

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact pronostique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique dans les cancers de l'ovaire à un stade précoce**

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2021 à 16h  
Au Pôle Recherche  
**Par Julie ALLINE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre COLLINET**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Anne PLOQUIN**

**Monsieur le Docteur Jérôme PHALIPPOU**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE**

---



**AVERTISSEMENT :**

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

## SOMMAIRE

RESUME.....	4
INTRODUCTION.....	6
<b>Impact of pelvic and para-aortic lymphadenectomy on the prognosis of patients with early epithelial ovarian cancer</b>	
- Abstract.....;	9
- Introduction.....	11
- Materials and methods.....	13
- Results.....	17
- Discussion.....	20
- Conclusion.....	25
- Figures and Tables.....	26
DISCUSSION.....	32
CONCLUSION.....	40
REFERENCES.....	41

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Selon les recommandations de l'INCA, la lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade présumé précoce est recommandée afin de réaliser une stadification initiale chirurgicale complète. Entre 8,5 et 13% des patientes présentant un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce sont reclassées à un stade avancé (FIGO IIIA) après réalisation de la lymphadénectomie. L'impact pronostique de l'envahissement ganglionnaire métastatique sur la survie a été clairement démontré. En revanche, le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie dans le pronostic de ces cancers précoces reste largement débattu, notamment pour les patientes qui bénéficieront de chimiothérapie adjuvante systématique. De plus, la lymphadénectomie est une procédure chirurgicale complexe qui, y compris dans les centres experts, augmente la morbi-mortalité. Le but de cette étude est d'évaluer l'impact pronostique de la lymphadénectomie dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade précoce.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée entre 2000 et 2018 dans 11 centres hospitaliers de référence en France. Les critères d'inclusion comprenaient les patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire à un stade présumé précoce (FIGO I à IIA), confirmé histologiquement et ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction première ou de restadification. Deux groupes ont été constitués : les patientes ayant eu une stadification ganglionnaire par lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique et les patientes sans stadification ganglionnaire.

**Résultats :** Au total, 209 patientes ont été incluses (174 dans le bras lymphadénectomie et 35 dans le bras sans lymphadénectomie). Après ajustement sur les facteurs de confusion à l'aide d'un score de propension, il a été retrouvé une

meilleure survie globale et survie sans récurrence dans le groupe avec lymphadénectomie, avec une différence statistiquement significative, respectivement :  $p=0.006$ , HR : 0.40 [95% CI : 0.21 to 0.77] et  $p=0.002$ , HR : 0.45 [95% CI : 0.28 to 0.75].

**Conclusion :** Les résultats de cette étude sont en faveur d'un rôle thérapeutique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade précoce. Cependant, des études prospectives randomisées sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer plus précisément les complications peropératoires et postopératoires liées à la lymphadénectomie.

## INTRODUCTION

Le cancer épithélial de l'ovaire est le 8<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent<sup>1</sup> chez la femme en France. Il s'agit de la 4<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez la femme dans les pays industrialisés<sup>1</sup>. Contrairement au cancer du sein ou du col de l'utérus, il n'existe pas de stratégie de dépistage organisé permettant un diagnostic à un stade précoce de la maladie<sup>2</sup>. Il existe plusieurs facteurs de risque, modifiables et non modifiables, bien établis du cancer épithélial de l'ovaire : l'utilisation d'une hormonothérapie ménopausique, le tabac, le nombre d'ovulations au cours de la vie (absence de grossesse, âge précoce des ménarches, âge avancé de la ménopause), antécédent familial de cancer épithélial de l'ovaire, antécédent d'endométriose ou de maladie inflammatoire du pelvis. Cependant, seule une petite proportion des cas peut être attribuée à des facteurs facilement modifiables, de sorte que les possibilités de prévention sont actuellement limitées<sup>2-4</sup>.

Le cancer de l'ovaire à un stade débutant est peu symptomatique, ces symptômes sont par ailleurs souvent très aspécifiques. Ainsi la plupart des cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade précoce sont découverts de manière fortuite<sup>2,4</sup>. Le cancer épithélial de l'ovaire au stade précoce correspond au stade I à IIA<sup>1</sup> dans la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO), ce qui correspond à des cancers limités au niveau du pelvis. Soixante-quinze pourcents des cancers épithéliaux de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé<sup>1</sup> de la maladie, stade III ou IV de la classification FIGO, ce qui correspond à une atteinte du cancer en dehors du pelvis, au reste des organes de l'abdomen et/ou à une atteinte ganglionnaire et/ou métastatique. La mortalité est en conséquence très élevée avec une survie globale à 5 ans, tous stades confondus, de 43%<sup>1</sup>. Le cancer de l'ovaire entraîne fréquemment des métastases ganglionnaires au niveau pelvien et lombo-

aortique. La chaîne lombo-aortique est la localisation la plus fréquente des métastases ganglionnaires<sup>5</sup>. La majorité des récurrences et des décès surviennent dans les deux ans suivant le diagnostic. Le pronostic des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire dépend du stade FIGO de la maladie, du grade histologique, du sous type histologique, de l'âge au moment du diagnostic et de la masse tumorale résiduelle après chirurgie<sup>6,7</sup>.

La chirurgie est au centre de la prise en charge des cancers de l'ovaire présumés précoces. Selon les recommandations de l'INCA (Institut National Du Cancer – Novembre 2019), dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade présumé précoce, la prise en charge chirurgicale est la suivante : hystérectomie (en l'absence de souhait de préservation de la fertilité), annexectomie bilatérale, omentectomie (au minimum infracolique), appendicectomie (selon histologie), biopsies péritonéales multiples, cytologie péritonéale et lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique pour tous les types histologiques, à l'exception des sous-types mucineux expansifs (de stade inférieur au stade IC de la classification FIGO), pour lesquels les lymphadénectomies peuvent être omises.<sup>1,6-8</sup> En cas de stadification ganglionnaire initiale non réalisée, une restadification incluant la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est recommandée, en particulier en l'absence d'indication de chimiothérapie posée.

Les recommandations de l'INCA concernant la place de la lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique dans les cancers ovariens de stade avancé ont récemment été modifiées pour certaines situations<sup>9</sup>. Ces nouvelles recommandations reposent essentiellement sur les résultats de l'étude LION<sup>10</sup>. En effet, dans ces cancers de stade avancé, en l'absence d'adénopathie suspecte clinique ou radiologique et en cas de résection chirurgicale complète macroscopique



lors du geste initial, il n'y a pas d'indication à réaliser une lymphadénectomie puisque cela augmente la morbi-mortalité sans modifier le traitement médical adjuvant ni la survie globale.

Selon ces mêmes recommandations de l'INCA<sup>1</sup>, la lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique dans les cancers ovariens présumés précoces est toujours recommandée afin de réaliser une stadification initiale chirurgicale complète, en dehors du sous type mucineux expansif (de stade inférieur au stade IC de la classification FIGO). Dans ces cancers ovariens à un stade présumé précoce, le taux d'envahissement ganglionnaire varie de 6,3 à 22% dans la littérature. Il est de 4,5 à 18% pour les stades I et de 17,5 à 31% pour les stades II. De plus, entre 8,5 et 13% des patientes présentant un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoces sont reclassées à un stade FIGO IIIA après réalisation de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique<sup>1,11-14</sup>. Il y a donc pour ces patientes une indication formelle de chimiothérapie adjuvante. Par ailleurs, l'impact pronostique de l'envahissement ganglionnaire métastatique sur la survie a été clairement démontré. En revanche, le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie dans le pronostic de ces cancers présumés précoces reste largement débattu malgré de nombreuses études, notamment pour les patientes qui bénéficieront de chimiothérapie adjuvante systématique. De plus, la lymphadénectomie est une procédure chirurgicale complexe qui, y compris dans les centres experts, augmente la morbi-mortalité (complications per et post opératoires, taux de reprise, taux de transfusion etc.)<sup>10,15</sup>.

Le but de cette étude rétrospective multicentrique est donc d'évaluer l'impact pronostique en termes de survie globale et de survie sans récurrence de la lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique dans les cancers ovariens présumés précoces.

## Impact of pelvic and para-aortic lymphadenectomy on the prognosis of patients with early epithelial ovarian cancer

### ABSTRACT

**Background:** According to INCA recommendations, pelvic and para-aortic lymphadenectomy in presumed early-stage epithelial ovarian cancer is recommended to achieve a complete initial surgical staging. Between 8.5 and 13% of patients with presumed early-stage ovarian cancer are reclassified to advanced stage (FIGO IIIA) after lymphadenectomy. The prognostic impact of metastatic lymph node involvement on survival has been clearly demonstrated. However, the therapeutic role of lymphadenectomy in the prognosis of these early cancers remains largely debated, especially for patients who will benefit from systematic adjuvant chemotherapy. Moreover, lymphadenectomy is a complex surgical procedure which, even in expert centers, increases morbidity and mortality. The aim of this study is to evaluate the prognostic impact of lymphadenectomy in early epithelial ovarian cancer.

**Method:** We conducted a multicenter retrospective study between 2000 and 2018 in 11 referral hospital centers in France. Inclusion criteria included patients with histologically confirmed presumed early-stage epithelial ovarian cancer (FIGO I to IIA), who had undergone primary cytoreduction or restaging surgery. Two groups were constituted: patients who had undergone lymph node staging by pelvic and para-aortic lymphadenectomy and patients without lymph node staging.

**Results:** A total of 209 patients were included (174 in the lymphadenectomy arm and 35 in the no lymphadenectomy arm). After adjusting for confounding factors using a propensity score, there was a statistically significant difference in overall survival

( $p=0.006$ , HR: 0.40 [95% CI: 0.21 to 0.77]) and on recurrence-free survival ( $p=0.002$ , HR : 0.45 [95% CI : 0.28 to 0.75]) in favor of lymphadenectomy.

**Conclusions:** The results of this study support a therapeutic role for pelvic and para-aortic lymphadenectomy in early epithelial ovarian cancer. However, prospective randomized studies are needed to confirm these results and to further evaluate intraoperative and postoperative complications related to lymphadenectomy.

**Keywords:** *early stage, epithelial ovarian cancer, lymphadenectomy, overall survival, recurrence free survival,*

## INTRODUCTION

Epithelial ovarian cancer (EOC) is the eighth most common<sup>1</sup> cancer in women in France. It's the fourth leading cause of death caused by cancer in women in industrialized countries<sup>1</sup>. Unlike breast and cervical cancer, there are no organized screening programmes for early detection<sup>2</sup>. Seventy-five per cent of ovarian cancers are detected at an advanced stage of the disease<sup>1</sup> (III and IV of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) classification). Therefore, mortality is very high, with an overall five-year survival rate of 43% for all stages combined<sup>1</sup>. Ovarian cancer frequently leads to pelvic and para-aortic lymph nodes metastases<sup>5</sup>. Most of deaths and recurrences occur within two years of diagnosis. The prognosis of patients with ovarian cancer depends on the FIGO stage of the disease, histological grade, histological subtype, age at diagnosis and residual tumor mass after surgery<sup>6,7</sup>.

Early-stage EOC corresponds to stage I to IIA according to the FIGO classification which concerns cancers that are seemingly confined to the pelvis. Surgery is the mainstay for treatment of suspected early-stage EOC. According to INCA recommendations, in presumed early-stage EOC, the following procedures should be performed: hysterectomy, a bilateral salpingectomy-oophorectomy, an omentectomy, an appendectomy, multiple peritoneal biopsies, peritoneal cytology and pelvic and para-aortic lymphadenectomy for all histologic types except the expansile mucinous subtypes (less than FIGO stage IC), for which lymphadenectomy can be omitted<sup>1,6-8</sup>.

The INCA recommendations (November 2019) regarding the place of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancers have recently been modified for certain situations<sup>9</sup>. The LION<sup>10</sup> study has influenced these new INCA

recommendations. In fact, in these advanced cancers, in the absence of suspicious clinical or radiological adenopathy and in the case of macroscopic complete peritoneal surgery during the initial procedure, there is no indication to carry out a lymphadenectomy as a result of the unfavorable benefit-risk balance for this procedure. Indeed, this procedure increases morbidity and mortality without changing the adjuvant medical treatment or overall survival.

According to the same INCA recommendations<sup>1</sup>, pelvic and para-aortic lymphadenectomy in presumed early ovarian cancers is still recommended to achieve a complete initial surgical staging, apart from the mucinous expansive subtype. In these presumed early-stage EOC, the rate of lymph node involvement varies from 6.3 to 22% according to the literature. Furthermore, between 8.5 and 13% of patients with presumed early-stage EOC are reclassified to FIGO IIIA stage after pelvic and para-aortic lymphadenectomy<sup>1,11-14</sup>. The prognostic impact of metastatic lymph node involvement on survival has been clearly demonstrated. However, the therapeutic role of lymphadenectomy in the prognosis of these presumed EOC remains largely debated despite numerous studies, particularly for patients who will benefit from systematic adjuvant chemotherapy. Moreover, lymphadenectomy is a complex surgical procedure which, even in expert centers, increases morbidity and mortality<sup>10,15</sup>.

Therefore, the aim of this retrospective multicenter study was to evaluate the prognostic impact in terms of overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in presumed EOC.

## MATERIAL AND METHODS

### Study population

We conducted a retrospective, multicenter study between 2000 and 2018 in eleven french reference hospital centers. All patient data with presumed histologically confirmed early EOC, was extracted between 2000 and 2018 from the Francogyn database. Among these patients, we included those who had undergone primary or restaging surgery which involved: a bilateral salpingectomy-oophorectomy, a hysterectomy (in the absence of a desire to preserve fertility), a peritoneal cytology, an omentectomy, multiple peritoneal biopsies, an appendectomy (depending on histology). Indeed, the surgical procedure could be performed in one or two stages depending on how the disease was discovered. The study population was divided in two groups: patients with lymph node staging by pelvic and para-aortic lymphadenectomy and patients without lymph node staging. Adjuvant chemotherapy (Carboplatin and Paclitaxel) was administered when indicated. The follow-up was clinical and radiological (CT and/or PET).

Early-stage EOC corresponds to stage I to IIA according to the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) classification. Patients with intraoperative discovery of epithelial ovarian cancer at FIGO stage greater than IIA were excluded. All histological subtypes of epithelial ovarian cancers (except mucinous expansive subtype with less than FIGO stage IC2) were included.

The study was approved by the ethics committee of the National College of French Gynaecologists and Obstetricians (CEROG 2020-GYN-1209). All patients gave their consents to participate in the study.

### **Data collection**

The following clinical and pathological variables were collected: age at diagnosis, BMI, hormonal status, comorbidities such as prior abdominal surgery, prior hysterectomy, family history of gynaecological cancer, tumor characteristics and adjuvant treatment.

### **Procedures**

We collected information on the primary or restaging surgery: the surgical approach, whether or not a pelvic and para-aortic lymphadenectomy was performed, the residual tumor and the lymph node status. The volume of bleeding, the realization of a transfusion as well as the per and post-operative complications evaluated were collected.

### **Variable definitions**

Overall survival (OS) was defined as the time from the date of cytoreduction surgery to the date of death or the date of the last follow up. Patients with an unknown date of death were censored at the time of their last follow up.

Recurrence-free survival (RFS) was defined as the time from the date of cytoreduction surgery to the date of the first recurrence. The site of recurrence was defined as peritoneal, lymph node or metastatic.

### **Statistical analysis**

Quantitative variables were expressed as means (standard deviation, SD) in the case of normal distribution or medians (interquartile range, IQR) otherwise. Normality of distributions was assessed using histograms and the Shapiro Wilk test. Overall survival (OS) and Recurrence free survival (RFS) were estimated using the Kaplan-Meier method. Baseline characteristics were described according to lymphadenectomy or not and differences were quantified by calculating the absolute

standardized difference (ASD); an ASD > 20% was interpreted as a meaningful difference. In order to reduce the effect of potential confounding factors in the between-group comparisons, we used the propensity-score method (1). The propensity score was estimated using a non-parsimonious multivariable logistic regression model, with the lymphadenectomy group as the dependent variable of all the predefined confounders as covariates.

We compared OS, RFS and binary outcomes by using inverse probability of treatment weighting (IPTW) and a propensity score based on 4 predefined confounders (age, BMI, ASA score and histologic types). Effect sizes of lymphadenectomy group were estimated using Cox's regression mixed models for OS and RFS and using generalized linear mixed models (GLMM) for outcomes binary, with use of stabilized inverse propensity score as weight and by including center as random effect. Hazards ratio (HRs) were derived from Cox's regression mixed models and odds ratio (ORs) were derived from generalized linear mixed models as effect size measures, with their 95% confidence intervals (CIs). We assessed the proportional hazard assumption using Schoenfeld residuals plots (2). Because of missing grade data, (Table1), we estimated the comparisons OS, RFS and binary outcomes by IPTW using propensity score after handling missing values by multiple imputation using a regression switching approach (chained equations with  $m=10$ ). Imputation procedure was performed for the missing at random assumption using all variables listed in Table 1 (including study group) with a predictive mean matching method for continuous variables and binary logistic regression model for categorical variables. In each imputed dataset, we compared OS, RFS and binary outcomes by IPTW using the propensity score. We therefore combined effect sizes from each imputed dataset using Rubin's rules (3). We compared RFS with number



of lumbar aortic lymph and pelvic nodes in patients with lymphadenectomy by using Cox's regression mixed models by including center as random effect. The proportional hazard assumptions and the log-linearity assumptions were checked by examining the Schoenfeld (2) and Martingale residuals. Statistical testing was conducted at the two-tailed  $\alpha$ -level of 0.05. Data was analyzed using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

## RESULTS

Two hundred and nine patients meeting the inclusion criteria were included. There were 174 (83,3%) patients in the group with pelvic and para-aortic lymphadenectomy and 35 patients in the group without lymphadenectomy. Among the patients who had lymph node staging by lymphadenectomy, 124 (71.3%) patients had the lymphadenectomy during the primary surgery and 50 (28.7%) had it during the restaging surgery. The flowchart of the study is reported in the Figure 1.

### **Baseline characteristics**

The characteristics of the patients are shown in Table 1. There was no statistically significant difference in baseline characteristics between the two groups including prior abdominal surgery, surgical FIGO stage and grade of the tumor. Patients with lymphadenectomy (group 1) had more frequently a family history of gynaecological cancer (31.0 % vs 19.4%, ASD: 27.2%), had a lower body mass index ( $24.8 \pm 4.9$  vs  $27.6 \pm 8.7$ , ASD: 38.2%), were younger ( $55.3 \pm 12.6$  vs  $64.5 \pm 17.9$ , ASD: 59.7%), with a lower ASA score (ASD: 42,7%). In the group 1, the patients being younger, they were more often in period of genital activity (34,6% vs 17,6%, ASD: 40,1%).

### **Surgical procedures and adjuvant treatment**

The surgical procedures and adjuvant treatment are shown in Table 2. All patients had primary cytoreduction surgery (one or two stages). In group 1, one patient had a digestive resection (recto sigmoidal resection) but the anatomopathological analysis came back negative for cancer, but rather deep pelvic endometriosis lesions. In group 1, two patients underwent diaphragmatic dome resection for suspected diaphragmatic carcinosis, but the pathology analysis was

negative, with no lesions suspected of malignancy. No patient had neoadjuvant chemotherapy. In group 1, 98,4 % of patients received adjuvant chemotherapy and 91,7% in group 2.

### **Surgical outcomes**

The surgical outcomes are shown in Table 3. Among patients who had a lymphadenectomy, the average number of nodes removed was  $14,2 \pm 8,6$  at the pelvic level and  $20,0 \pm 12,0$  at the para-aortic level. Of these patients, 5 (2.9%) had positive nodes at the pelvic level on the pathological analysis and 3 (1.9%) at the para-aortic level.

In group 1, the median bleeding volume was 475 (200 to 700) ml and it was 200 (0 to 200) ml in group 2. However, no statistical analysis could be performed due to the large number of missing data. There were more intraoperative complications in group 1, with a statistically significant difference (OR: 0.17, [95% CI: 0.04 to 0.71],  $p=0.017$ ). However, there was no statistically significant difference between the two groups regarding postoperative complications (OR: 1.27, [95% CI: 0.38 to 4.32],  $p=0.69$ ). There were eleven intraoperative complications in the group 1 versus two in the group 2. In the group 1, the following per operative complications were reported: 2 digestive wounds, 4 tumor ruptures during surgery, 1 spleen wound, 3 vascular wounds, 1 haemorrhage with a blood loss of 1 liter. In the group 2, the following per operative complications were reported: 1 digestive wound, 1 tumor rupture during surgery. They were thirty-four post-operative complications in the group 1 and two in the group 2. The postoperative complications in group 1 were: 3 unspecified neurological deficits, 2 hemoperitoneums, 3 eventrations, 1 evisceration, 3 lymphoceles, 1 lymphedema, 4 sepsis including 2 peritonitis (1 stoma), 6 digestive occlusions, 3 pulmonary embolisms, 3 thrombosis, 1 acute pulmonary oedema, 1

anaemia requiring transfusion, 1 wall abscess, 1 vaginal disruption, 1 fistula, 1 pelvic haematoma. The postoperative complications in group 2 were: 2 hemoperitoneum and 1 thrombosis.

### **Overall and recurrence free survival**

The overall median follow-up period was 39 months (21 to 61). In the group 1, the overall median follow-up period was 38 months (21 to 57) and in the group 2, it was 59 months (27 to 112), with a statistically significant difference ( $p=0,008$ ). The five-year overall survival rate was 88.2% in group 1 and 71.1% in group 2. After adjustment for confounding factors (age at diagnosis, BMI, histology and WHO ASA score) using a propensity score, there was a statistically significant difference in overall survival ( $p=0.007$ , HR: 0.41 [95% CI: 0.21 to 0.79]) and on recurrence-free survival ( $p=0.002$ , HR: 0.47 [95% CI: 0.29 to 0.77]) in favor of a lymphadenectomy.

In the group 1, there were 33 recurrences including: 8 lymph node recurrences, 18 peritoneal recurrences and 15 recurrences with distant metastases (9 patients had a recurrence with several locations). The location of the recurrence was missing for four patients in this group. In the group 2, there were 12 recurrences including: 2 lymph node recurrences, 5 peritoneal recurrences, 6 recurrences with distant metastases (2 patient had recurrence with several locations). The location of the recurrence was missing for one patient in this group. Sixteen patients died in group 1, of which 12 were caused by a terminal evolution specific to ovarian cancer, 1 metastatic melanoma and 3 unspecified. Nine patients died in group 2, of which 2 were caused by a specific terminal evolution of ovarian cancer and 7 were unspecified.

## DISCUSSION

Surgery is based on two axes of management in EOC: peritoneal cytoreduction and pelvic and para-aortic lymph node staging surgery<sup>1,9</sup>. While the impact of the reduction of the peritoneal tumor residue (with the objective of macroscopically zero residue at the end of the operation) is well demonstrated<sup>16</sup>, the impact and the surgical approach to retroperitoneal nodes is more controversial.

In our study, after adjustment for confounding factors, using a propensity score, there was a statistically significant difference in overall survival ( $p=0.007$ , HR: 0.41 [95% CI: 0.21 to 0.79]) and on recurrence-free survival ( $p=0.002$ , HR: 0.47 [95% CI: 0.29 to 0.77]) in favor of lymphadenectomy. The literature is controversial regarding the therapeutic role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in early-stage EOC<sup>17-29</sup>. *Maggioni and al*<sup>17</sup>, performed a randomized study in patients with early-stage ovarian cancer from 1991 to 2003. A total of 138 patients were included in a surgical arm with lymph node surgery and 130 in the control arm for which only lymph node sampling was performed. This study did not demonstrate a significant difference in recurrence-free survival or overall survival between the 2 groups ( $p = 0.1$  and  $0.5$ , respectively). In addition, there was a similar number of retroperitoneal relapses between the 2 groups. On the contrary, in 2010, *Rouzier and al*<sup>19</sup>, conducted a multicenter retrospective study from the SEER database, from 1988 to 2004. 13 185 patients with stage I and II of EOC were included. The population was divided into 3 groups: no lymphadenectomy performed, between 1 and 9 nodes removed and more than 10 nodes removed. This study found a better specific survival rate at 5 years in the lymphadenectomy group compared to the group without lymphadenectomy regardless of the stage of the disease (stage I: 96% vs. 84%  $p < 0.001$ ; stage II: 81% vs 54%  $p < 0.001$ ). However, in this study all

histological types of ovarian cancer were included (including germ cell and sex cord tumors). *Chan and al*<sup>18</sup>, conducted a multicenter study between 1998 and 2001. 6686 patients with FIGO I ovarian cancer were included. The 5-year specific survival for all patients (all histological types of ovarian cancer included) with FIGO stage I who had a lymphadenectomy was 92.6% and 87% for patients without a lymphadenectomy, with a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). It should be noted that all resected lymph nodes were negative for metastatic disease. The main bias of this study is the lack of data on adjuvant chemotherapy. Finally, a long-term analysis of the *ACTION study*<sup>20-22</sup> was carried out in 2010. Complete surgical staging with lymphadenectomy was associated with a better 10-year specific survival in a multivariate analysis (HR: 1.89 ; 95% CI = 1.23-2.91 ;  $p = 0.004$ ).

In our study, there was no statistically significant difference in terms of recurrence-free survival regardless of the number of nodes removed both at the pelvic and para-aortic level, respectively  $p=0,35$  et  $p=0,43$ . Our results were inconsistent with the literature<sup>18,19,24</sup>. Indeed, *Rouzier et al*<sup>19</sup>, found in 2010, in multivariate analysis that the number of lymph nodes removed appeared to be a prognostic factor for survival (limited lymphadenectomy HR: 1.2 ; 95% CI : 1.11-1.29 ;  $p < 0.001$  and extended lymphadenectomy HR: 2.13 ; 95% CI : 1.97-2,31,  $p < 0,001$ ). In addition, in the study published by *Chan and al*<sup>18</sup> in 2007, they found a better survival at 5 years according to the number of nodes removed, but only for stage IC ( $p < 0.001$ ). Furthermore, in a multivariate analysis, the extent of lymphadenectomy appeared to be an independent prognostic factor for better survival (HR: 0.72, 95% CI: 0.62-0.84 ;  $p < 0.001$ ).

Based on the literature, pelvic and aortic lymphadenectomy is also performed to allow complete lymph node staging and different management for patients with

lymph node involvement<sup>1,30</sup>. In our study, only 5 patients (2.9%) had positive nodes at the pelvic level on the pathological analysis and 3 (1.9%) at the para-aortic level. In our study, only 7 patients (4% of the lymphadenectomy group) were reclassified to FIGO IIIA stage after complete lymph node staging. In 2006, *Maggioni and al*<sup>17</sup> found, in a randomized study, a rate of pelvic lymph node metastases in 21% of cases, aortic lymph node metastases in 54% of cases, and lymph node metastases in both locations in 25% of cases. In contrast, *Kleppe and al*<sup>24</sup> found lymph node involvement in 6.3% of 3658 patients with early-stage ovarian cancer. In 2013, *Oshita and al*<sup>25</sup>, in their study, found an overall lymph node metastasis rate of 8.5% (4.5% for stage I and 17.5% for stage II,  $p = 0.0003$ ). Indeed, we found a much lower rate of lymph node invasion than what is found in the literature. This can be explained by several factors. On the one hand, we do not know the details of the standardized procedures for lymph node histological analysis in each study. Indeed, the number and size of microscope sections taken for each lymph node influences the probability of finding a micro-metastasis. A standardized pathological analysis should be established to allow a reliable comparison of the results of different studies. On the other hand, epithelial ovarian cancer is a heterogeneous disease with several histological subtypes<sup>30</sup>. The rate of lymph node involvement varies depending on the histological subtype<sup>28,29,31,32</sup>. However, in our study we included all histological subtypes of epithelial ovarian cancer. Study with subgroup analyses should therefore be performed to accurately assess lymph node involvement depending in the histological subtypes of early-stage EOC.

It is important to remember that lymphadenectomy is a complex surgical procedure, which even in expert centers increases morbidity and mortality, with complications that may delay the start of chemotherapy. It is therefore important to

assess the benefit-risk balance for each patient according to their comorbidities. In our study, there were more intraoperative complications in group 1, with a statistically significant difference (OR: 0.17, [95% CI: 0.04 to 0.71],  $p=0.017$ ). Indeed, there were 3 vascular wounds, 1 spleen wound and 1 haemorrhage with a blood loss of 1 liter in group 1 and no vascular complications in group 2. However, it is difficult to link these intraoperative complications to the performance of the lymphadenectomy. Furthermore, there was no statistically significant difference between the two groups regarding postoperative complications (OR: 1.27, [95% CI: 0.38 to 4.32],  $p=0.69$ ). In the literature, few studies have evaluated the intra- and postoperative complications of lymphadenectomy<sup>10,15,17</sup>. In the *LION study*<sup>10</sup>, the addition of lymphadenectomy to the debulking surgery had a significant effect on the median blood loss (650 vs. 500 ml,  $p<0.001$ ), the percentage of patients receiving transfusions (63.7% vs 56.0%,  $p=0.005$ ) all in favor of the no-lymphadenectomy group. They also found that the lymphadenectomy group had a higher incidence of infections (25.8% vs. 18.6%,  $p=0.03$ ), and repeat laparotomies because of complications (12.4% vs. 6.5%,  $p=0.01$ ), as well as a significantly higher 60-day mortality (3.1% vs 0.9%,  $p=0.049$ ). However, this study only involved advanced epithelial ovarian cancer (stage IIB to IV of the FIGO classification), which is difficult to compare to early EOC. In 2006, *Maggioni and al*<sup>17</sup> found, there was a greater volume of bleeding, as well as a greater number of patients receiving transfusions, in the lymphadenectomy group than in the lymph node sampling group. However, neither the number of intraoperative or late complications was statistically different between the two groups.

Finally, new surgical techniques for lymph node staging are being investigated in early EOC. *Van and al*<sup>33</sup> in 2021, in a systematic review of the literature evaluated the role of the sentinel node in the management of early-stage ovarian cancer.



Indeed, sentinel node detection is a procedure already used for several cancers (breast, endometrium, vulva). This review suggests that the sentinel node technique is feasible with a low risk of complications and may be reliable for determining the lymph node status of patients with ovarian cancer at a presumed early stage.

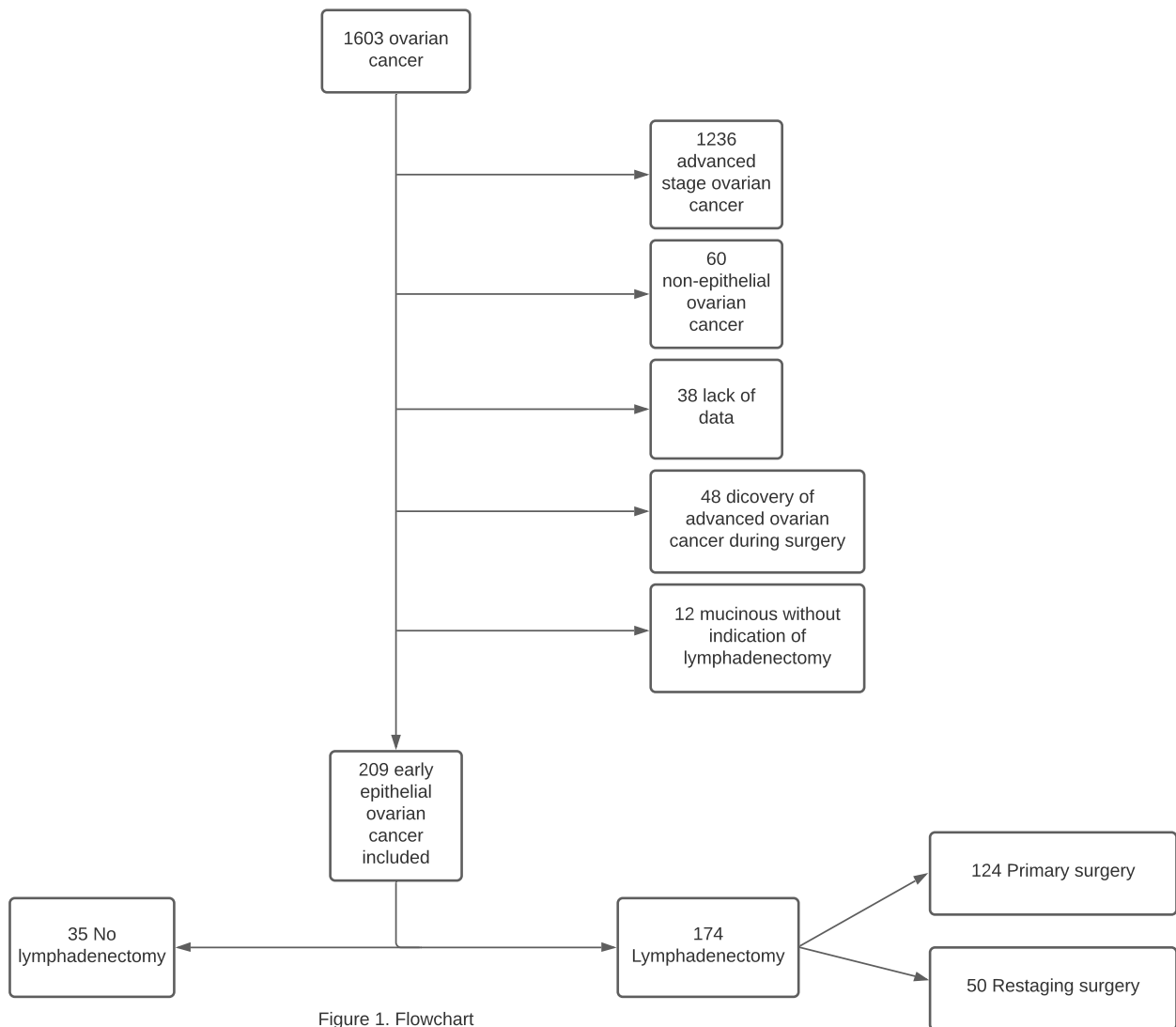
The limitations of our study are firstly linked to its retrospective design. We cannot exclude a potential selection-bias of diseases associated with worse clinical and biological prognostic factors and confounding risk factors. Furthermore, due to its retrospective nature, the main weakness of our study is the missing data. Our findings need to be confirmed by prospective and controlled trials

## **CONCLUSION**

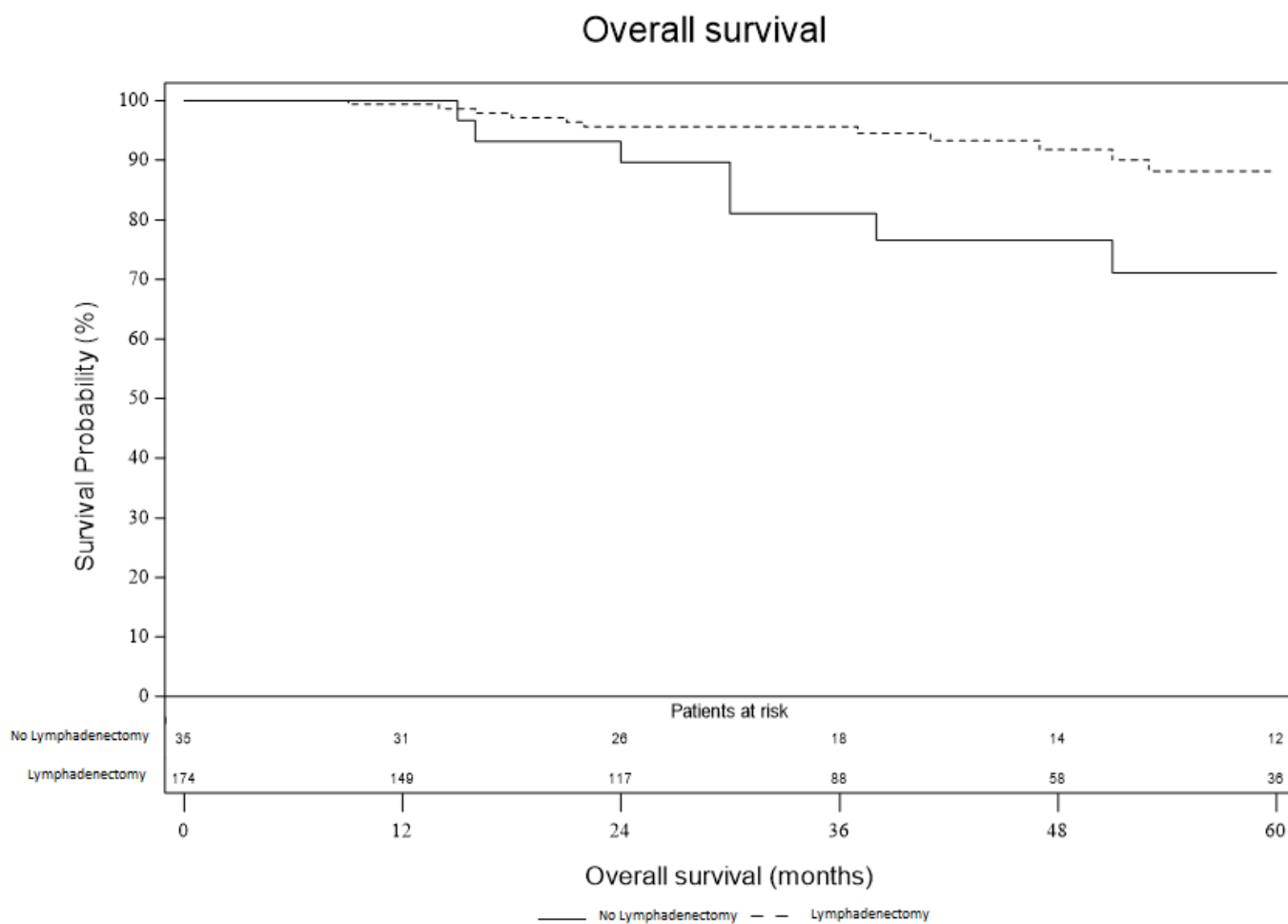
In conclusion, our study seems to support a therapeutic role for pelvic and para-aortic lymphadenectomy in presumed early-stage EOC. However, randomized prospective studies are needed to confirm these results and to evaluate more precisely the intra- and postoperative complications related to lymphadenectomy. In addition, a study comparing lymphadenectomy with the performance of the sentinel node procedure would help to assess its place in the surgical management of early epithelial ovarian cancers.

**Figures and Tables**

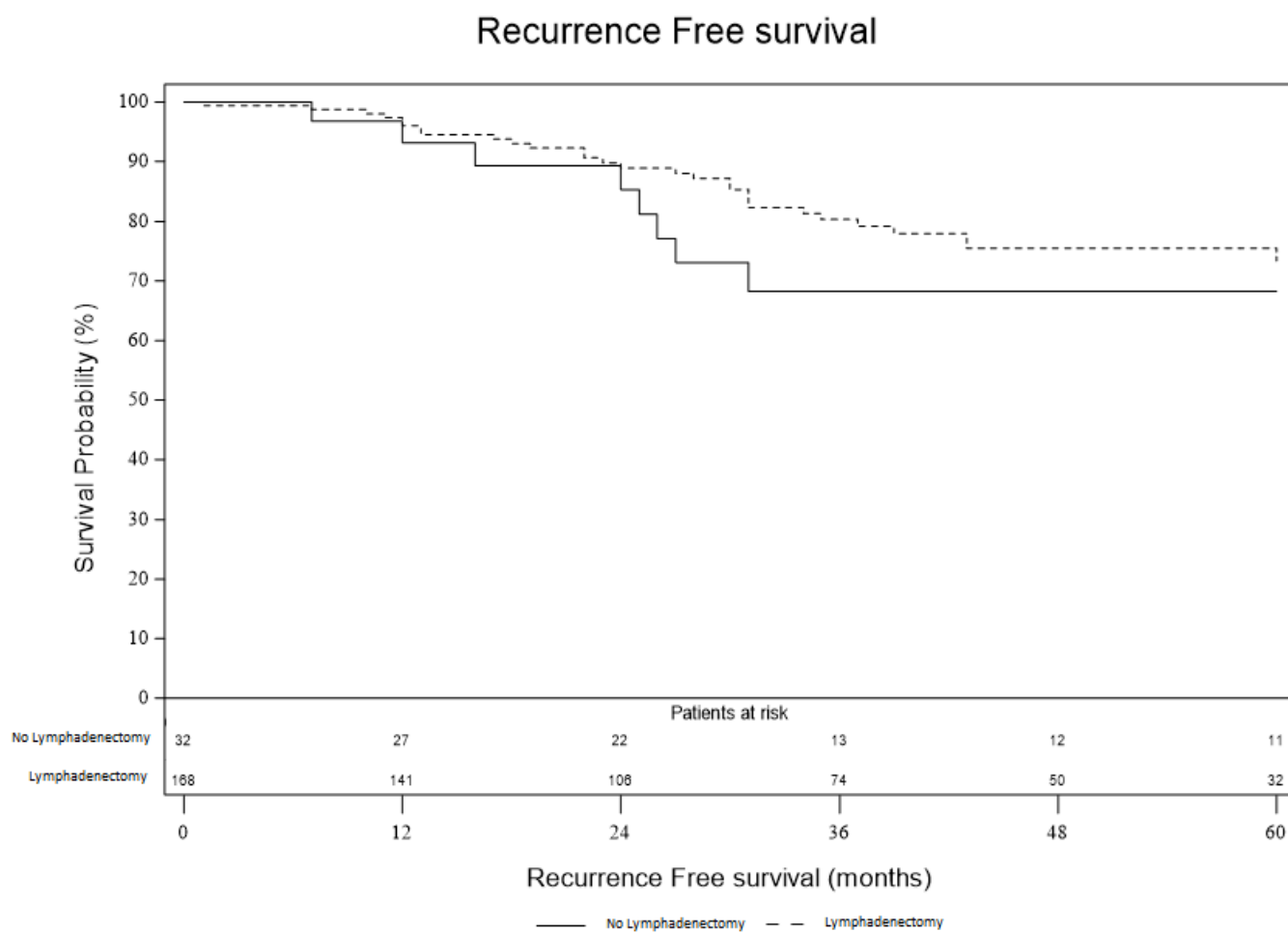
**Figure 1:** Flowchart



**Figure 2:** Overall survival of lymphadenectomy and no lymphadenectomy groups



**Figure 3:** Recurrence free survival of lymphadenectomy and no lymphadenectomy groups



Charateristics	Group 1 Lymphadenectomy (n=174)	Group 2 No lymphadenectomy (n=35)	P Value	ASD (%)
Age (y)	55,3 (± 12,6)	64,5 (± 17,9)	0,001	59,69
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24,8 (±4,9)	27,6 (± 8,7)	0,038	38,19
Missing data	24	8		
Hormonal statut			0,086	40,06
Menopausal	108 (65,1)	28 (82,4)		
Nonmenopausal	58 (34,9)	6 (17,6)		
Missing data	8	1		
ASA score (OMS)			0,019	42,69
ASA 1	63 (55,3)	11 (40,7)		
ASA 2	45 (39,5)	9 (33,3)		
ASA 3	6 (5,3)	6 (22,2)		
ASA 4	0 (0)	1 (3,7)		
Missing data	60	8		
Family history of gynecological cancer	45 (31)	6 (19,4)	0,418	27,15
Missing data	29	4		
Prior abdominal surgery	46 (26,4)	9 (25,7)	0,087	1,65
Histologic types			0,849	31,33
Serous	59 (33,9)	17 (48,6)		
Endometriosis	54 (31)	8 (22,9)		
Clear cell	38 (21,8)	6 (17,1)		
Mucinous	17 (9,8)	3 (8,6)		
Mixed	6 (3,4)	1 (2,9)		
FIGO Stage			0,946	16,84
Ia	70 (40,2)	16 (45,7)		
Ib	11 (6,3)	4 (11,4)		
Ic	74 (42,5)	12 (34,3)		
Ila	19 (10,9)	3 (8,6)		
Grade			0,405	15,45
Low	42 (44,7)	11 (52,4)		
High	52 (55,3)	10 (47,6)		
Missing data	80	14		

Values are expressed as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or no./total no (percentage).

ASD : absolute standardized difference

**Table 1:** Patients charateristics

	Group 1 Lymphadenectomy (n=174)	Group 2 No lymphadenectomy (n=35)
<b>Surgical procedures (%)</b>		
Hysterectomy	156 (90,2)	30 (90,9)
Missing data	1	2
Salpingectomy-oophorectomy	169 (97,1)	35 (100)
Missing data	0	0
Omentectomy	171 (98,8)	34 (97,1)
Missing data	1	0
Appendectomy	97 (58,8)	15 (51,7)
Missing data	9	6
Digestive resection	1 (0,6)	0 (0)
Missing data	3	2
Diaphragmatic dome resection	2 (1,2)	0 (0)
Missing data	3	2
<b>Adjuvant treatment (%)</b>		
Adjuvant chemotherapy	124 (98,4)	11 (91,7)
Missing data	48	23
Number of cycles of adjuvant chemotherapy	5,3 ± 1,5	5,8 ± 2,1
Missing data	62	24

Values are expressed as median (interquartile range) or no./total no. (percentage).

**Table 2:** Surgical procedures and adjuvant treatment

	Group 1 Lymphadenectomy (n=174)	Group 2 No lymphadenectomy (n=35)
<b>Surgical outcomes</b>		
Pelvic nodes	14,2 ± 8,6	-
Missing data	6	
Positive pelvic nodes	5 (2,9)	-
Missing data	2	
Aortic nodes	20,0 ± 12,0	-
Missing data	19	
Positive aortic nodes	3 (1,9)	-
Missing data	15	
<b>Surgical approach</b>		
1: Laparoscopy	32 (19,2)	8 (24,2)
2: Laparoscopy+ laparotomy	47 (28,1)	4 (12,1)
3: Laparotomy	88 (52,7)	21 (63,6)
Missing data	7	2
Bleeding	599,1 ± 576,6	150 ± 141,4
Missing data	134	27
Transfusion	13 ( 31,7)	0 (0)
Missing data	133	30
Intraoperative complications	11 (6,8)	2 (6,9)
Missing data	12	6
Post-operative complications	35 (23,2)	2 (6,9)
Missing data	23	6

*Values are expressed as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or no./total no. (percentage).*

**Table 3:** Surgical outcomes



## DISCUSSION

La chirurgie est au centre de la prise en charge du cancer épithélial de l'ovaire à un stade précoce. La qualité de la chirurgie est un facteur important influençant le pronostic. La chirurgie repose sur deux axes de prise en charge : la cytoréduction péritonéale et la chirurgie de stadification ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique<sup>1,9</sup>. Si l'impact de la réduction du résidu tumoral péritonéal (avec pour objectif un résidu macroscopiquement nul en fin d'intervention) est bien démontré<sup>16</sup>, l'impact et l'approche chirurgicale des ganglions rétro péritonéaux sont controversés. En effet, même lorsque la tumeur est apparemment limitée aux gonades ou avec une extension uniquement pelvienne, la diffusion aux ganglions rétro péritonéaux n'est pas rare.

Dans notre étude, après ajustement sur des facteurs de confusion (âge au moment du diagnostic, IMC, histologie et score ASA de l'OMS) à l'aide d'un score de propension, il y avait une différence statistiquement significative en faveur de la lymphadénectomie pour la survie globale ( $p=0.007$ , HR : 0.41 [95% CI : 0.21 to 0.79]) ainsi que pour la survie sans récurrence ( $p=0.002$ , HR : 0.47 [95% CI : 0.29 to 0.77]).

La littérature est controversée concernant le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade précoce<sup>17-29</sup>. *Maggioni et al*<sup>17</sup> ont réalisé une étude prospective randomisée chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade précoce entre 1991 et 2003. Au total, 138 patientes ont été incluses dans le bras chirurgical avec lymphadénectomie et 130 dans le bras témoin pour lequel seul un échantillonnage des ganglions lymphatiques a été effectué. Le même taux de chimiothérapie adjuvante a été observé entre les 2 groupes. Cette étude n'a pas

démontré de différence significative en termes de survie sans récurrence ou de survie globale entre les 2 groupes ( $p = 0,1$  et  $0,5$ , respectivement). De plus, le nombre de rechutes rétro-péritonéales était similaire entre les 2 groupes. Cependant, en analyse univariée, la présence de ganglions métastatiques était corrélée à la survie dans le groupe témoin (HR :  $4,61$  ; IC 95 % :  $1,94-11$  ;  $p=0,0005$ ), alors qu'elle n'était plus un facteur pronostique de survie dans le groupe lymphadénectomie. A l'inverse, en 2010, Rouzier *et al*<sup>19</sup>, ont mené une étude rétrospective multicentrique à partir de la base de données SEER. 49 783 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire entre 1988 et 2004, dont 13 185 cancers épithéliaux de l'ovaire de stade I et II (9478 stade I et 3707 stade II) ont été incluses. La population a été divisée en 3 groupes : pas de lymphadénectomie, entre 1 et 9 ganglions prélevés et plus de 10 ganglions prélevés. Cette étude a mis en évidence une meilleure survie spécifique à 5 ans dans le groupe lymphadénectomie par rapport au groupe sans lymphadénectomie quel que soit le stade de la maladie (stade I :  $96\%$  vs  $84\%$   $p < 0,001$  ; stade II :  $81\%$  vs  $54\%$   $p < 0,001$ ). Cependant, dans cette étude, tous les types histologiques de cancer de l'ovaire ont été inclus (y compris les tumeurs des cellules germinales et des cordons sexuels). Chan *et al*<sup>18</sup>, ont mené une étude rétrospective multicentrique entre 1998 et 2001. 6686 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire FIGO I ont été incluses. Dans cette étude,  $42,8\%$  des patientes ont subi une lymphadénectomie. Il convient de noter que tous les ganglions lymphatiques résectionnés étaient négatifs après analyse anatomopathologique. La survie spécifique à 5 ans pour toutes les patientes (tous types histologiques de cancer de l'ovaire) présentant un stade FIGO I et ayant subi une lymphadénectomie était de  $92,6\%$  et de  $87\%$  pour les patientes sans lymphadénectomie, avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) en faveur de la lymphadénectomie. Dans le sous-groupe du cancer épithélial de l'ovaire

(en excluant les adénocarcinomes à cellules claires), les patientes avaient une survie spécifique à 5 ans significativement améliorée avec la lymphadénectomie (85,9 % contre 93,3 % ;  $p < 0,001$ ). Le principal biais de cette étude est le manque de données sur la chimiothérapie adjuvante. Enfin, une analyse à long terme de l'étude ACTION<sup>20-22</sup> a été réalisée en 2010. En analyse multivariée, une stadification chirurgicale complète avec lymphadénectomie était associée à une meilleure survie spécifique à 10 ans (HR : 1,89 ; IC 95 % : 1,23-2,91 ;  $p = 0,004$ ). Dans le groupe stadification ganglionnaire complète, il n'y avait pas de différence significative à 10 ans entre les bras chimiothérapie ou observation simple en termes de survie spécifique à la maladie ou de survie sans récurrence. En revanche, chez les patientes sans stadification chirurgicale adéquate, la survie spécifique à la maladie était meilleure dans le groupe chimiothérapie que dans le groupe observation (HR : 0,58, IC 95 % : 0,35-0,95,  $p = 0,029$ ), tout comme la survie sans récurrence (HR : 0,60, IC 95 % : 0,41-0,87,  $p = 0,007$ ).

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie sans récurrence quel que soit le nombre de ganglions prélevés tant au niveau pelvien que lombo-aortique, avec respectivement  $p = 0,35$  et  $p = 0,43$ . Nos résultats sont en contradiction avec ceux de la littérature<sup>18,19,24</sup>. En effet, Rouzier *et al*<sup>19</sup>, ont démontré dans leur étude à partir de la base de données SEER en 2010, à l'aide d'une analyse multivariée que le nombre de ganglions prélevés semblait être un facteur pronostique pour la survie (lymphadénectomie limitée HR: 1,2 ; 95% CI: 1,11- 1,29 ;  $p < 0,0001$  et lymphadénectomie étendue HR: 2,13 ; 95% CI: 1,97-2,31,  $p < 0,0001$ ). De plus, dans l'étude publiée par Chan *et al*<sup>18</sup> en 2007, une analyse de sous-groupe en fonction du nombre de ganglions prélevés a été réalisée. Ils ont trouvé une meilleure survie à 5 ans en fonction du nombre de ganglions retirés, mais

uniquement pour le stade IC de la classification FIGO ( $p < 0,001$ ). Cette amélioration de la survie n'a pas été retrouvée pour les stades IA et IB. De plus, en analyse multivariée, l'étendue de la lymphadénectomie était apparue comme un facteur pronostique indépendant pour une meilleure survie (HR : 0.72, 95% CI : 0.62-0.84 ;  $p < 0.001$ ).

D'après la littérature, la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est également réalisée afin de permettre une stadification ganglionnaire complète et ainsi une prise en charge différente pour les patientes présentant une atteinte ganglionnaire<sup>1</sup>. En effet, les patientes présentant une atteinte ganglionnaire histologique après lymphadénectomie sont reclassées au stade FIGO IIIA et recevront donc systématiquement une combinaison de chimiothérapie adjuvante (Carboplatine et Paclitaxel)<sup>30</sup>. Dans notre étude, seules 5 patientes (2,9%) présentaient des ganglions positifs au niveau pelvien lors de l'analyse anatomopathologique et 3 (1,9%) au niveau para-aortique. De plus, parmi ces patientes, 1 patiente avait une suspicion d'atteinte ganglionnaire pelvienne et aortique, et 1 patiente avait une suspicion d'atteinte ganglionnaire pelvienne à l'imagerie préopératoire (CT). Dans notre étude, seules 7 patientes (4 % du groupe lymphadénectomie) ont été reclassées au stade FIGO IIIA après une stadification ganglionnaire complète. En 2006, *Maggioni et al*<sup>17</sup>, ont constaté, dans le cadre d'une étude prospective randomisée, un taux de métastases ganglionnaires pelviennes dans 21 % des cas, de métastases ganglionnaires aortiques dans 54 % des cas et de métastases ganglionnaires dans les deux localisations dans 25 % des cas. En revanche, *Kleppe et al*<sup>24</sup>, ont trouvé une atteinte ganglionnaire chez 6,3% des 3658 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade précoce. En 2013, *Oshita et al*<sup>25</sup>, dans leur étude, ont trouvé un taux global de métastases ganglionnaires de 8,5%

(4,5% pour le stade I et 17,5% pour le stade II,  $p = 0,0003$ ). *Ditto et al*<sup>23</sup> sur 111 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade précoce ont décrit une atteinte ganglionnaire dans 13,5% des cas (13,3% pelvienne, 53,3% lombo-aortique, 33,3% pour les deux localisations). En effet, nous constatons un taux d'envahissement des ganglions lymphatiques beaucoup plus faible dans notre étude que dans la littérature. Cela peut s'expliquer par plusieurs causes. D'une part, nous ne connaissons pas les détails des procédures d'analyse histologique des ganglions lymphatiques dans chaque étude. En effet, le nombre et la taille des coupes microscopiques réalisées pour chaque ganglion lymphatique influencent la probabilité de trouver une micro-métastase. Une analyse anatomopathologique standardisée devrait être établie pour permettre une comparaison fiable des résultats des différentes études. D'autre part, le cancer épithélial de l'ovaire est une maladie hétérogène avec plusieurs sous-types histologiques. Le taux d'atteinte ganglionnaire varie en fonction du sous-type histologique<sup>28-32</sup>. En effet, l'incidence de l'atteinte ganglionnaire métastatique est plus élevée dans le sous-type séreux (23,3%) et plus faible dans le sous-type mucineux (2,6%). Dans notre étude, nous avons inclus tous les sous-types histologiques de cancer épithélial de l'ovaire à l'exception du sous-type mucineux expansif (de stade inférieur au stade FIGO IC). Des études avec des analyses en sous-groupes doivent donc être réalisées pour évaluer avec précision le taux d'atteinte ganglionnaires selon les sous-types histologiques de cancer épithélial de l'ovaire au stade précoce et donc les indications de lymphadénectomie selon chaque sous types. Cependant, le cancer épithélial de l'ovaire étant le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé de la maladie, il est difficile d'obtenir un grand nombre de patientes à étudier en sous-groupes histologiques.

Il est important de rappeler que la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique est une procédure chirurgicale complexe, qui même dans les centres experts augmente la morbidité et la mortalité, avec des complications qui peuvent retarder le début de la chimiothérapie. Il s'agit d'une procédure chirurgicale avec un risque élevé de plaies vasculaires mais aussi de plaies urétérales. Il est donc important d'évaluer la balance bénéfice-risque pour chaque patient. Le cancer de l'ovaire est le plus souvent diagnostiqué chez les patientes de plus de 50 ans, ce qui les place dans une population à plus haut risque de comorbidités. Dans notre étude, il y avait plus de complications peropératoires dans le groupe 1, avec une différence statistiquement significative (OR : 0.17, [95% CI : 0.04 to 0.71],  $p=0.017$ ). En effet, il y avait 3 plaies vasculaires, 1 plaie de la rate et une hémorragie d'un litre dans le groupe 1 et aucune complication vasculaire dans le groupe 2. Cependant, il est difficile de relier de façon certaine ces complications peropératoires à la réalisation de la lymphadénectomie. En revanche, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les complications postopératoires (OR : 1.27, [95% CI : 0.38 to 4.32],  $p=0.69$ ). Dans la littérature, peu d'études ont évalué les complications per- et post-opératoires de la lymphadénectomie <sup>10,15,17</sup>. Dans l'étude LION <sup>10</sup>, la réalisation d'une lymphadénectomie en plus de la chirurgie de cytoréduction péritonéale maximale avait un effet significatif sur le volume médian des saignements (650 vs 500 ml,  $p<0,001$ ), sur le pourcentage de patients ayant reçu des transfusions (63,7% vs 56,0%,  $p=0,005$ ) et sur le pourcentage de patients avec une admission postopératoire dans une unité de soins intermédiaires ou intensifs (77,6% vs 69,0%,  $p=0,01$ ), tous en faveur du groupe sans lymphadénectomie. Dans cette étude, ils ont également constaté qu'il y avait, dans le groupe lymphadénectomie une incidence

plus élevée d'infections traitées par antibiotiques (25,8 % vs 18,6 %,  $p=0,03$ ), de reprise par laparotomies pour complications (12,4 % vs 6,5 %,  $p=0,01$ ), ainsi qu'une mortalité à 60 jours significativement plus élevée (3,1 % vs 0,9 %,  $p=0,049$ ). Cependant, cette étude ne concernait que le cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé (stade IIB à IV de la classification FIGO), et donc difficilement transposable au cancer épithélial de l'ovaire à un stade précoce. En 2006, *Maggioni et al*<sup>17</sup> ont constaté, dans une étude prospective randomisée, un plus grand volume de saignements, ainsi qu'un plus grand nombre de patientes nécessitant des transfusions, dans le groupe lymphadénectomie que dans le groupe avec échantillonnage ganglionnaire. Cependant, ni le nombre de complications peropératoires, ni le nombre de complications post opératoires n'étaient statistiquement différents entre les deux groupes.

Pour finir, de nouvelles techniques chirurgicales de stadification ganglionnaire sont en cours d'évaluation dans le cancer épithélial de l'ovaire à un stade présumé précoce. En effet, *Van et al* en 2021<sup>33</sup>, dans une revue systématique de la littérature, ont évalué le rôle du ganglion sentinelle dans la prise en charge du cancer de l'ovaire à un stade précoce. En effet, la détection du ganglion sentinelle est une procédure déjà utilisée dans plusieurs cancers (sein, endomètre, vulve). Cette revue suggère que cette technique du ganglion sentinelle est faisable avec un faible risque de complication et peut être fiable pour déterminer le statut ganglionnaire des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce. De plus, la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du cancer de l'ovaire à un stade précoce semble pouvoir réduire la morbidité de la chirurgie et d'améliorer la prise en charge des patientes.

Les limites de notre étude sont d'abord liées à sa nature rétrospective. Nous ne pouvons pas exclure un biais de sélection potentiel de maladies associées à des facteurs de mauvais pronostic clinique et biologique et des facteurs de risque confondants. De plus, en raison de sa nature rétrospective, la principale faiblesse de notre étude réside dans le nombre important de données manquantes pour certains paramètres. Il convient également de noter que notre étude s'étend sur une longue période (18 ans). En effet, les prises en charges anesthésiques et chirurgicales se sont améliorées sur une si longue période, pouvant alors influencer la survie. Nos résultats doivent être confirmés par des essais prospectifs et contrôlés.



## **CONCLUSION**

En conclusion, notre étude est en faveur un rôle thérapeutique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade précoce. Cependant, des études prospectives randomisées sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer plus précisément les complications peropératoires et postopératoires liées à la lymphadénectomie. De plus, des études avec de plus grands effectifs doivent également être réalisées pour évaluer avec précision le taux d'atteinte ganglionnaires selon les sous-types histologiques de cancer épithélial de l'ovaire et donc permettre de préciser les indications de lymphadénectomie en fonction de ces sous-types histologiques. En outre, une étude comparant la lymphadénectomie avec la réalisation de la procédure du ganglion sentinelle permettrait d'évaluer sa place dans la prise en charge chirurgicale des cancers épithéliaux précoces de l'ovaire.

## REFERENCES

1. Lavoue, V. *et al.* Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Long text of the Joint French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. Part 1: Diagnostic exploration and staging, surgery, perioperative care, and pathology. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* **48**, 369–378 (2019).
2. Lheureux, S., Gourley, C., Vergote, I. & Oza, A. M. Epithelial ovarian cancer. *Lancet Lond. Engl.* **393**, 1240–1253 (2019).
3. Webb, P. M. & Jordan, S. J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **41**, 3–14 (2017).
4. Stewart, C., Ralyea, C. & Lockwood, S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin. Oncol. Nurs.* **35**, 151–156 (2019).
5. Harter, P. *et al.* Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* **17**, 1238–1244 (2007).
6. Benedet, J. L., Bender, H., Jones, H., Ngan, H. Y. & Pecorelli, S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* **70**, 209–262 (2000).
7. Vergote, I. *et al.* Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet Lond. Engl.* **357**, 176–182 (2001).
8. Schorge, J. O., Eisenhauer, E. E. & Chi, D. S. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **26**, 93–109 (2012).
9. Azaïs, H. *et al.* Reste-t-il des indications de curage ganglionnaire dans les cancers épithéliaux de l’ovaire après l’essai LION ? *Bull. Cancer (Paris)* **107**, 707–714 (2020).
10. Harter, P. *et al.* A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N. Engl. J. Med.* **380**, 822–832 (2019).
11. Kleppe, M. *et al.* Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: A review. *Gynecol. Oncol.* **123**, 610–614 (2011).
12. Negishi, H. *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* **94**, 161–166 (2004).
13. Tsumura, N. *et al.* Distribution pattern and risk factors of pelvic and para-aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Int. J. Cancer* **79**, 526–530 (1998).

14. Nomura, H. *et al.* Lymph node metastasis in grossly apparent stages I and II epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* **20**, 341–345 (2010).
15. Achouri, A. *et al.* Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **39**, 81–86 (2013).
16. du Bois, A. *et al.* Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* **115**, 1234–1244 (2009).
17. Maggioni, A. *et al.* Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br. J. Cancer* **95**, 699–704 (2006).
18. Chan, J. K. *et al.* Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients. *Obstet. Gynecol.* **109**, 12–19 (2007).
19. Rouzier, R. *et al.* The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database: Lymph node resection in ovarian cancer. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **117**, 1451–1458 (2010).
20. Colombo, N. & Pecorelli, S. What have we learned from ICON1 and ACTION? *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* **13 Suppl 2**, 140–143 (2003).
21. Trimbos, B. *et al.* Surgical Staging and Treatment of Early Ovarian Cancer: Long-term Analysis From a Randomized Trial. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 982–987 (2010).
22. Trimbos, J. B. *et al.* Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**, 113–125 (2003).
23. Ditto, A. *et al.* Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann. Surg. Oncol.* **19**, 3849–3855 (2012).
24. Kleppe, M., van der Aa, M. A., Van Gorp, T., Slangen, B. F. M. & Kruitwagen, R. F. P. M. The impact of lymph node dissection and adjuvant chemotherapy on survival: A nationwide cohort study of patients with clinical early-stage ovarian cancer. *Eur. J. Cancer* **66**, 83–90 (2016).
25. Oshita, T. *et al.* Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the

- Sankai Gynecology Study Group. *Int. J. Clin. Oncol.* **18**, 1107–1113 (2013).
26. Gao, J., Yang, X. & Zhang, Y. Systematic lymphadenectomy in the treatment of epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of multiple epidemiology studies. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **45**, 49–60 (2015).
27. Abe, A. *et al.* The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **36**, 1023–1030 (2010).
28. Gouy, S. *et al.* Staging surgery in early-stage ovarian mucinous tumors according to expansile and infiltrative types. *Gynecol. Oncol. Rep.* **22**, 21–25 (2017).
29. Heitz, F. *et al.* Stage- and Histologic Subtype-Dependent Frequency of Lymph Node Metastases in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy. *Ann. Surg. Oncol.* **25**, 2053–2059 (2018).
30. Harter, P. *et al.* How to manage lymph nodes in ovarian cancer. *Cancer* **125**, 4573–4577 (2019).
31. Minig, L. *et al.* Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Ann. Surg. Oncol.* **24**, 2720–2726 (2017).
32. Nasioudis, D., Chapman-Davis, E., Witkin, S. S. & Holcomb, K. Prognostic significance of lymphadenectomy and prevalence of lymph node metastasis in clinically-apparent stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.* **144**, 414–419 (2017).
33. Van, N.-T. *et al.* [Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage ovarian cancer: a systematic review of the literature.]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* S2468-7189(21)00221-X (2021) doi:10.1016/j.gofs.2021.09.011.

**AUTEUR : Nom : ALLINE**

**Prénom : Julie**

**Date de soutenance : 22 octobre 2021**

**Titre de la thèse : Impact pronostique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique dans les cancers de l'ovaire à un stade présumé précoce**

**Thèse - Médecine - Lille Année 2021.**

**Cadre de classement :** *Chirurgie gynécologique, oncologie*

**DES + spécialité :** *Gynécologie-obstétrique*

**Mots-clés :** *Cancer épithélial de l'ovaire, stade précoce, lymphadénectomie, survie globale, survie sans récurrence*

**Résumé :**

Introduction : Selon les recommandations de l'INCA, la lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade présumé précoce est recommandée afin de réaliser une stadification initiale chirurgicale complète. Entre 8,5 et 13% des patientes présentant un cancer de l'ovaire à un stade présumé précoce sont reclassées à un stade avancé (FIGO IIIA) après réalisation de la lymphadénectomie. L'impact pronostique de l'envahissement ganglionnaire métastatique sur la survie a été clairement démontré. En revanche, le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie dans le pronostic de ces cancers précoces reste largement débattu, notamment pour les patientes qui bénéficieront de chimiothérapie adjuvante systématique. De plus, la lymphadénectomie est une procédure chirurgicale complexe qui, y compris dans les centres experts, augmente la morbi-mortalité. Le but de cette étude est d'évaluer l'impact pronostique de la lymphadénectomie dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade précoce.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée entre 2000 et 2018 dans 11 centres hospitaliers de référence en France. Les critères d'inclusion comprenaient les patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire à un stade présumé précoce (FIGO I à IIA), confirmé histologiquement et ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction première ou de restadification. Deux groupes ont été constitués : les patientes ayant eu une stadification ganglionnaire par lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique et les patientes sans stadification ganglionnaire.

Résultats : Au total, 209 patientes ont été incluses (174 dans le bras lymphadénectomie et 35 dans le bras sans lymphadénectomie). Après ajustement sur les facteurs de confusion à l'aide d'un score de propension, il a été retrouvé une meilleure survie globale et survie sans récurrence dans le groupe avec lymphadénectomie, avec une différence statistiquement significative, respectivement :  $p=0.006$ , HR : 0.40 [95% CI : 0.21 to 0.77] et  $p=0.002$ , HR : 0.45 [95% CI : 0.28 to 0.75].

Conclusion : Les résultats de cette étude sont en faveur d'un rôle thérapeutique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique dans les cancers épithéliaux de l'ovaire à un stade précoce. Cependant, des études prospectives randomisées sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer plus précisément les complications peropératoires et postopératoires liées à la lymphadénectomie.

**Composition du Jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

**Assesseurs :**

Madame le Docteur Anne PLOQUIN

Monsieur le Docteur Jérôme PHALIPPOU

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE