

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Identification des facteurs pronostiques chez les patientes
en récurrence sensible aux sels de platine d'un carcinome
séreux de haut grade ovarien : analyse rétrospective d'une
population multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 24/10/2024
à 18H00 au Pôle Formation

Par Jack HENNEBO

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE

Madame le Docteur Emilie KACZMAREK

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Anne PLOQUIN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci.

Sigles

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BRCA	BReast CAncer
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CSHG	Carcinome Séreux de Haut Grade
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologous Recombination Deficiency
PARP	Poly-(ADP-Riboses) Polymérase
PCI	Peritoneal Cancer Index
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
STIC	Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Sommaire

Avertissement.....	3
Sigles.....	4
Sommaire	5
Introduction.....	7
1 Présentation générale du carcinome séreux de haut grade	7
2 Prise en charge initiale	7
2.1 Chirurgie de cytoréduction primaire.....	7
2.2 Chimiothérapie de première ligne.....	8
2.3 Traitements de maintenance après la chimiothérapie	8
3 Récidive sensible aux sels de platine.....	8
3.1 Définition	8
3.2 Prise en charge	9
3.2.1 Chimiothérapie.....	9
3.2.2 Chirurgie	9
3.2.3 Thérapies ciblées.....	9
4 Chirurgie de la récurrence.....	9
4.1 Les études DESKTOP	9
4.1.1 Objectifs et méthodologie.....	10
4.1.2 Limites	12
4.2 Autres études pertinentes sur la chirurgie de la récurrence	12
5 Problématique et justification de l'étude	13
5.1 Problématique actuelle.....	13
Matériel et méthodes	14
1 Type d'étude.....	14
2 Population étudiée.....	14
3 Objectif	14
3.1 Objectif principal.....	14
3.2 Objectifs secondaires	14
4 Données recueillies	15
5 Définition des survies	15
6 Analyse statistique.....	16
7 Aspects réglementaires	16

Résultats.....	17
1 Flowchart.....	17
2 Description des patients à l'inclusion.....	17
2.1 Population totale (N = 124).....	17
2.2 Description des patientes opérées (N = 65) et des patientes non opérées (N = 59) à la récurrence.....	20
2.3 Description des patientes opérées ayant eu une chirurgie d'emblée (N = 15) et des patientes opérées ayant eu une chirurgie d'intervalle (N = 49)	22
3 Identification des facteurs pronostiques associés à la survie	25
3.1 Facteurs pronostiques associés à la survie globale (SG).....	25
3.1.1 Analyse univariée.....	25
3.1.2 Analyse multivariée.....	26
3.2 Facteurs pronostiques associés à la survie sans progression (SSP)	27
3.2.1 Analyse univariée.....	27
3.2.2 Analyse multivariée.....	28
4 Analyse des survies.....	29
4.1 Survie globale (SG)	29
4.2 Survie sans progression (SSP).....	30
Discussion	33
Conclusion.....	35
Liste des tables.....	36
Liste des figures	37
Références	38

Introduction

1 Présentation générale du carcinome séreux de haut grade

Le carcinome séreux de haut grade (CSHG) est le type de cancer de l'ovaire le plus fréquent et le plus agressif(1), représentant environ 70 % des 5 200 nouveaux cas de cancer de l'ovaire diagnostiqués chaque année en France(2).

Il est souvent découvert à un stade avancé, ce qui explique son pronostic défavorable(3).

La survie sans progression (SSP) varie de 12 à 18 mois après le traitement initial, et la survie globale (SG) médiane est d'environ 40 à 50 mois(3).

Aux stades avancés, la SSP est encore plus réduite, de 10 à 14 mois, et la survie globale varie entre 24 et 42 mois(3).

Le CSHG dériverait majoritairement des cellules épithéliales des trompes de Fallope, plutôt que de l'épithélium ovarien. Les lésions épithéliales intraépithéliales séreuses tubaires (STIC) sont considérées comme des précurseurs. La mutation du gène TP53, présente dans plus de 95 % des cas, entraîne une perte de contrôle de la prolifération cellulaire. L'instabilité génomique, caractéristique du CSHG, contribue à sa progression et à la résistance aux traitements(4).

Les mutations BRCA1/2 sont retrouvées dans 15 à 20 % des cas de CSHG, influençant la réponse aux traitements, en particulier aux chimiothérapies à base de platine et aux inhibiteurs de PARP(5). Le déficit de la recombinaison homologue (HRD), présent chez environ 50 % des CSHG, a aussi des implications thérapeutiques importantes(4).

Le taux de CA 125, marqueur tumoral fréquemment utilisé dans le suivi des patientes atteintes de carcinome séreux de haut grade, a une valeur pronostique, des taux élevés étant associés à une survie sans progression moins favorable(6).

La classification de la FIGO évalue l'étendue du CSHG en stades I à IV, les stades III et IV étant les plus avancés et associés à un pronostic moins favorable(7).

2 Prise en charge initiale

2.1 Chirurgie de cytoréduction primaire

La chirurgie de cytoréduction est une composante clé du traitement initial du CSHG(8). Son objectif principal est de retirer autant de masse tumorale visible que possible.

L'étendue de la cytoréduction est directement corrélée au pronostic : une cytoréduction complète (CC0), sans résidu tumoral visible, offre un pronostic plus favorable, tandis qu'une cytoréduction optimale (CC1, résidus < 1 cm) reste bénéfique, mais moins

qu'une cytoréduction complète (CC0). Une cytoréduction sous-optimale (CC2, résidus > 1 cm) est associée à un pronostic défavorable(9).

2.2 Chimiothérapie de première ligne

La chimiothérapie de première ligne est essentielle dans le traitement du CSHG(8).

Le protocole standard repose sur l'utilisation de sels de platine combinés à un autre agent, principalement la combinaison carboplatine et paclitaxel(10).

Le taux de réponse globale à la chimiothérapie de première ligne est de 60 à 80 %, dont 20 à 30 % de réponses complètes(11).

La réponse à la chimiothérapie est influencée par plusieurs facteurs, notamment les mutations BRCA1/2 et le déficit de recombinaison homologue (HRD), qui sont associés à une meilleure sensibilité aux agents de platine(12).

La chimiothérapie de première ligne pour le CSHG, principalement basée sur la combinaison carboplatine et paclitaxel, reste la norme, et son efficacité dépend du statut moléculaire de la tumeur, du degré de cytoréduction et de la tolérance aux effets secondaires(13).

2.3 Traitements de maintenance après la chimiothérapie

Après la chimiothérapie de première ligne, les traitements de maintenance visent à prolonger la SSP et à retarder la récurrence(14).

L'un des principaux traitements de maintenance est le bévacizumab, un inhibiteur de l'angiogenèse qui cible le facteur de croissance VEGF. Administré en association avec la chimiothérapie puis en monothérapie, il a montré des bénéfices significatifs en prolongeant la SSP chez les patientes atteintes de CSHG avancé(14).

Les inhibiteurs de PARP (poly ADP-ribose polymérase), tels que l'olaparib, le niraparib et le rucaparib, sont également utilisés en maintenance, particulièrement chez les patientes présentant des mutations BRCA1/2 ou un déficit de recombinaison homologue (HRD)(15). Ces agents exploitent les défauts de réparation de l'ADN des cellules tumorales, entraînant leur mort cellulaire. L'olaparib, par exemple, a démontré une amélioration significative de la SSP chez les patientes avec des mutations BRCA, tandis que le niraparib est utilisé indépendamment du statut BRCA. Ces traitements de maintenance offrent de nouvelles perspectives pour améliorer le pronostic des patientes atteintes de CSHG, en prolongeant les périodes de rémission après la chimiothérapie de première ligne(16).

3 Récidive sensible aux sels de platine

3.1 Définition

La récurrence du CSHG désigne la réapparition de la maladie après un traitement initial réussi, et environ 70 % des patientes récidivent dans les deux ans. La récurrence est dite "sensible aux sels de platine" si elle survient au moins 6 mois après la dernière chimiothérapie à base de platine, suggérant que la tumeur conserve sa sensibilité aux agents de platine. En revanche, une récurrence "résistante aux sels de platine" survient dans les 6 mois, indiquant une perte de réponse tumorale à ces agents(17).

La distinction entre ces deux types de récurrences est cruciale pour orienter les stratégies thérapeutiques.

Les patientes présentant une récurrence sensible aux sels de platine ont généralement un meilleur pronostic, avec des options thérapeutiques plus variées. À l'inverse, les récurrences résistantes nécessitent des approches plus individualisées en raison de leur pronostic moins favorable(18).

3.2 Prise en charge

3.2.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie reste le traitement principal des récurrences(17).

Si la récurrence est "sensible aux sels de platine", une réintroduction des agents de platine, souvent en association avec le paclitaxel, la gemcitabine ou la doxorubicine liposomale pégylée, est recommandée.

Ces combinaisons offrent des taux de réponse élevés (60 à 80 %) et une SSP médiane de 8 à 12 mois(17).

3.2.2 Chirurgie

La chirurgie de la récurrence est envisagée pour les patientes présentant une récurrence sensible aux sels de platine, lorsqu'une cytoréduction complète (CC0) est possible.

Les études DESKTOP ont montré que cette approche peut améliorer la survie globale et la SSP, avec des gains de survie sans progression de 12 à 18 mois chez les patientes sélectionnées(19).

3.2.3 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées jouent un rôle croissant dans le traitement des récurrences(17).

Les inhibiteurs de PARP (olaparib, niraparib, rucaparib) sont particulièrement efficaces chez les patientes avec des mutations BRCA1/2 ou un statut HRD positif, prolongeant la SSP lorsqu'ils sont utilisés en traitement d'entretien(14).

Le bévacizumab est également utilisé, souvent en association avec la chimiothérapie, améliorant la SSP surtout chez les patientes atteintes de maladie avancée ou résistante aux sels de platine(14).

4 Chirurgie de la récurrence

4.1 Les études DESKTOP

Les études DESKTOP ont joué un rôle clé dans la compréhension des bénéfices de la chirurgie de cytoréduction chez les patientes atteintes de récurrence du carcinome séreux de haut grade (CSHG).

Ces études se concentrent principalement sur l'efficacité de la chirurgie de cytoréduction d'emblée après une récurrence sensible aux sels de platine, et elles ont permis d'établir les critères AGO qui aident à identifier les patientes susceptibles de bénéficier le plus d'une chirurgie.

Cependant, il est important de noter que ces études n'incluent pas les patientes traitées par chirurgie d'intervalle de la récurrence, une approche dont l'impact reste encore incertain.

4.1.1 Objectifs et méthodologie

Les études DESKTOP se sont développées en plusieurs phases pour répondre à la question clé de savoir si la chirurgie de cytoréduction complète (CC0) lors de la récurrence améliore la survie globale et la survie sans progression. Chaque étude a contribué à affiner les critères de sélection des patientes pour cette chirurgie.

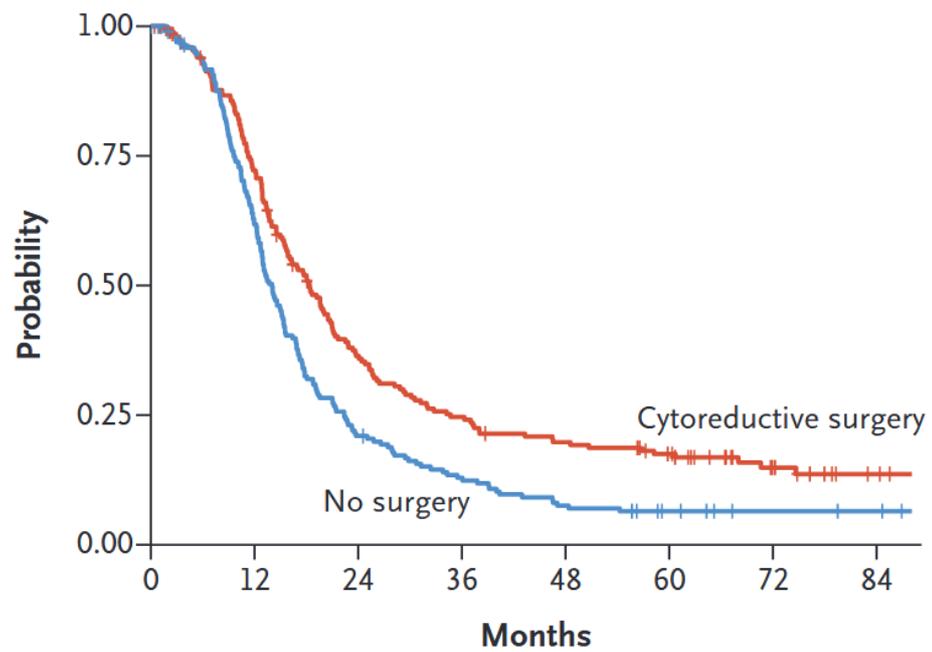
Les résultats de DESKTOP I (2006), une étude rétrospective, ont permis d'établir les critères AGO, qui incluent un bon état général, l'absence ou une faible quantité d'ascite inférieure à 500 mL, ainsi qu'une cytoréduction complète réalisée lors du traitement initial(20).

Ces trois critères ont été identifiés comme étant prédictifs de la réussite d'une cytoréduction complète lors de la récurrence.

L'étude DESKTOP II (2011) est une étude prospective qui avait pour objectif de valider les critères AGO identifiés dans DESKTOP I. Les résultats ont montré que les patientes répondant aux critères AGO avaient une plus grande probabilité de bénéficier d'une cytoréduction complète avec une amélioration notable de leur survie sans progression. Cette étude a confirmé la pertinence des critères AGO pour guider la sélection des patientes(21).

L'étude DESKTOP III (2017) a été un essai clinique multicentrique de phase III randomisé, conçu pour évaluer l'impact de la chirurgie de cytoréduction d'emblée sur la survie des patientes atteintes de récurrence sensible aux sels de platine(19).

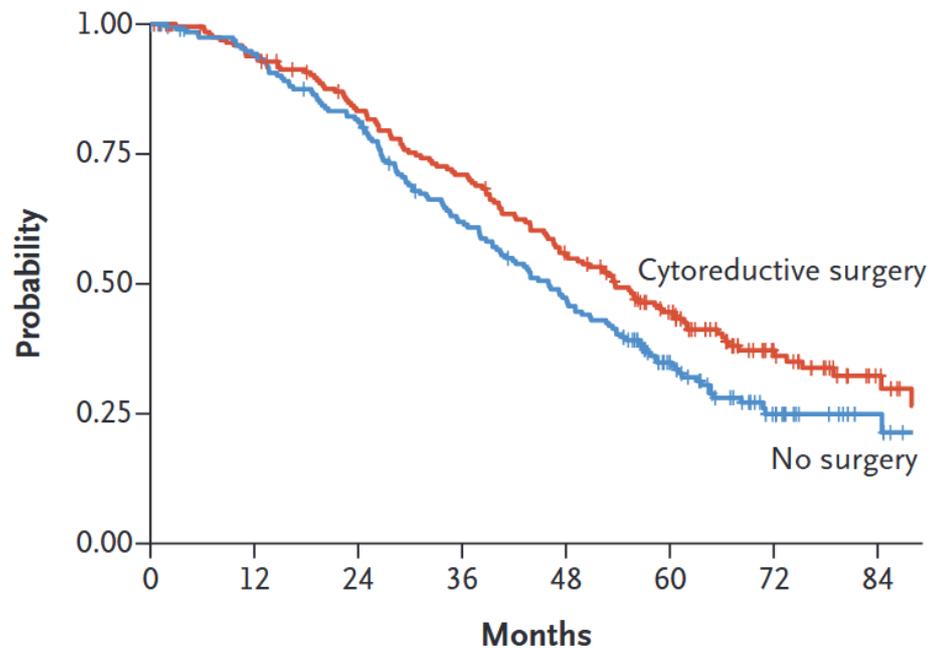
En ce qui concerne la survie sans progression, les résultats ont montré que les patientes ayant bénéficié d'une cytoréduction complète (CC0) avaient une survie sans progression significativement améliorée (19,6 mois) par rapport à celles ayant reçu uniquement de la chimiothérapie (14,0 mois)(19).



No. at Risk									
Cytoreductive surgery	206	140	68	46	36	28	13	5	
No surgery	201	118	40	24	14	8	4	3	

Figure 1 : Courbes de SSP de l'étude DESKTOP III

En ce qui concerne la survie globale, bien que les résultats n'aient pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes, une tendance en faveur de la chirurgie d'emblée a été observée. Dans le groupe ayant reçu une chirurgie avec cytoréduction complète (CC0), la SG médiane était de 53,7 mois, contre 46,0 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit une différence de 7,7 mois en faveur du groupe chirurgie d'emblée(19).



No. at Risk								
Cytoreductive surgery	206	182	156	133	102	70	35	14
No surgery	201	180	154	115	87	50	20	7

Figure 2 : Courbes de SG de l'étude DESKTOP III

Ces résultats montrent que la chirurgie de cytoréduction complète (CC0) offre un bénéfice notable en termes de survie sans progression et tend également à améliorer la survie globale. L'étude DESKTOP III a donc renforcé l'idée que la chirurgie d'emblée est une option thérapeutique à privilégier chez les patientes éligibles, lorsqu'une cytoréduction complète peut être atteinte. Cependant, ces résultats sont limités aux patientes ayant une récurrence sensible aux sels de platine, et les critères AGO, validés dans DESKTOP II, ont montré leur utilité pour identifier les patientes ayant la meilleure probabilité de bénéficier de cette chirurgie.

4.1.2 Limites

Les études DESKTOP se concentrent principalement sur la chirurgie de cytoréduction d'emblée dans les récurrences sensibles aux sels de platine.

Cependant, elles n'explorent pas l'impact d'une chirurgie d'intervalles, c'est-à-dire après une phase initiale de traitement systémique, un aspect encore peu documenté.

4.2 Autres études pertinentes sur la chirurgie de la récurrence

Des études prospectives sur la chirurgie d'emblée à la récurrence, telles que SOC 1 et GOG-213, ont montré que la cytoréduction complète (CC0) améliore la survie sans progression, bien que l'impact sur la survie globale reste souvent limité. SOC 1 a révélé une SSP significativement plus longue dans le groupe chirurgie complète par rapport à la chimiothérapie seule, sans amélioration notable de la SG(22). GOG-213 n'a pas

trouvé de différence significative pour la SG dans l'ensemble, mais des analyses de sous-groupes ont montré un bénéfice potentiel pour les patientes avec une cytoréduction complète(23).

5 Problématique et justification de l'étude

5.1 Problématique actuelle

Le carcinome séreux de haut grade (CSHG) est une forme particulièrement agressive de cancer de l'ovaire, caractérisée par un taux élevé de récurrence, souvent dans les deux ans suivant le traitement initial. En cas de récurrence sensible aux sels de platine, le traitement standard repose principalement sur la chimiothérapie à base de platine, parfois associée à une chirurgie de cytoréduction. Les études comme DESKTOP ont montré que la chirurgie de cytoréduction d'emblée, lorsqu'une cytoréduction complète (CC0) est atteinte, améliore significativement la survie sans progression et la survie globale.

Cependant, il existe un sous-groupe de patientes pour lesquelles une chirurgie d'emblée n'est pas réalisable en raison du stade avancé de la maladie ou de leur état général. Pour ces patientes, une approche alternative, telle qu'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalle, pourrait être proposée. Si cette approche est déjà bien étudiée dans le cadre du traitement initial, son efficacité dans la gestion des récurrences reste insuffisamment documentée.

Les études DESKTOP, bien qu'elles se concentrent sur la chirurgie d'emblée, ne fournissent pas de données spécifiques sur l'impact d'une chirurgie différée (chirurgie d'intervalle) après une phase initiale de traitement non chirurgical.

Cette lacune dans la littérature soulève une question cruciale pour la prise en charge des patientes atteintes de récurrence de CSHG : quel impact la chirurgie d'intervalle a-t-elle sur la survie des patientes ?

Cette question est d'autant plus importante que la chirurgie d'intervalle est une intervention lourde, dont le rapport bénéfice/risque doit être bien évalué.

Nous avons donc conduit une étude incluant des patientes avec une récurrence platine sensible, opérée ou non de leur récurrence. L'objectif étant de rechercher si la chirurgie d'intervalle fait partie des facteurs impactant la survie.

Matériel et méthodes

1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle et multicentrique.

L'étude a été réalisée dans trois centres : CHU de Lille, Centre Oscar LAMBRET, et CHU de Lyon.

2 Population étudiée

Les patientes incluses dans l'étude remplissent les critères suivants :

- Avoir plus de 18 ans,
- Avoir un carcinome séreux de haut grade ovarien traité par chirurgie de cytoréduction initiale et prouvé histologiquement,
- Avoir présenté une récurrence sensible aux sels de platine définie par une durée entre la dernière cure de chimiothérapie et le diagnostic de récurrence de plus de 6 mois.

On retrouvait les critères d'exclusion suivants :

- Patiente de moins de 18 ans,
- Autre type histologique que le CSHG,
- Non opérée lors de la prise en charge initiale,
- Présentant une récurrence platine résistante.

3 Objectif

3.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'identifier les facteurs pronostiques associés à la survie globale et à la survie sans progression à la récurrence du CSHG, et d'étudier notamment l'impact pronostique de la chirurgie d'intervalle dans cette situation.

3.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont de réaliser une analyse descriptive de la population globale et des sous-populations afin de mieux caractériser les patientes étudiées et de comprendre les particularités de chaque sous-groupe, et de décrire l'impact des différents types de traitements de la récurrence sensible aux sels de platine (chimiothérapie seule, chirurgie d'emblée suivie de chimiothérapie, et chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie d'intervalle) sur la survie globale et la survie sans progression.

4 Données recueillies

Les variables recueillies incluent l'âge à la récurrence, mesuré en moyenne, écart type, ainsi qu'en médiane avec les premier et troisième quartiles. Les valeurs extrêmes sont également rapportées.

Le centre de prise en charge des patientes a été réparti entre trois établissements : le Centre Oscar Lambret, le CHU de Lille et le CHU de Lyon.

La chirurgie à la récurrence a été documentée, distinguant les patientes opérées des patientes non opérées.

Le stade FIGO au diagnostic a été recueilli avec les sous-catégories suivantes : FIGO \leq IIIB, FIGO IIIC et FIGO IV.

Les taux de CA 125 ont été évalués à deux moments clés : au diagnostic initial et à la récurrence. Les sous-catégories comprennent les valeurs inférieures à 35 U/mL, comprises entre 35 et 100 U/mL, et supérieures ou égales à 100 U/mL.

La qualité de la chirurgie initiale a été recueillie en fonction du résidu tumoral, classé en CC0 (absence de résidu tumoral), CC1 et CC2.

La position de la chirurgie initiale a été classée selon le moment où elle a été réalisée : chirurgie d'emblée, après 4 cycles maximum, après 5 à 6 cycles ou après plus de 6 cycles de chimiothérapie.

L'indice de carcinose péritonéale (PCI) a été recueilli à trois moments : au diagnostic initial, lors de la chirurgie initiale, et lors de la chirurgie de la récurrence chez les patientes opérées. Il est réparti en trois catégories : entre 0 et 9, entre 10 et 18, et supérieur ou égal à 19.

Le protocole de chimiothérapie utilisé lors du traitement initial a été classé dans les catégories suivantes : Carboplatine – Taxol, Carboplatine – Endoxan, ou Carboplatine seul.

Le protocole de chimiothérapie utilisé lors de la récurrence a également été classé dans les catégories suivantes : absence de chimiothérapie, Carboplatine – Caelyx, Carboplatine – Taxol, Carboplatine – Endoxan, Carboplatine seul, ou Carboplatine – Gemzar.

Le statut BRCA a été recueilli en distinguant les patientes présentant une mutation BRCA de celles n'en présentant pas.

Le score ECOG à la récurrence, utilisé pour évaluer l'état général des patientes, a été recueilli avec les sous-catégories ECOG 0 et ECOG 1.

Enfin, les traitements de maintenance après la prise en charge initiale et après la récurrence ont été classés en trois catégories : aucun traitement, administration de Bévaccizumab, ou utilisation d'inhibiteurs de PARP.

5 Définition des survies

La survie globale est définie comme le temps écoulé entre la date du diagnostic de la récurrence du carcinome séreux de haut grade et la date de décès, quelle qu'en soit la

cause. Si le décès n'a pas été enregistré, la survie est censurée à la date de la dernière nouvelle.

Le délai avant récurrence correspond au temps écoulé entre le diagnostic initial du carcinome sévère de haut grade et la survenue de la première récurrence.

La survie sans progression à la récurrence est définie comme le temps entre la date du diagnostic de la récurrence sensible aux sels de platine et la progression de la maladie après le traitement de la récurrence. Si la progression n'a pas été constatée, la survie est censurée à la date de la dernière nouvelle.

6 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La survie globale a été estimée et représentée graphiquement selon la méthode de Kaplan Meier. La recherche de facteurs de risque de décès a été réalisée par des analyses bivariées, à partir du test du Log-Rank. En cas de résultat significatif, des comparaisons posthoc ont été réalisées pour les facteurs à plus de 2 modalités. La survie sans progression ainsi que la recherche de facteurs de risque de survie sans progression ont été étudiées par la même méthodologie que celle décrite précédemment. Les facteurs de risque de survie sans progression dont la p-value était inférieure à 0,05 en analyses bivariées ont été introduits dans un modèle de Cox multivarié. La colinéarité entre les paramètres a été vérifiée à l'aide du facteur d'inflation de la variance (VIF) et l'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour l'ensemble des variables, à l'aide des résidus de Schoenfeld. Les hazard ratio ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % ont été rapportés comme mesure de taille d'effet.

Pour l'analyse multivariée, les données manquantes ont été imputées sous l'hypothèse « missing at random » en utilisant la méthode des équations chaînées avec $m = 20$ imputations. Les variables qualitatives ont été imputées à l'aide de modèles de régression logistique multinomiale (ref). La procédure d'imputation a été réalisée en utilisant les caractéristiques des patients à la baseline, les facteurs de risque candidat et les événements (variables dépendantes). Les estimations obtenues dans chaque jeu de données imputé ont été combinées à l'aide des règles de Rubin (ref).

Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

7 Aspects réglementaires

L'étude est conforme à la méthodologie de référence MR004 de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). On rappelle ici qu'aucun patient ne s'est opposé à l'utilisation de ses données médicales à des fins de recherche.

Résultats

1 Flowchart

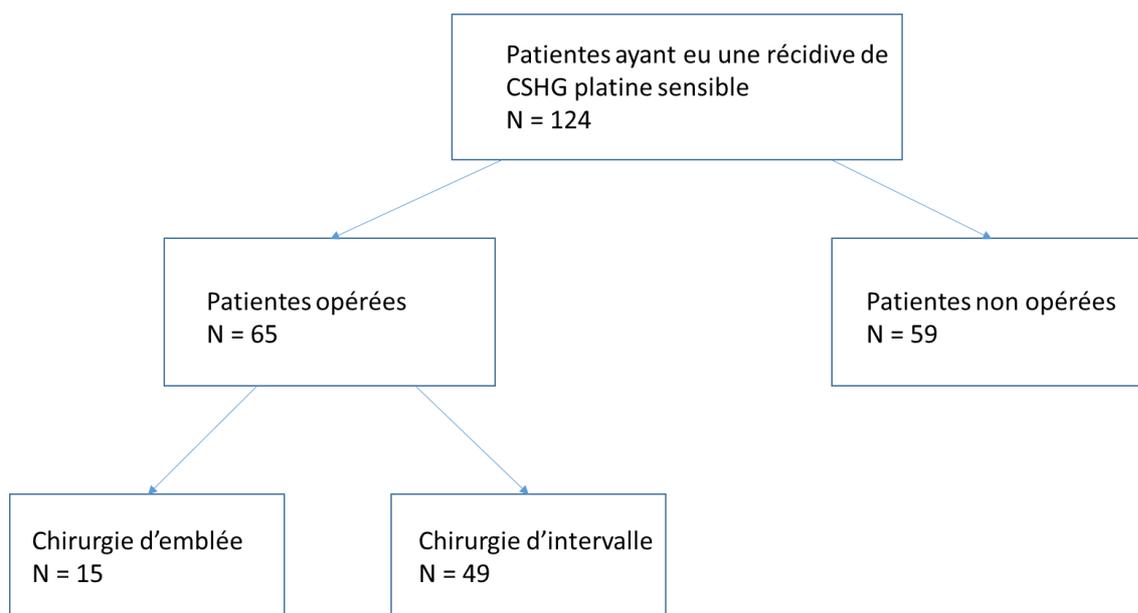


Figure 3 : Diagramme de flux

2 Description des patients à l'inclusion

2.1 Population totale (N = 124)

Table 1 : Caractéristiques des patientes dans la population totale

Variable	Modalités	Population totale N = 124	
Âge à la récurrence	Moyenne \pm écart type	63,9 \pm 10,0	
	Médiane (Q1 ; Q3)	63,2 (58,3 ; 71,4)	
	Minimum / maximum	32,7 / 88,5	
Centre de prise en charge	Centre Oscar Lambret	57	46 %
	CHU de Lille	30	24,2 %
	CHU de Lyon	37	29,8 %

Variable	Modalités	Population totale N = 124	
Statut BRCA	Absence de mutation BRCA	105	84,7 %
	Présence de mutation BRCA	19	15,3 %
Stade FIGO initial	FIGO ≤ IIIB	16	14,7 %
	FIGO IIIC	68	62,4 %
	FIGO IV	25	22,9 %
	Données manquantes	15	
CA 125 au diagnostic initial	< 35 U/mL	17	15,5 %
	Entre 35 et 100 U/mL	16	14,5 %
	≥ 100 U/mL	77	70,0 %
	Données manquantes	14	
Position de la chirurgie initiale	Chirurgie d'emblée	54	43,5 %
	Après 4 cycles maximum	25	20,2 %
	Après 5 à 6 cycles	24	19,4 %
	Après plus de 6 cycles	21	16,9 %
Qualité de la chirurgie initiale	CC0	117	98,3 %
	CC1	1	0,8 %
	CC2	1	0,8 %
	Données manquantes	5	
PCI au diagnostic initial	Entre 0 et 9	15	14,9 %
	Entre 10 et 18	42	41,6 %
	≥ 19	44	43,6 %
	Données manquantes	23	
PCI à la chirurgie initiale	Entre 0 et 9	52	55,3 %
	Entre 10 et 18	33	35,1 %
	≥ 19	9	9,6 %
	Données manquantes	30	
Chimiothérapie au traitement initial	Carboplatine – Taxol	122	98,4 %
	Carboplatine – Endoxan	1	0,8 %
	Carboplatine seul	1	0,8 %
Traitement de maintenance après la prise en charge initiale	Aucun	51	41,1 %
	Bévacizumab	66	53,2 %
	Inhibiteurs de PARP	7	5,6 %

Variable	Modalités	Population totale N = 124	
CA 125 à la récurrence	< 35 U/mL	30	26,3 %
	Entre 35 et 100 U/mL	42	36,8 %
	≥ 100 U/mL	42	36,8 %
	Données manquantes	10	
Score ECOG à la récurrence	ECOG 0	51	43,6 %
	ECOG 1	66	56,4 %
	Données manquantes	7	
Chirurgie à la récurrence	Non opérée	59	47,6 %
	Opérée	65	52,4 %
Chimiothérapie au traitement de la récurrence	Pas de chimiothérapie	2	1,6 %
	Carboplatine – Caelyx	67	54,0 %
	Carboplatine – Taxol	31	25,0 %
	Carboplatine – Endoxan	2	1,6 %
	Carboplatine seul	4	3,2 %
	Carboplatine – Gemzar	18	14,5 %
Traitement de maintenance après la récurrence	Aucun	40	32,5 %
	Bévacizumab	11	8,9 %
	Inhibiteurs de PARP	72	58,5 %
	Données manquantes	1	
Délai de récurrence	Moyenne ± écart type	2,8 ± 2,7	
	Médiane (Q1 ; Q3)	2,2 (1,6 ; 3,2)	
	Minimum / maximum	0,9 / 23,6	

La population totale comptait 124 patientes avec un âge moyen à la récurrence de 63,9 ans.

52,4 % des patientes ont bénéficié d'une chirurgie à la récurrence, tandis que 47,6 % des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie seule.

Le stade FIGO IIIC était le plus fréquent (62,4 %), suivi du stade IV (22,9 %).

Au diagnostic, la majorité des patientes (70 %) présentait un taux de CA 125 ≥ 100 U/mL.

La majorité des patientes (98,3 %) avaient un résidu tumoral nul (CC0) après la chirurgie initiale.

Lors de la récurrence, 54,0 % des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie par Carboplatine – Caelyx et 25,0 % par Carboplatine – Taxol.

15,3 % des patientes avaient une mutation BRCA.

Le délai de récurrence dans la population totale avait une médiane de 2,2 ans.

2.2 Description des patientes opérées (N = 65) et des patientes non opérées (N = 59) à la récurrence

Table 2 : Caractéristiques des patientes opérées et non opérées à la récurrence

Variable	Modalités	Population non opérée N = 59	Population opérée N = 65
Âge à la récurrence	Moyenne ± écart type	66,5 ± 9,3	61,6 ± 10,1
	Médiane (Q1 ; Q3)	67,4 (60,4 ; 72,6)	61,9 (56,1 ; 70,6)
	Minimum / maximum	32,7 / 85,5	42,7 / 88,5
Centre de prise en charge	Centre Oscar Lambret	40 (70,2 %)	17 (29,8 %)
	CHU de Lille	19 (63,3 %)	11 (36,7 %)
	CHU de Lyon	0	37 (100 %)
Statut BRCA	Absence de mutation BRCA	53 (89,8 %)	52 (80,0 %)
	Présence de mutation BRCA	6 (10,2 %)	13 (20,0 %)
Stade FIGO initial	FIGO ≤ IIIB	5 (8,5 %)	11 (22,0 %)
	FIGO IIIC	35 (59,3 %)	33 (66,0 %)
	FIGO IV	19 (32,2 %)	6 (12,0 %)
	Données manquantes	0	15
CA 125 au diagnostic initial	< 35 U/mL	0	17 (32,1 %)
	Entre 35 et 100 U/mL	2 (3,5 %)	14 (26,4 %)
	≥ 100 U/mL	55 (96,5 %)	22 (41,5 %)
	Données manquantes	2	12
Position de la chirurgie initiale	Chirurgie d'emblée	14 (23,7 %)	40 (61,5 %)
	Après 4 cycles maximum	15 (25,4 %)	10 (15,4 %)
	Après 5 à 6 cycles	19 (32,2 %)	5 (7,7 %)
	Après plus de 6 cycles	11 (18,6 %)	10 (15,4 %)
Qualité de la chirurgie initiale	CC0	57 (96,6 %)	60 (100,0 %)
	CC1	1 (1,7 %)	0
	CC2	1 (1,7 %)	0
	Données manquantes	0	5
PCI au diagnostic initial	Entre 0 et 9	9 (20,5 %)	6 (10,5 %)
	Entre 10 et 18	13 (29,5 %)	29 (50,9 %)
	≥ 19	22 (50,0 %)	22 (38,6 %)
	Données manquantes	15	8

Variable	Modalités	Population non opérée N = 59	Population opérée N = 65
PCI à la chirurgie initiale	Entre 0 et 9	23 (54,8 %)	29 (55,8 %)
	Entre 10 et 18	17 (40,5 %)	16 (30,8 %)
	≥ 19	2 (4,8 %)	7 (13,5 %)
	Données manquantes	17	13
Chimiothérapie au traitement initial	Carboplatine – Taxol	57 (96,6 %)	65 (100,0 %)
	Carboplatine – Endoxan	1 (1,7 %)	0
	Carboplatine seul	1 (1,7 %)	0
Traitement de maintenance après la prise en charge initiale	Aucun	21 (35,6 %)	30 (46,2 %)
	Bévacizumab	33 (55,9 %)	33 (50,8 %)
	Inhibiteurs de PARP	5 (8,5 %)	2 (3,1 %)
CA 125 à la récurrence	< 35 U/mL	10 (17,9 %)	20 (34,5 %)
	Entre 35 et 100 U/mL	24 (42,9 %)	18 (31,0 %)
	≥ 100 U/mL	22 (39,3 %)	20 (34,5 %)
	Données manquantes	3	7
Score ECOG à la récurrence	ECOG 0	27 (49,1 %)	24 (38,7 %)
	ECOG 1	28 (50,9 %)	38 (61,3 %)
	Données manquantes	4	3
Chimiothérapie au traitement de la récurrence	Pas de chimiothérapie	0	2 (3,1 %)
	Carboplatine – Caelyx	33 (55,9 %)	34 (52,3 %)
	Carboplatine – Taxol	13 (22,0 %)	18 (27,7 %)
	Carboplatine – Endoxan	1 (1,7 %)	1 (1,5 %)
	Carboplatine seul	3 (5,1 %)	1 (1,5 %)
	Carboplatine – Gemzar	9 (15,3 %)	9 (13,8 %)
Traitement de maintenance après la récurrence	Aucun	22 (37,9 %)	18 (27,7 %)
	Bévacizumab	6 (10,3 %)	5 (7,7 %)
	Inhibiteurs de PARP	30 (51,7 %)	42 (64,6 %)
	Données manquantes	1	0
Délai de récurrence	Moyenne ± écart type	2,1 ± 1,0	3,5 ± 3,4
	Médiane (Q1 ; Q3)	1,8 (1,3 ; 2,8)	2,3 (1,8 ; 3,5)
	Minimum / maximum	0,9 / 5,4	1,1 / 23,6

59 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie seule à la récurrence (52,4 %) et 65 patientes ont bénéficié d'une chirurgie associée à de la chimiothérapie (47,6 %).

L'âge moyen à la récurrence était de 66,5 ans pour la population non opérée, contre 61,6 ans pour la population opérée.

Le stade FIGO IV était plus représenté chez les patientes non opérées (32,2 % versus 12,0 %).

Le taux de CA 125 au diagnostic initial était plus élevé dans la population non opérée, avec 96,5 % des patientes présentant un CA 125 \geq 100 U/mL, contre 41,5 % dans la population opérée. Le taux de CA 125 à la récurrence était plus souvent $<$ 35 U/mL chez les patientes opérées (34,5 %) que chez les patientes non opérées (17,9 %).

Les patientes opérées à la récurrence ont plus bénéficié d'une chirurgie d'emblée à la prise en charge initiale que les patientes non opérées (61,5 % versus 23,7 %).

Les protocoles de chimiothérapie reçus au traitement initial et à la récurrence étaient similaires entre les deux groupes.

Le PCI lors diagnostic initial était plus souvent \geq 19 dans le groupe des patientes non opérées (50,0 %) que chez les patientes opérées (38,6 %).

On notait prévalence plus élevée de la mutation BRCA dans la population opérée (20 %) par rapport à la population non opérée (10,2 %).

La médiane de délai de récurrence était de 1,8 ans chez les patientes non opérées à la récurrence et de 2,3 ans chez les patientes opérées.

2.3 Description des patientes opérées ayant eu une chirurgie d'emblée (N = 15) et des patientes opérées ayant eu une chirurgie d'intervalle (N = 49)

Table 3 : Caractéristiques des patientes ayant eu une chirurgie d'emblée ou une chirurgie d'intervalle à la récurrence

Variable	Modalités	Chirurgie d'emblée N = 15 (23,4 %)	Chirurgie d'intervalle N = 49 (76,6 %)
Âge à la récurrence	Moyenne \pm écart type	64,9 \pm 11,5	60,6 \pm 9,6
	Médiane (Q1 ; Q3)	62,5 (57,5 ; 73,6)	60,9 (52,7 ; 70,0)
	Minimum / maximum	44,5 / 88,5	42,7 / 75,5
Centre de prise en charge	Centre Oscar Lambret	5 (29,4 %)	12 (70,6 %)
	CHU de Lille	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)
	CHU de Lyon	6 (16,2 %)	31 (83,8 %)
Statut BRCA	Absence de mutation BRCA	14 (93,3 %)	37 (75,5 %)
	Présence de mutation BRCA	1 (6,7 %)	12 (24,5 %)
Stade FIGO initial	FIGO \leq IIIB	5 (35,7 %)	6 (17,1 %)
	FIGO IIIC	8 (57,1 %)	24 (68,6 %)
	FIGO IV	1 (7,1 %)	5 (14,3 %)
	Données manquantes	1	14

Variable	Modalités	Chirurgie d'emblée N = 15 (23,4 %)	Chirurgie d'intervalle N = 49 (76,6 %)
CA 125 au diagnostic initial	< 35 U/mL Entre 35 et 100 U/mL ≥ 100 U/mL Données manquantes	2 (16,7 %) 3 (25,0 %) 7 (58,3 %) 3	15 (36,6 %) 11 (26,8 %) 15 (36,6 %) 8
Position de la chirurgie initiale	Chirurgie d'emblée Après 4 cycles maximum Après 5 à 6 cycles Après plus de 6 cycles	12 (80,0 %) 2 (13,3 %) 1 (6,7 %) 0	28 (57,1 %) 8 (16,3 %) 3 (6,1 %) 10 (20,4 %)
Qualité de la chirurgie initiale	CC0 CC1 CC2 Données manquantes	14 (100,0 %) 0 0 1	45 (100,0 %) 0 0 4
PCI au diagnostic initial	Entre 0 et 9 Entre 10 et 18 ≥ 19 Données manquantes	2 (16,7 %) 9 (75,0 %) 1 (8,3 %) 3	4 (9,1 %) 20 (45,5 %) 20 (45,5 %) 5
PCI à la chirurgie initiale	Entre 0 et 9 Entre 10 et 18 ≥ 19 Données manquantes	7 (63,6 %) 4 (36,4 %) 0 4	22 (53,7 %) 12 (29,3 %) 7 (17,1 %) 8
Chimiothérapie au traitement initial	Carboplatine – Taxol Carboplatine – Endoxan Carboplatine seul	15 (100,0 %) 0 0	49 (100,0 %) 0 0
Traitement de maintenance après la prise en charge initiale	Aucun Bévacizumab Inhibiteurs de PARP	10 (66,7 %) 3 (20,0 %) 2 (13,3 %)	19 (38,8 %) 30 (61,2 %) 0
CA 125 à la récurrence	< 35 U/mL Entre 35 et 100 U/mL ≥ 100 U/mL Données manquantes	7 (53,8 %) 2 (15,4 %) 4 (30,8 %) 2	13 (28,9 %) 16 (35,6 %) 16 (35,6 %) 4
Score ECOG à la récurrence	ECOG 0 ECOG 1 Données manquantes	7 (46,7 %) 8 (53,3 %) 0	17 (36,2 %) 30 (63,8 %) 2

Variable	Modalités	Chirurgie d'emblée N = 15 (23,4 %)	Chirurgie d'intervalles N = 49 (76,6 %)
Position de la chirurgie à la récurrence	Chirurgie d'emblée	15 (100,0 %)	0
	Après 4 cycles maximum	0	11 (22,4 %)
	Après 5 à 6 cycles	0	32 (65,3 %)
	Après plus de 6 cycles	0	6 (12,2 %)
PCI à la chirurgie de la récurrence	Entre 0 et 9	9 (75,0 %)	20 (50,0 %)
	Entre 10 et 18	3 (25,0 %)	11 (27,5 %)
	≥ 19	0	9 (22,5 %)
	Données manquantes	3	9
Chimiothérapie au traitement de la récurrence	Pas de chimiothérapie	2 (13,3 %)	0
	Carboplatine – Caelyx	7 (46,7 %)	27 (55,1 %)
	Carboplatine – Taxol	2 (13,3 %)	15 (30,6 %)
	Carboplatine – Endoxan	0	1 (2,0 %)
	Carboplatine seul	1 (6,7 %)	0
	Carboplatine – Gemzar	3 (20,0 %)	6 (12,2 %)
Traitement de maintenance après la récurrence	Aucun	6 (40,0 %)	12 (24,5 %)
	Bévacizumab	2 (13,3 %)	2 (4,1 %)
	Inhibiteurs de PARP	7 (46,7 %)	35 (71,4 %)
Délai de récurrence	Moyenne ± écart type	5,7 ± 6,2	2,9 ± 1,5
	Médiane (Q1 ; Q3)	3,2 (1,7 ; 9,0)	2,3 (1,8 ; 3,5)
	Minimum / maximum	1,3 / 23,6	1,1 / 8,7

Dans la population des patientes opérées à la récurrence, il y avait 15 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie d'emblée (23,4 %) et 49 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie d'intervalles (76,6 %).

Il y avait une patiente opérée pour laquelle nous n'avions pas cette donnée, elle n'a donc pas été incluse dans ce tableau.

Le stade FIGO IV était plus représenté chez les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalles (14,3 % versus 7,1 %), tandis que les stades ≤ IIIB l'étaient plus chez les patientes opérées d'emblée (35,7 % versus 17,1 %).

Le taux de CA 125 au diagnostic initial était plus élevé dans la population ayant eu une chirurgie d'emblée, avec 58,3 % des patientes présentant un CA 125 ≥ 100 U/mL, contre 36,6 % chez les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalles.

À l'inverse, le taux de CA 125 à la récurrence était plus souvent < 35 U/mL dans la population ayant eu une chirurgie d'emblée (53,8 %) que celle ayant eu une chirurgie d'intervalles (28,9 %).

Les patientes opérées d'emblée à la récurrence ont plus bénéficié d'une chirurgie d'emblée à la prise en charge initiale (80,0 %) que les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalles (57,1 %).

Le PCI lors diagnostic initial était plus souvent ≥ 19 dans le groupe des patientes ayant eu une chirurgie d'intervalles (45,5 %) que chez celles opérées d'emblée (8,3 %).

À l'inverse, le PCI lors de la chirurgie de la récurrence était plus souvent ≤ 9 dans le groupe des patientes ayant eu une chirurgie d'emblée (75,0 %) que chez celles ayant eu une chirurgie d'intervalles (50,0 %).

Les protocoles de chimiothérapie reçus au traitement initial et à la récurrence étaient similaires entre les deux groupes.

Il y avait un peu plus de patientes avec une mutation BRCA chez les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalles (24,5 %).

Parmi les patientes opérées, la médiane de délai de récurrence était de 3,2 ans chez les patientes opérées d'emblée, et de 2,3 ans chez celles ayant une chirurgie d'intervalles.

3 Identification des facteurs pronostiques associés à la survie

3.1 Facteurs pronostiques associés à la survie globale (SG)

3.1.1 Analyse univariée

Table 4 : Analyse univariée des facteurs pronostiques associés à la survie globale

Variable	Analyse univariée (test du Log-Rank)
Stade FIGO initial	p = 0,0412
CA 125 au diagnostic initial	p = 0,0016
CA 125 à la récurrence	p = 0,4118
Position de la chirurgie lors du traitement initial	p = 0,0003
PCI au diagnostic initial	p = 0,0393
PCI à la chirurgie initiale	p = 0,4984
Score ECOG	p = 0,8443
Statut BRCA	p = 0,5770
Chirurgie à la récurrence	p < 0,0001

Une différence significative de survie globale (SG) a été observée entre les patientes avec un stade FIGO \leq IIIB et celles avec un stade FIGO IV ($p = 0,0312$). La SG à 3 ans était de 72,9 % dans le premier groupe et de 32 % dans le second. La médiane de SG n'a pas été atteinte pour les patientes FIGO \leq IIIB, et elle était de 2,1 ans pour celles avec un stade IV.

Concernant le CA 125 au diagnostic initial, les patientes avec un taux ≥ 100 U/mL avaient une SG à 3 ans de 39,1 %, contre 92,9 % pour celles avec un CA 125 < 35 U/mL ($p = 0,0010$). La médiane de SG était de 2,6 ans pour les premières, non atteinte pour les secondes. Une différence a aussi été observée entre les patientes avec un CA 125 entre 35 et 99 U/mL et celles avec un CA 125 ≥ 100 U/mL ($p = 0,0377$).

La chirurgie d'emblée à la prise en charge initiale avait un impact significatif sur la SG par rapport aux chirurgies réalisées après 5 à 6 cycles ($p = 0,0002$) et après 4 cycles de chimiothérapie ($p = 0,0438$). En revanche, aucune différence significative n'a été observée avec les patientes opérées après plus de 6 cycles ($p = 0,1971$).

Les patientes avec un PCI au diagnostic initial entre 0 et 9 avaient une SG à 3 ans de 73,3 %, contre 44,8 % pour celles avec un PCI ≥ 19 ($p = 0,0312$). La médiane de SG n'était pas atteinte pour les premières, contre 2,7 ans pour les secondes.

Enfin, les patientes ayant reçu une chimiothérapie seule lors de la récurrence présentaient une SG à 3 ans de 31,9 %, contre 69,2 % pour celles ayant bénéficié d'une chirurgie d'emblée, et 73 % pour celles ayant eu une chirurgie d'intervalle ($p < 0,0001$).

La médiane de SG était de 2,3 ans pour la chimiothérapie seule, contre 3,9 ans pour la chirurgie d'emblée et 4,6 ans pour la chirurgie d'intervalle.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux types de chirurgie ($p = 0,1714$).

3.1.2 Analyse multivariée

En raison du nombre limité d'événements observés (62), il n'a pas été possible de réaliser une analyse multivariée pour les facteurs pronostiques associés à la survie globale.

3.2 Facteurs pronostiques associés à la survie sans progression (SSP)

3.2.1 Analyse univariée

Table 5 : Analyse univariée des facteurs pronostiques associés à la survie sans progression

Variable	Analyse univariée (test du Log-Rank)
Stade FIGO initial	p = 0,0451
CA 125 au diagnostic initial	p = 0,0022
CA 125 à la récurrence	p = 0,2638
Position de la chirurgie lors du traitement initial	p = 0,0003
PCI au diagnostic initial	p = 0,1820
PCI à la chirurgie initiale	p = 0,7601
Score ECOG	p = 0,8311
Statut BRCA	p = 0,2002
Chirurgie à la récurrence	p < 0,0001

Une différence significative de SSP a été observée entre les patientes avec un stade FIGO \leq IIIB et celles avec un stade FIGO IV ($p = 0,0428$). À 3 ans, la SSP était de 41,7 % pour les premières et de 16,5 % pour les secondes. La médiane de SSP était de 1,8 an pour les patientes avec un stade FIGO \leq IIIB, contre 1,0 an pour celles avec un stade IV.

Concernant le CA 125 au diagnostic initial, les patientes avec un taux ≥ 100 U/mL avaient une SSP à 3 ans de 14,0 %, contre 51,8 % pour celles avec un CA 125 < 35 U/mL ($p = 0,0014$). La médiane de SSP était de 1,1 an pour les premières, contre 3,2 ans pour les secondes.

Les patientes ayant eu une chirurgie d'emblée à la prise en charge initiale présentaient une SSP significativement meilleure que celles opérées après 4 cycles ($p = 0,0326$) ou après 5 à 6 cycles de chimiothérapie ($p = 0,0003$). En revanche, aucune différence significative n'a été observée avec les patientes opérées après plus de 6 cycles ($p = 0,2208$).

À la récurrence, les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie (d'emblée ou d'intervalle) avaient une SSP significativement meilleure que celles ayant reçu uniquement une chimiothérapie ($p < 0,001$).

Aucun écart significatif n'a été relevé entre la chirurgie d'emblée et la chirurgie d'intervalle.

La SSP à 3 ans pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie seule était de 8,5 %, avec une médiane de 0,8 an, contre 53,5 % pour celles ayant bénéficié d'une chirurgie d'emblée (médiane non atteinte) et 30,8 % pour celles ayant eu une chirurgie d'intervalle (médiane de 2,0 ans).

3.2.2 Analyse multivariée

Table 6 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques associés à la survie sans progression

Variable	Analyse multivariée (modèle de Cox)	
	Hazard ratio	p-value
CA 125 initial entre 36 et 99 U/mL	1,88	p = 0,15
CA 125 initial ≥ 100 U/mL	1,56	p = 0,33
Stade FIGO IIIC	1,22	p = 0,62
Stade FIGO IV	1,22	p = 0,67
Chirurgie initiale après 4 cycles maximum	1,21	p = 0,55
Chirurgie initiale après 5 à 6 cycles	1,60	p = 0,15
Chirurgie initiale après plus de 6 cycles	0,91	p = 0,79
Chirurgie d'emblée (récidive)	0,25	p = 0,003
Chirurgie d'intervalle (récidive)	0,45	p = 0,011

L'analyse multivariée pour la survie sans progression a identifié la chirurgie de la récurrence comme un facteur pronostique significatif.

Les patientes ayant reçu une chirurgie d'emblée ou une chirurgie d'intervalle à la récurrence présentaient un risque de progression significativement plus faible par rapport aux patientes non opérées.

Le risque de progression était réduit de 75 % pour les patientes ayant eu une chirurgie d'emblée (HR = 0,25, p = 0,003) et de 55 % pour celles ayant eu une chirurgie d'intervalle (HR = 0,45, p = 0,011).

Aucune autre variable n'a montré de différence significative dans cette analyse.

4 Analyse des survies

4.1 Survie globale (SG)

La survie globale à la récurrence dans la population totale était de 53 % à 3 ans et 31 % à 5 ans, avec une censure à 5 ans. La médiane de SG était de 3,2 ans.

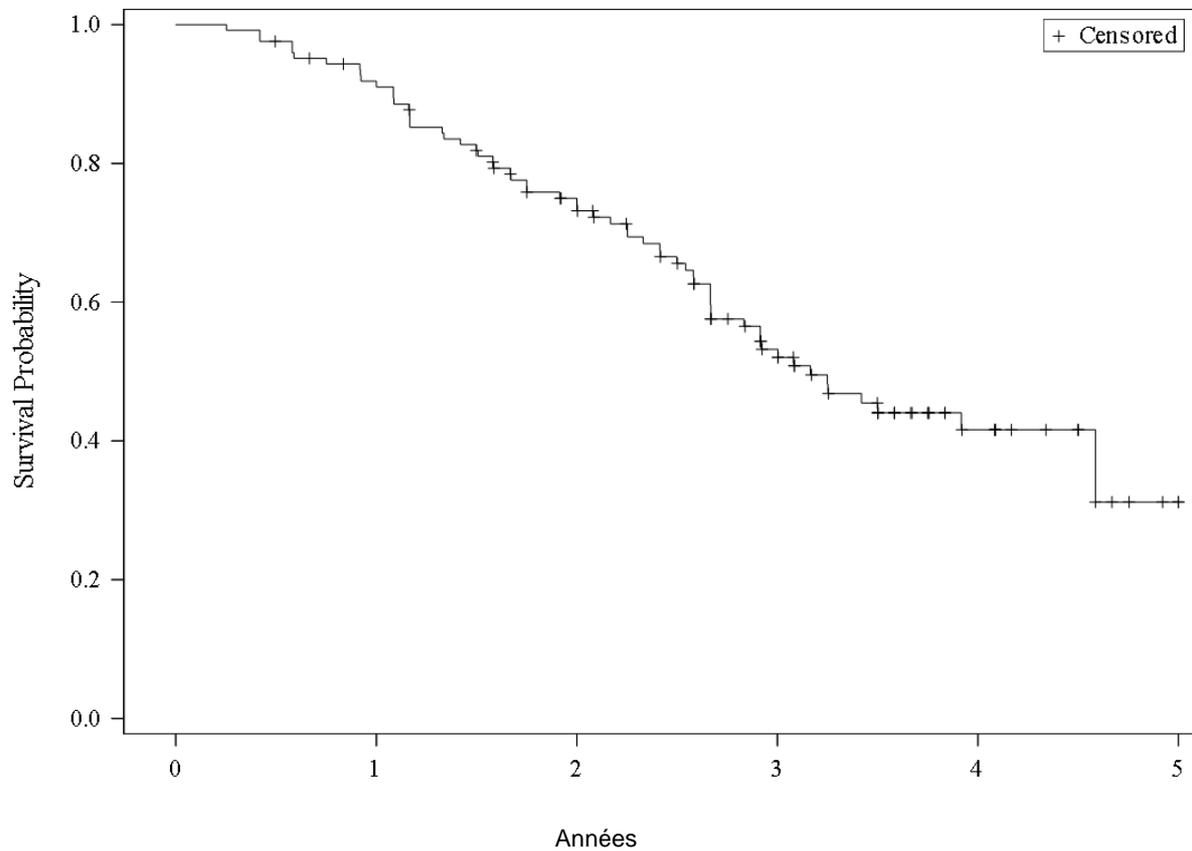


Figure 3 : Courbe de survie globale dans la population totale (N = 124)

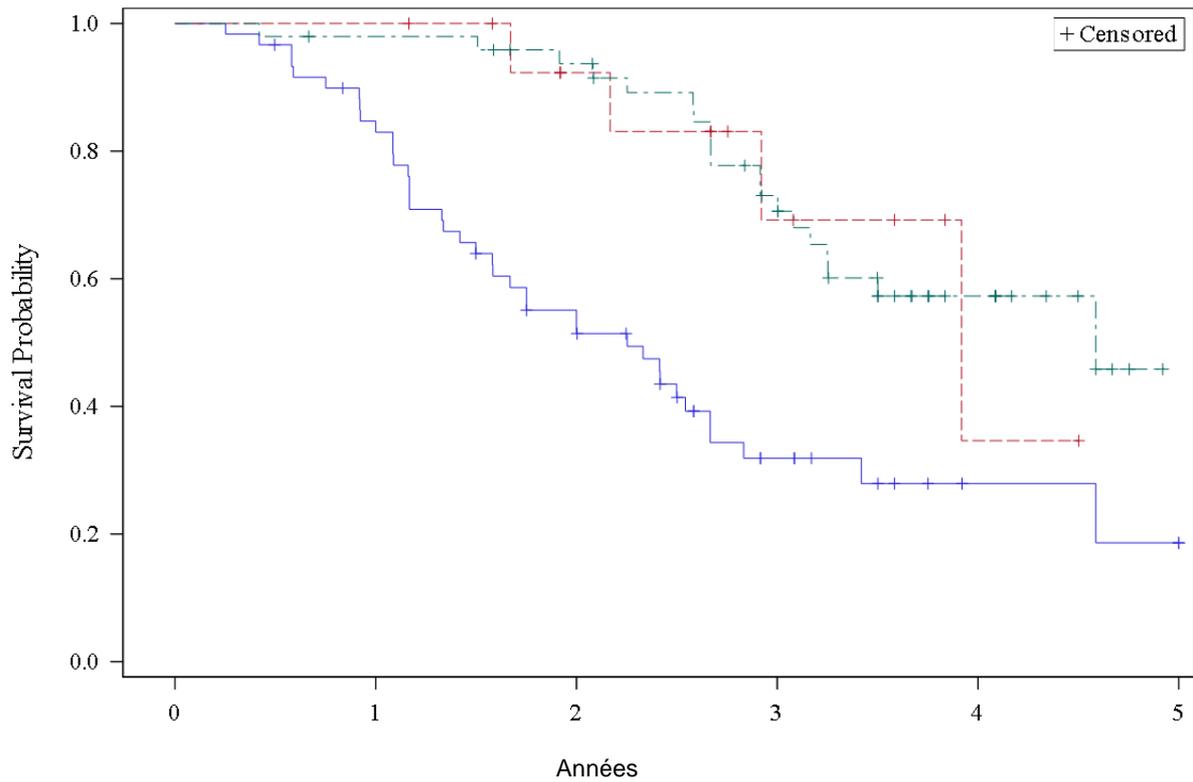


Figure 4 : Courbes de survie globale dans les 3 sous-populations

- Chimiothérapie seule (N = 59)
- - - Chirurgie d'emblée (N = 15)
- - - Chirurgie d'intervalle (N = 49)

4.2 Survie sans progression (SSP)

La survie sans progression à la récurrence dans la population totale était de 21,7 % à 3 ans.

La médiane de SSP était de 1,3 an.

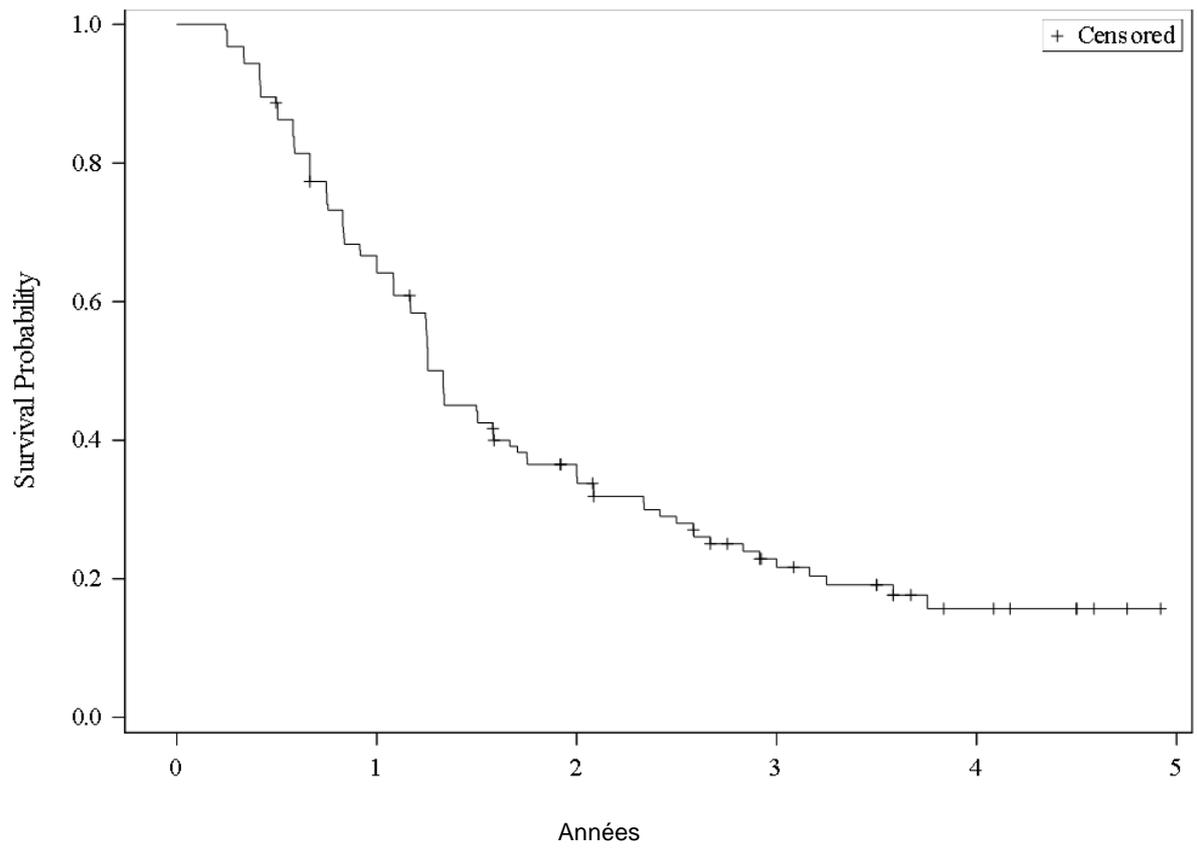


Figure 5 : Courbe de survie sans progression dans la population totale (N = 124)

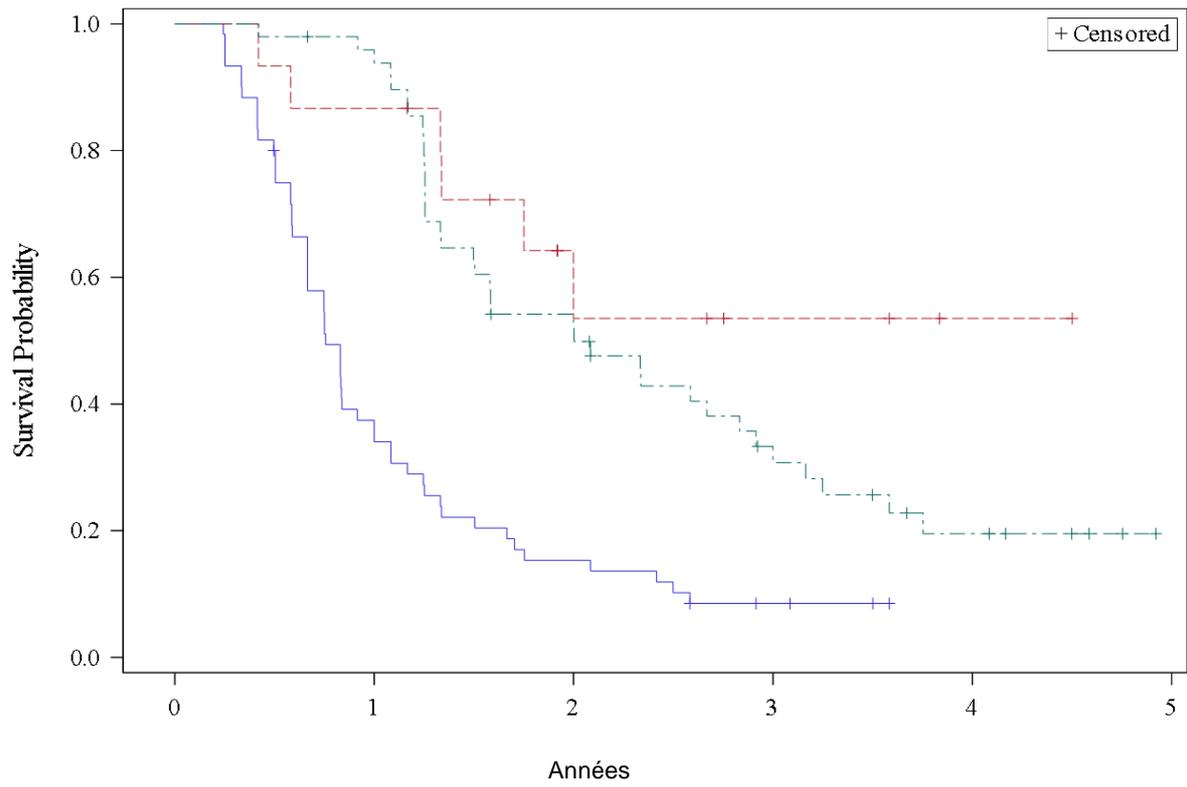


Figure 6 : Courbes de survie sans progression dans les 3 sous-populations

----- Chimiothérapie seule (N = 59)

----- Chirurgie d'emblée (N = 15)

----- Chirurgie d'intervalle (N = 49)

Discussion

Le carcinome séreux de haut grade (CSHG) est un cancer agressif, avec un taux élevé de récurrences, souvent dans les deux ans suivant le traitement initial.

Lors de la récurrence, deux stratégies de prise en charge chirurgicale peuvent être envisagées : la chirurgie d'emblée et la chirurgie d'intervalle, selon l'état clinique des patientes et les caractéristiques de la tumeur.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de la chirurgie d'intervalle dans ce contexte, tout en analysant les facteurs pronostiques associés à la survie des patientes.

Nos résultats ne montrent pas de différence significative entre la chirurgie d'emblée et la chirurgie d'intervalle, mais les deux stratégies se sont révélées supérieures à la chimiothérapie seule en termes de survie sans progression (SSP).

L'analyse multivariée pour la SSP a identifié la chirurgie de la récurrence comme un facteur pronostique significatif. Les patientes ayant reçu une chirurgie d'emblée ou une chirurgie d'intervalle à la récurrence présentaient un risque de progression significativement plus faible par rapport aux patientes non opérées. Le risque de progression était réduit de 75 % pour les patientes ayant eu une chirurgie d'emblée (HR = 0,25, p = 0,003) et de 55 % pour celles ayant eu une chirurgie d'intervalle (HR = 0,45, p = 0,011).

En ce qui concerne les résultats spécifiques à notre étude, la chirurgie d'intervalle a montré une survie sans progression (SSP) à 3 ans de 30,8 % et une médiane de survie globale (SG) de 4,6 ans.

En comparant ces résultats à ceux de la littérature, notamment l'étude DESKTOP III, nous retrouvons des chiffres cohérents.

Dans DESKTOP III, la médiane de SSP pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie d'emblée de la récurrence était de 19,6 mois, tandis que dans notre cohorte, la SSP à 3 ans des patientes opérées d'emblée atteignait 53,5 %.

Concernant la SG, DESKTOP III rapportait une médiane de 53,7 mois, contre 3,9 ans (46,8 mois) dans notre étude.

Ces chiffres confirment que la chirurgie d'emblée de la récurrence, dans des conditions optimales, offre un bénéfice en survie similaire à celui rapporté dans la littérature.

En décrivant les patientes opérées d'emblée et celles ayant eu une chirurgie d'intervalle, on observe que les premières avaient globalement un profil clinique plus favorable. Elles présentaient plus souvent des stades \leq IIIB (35,7 % contre 17,1 %), tandis que le stade FIGO IV était plus fréquent dans le groupe chirurgie d'intervalle (14,3 % contre 7,1 %). Le taux de CA 125 au diagnostic initial était plus élevé chez les patientes opérées d'emblée (58,3 % avec un CA 125 \geq 100 U/mL contre 36,6 % dans le groupe chirurgie d'intervalle), mais à la récurrence, ce taux était plus souvent inférieur à 35 U/mL chez les patientes opérées d'emblée (53,8 % contre 28,9 %).

Le PCI au diagnostic initial était également plus souvent élevé (\geq 19) chez les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalle (45,5 % contre 8,3 % pour la chirurgie d'emblée). À

la récurrence, un PCI plus bas (≤ 9) était observé chez les patientes opérées d'emblée (75,0 % contre 50,0 %).

Les patientes opérées d'emblée avaient également plus souvent bénéficié d'une chirurgie d'emblée lors de leur traitement initial (80,0 % contre 57,1 %), et la médiane de délai de récurrence était plus longue pour ce groupe (3,2 ans contre 2,3 ans pour la chirurgie d'intervalle).

Les patientes non opérées présentaient globalement des caractéristiques cliniques plus défavorables par rapport à celles qui ont été opérées à la récurrence. L'âge moyen à la récurrence était de 66,5 ans pour les patientes non opérées, contre 61,6 ans pour les patientes opérées. Le stade FIGO IV était également plus fréquent chez les patientes non opérées (32,2 % contre 12,0 % pour les patientes opérées), tandis que le taux de CA 125 au diagnostic initial était plus élevé dans le groupe non opéré, avec 96,5 % des patientes présentant un CA 125 ≥ 100 U/mL, contre 41,5 % chez les patientes opérées.

Le taux de CA 125 à la récurrence était plus souvent inférieur à 35 U/mL chez les patientes opérées (34,5 % contre 17,9 % pour les non opérées). Les patientes opérées avaient également plus souvent bénéficié d'une chirurgie d'emblée lors de leur prise en charge initiale (61,5 % contre 23,7 % pour les non opérées). Concernant le PCI, il était plus souvent élevé (≥ 19) chez les patientes non opérées (50,0 % contre 38,6 % pour les opérées).

Les mutations BRCA étaient plus fréquentes chez les patientes opérées (20,0 % contre 10,2 % chez les non opérées). Enfin, le délai médian de récurrence était plus court dans le groupe des patientes non opérées (1,8 an contre 2,3 ans pour les patientes opérées).

Concernant les facteurs pronostiques, nos résultats sur l'importance du stade FIGO et du taux de CA 125 sont cohérents avec les travaux antérieurs.

Les patientes avec un stade FIGO IV et un CA 125 élevé (≥ 100 U/mL) au diagnostic ont présenté une survie sans progression et une survie globale significativement réduites.

Toutefois, seule la chirurgie de la récurrence ressort comme un facteur pronostique de survie sans progression en analyse multivariée.

Concernant le statut BRCA, il n'est pas ressorti comme un facteur pronostique dans notre étude ($p = 0,2002$ pour la SSP et $0,5770$ pour la SG), contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature, où les patientes avec des mutations BRCA présentent souvent un meilleur pronostic.

Un biais de recrutement est à noter, car toutes les patientes du CHU de Lyon incluses dans l'étude ont été opérées à la récurrence, ce qui pourrait influencer les résultats.

De plus, en raison du nombre limité d'événements observés (62), il n'a pas été possible de réaliser une analyse multivariée pour les facteurs pronostiques associés à la survie globale.

Conclusion

Cette étude souligne l'importance de la chirurgie de cytoréduction dans la gestion des récurrences du carcinome séreux de haut grade, avec un avantage significatif en termes de survie sans progression pour les patientes opérées, qu'il s'agisse d'une chirurgie d'emblée ou d'intervalle. Bien que nos résultats n'aient pas montré de différence notable entre ces deux stratégies, les deux sont supérieures à la chimiothérapie seule.

Toutefois, certaines limites, comme le biais de recrutement et l'absence d'analyse multivariée pour la survie globale, doivent être prises en compte.

Des études randomisées et comparatives sont nécessaires pour mieux définir le rôle de la chirurgie d'intervalle à la récurrence, en comparaison avec la chirurgie d'emblée, afin d'optimiser les décisions thérapeutiques.

Liste des tables

Table 1 : Caractéristiques des patientes dans la population totale

Table 2 : Caractéristiques des patientes opérées et non opérées à la récurrence

Table 3 : Caractéristiques des patientes ayant eu une chirurgie d'emblée ou une chirurgie d'intervalle à la récurrence

Table 4 : Analyse univariée des facteurs pronostiques associés à la survie globale

Table 5 : Analyse univariée des facteurs pronostiques associés à la survie sans progression

Table 6 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques associés à la survie sans progression

Liste des figures

Figure 1 : Courbes de SSP de l'étude DESKTOP III

Figure 2 : Courbes de SG de l'étude DESKTOP III

Figure 3 : Courbe de survie globale dans la population totale (N = 124)

Figure 4 : Courbes de survie globale dans les 3 sous-populations (chimiothérapie seule, chirurgie d'emblée, chirurgie d'intervalle)

Figure 5 : Courbe de survie sans progression dans la population totale (N = 124)

Figure 6 : Courbes de survie sans progression dans les 3 sous-populations (chimiothérapie seule, chirurgie d'emblée, chirurgie d'intervalle)

Références

1. Pm W, Sj J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. mai 2017
2. Trétarre B, Molinié F, Woronoff AS, Bossard N, Bessaoud F, Marrer E, et al. Ovarian cancer in France: trends in incidence, mortality and survival, 1980-2012. Gynecol Oncol. nov 2015
3. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. Am Fam Physician. 15 sept 2009
4. Ma L, L F, A G, Zh G, C T. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. Int J Mol Sci. 22 févr 2019
5. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. août 2016
6. Díaz-Padilla I, Razak ARA, Minig L, Bernardini MQ, María Del Campo J. Prognostic and predictive value of CA-125 in the primary treatment of epithelial ovarian cancer: potentials and pitfalls. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. janv 2012
7. O'Shea AS. Clinical Staging of Ovarian Cancer. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2022
8. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. Ann Oncol. 1 mai 2019
9. Lluca A, Serra A, Climent MT, Segarra B, Maazouzi Y, Soriano M, et al. Outcome quality standards in advanced ovarian cancer surgery. World J Surg Oncol. 25 nov 2020
10. Lorusso D, Ceni V, Daniele G, Salutari V, Pietragalla A, Muratore M, et al. Newly diagnosed ovarian cancer: Which first-line treatment? Cancer Treat Rev. 1 déc 2020
11. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. Cancer Treat Res Commun. 1 janv 2022
12. Feng Z, Shao D, Cai Y, Bi R, Ju X, Chen D, et al. Homologous recombination deficiency status predicts response to platinum-based chemotherapy in Chinese patients with high-grade serous ovarian carcinoma. J Ovarian Res. 15 mars 2023
13. Classe JM, Guyon F, Falandry C, Devouassoux-Shisheboran M, Selle F, Joly F. Cancer de l'ovaire : prise en charge pluridisciplinaire du cancer de l'ovaire en première ligne: Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2016. Bull Cancer (Paris). 1 mai 2017

14. Nag S, Aggarwal S, Rauthan A, Warriar N. Maintenance therapy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer- a review. *J Ovarian Res.* 28 juill 2022
15. Gadducci A, Guarneri V, Peccatori FA, Ronzino G, Scandurra G, Zamagni C, et al. Current strategies for the targeted treatment of high-grade serous epithelial ovarian cancer and relevance of BRCA mutational status. *J Ovarian Res.* 28 janv 2019
16. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2023
17. S P, S CC, A DB, P H, F H. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 11 janv 2017
18. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: What is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol.* 1 juin 2014
19. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 1 déc 2021
20. Harter P, Bois A du, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial. *Ann Surg Oncol.* 1 déc 2006
21. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2011
22. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 avr 2021
23. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2017

AUTEUR : Nom : HENNEBO **Prénom :** JACK

Date de Soutenance : 24/10/2024

Titre de la Thèse : Identification des facteurs pronostiques chez les patientes en récurrence sensible aux sels de platine d'un carcinome séreux de haut grade ovarien : analyse rétrospective d'une population multicentrique

Thèse - Médecine - Lille 2024

DES : Oncologie option oncologie médicale

Résumé :

Contexte : Le carcinome séreux de haut grade (CSHG) est le type de cancer de l'ovaire le plus fréquent et le plus agressif, avec un pronostic souvent défavorable en raison d'un diagnostic tardif. La chirurgie de cytoréduction complète (CC0) est un facteur clé dans la survie des patientes. Le rôle de la chirurgie d'intervalle de la récurrence reste peu connu. L'objectif principal de cette étude est d'identifier des facteurs pronostiques chez les patientes en récurrence sensible aux sels de platine d'un carcinome séreux de haut grade ovarien, afin d'évaluer l'impact de la chirurgie d'intervalle sur la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) chez ces patientes.

Matériel et Méthodes : Cette étude rétrospective a cherché à identifier des facteurs pronostiques de survie en analysant les données de survie globale et de survie sans progression de 124 patientes présentant une récurrence sensible aux sels de platine.

Résultats : La chirurgie (d'emblée ou d'intervalle) a montré des résultats supérieurs à la chimiothérapie seule en termes de SSP et de SG. L'analyse multivariée n'a pu être réalisée que pour la SSP, identifiant la chirurgie de la récurrence comme un facteur pronostique significatif (HR = 0,25 pour la chirurgie d'emblée, $p = 0,003$ et HR = 0,45 pour la chirurgie d'intervalle, $p = 0,011$).

Conclusion : Cette étude met en lumière l'importance de la chirurgie de cytoréduction dans le traitement des récurrences du CSHG. Bien que la différence entre la chirurgie d'emblée et la chirurgie d'intervalle ne soit pas significative, les deux approches restent supérieures à la chimiothérapie seule en termes de SSP. Cependant, des études prospectives randomisées sont nécessaires pour clarifier le rôle de la chirurgie d'intervalle de la récurrence.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE
Madame le Docteur Emilie KACZMAREK

Directeur : Madame le Docteur Anne PLOQUIN