En 2011, Shih et al. rapportait ainsi un taux de récurrence de 8,3% sur sa cohorte de 266 patientes âgées d'environ 43 ans, diagnostiquées majoritairement à un stade FIGO I et suivies pour une tumeur borderline de l'ovaire sur une moyenne de 4 ans (28). De même, dans l'étude rétrospective de Chang et al. de 2017 portant sur 115 patientes âgées en moyenne de 42 ans dont 88,7% de stade FIGO I et suivies pendant 3,3 ans, on relevait un taux de récurrence de 10,4% (19). En 2016, Sobiczewski et al. retrouvait le même taux dans son étude rétrospective portant sur 307 patientes (29). On note malgré tout que d'autres auteurs rapportent des taux de récurrence plus élevés. En 2016, Bendifallah et al., dans son étude rétrospective portant sur 428 patientes suivies sur une moyenne de 8 ans, retrouvait un taux de récurrence de 23,8% (24). On remarque que dans sa cohorte, il y avait une proportion plus élevée de stade FIGO III (32%), un taux aussi élevé de stadification péritonéale incomplète (72%) et une nette majorité de chirurgie conservatrice (70% d'annexectomie unilatérale et 27% de kystectomie). Ces différents facteurs pouvaient expliquer ce taux de récurrence élevé. En 2017, Ouldamer

et al. rapportait un taux de récurrence de 20% dans sa cohorte de 360 patientes suivies sur 5 ans (30). Là encore, on relevait 23,6% de stade FIGO III et 46% de chirurgie conservatrice. De même, en 2017, Chen et al. étudiait rétrospectivement 178 patientes sur 37 mois et retrouvait un taux de récurrence de 18% mais dans un contexte de stadification péritonéale incomplète majoritaire (65%) (21). En 2014, Lazarou et al. a étudié le suivi à long-terme de 151 patientes sur une moyenne de 7 ans et rapportait un taux de récurrence de 16,8% dans une population qui présentait majoritairement une tumeur à un stade FIGO précoce et une prise en charge chirurgicale non conservatrice (17). Ici, seule la durée de suivie plus longue semble expliquer cette différence de taux de récurrence mais nous notons que l'auteur ne donne pas d'information sur la réalisation ou non d'une stadification péritonéale. En revanche, Guvenal et al. en 2014, retrouvait un taux de 5,4% de récurrence sur sa cohorte de 539 patientes suivies sur 36 mois et qui présentaient des caractéristiques cliniques et para-cliniques similaires à nos patientes (23).

Le traitement des tumeurs borderline de l'ovaire repose majoritairement sur la chirurgie qui est semblable à celle effectuée en cas de tumeur maligne ovarienne. Cette prise en charge chirurgicale doit donc comporter une stadification péritonéale complète dans le but de détecter d'éventuelles métastases péritonéales occultes. Ces implants peuvent être invasifs et diminuent alors le taux de survie (6). Cette stadification est de plus en plus controversée étant donné l'absence d'impact en terme de survie ou même de récurrence dans la majorité des études (13,16,22–24,26,27,31–33). Notre étude retrouve ce même résultat avec une absence de différence significative en terme de récurrence chez les patientes ayant bénéficié ou non d'une (re)stadification péritonéale complète.

Dans notre cohorte, 63,3% des patientes ont bénéficié d'une (re)stadification péritonéale complète selon les recommandations françaises, que ce soit dans le même temps opératoire ou dans un deuxième temps. On retrouve une proportion similaire (61%) de (re)stadification péritonéale complète dans l'étude de Kristensen et al. de 2014 portant sur une cohorte de 75 patientes et qui étudiait l'intérêt des biopsies péritonéales et de l'omentectomie dans la prise en charge des tumeurs borderline de l'ovaire (32). En revanche, seulement 30% des patientes avaient bénéficié d'une stadification péritonéale complète dans l'étude de Bendifallah et al.

déjà citée ci-dessus (24). En 2004, Camatte et al. étudiait l'impact de la stadification péritonéale sur 101 patientes qui présentaient un stade I FIGO macroscopique. Seulement 48% des patientes de sa cohorte avaient bénéficié d'une stadification péritonéale complète (13). Plusieurs raisons peuvent expliquer ce taux peu élevé de chirurgie optimale en dehors du fait que sa réalisation est controversée : les tumeurs borderline de l'ovaire sont parfois non suspectées en pré-opératoire ; en peropératoire, l'examen extemporané, s'il est réalisé, peut être non contributif, enfin, la réalisation optimale de la stadification péritonéale complète diffère aussi selon l'expérience du chirurgien (13,34).

Nos résultats ne montraient pas de différence significative sur la survenue de récurrence entre les deux groupes de patientes. De même, en 2016, Gokcu et al. ne retrouvait pas de différence significative en ce qui concerne la survenue d'une récurrence dans sa cohorte multicentrique de 733 patientes suivies 55 mois qu'elles aient eu ou non une stadification péritonéale complète (IC=0,8-1,1 ; p=0,08, avec 54% de stadification péritonéale complète) (22). La survie à 5 ans était elle aussi inchangée dans l'étude rétrospective de Guvenal et al. qui analysait 539 patientes, dont 77,6% avait bénéficié d'une stadification péritonéale complète (23). Dans l'étude de Kristensen et al., la réalisation de biopsies étagées ou d'une omentectomie n'influençaient pas non plus la survenue d'une récurrence (32). Anfinan et al. et Winter et al. faisaient le même constat (26,31). En 2009, Wu et al. rapporte qu'une stadification péritonéale incomplète (69% de sa population) ne fait pas partie des facteurs pronostiques de survie globale dans sa cohorte rétrospective de 233 patientes suivies sur 81 mois, mais elle diminuait par contre la survie sans récurrence à 5 ans (p=0,009) (27). Dans son étude, Fauvet et al. montrait que la stadification péritonéale pouvait avoir un intérêt pronostic chez les patientes présentant un stade précoce (IA), une tumeur séreuse ou ayant bénéficié d'une kystectomie, même s'il n'avait pas non plus retrouvé de différence significative en terme de récurrence entre celles qui avaient eu une stadification péritonéale complète ou non (16). Une seule méta-analyse sur l'impact de la stadification péritonéale a été publiée, il s'agit de celle de Shim et al. en 2015 (14). Elle a permis de regrouper 18 études (toutes observationnelles et rétrospectives). Il y avait au total 1297 patientes avec une stadification péritonéale complète et 1473 avec une stadification péritonéale incomplète. Elle rapportait une réduction significative du taux de récurrence (IC95%=

0,47-0,87, $p < 0,05$) sans différence significative en terme de mortalité (IC95% = 0,42-2,29, $p = 0,97$).

Des études rapportaient par contre des résultats différents. Il s'agit principalement de celle du Bois et al. en 2013 (15). Cette étude rétrospective analysait une cohorte de 950 patientes et retrouvait une amélioration du pronostic des patientes ayant bénéficié d'une stadification complète, avec en analyse multi variée, la présence d'une stadification incomplète retrouvée comme facteur pronostique indépendant de récurrence (7,8% de récurrence, $p = 0,0015$). En 2016, Sobiczewski et al. faisait le même constat dans sa cohorte rétrospective de 307 patientes (IC95% = 1,09-12,07, $p = 0,035$) (29). De même, Azuar et al. dans sa cohorte rétrospective de 142 patientes, rapportait un taux de récurrence plus important quand la (re)stadification péritonéale n'était pas complète ($p = 0,008$) (35).

La littérature reste donc très hétérogène sur l'intérêt ou non d'une stadification péritonéale. Notre étude ne retrouvait pas de différence significative d'un point de vue statistique mais on notait quand même une tendance franche avec un taux plus élevé de récurrence chez les patientes pour lesquelles la (re)stadification péritonéale avait été incomplète ou absente. La proportion importante de stadification incomplète ou même absente ne permet pas une prise en charge optimale de ces tumeurs car le stade FIGO est souvent sous-estimé de par la présence d'implants péritonéaux microscopiques. Cette mésestimation peut alors augmenter le risque de récurrence péritonéale. Mais cette récurrence est le plus souvent accessible à une chirurgie et n'impacte pas la survie globale. Une question se pose : quel est donc le bénéfice d'une stadification péritonéale complète (d'emblée et plus encore dans un deuxième temps opératoire) d'autant que celle-ci présente ses complications opératoires propres ? Ces dernières n'ont pas pu être étudiées dans le cadre de notre étude mais pourraient faire l'objet d'une analyse complémentaire ultérieure. D'un autre côté, l'impact moral et la future qualité de vie des patientes sont aussi à prendre en considération lors d'une récurrence ; et ce même si celle-ci peut être prise en charge chirurgicalement.

Le principal intérêt de cette stadification complète est de ne pas méconnaître d'éventuelles métastases occultes et donc de « sur »stadifier une partie de la population grâce à la détection d'implants microscopiques. Dans notre étude, 28,1% des patientes ont pu ainsi être « surstadifiées » grâce à la réalisation d'une

stadification péritonéale. Ce taux est similaire à celui retrouvé par Fauvet et al. ou Kristensen et al. (16,32). Du fait d'effectifs trop petits dans notre étude, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse de survie sur ces patientes « surstadifiées ». La littérature ne retrouve pas d'impact de cette « surstadification » sur la récurrence. Ainsi, dans l'article de Zapardiel et al. publiée en 2010 qui analysait 70 patientes dont 12,3% « surstadifiées », la survie de ces dernières n'était pas modifiée (33). Selon Camatte et al., la surstadification ne changeait pas la survie des patientes qui présentaient un stade FIGO I macroscopique (13).

Notre travail a également permis de mettre en évidence plusieurs facteurs pronostiques de survenue de récurrence dans notre cohorte : l'âge jeune au moment du diagnostic (inférieur à 40 ans), une parité moins élevée, un antécédent familial de cancer gynécologique, la présence d'implants péritonéaux, les stades élevés (II, III et IV) et la réalisation d'une chirurgie conservatrice ou non.

L'âge jeune des patientes comme facteur pronostique de récurrence est une donnée retrouvée de façon fréquente dans la littérature (18,28,30,35,36). En effet, les patientes qui présentent une tumeur à un âge jeune ont, du fait d'une espérance de vie plus longue que les autres, statistiquement plus de risque de présenter une récurrence dans le reste de leur vie. De plus, elles bénéficient plus souvent d'une chirurgie conservatrice afin de préserver leur fertilité ultérieure. Cette donnée sera détaillée ultérieurement dans la discussion.

Dans notre étude, la présence d'implants péritonéaux augmentait le pourcentage de survenue d'une récurrence. Nos effectifs étant faibles, nous n'avons pas pu mettre en évidence cette différence en fonction du caractère invasif ou non de ces implants. Cependant, dans la littérature, les implants invasifs sont souvent retrouvés comme facteurs pronostiques de récurrence (13,19,21,26,28). En 2017, Chen et al. analysait de façon rétrospective 178 patientes et montrait que la présence d'implants péritonéaux invasifs augmentait le risque de récurrence ($p=0,003$) (21). Chang et al. faisait le même constat dans son étude rétrospective de 2017 qui portait sur 115 patientes ($p=0,005$) (19). De même, dans l'étude de Shih et al. qui analysait rétrospectivement 266 patientes sur 4 ans de suivi, la présence d'implants invasifs diminuait la survie sans récurrence ($p < 0,001$) (28). Il est souvent difficile de savoir si ces implants étaient suspectés lors de l'exploration de la cavité péritonéale ou s'il s'agissait de biopsies

réalisées de façon systématiques (13). Dans ce dernier cas, on comprend l'importance de la stadification péritonéale car la présence d'implants péritonéaux invasifs peut changer la prise en charge en proposant aux patientes un traitement adjuvant (11).

Un stade FIGO élevé (stade II, III ou IV) au moment du diagnostic est dans notre étude un facteur pronostique de récurrence. Bon nombre d'études dans la littérature comme par exemple Wu et al., Sobiczewski et al., ou encore Chang et al. faisaient le même constat (19,27,29). Une tumeur diagnostiquée à un stade avancé présente déjà une dissémination péritonéale et est donc de moins bon pronostic même si la chirurgie carcinologique est la plus complète possible.

Au sein de notre cohorte, les patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice ont présenté significativement plus de récurrence, et ce même résultat est retrouvé fréquemment dans la littérature (15,23,36–40). Guvenal et al. retrouvait une augmentation significative du taux de récurrence dans le groupe « chirurgie conservatrice » (23). Des études ont pu aussi étudier l'impact sur la récurrence des différents types de chirurgie conservatrice et les comparer entre eux. La méta-analyse de Vasconcelos et al. en 2014 a permis de regrouper 39 études et d'ainsi analyser 5105 patientes (39). La kystectomie, dans le cadre de tumeur borderline d'atteinte unilatérale, était associée à un taux plus élevé de récurrence par rapport à la réalisation d'une annexectomie unilatérale ($p < 0,001$). Uzan et al. en 2014 qui étudiait les facteurs de récurrence chez 119 patientes porteuse d'une tumeur borderline séreuse de stade I et ayant bénéficié d'un traitement conservateur fait le même constat sur la réalisation d'une kystectomie (40). Chen et al. rapportait aussi une moins bonne survie sans récurrence dans le cadre des kystectomies bilatérales ($p=0,002$) (21). Il en est de même pour du Bois et al., qui concluait que la kystectomie devait être réservée dans les atteintes bilatérales ou dans les cas où il n'y a qu'un seul ovaire restant (15). L'annexectomie unilatérale semble donc être la chirurgie à privilégier dans le cadre d'une prise en charge conservatrice en présence d'un ovaire controlatéral sain. On note pourtant que d'autres auteurs, dans des études semblables à la nôtre, n'ont pas retrouvé ce résultat. Gokcu et al. ne retrouvait pas de différence significative sur la survenue d'une récurrence chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice (22). Les patientes qui ont

bénéficié de ce type de chirurgie doivent être informées, selon notre travail confirmé par la méta-analyse, de la survenue plus fréquente de récurrence et donc de l'importance d'un suivi régulier, et également d'une chirurgie de « totalisation » une fois que le projet de grossesse a pu aboutir.

D'autres facteurs de risque de récurrence sont régulièrement retrouvés dans la littérature sans que nous ayons pu les mettre en évidence dans notre cohorte. Une élévation importante du taux initial du CA 125 a été, dans certaines études, un facteur pronostique de récurrence (18,27,28). Mais cela n'a pas été retrouvé dans notre cohorte, comme dans celle de Chen et al. (21). D'autres facteurs, comme une atteinte bilatérale ou les tumeurs séreuses sont parfois retrouvés comme étant des facteurs pronostiques de récurrence mais de manière moins fréquente (40,41). Une lymphadénectomie pelvienne n'a été réalisée dans notre étude que dans 3,1 % des cas, car elle n'est pas recommandée de manière systématique dans la prise en charge des tumeurs borderline de l'ovaire (11). Elle peut être réalisée si des implants péritonéaux invasifs sont retrouvés, comme le précisent les études de Guvenal et al. ou de Matsuo et al. (23,42). En effet, elles servent alors à stadifier de façon plus précise les tumeurs afin de proposer ou non un traitement adjuvant.

Nous notons comme limite principale de notre étude son caractère rétrospectif. Certaines données sont manquantes car des patientes ont été perdues de vue au cours de leur suivi, rendant certaines analyses non réalisables. Mais cette étude présente également des points forts, notamment son caractère multicentrique issu de 4 centres différents dont deux hospitalo-universitaires, qui appliquaient des prises en charge uniformes et conformes aux recommandations actuelles. Notre étude porte donc sur un nombre important de patientes ayant bénéficié d'une prise en charge homogène apportant donc des résultats exploitables en population générale et permettant un état des lieux fiable sur la prise en charge actuelle des tumeurs borderline de l'ovaire.

CONCLUSION

Ce travail a permis de mettre en avant différents facteurs influençant la survenue d'une récurrence dans les tumeurs borderline de l'ovaire.

La (re)stadification péritonéale complète ne semble pas modifier le pronostic de ces tumeurs. En revanche, elle a le mérite de « surstadifier » certaines patientes et ainsi sûrement d'améliorer leur prise en charge ultérieure. L'exploration rigoureuse de la cavité abdomino-pelvienne à la recherche d'implants péritonéaux est essentielle dans la prise en charge des tumeurs borderline de l'ovaire.

Les patientes n'ayant pas eu de stadification péritonéale complète et celles ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice, doivent être informées du risque de récurrence et doivent bénéficier d'un suivi rapproché et régulier.

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective randomisée afin de pouvoir statuer plus clairement sur l'intérêt de la réalisation d'une (re)stadification péritonéale.

ANNEXES

TABLEAU 1 : caractéristiques démographiques, cliniques et para-cliniques des patientes

N = 314 (%)	
Age moyen (\pm écart-type)	48.9 \pm 16.4
Indice de Masse Corporelle ^a	24.5 (21.7 ; 28.7)
Parité	2.0 (0.0 ; 2.0)
Antécédents familiaux de cancer gynécologique ^b	41 (13.6)
Taille masse principale	10.0 (7.0 ; 16.0)
Type histologique	
Séreux	168 (53.5)
Mucineux	137 (43.6)
Endométrioïdes et autres ^c	9 (2.8)
CA 125 ^d en UI/mL ^e	
\geq 35	120 (47.6)
< 35	132 (52.4)
Données manquantes	62
CA 19-9	
\geq 37	31 (23.0)
< 37	104 (77.0)
Données manquantes	179
Stade selon la classification FIGO ^f	
IA, IB	259 (82.5)
IC	22 (7.0)
II-III-IV	33 (10.5)
Implants	
Données manquantes	43 (13.8)
2	2
Type d'implants	
Non-invasifs	41 (95,3)
Invasifs	2 (4.7)
Suivi moyen en mois	
28,0 (7,8 ; 64,0)	28,0 (7,8 ; 64,0)
Délais avant récurrence en mois	
26,8 (6,0 ; 60,0)	26,8 (6,0 ; 60,0)
Récurrence	
22 (7,0)	22 (7,0)
Mode borderline	16 (5,1)
Mode invasif	5 (1,6)
Données manquantes	1

^a : Pour les valeurs quantitatives : Médiane (Q1 ; Q3), ^b : Pour les variables qualitatives : N(%), ^c : autres : adénofibrome à cellules claires associé à une tumeur vitelline, ^d : CA125 : Cancer Antigen125
^e : UI/mL = Unité Internationale par millilitre, ^f : FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics

TABLEAU 2 : données opératoires

N = 314 (%)	
Voies d'abord ^a	
Coéloscopie	118 (37.6)
Laparotomie première	147 (46.8)
Laparo-conversion	49 (15.6)
Type de chirurgie	
Conservatrice ^b	102 (32,5)
Non conservatrice	212 (67,5)
Annexectomie unilatérale	95 (30.3)
Annexectomie bilatérale	41 (13.0)
Hystérectomie totale et annexectomie bilatérale	171 (54.5)
Kystectomie	7 (2.2)
(Re)stadification péritonéale ^c	
Complète	212 (67,5)
Incomplète ou absente	102 (32,5)
Détails de la stadification incomplète	
Cytologie péritonéale et omentectomie	37 (36.3)
Cytologie péritonéale et biopsies péritonéales étagées	15 (14.7)
Cytologie péritonéale seule	37 (36.3)
Pas d'appendicectomie pour tumeurs mucineuses	11 (10.8)
Omentectomie seule	2 (2.0)
Lymphadénectomie pelvienne	9 (2.9)

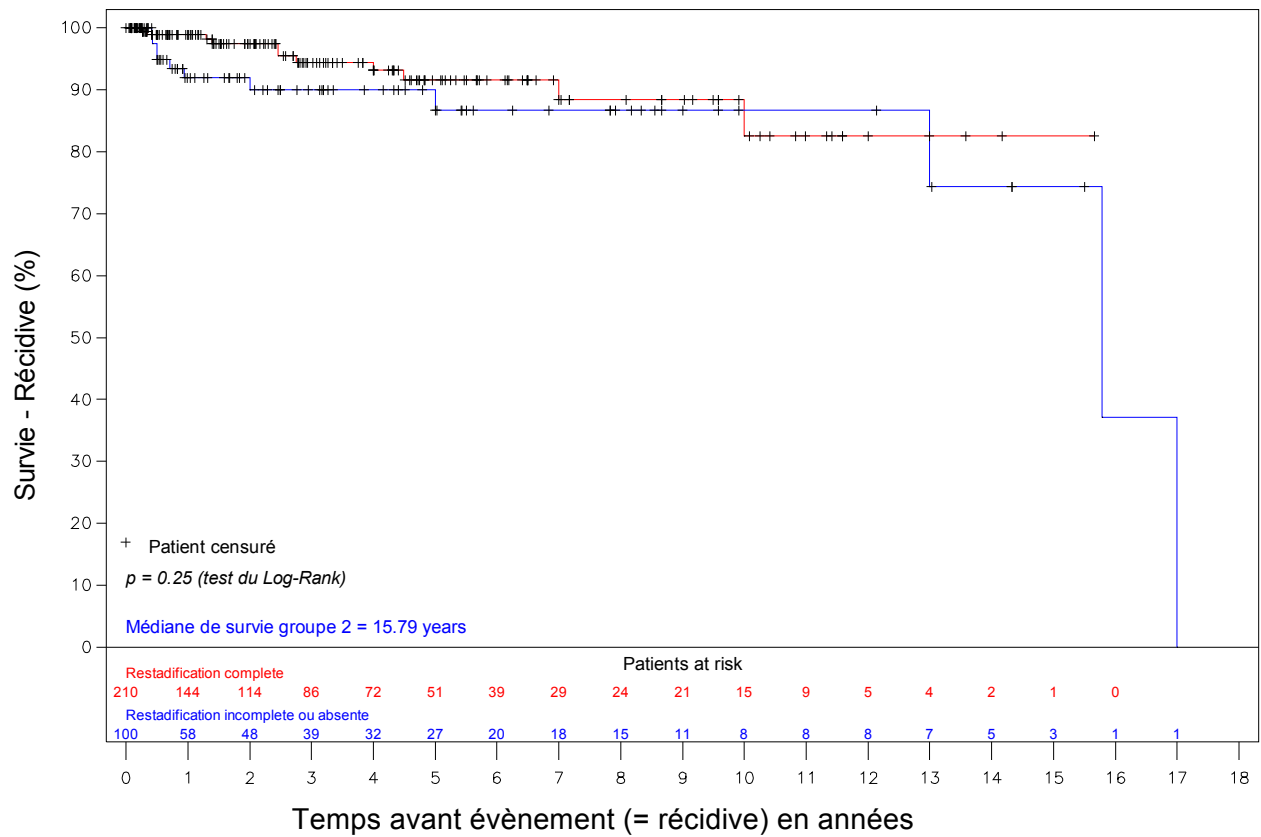
^a : N(%) ^b : conservation de l'utérus et d'au moins une partie d'un ovaire, ^c : comprend au minimum une cytologie péritonéale, une omentectomie infra-colique, au moins 3 biopsies péritonéales étagées et une appendicectomie dans le cadre des tumeurs mucineuses

TABEAU 3 : caractéristiques des patientes en fonction de la réalisation ou non d'une (re)stadification péritonéale

	Chirurgie de (re)stadification		p
	R(e)stadification complète N=212 (67,5%)	(Re)stadification incomplète ou absente N=102 (32,5%)	
Age moyen (± écart-type)	49.2 ± 16.3	48.1 ± 16.7	0.56
Indice de Masse Corporelle ^a	24.1 (21.6 ; 28.6)	25.1 (22.4 ; 29.1)	0.31
Taille masse principale ^b	10.0 (7.0 ; 15.0)	10.5 (7.0 ; 16.0)	0.82
Type histologique			
Séreux	120 (56.6)	48 (47.0)	NA ^f
Mucineux	85 (40.1)	52 (51.0)	
Endométrioïdes et autres ^c	7 (3.3)	2 (2.0)	
Stade selon la classification FIGO ^d			
IA, IB	166 (78.3)	93 (91.2)	0.006
IC	17 (8.0)	5 (4.9)	
II-III-IV	29 (13.7)	4 (3.9)	
Voies d'abord			
Coelioscopie	65 (30,7)	53 (52,0)	<0,001
Laparotomie première	107 (50,5)	40 (39,2)	
Laparo-conversion	40 (18,9)	9 (8,8)	
Type de chirurgie			
Annexectomie unilatérale	59 (27,8)	36 (35,3)	NA
Kystectomie	3 (1,4)	4 (3,9)	
Annexectomie bilatérale	26 (12,3)	15 (14,7)	
Hystérectomie totale et annexectomie bilatérale	124 (58,5)	47 (46,1)	
Chirurgie conservatrice ^e	62 (29,2)	40 (39,2)	0,077
Chirurgie non conservatrice	150 (70,8)	62 (60,8)	
Implants			
Non-invasifs	37 (17,5)	6 (6,0)	0.006
Invasifs	35 (94,6)	6 (100,0)	NA
Lymphadénectomie pelvienne	2 (5,4)	0 (0,0)	
	7 (3,3)	2 (1,9)	0,72
Récidive			
Mode border line	11 (5,2)	11 (10,8)	0,075
Mode invasif	10 (90,9)	6 (60,0)	
	1 (9,1)	4 (40,0)	NA

^a Médiane (Q1 ; Q3), ^b N(%), ^c adénofibrome à cellules claires associé à une tumeur vitelline, ^d IU/mL = Unité Internationale, ^e FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics, ^e conservation d'au moins une partie des ovaires, ^f NA : non analysable

FIGURE 1 : Courbe de survie de la population en fonction de la chirurgie de (re)stadification péritonéale ou non



— (re)stadification péritonéale complète
 — (re)stadification péritonéale incomplète ou absente

Chaque évènement (ici la récurrence ou s'il n'y en a pas eu la date des dernières nouvelles) est symbolisé par une croix selon sa date d'apparition dans le suivi des patientes.

TABLEAU 4 : analyse descriptive des patientes « surstadifiées »

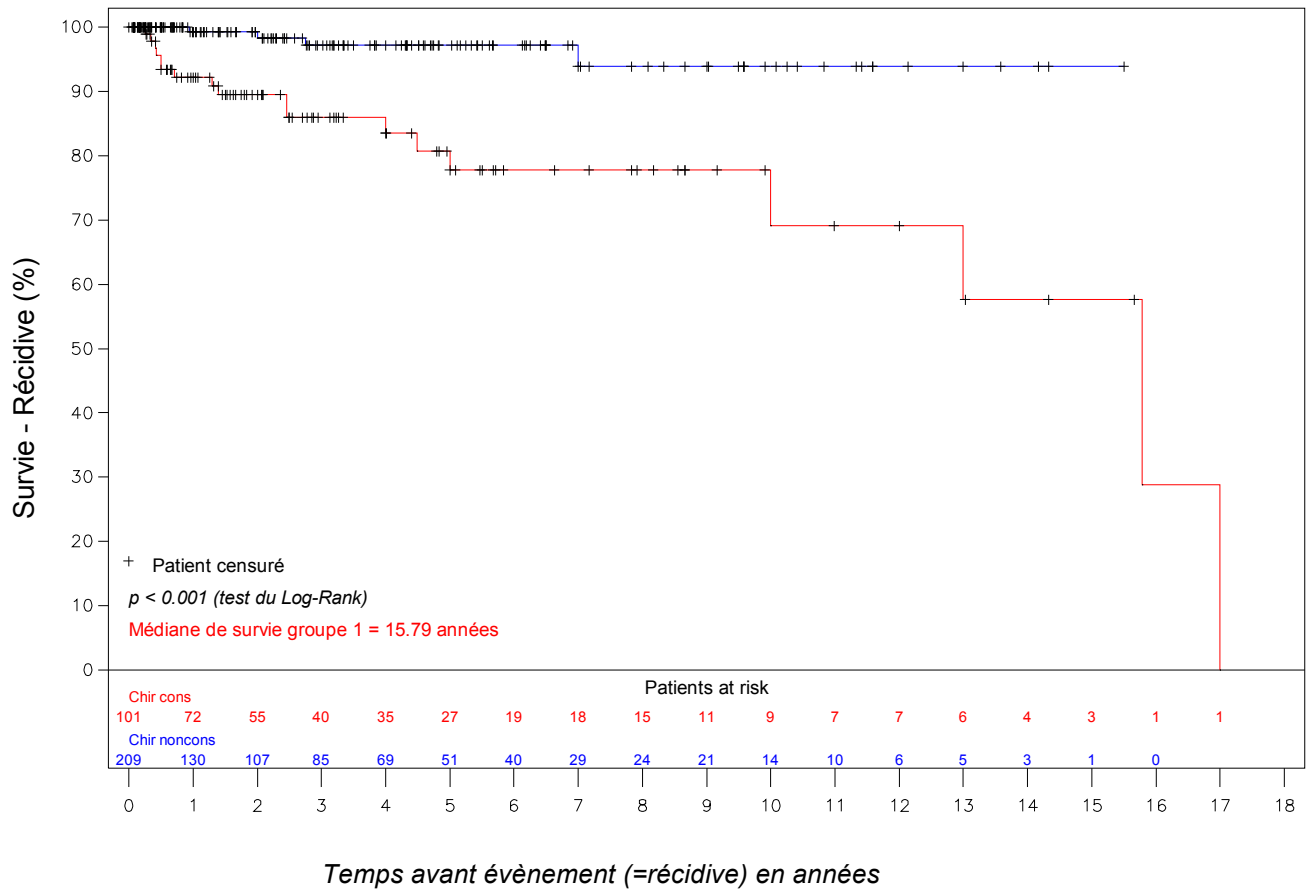
N = 121 (%)	
Patientes « surstadifiées »	34 (28,1)
- Cytologie péritonéale seule *	13 (10,8)
- Biopsies péritonéales (+/- cytologie péritonéale)	10(8,3)
- Omentectomie (+/- cytologie péritonéale)	3 (2,5)
- Omentectomie et biopsies péritonéales	7 (5,8)
- Curage ganglionnaire positif	1 (0,9)

TABLEAU 5 : Caractéristiques de la population en fonction de la survenue ou non d'une récurrence

Paramètre	Récurrence		p
	Non N= 292 (93%)	Oui N= 22 (7%)	
Age (± écart-type)	50.0 ± 16.0	33.2 ± 13.0	<0.001
Indice de Masse Corporelle ^a	24.6 (21.7 ; 28.6)	22.8 (20.6 ; 30.1)	0.57
Parité ^b	2.0 (1.0 ; 3.0)	1.0 (0.0 ; 1.0)	<0.001
Antécédents familiaux de cancer gynécologique	33 (11.7)	8 (40.0)	0.002
Type histologique			
Séreux	155 (53.1)	13 (59.1)	NA
Mucineux	128 (43.8)	9 (40.9)	
Implants	35 (12.0)	8 (38.1)	0.004
Non-invasifs	33 (94,3)	8 (100.0)	NA
Invasifs	2 (5.7)	0 (0.0)	
CA 125 ^c ≥ 35 UI/mL ^d	110 (46.4)	10 (66.7)	0.13
CA 19-9 ≥ 37 UI/mL	30 (23.6)	1 (12.5)	0.68
Stade selon la classification FIGO			
IA, IB	243 (83.2)	16 (72.7)	
IC	21 (7.2)	1 (4.5)	0.048
II-III-IV	28 (9.6)	5 (22.7)	
Coelioscopie	107 (36.6)	11 (50.0)	
Laparotomie première	138 (47.3)	9 (40.9)	0.46
Laparo-conversion	47 (16.1)	2 (9.1)	
Chirurgie conservatrice	84 (28.8)	18 (81.8)	<0.001
Chirurgie non conservatrice	208 (71.2)	4 (18.2)	
(Re)stadification péritonéale			
Complète	201 (68.8)	11 (50.0)	0.069
Incomplète ou absente	91 (31.2)	11 (50.0)	
Suivi moyen en mois	25,1 (6,6 ; 59,7)	69,5 (43,0 ; 131,0)	<0.001

^a Pour les valeurs quantitatives : Médiane (Q1 ; Q3), ^b Pour les variables qualitatives : N(%), ^c CA125 : Cancer Antigen 125, ^d UI/mL = Unité Internationale par millilitre

FIGURE 2 : courbe de survie en fonction de la réalisation d'une chirurgie conservatrice ou non



— Chirurgie conservatrice (=chir cons)
 — Chirurgie non conservatrice (=chir noncons)

Chaque évènement (ici la récurrence ou s'il n'y en a pas eu, la date des dernières nouvelles) est symbolisé par une croix selon sa date d'apparition dans le suivi des patientes

REFERENCES

1. Ray-Coquard I, Pautier P, Pujade-Lauraine E, Méeus P, Morice P, Treilleux I, et al. [Rare ovarian tumours: therapeutic strategies in 2010, national website observatory for rare ovarian cancers and delineation of referent centers in France]. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2010;97(1):123-35.
2. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 15 oct 2008;123(8):1897-901.
3. Seong SJ, Kim DH, Kim MK, Song T. Controversies in borderline ovarian tumors. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(4):343-9.
4. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. févr 2005;18 Suppl 2:S33-50.
5. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol*. 1 mars 2012;13(3):e103-15.
6. Tulpin L, Akerman G, Morel O, Desfeux P, Malartic C, Barranger E. [Management of borderline tumors of the ovary]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. juill 2008;37 Spec No 2:F69-76.
7. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2007;25(20):2928-37.
8. Boujenah J, Bricou A, Moreaux G, Grynberg M, Sifer C, Hugues JN, et al. [Unilateral borderline ovarian tumor and unilateral adnexectomy?]. *Gynecol Obstet Fertil*. sept 2014;42(9):635-9.
9. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. avr 2015;26(2):87-9.
10. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. mai 1998;14(3):254-61.
11. Observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques [Internet]. Disponible sur: <http://www.ovaire-rare.org/TMRG/upload/howto/ReferentielBorderline.pdf>

12. Romeo M, Pons F, Barretina P, Radua J. Incomplete staging surgery as a major predictor of relapse of borderline ovarian tumor. *World J Surg Oncol*. 23 janv 2013;11:13.
13. Camatte S, Morice P, Thoury A, Fourchette V, Pautier P, Lhomme C, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic « stage I » ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. août 2004;40(12):1842-9.
14. Shim S-H, Kim S-N, Jung P-S, Dong M, Kim JE, Lee SJ. Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: A meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2016;54:84-95.
15. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2013;49(8):1905-14.
16. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Daraï E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: Results of a French multicenter study. *Cancer*. 15 mars 2004;100(6):1145-51.
17. Lazarou A, Fotopoulou C, Coumbos A, Sehoul J, Vasiljeva J, Braicu I, et al. Long-term follow-up of borderline ovarian tumors clinical outcome and prognostic factors. *Anticancer Res*. nov 2014;34(11):6725-30.
18. Obermair A, Tang A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Ngan H, Zusterzeel P, Quinn M, et al. Nomogram to predict the probability of relapse in patients diagnosed with borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. févr 2013;23(2):264-7.
19. Chang C, Chen J, Chen W-A, Ho S-P, Liou WS, Chiang AJ. Assessing the risk of clinical and pathologic factors for relapse of borderline ovarian tumours. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. févr 2017;37(2):233-7.
20. Song T, Lee Y-Y, Choi CH, Kim T-J, Lee J-W, Bae D-S, et al. Histologic distribution of borderline ovarian tumors worldwide: a systematic review. *J Gynecol Oncol*. janv 2013;24(1):44-51.
21. Chen X, Fang C, Zhu T, Zhang P, Yu A, Wang S. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res*. 4 avr 2017;10(1):23.

22. Gokcu M, Gungorduk K, Aşıcıoğlu O, Çetinkaya N, Güngör T, Pakay G, et al. Borderline ovarian tumors: clinical characteristics, management, and outcomes - a multicenter study. *J Ovarian Res.* 18 oct 2016;9(1):66.
23. Guvenal T, Dursun P, Hasdemir PS, Hanhan M, Guven S, Yetimalar H, et al. Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumors: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* déc 2013;131(3):546-50.
24. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P, et al. New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. *Ann Surg Oncol.* févr 2016;23(2):443-9.
25. Oh S, Kim R, Lee Y-K, Kim JW, Park N-H, Song Y-S. Clinicopathological aspects of patients with recurrence of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol Sci.* mars 2015;58(2):98-105.
26. Anfinan N, Sait K, Ghatage P, Nation J, Chu P. Ten years experience in the management of borderline ovarian tumors at Tom Baker Cancer Centre. *Arch Gynecol Obstet.* sept 2011;284(3):731-5.
27. Wu T-I, Lee C-L, Wu M-Y, Hsueh S, Huang K-G, Yeh C-J, et al. Prognostic factors predicting recurrence in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* août 2009;114(2):237-41.
28. Shih KK, Zhou Q, Huh J, Morgan JC, Iasonos A, Aghajanian C, et al. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol.* mars 2011;120(3):480-4.
29. Sobiczewski P, Kupryjanczyk J, Michalski W, Śpiewankiewicz B. The Evaluation of Risk Factors Associated With Relapse and Recurrence of Borderline Ovarian Tumors With Long-Term Follow-up. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* juill 2016;26(6):1053-61.
30. Ouldamer L, Bendifallah S, Nikpayam M, Body G, Fritel X, Uzan C, et al. Improving the clinical management of women with borderline tumours: a recurrence risk scoring system from a French multicentre study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mai 2017;124(6):937-44.
31. Winter WE, Kucera PR, Rodgers W, McBroom JW, Olsen C, Maxwell GL. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol.* oct 2002;100(4):671-6.
32. Kristensen GS, Schledermann D, Mogensen O, Jochumsen KM. The value of

random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* juin 2014;24(5):874-9.

33. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G, et al. The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Oncol.* nov 2010;119(2):274-7.

34. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR, Burke TW, Silva EG. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer.* 15 févr 1999;85(4):905-11.

35. Azuar AS, Bourdel N, Ferrarrese G, Dauplat J, Mage G, Canis M. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours (BLOT): a retrospective study of 142 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 2013;168(1):87-91.

36. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol.* 1 janv 2010;21(1):55-60.

37. Bendifallah S, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P, Darai E. Nomogram to predict recurrence in patients with early- and advanced-stage mucinous and serous borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2014;211(6):637.e1-6.

38. Pais P, Huchon C, Chevrot A, Cohen J, Fauconnier A, Rouzier R, et al. [External multicentric validation of two scores predicting the risk of relapse in patients with borderline ovarian tumors: The nomogram of Bendifallah and the score of Ouldamer]. *Bull Cancer (Paris).* 1 août 2017;

39. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* mars 2015;51(5):620-31.

40. Uzan C, Muller E, Kane A, Rey A, Gouy S, Bendifallah S, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol.* janv 2014;25(1):166-71.

41. Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mars 2016;123(4):498-508.

42. Matsuo K, Machida H, Takiuchi T, Grubbs BH, Roman LD, Sood AK, et al.

Role of hysterectomy and lymphadenectomy in the management of early-stage borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* mars 2017;144(3):496-502.

AUTEUR : DEBRY LAETITIA

Date de Soutenance : 21 juin 2018

Titre de la Thèse : Tumeurs borderline de l'ovaire : place de la stadification péritonéale et facteurs pronostiques de récurrence

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Gynécologie Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie Obstétrique

Mots-clés : tumeur borderline de l'ovaire, (re)stadification péritonéale, récurrence, chirurgie conservatrice

Résumé :

Introduction : L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt d'une (re)stadification péritonéale dans la prise en charge des tumeurs borderline de l'ovaire en ce qui concerne la survenue d'une récurrence puis d'identifier les facteurs influençant cette récurrence.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, multicentrique, portant sur 314 patientes traitées pour une tumeur borderline de l'ovaire entre Janvier 2006 et Décembre 2016. La survenue d'une récurrence a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et a été comparée entre les groupes par l'intermédiaire de tests du Log-Rank.

Résultats : Notre cohorte avait un âge moyen de 48,9 ans et a été suivie sur une moyenne de 28,0 mois. Elle a présenté un taux de récurrence de 7,0%. 67,5% des patientes ont bénéficié d'une (re)stadification péritonéale complète et 32,5% d'une (re)stadification incomplète ou absente. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la survenue d'une récurrence entre les deux groupes de patientes ($p=0,07$). Les facteurs retrouvés comme influençant la récurrence étaient : l'âge jeune au moment du diagnostic ($p < 0,001$), la parité ($p < 0,001$), l'antécédent familial de cancer gynécologique ($p=0,002$), la présence d'implants péritonéaux ($p=0,004$), le stade FIGO élevé ($p=0,048$) et la réalisation d'une chirurgie conservatrice ($p < 0,001$).

Conclusion : Dans notre étude, la réalisation d'une (re)stadification péritonéale complète ne changeait pas significativement la survenue d'une récurrence alors que la chirurgie conservatrice avait un impact sur cette dernière.

Composition du Jury :

Président : Pr Pierre Collinet

Assesseurs : Dr Charlotte Bourgin, Pr Denis Vinatier, Pr Guillaume Piessen