

Mémoire de Maîtrise en médecine

Analyse rétrospective de la prise en charge du cancer ovarien au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Etudiant

Marine Fassbind

Tuteur

Dr.Chahin Achtari

Dpt. gynécologie-obstétrique,CHUV

Expert

Dr. Yves Brünisholz

Dpt.gynécologie-obstétrique, Hôpital Pourtalès

Lausanne, 15.12.2011

Abstract

Introduction: L'incidence annuelle du cancer de l'ovaire en Suisse est de 600 cas, il touche principalement les femmes âgées de plus de 60 ans. Le cancer de l'ovaire est aujourd'hui la 1^{ère} cause de mortalité par cancer gynécologique chez la femme. Le but de notre recherche, est de créer une base de données de toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et hospitalisées au CHUV pour la prise en charge de leur maladie. Cette étude rétrospective monocentrique nous permettra en premier lieu d'analyser les caractéristiques de cette tumeur présentées par les patientes, les traitements instaurés pour traiter ce cancer et les taux de récurrences et de survie des patientes en fonction de ces variables.

Méthodologie: Analyse rétrospective de 147 patientes diagnostiquées d'un cancer de l'ovaire et hospitalisées au CHUV entre septembre 2001 et mars 2010 pour la prise en charge de leur tumeur ovarienne. Utilisation du programme informatique ARCHIMED qui contient les dossiers médicaux de toutes les patientes incluses dans l'étude et création de 2 bases des données. La 1^{ère} base de données regroupe l'ensemble des patientes de l'étude y compris les tumeurs type borderline, la 2^{ème} base de données concerne uniquement les patientes ayant récidivé de leur tumeur. Les tumeurs bénignes ont été exclues de l'étude.

Résultats : La probabilité de survie à 1 an chez les patientes avec un cancer de l'ovaire, tous stades FIGO et prises en charge confondus, hospitalisées au CHUV est de 88,04% (95% CI = 0.7981-0.9306), à 3 ans la probabilité de survie est de 70,4% (95% CI = 0.5864-0.7936), et à plus de 5 ans, elle est de 60% (95% CI = 0.4315-0.6859). Nous avons comparé le taux de survie en fonction du stade FIGO de la tumeur ovarienne et nous avons observé une différence significative de survie entre les stades FIGO précoces et les stades avancés (Pvaleur= 0.0161).

En plus d'une intervention chirurgicale, les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sont normalement traitées par une chimiothérapie. Dans notre étude, 70 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie; un traitement adjuvant a été donné dans 78 % des cas (N = 55), un traitement néoadjuvant a été administré chez 22% des patientes (N=15). Le type combiné carboplatine-taxane est la chimiothérapie la plus fréquente (75%).

Au total sur l'étude, 66 patientes sur les 147 (44%) ont récidivé de leur tumeur. En ce qui concerne leur prise en charge, 46% des patientes ont reçu une chimiothérapie unique comme du gemzar, cealyx ou taxotère après leur récurrence. Une cytoréduction secondaire a également été effectuée chez 33% de ces patientes ayant une récurrence.

Nous avons également étudié l'intervalle de temps entre la date de la récurrence et celle du décès. Parmi les 28 patientes décédées chez les récurrences, 10 d'entre-elles (36%) ont survécu moins d'un an une fois la récurrence diagnostiquée, 8 (28%) patientes ont survécu jusqu'à 2 ans, et les 10 (36%) autres patientes ont survécu de 2 à 5 ans. En ce qui concerne le taux de mortalité; 39 patientes sur les 147 étudiées sont décédées pendant la période d'observation, soit 26% des cas.

La tumeur type borderline, présente une prolifération épithéliale atypique sans invasion dans le stroma et représente 10 à 20% de toutes les tumeurs ovariennes. Dans notre étude, 41 patientes sont porteuses de cette tumeur (28%) et la moyenne d'âge est de 49 ans. En ce qui concerne leur prise en charge, l'intervention chirurgicale la plus fréquente, soit 23% des cas, est l'annexectomie unilatérale, qui reste une attitude conservatrice pour ces patientes désirant préserver leur fertilité.

6 patientes présentant ce type de tumeur ont récidivé, soit 14% des cas, avec une progression pelvienne, et 3 de ces 6 patientes sont décédées. Dans notre analyse, on observe que la probabilité de vivre plus longtemps que 1 an pour les patientes ayant une tumeur borderline est de 93,8% (95% CI= 0.6323-0.9910), à 3 ans elle est également de 93,8% (95% CI = 0.6323-0.9910) et à 5 ans elle est de 78,1% (95% CI = 0.3171-0.9483). Nous n'avons pas observé de différence de survie dans notre étude entre les patientes présentant une tumeur borderline et les « non-borderline ». (Pvaleur=0.3301)

Mots-clé: tumeur, ovaire, survie, récurrence, prise en charge

Introduction

L'incidence annuelle du cancer de l'ovaire en Suisse est de 600 cas, il touche principalement les femmes âgées de plus de 60 ans et dans 15 à 20% des cas il survient chez une femme de moins de 50 ans, surtout si celle-ci est porteuse d'une mutation génétique, comme BRCA1 ou BRCA2.¹ Le cancer de l'ovaire est aujourd'hui la 1^{ère} cause de mortalité par cancer gynécologique et il ne se trouve qu'au 3^{ème} rang des cancers féminins, après celui du sein et de l'endomètre. Les cancers ovariens se trouvent au 5^{ème} rang des causes de mort par cancer chez la femme.²

On sait que plusieurs facteurs multiplient le risque de développer un cancer ovarien, par exemple une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire chez un parent du 1^{er} degré, avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, augmente fortement le risque (de 12 à 46%), et on estime que 10% des cancers ovariens sont héréditaires. A l'opposé, certains facteurs ont été identifiés comme protecteurs pour le cancer ovarien : la prise d'une contraception orale, la multiparité, la ligature tubaire, l'allaitement ainsi que le traitement à base de progestérone.¹

Dans 2/3 des situations, ce cancer est diagnostiqué à un stade avancé, du fait de l'absence de symptômes spécifiques au stade précoce de la maladie.³ Les symptômes les plus fréquents présentés par les patientes sont la sensation de pesanteur ou de gonflement abdominal, des douleurs pelviennes, une perte ou prise de poids. Toutes ces manifestations cliniques sont aspécifiques et ne sont pas toujours présentes à l'anamnèse.

Différentes modalités de dépistage comme l'utilisation de l'échographie ou le suivi du dosage de la glycoprotéine CA125 ont été testées. Ces mesures de prévention n'ont pas démontré leur efficacité pour réduire la mortalité liée à ce cancer. Actuellement un dépistage de routine n'est pas recommandé, il est réservé aux femmes à haut risque.¹ On sait que le marqueur tumoral CA125 manque de sensibilité et de spécificité pour les stades précoces c'est pourquoi il n'est pas recommandé pour le dépistage des cancers ovariens. Les guidelines ont adopté une valeur seuil non pathologique du CA125 à moins de 35 kU/l, mais des facteurs autres que le cancer ovarien influencent le taux de ce marqueur, en augmentant sa valeur seuil, comme l'âge, les menstruations, l'endométriose ou une grossesse.⁴

Le suivi du taux de CA125 après chimiothérapie est utilisé pour suivre la réponse au traitement ou une éventuelle récurrence. Mais cette attitude est encore controversée. En

effet certaines études ont démontré qu'il n'y a pas de bénéfice à détecter précocement et à traiter une récurrence basée sur les taux de CA125, chez une patiente asymptomatique.^{4,5} De plus le CA125 a une valeur prédictive positive très faible pour les cancers ovariens qui est de 2,3%, cela signifie que 50 femmes doivent subir une intervention pour qu'un cancer soit détecté.⁴

La mesure la plus répandue pour traiter ce cancer est une cytoréduction associée à une chimiothérapie à base de platine et de taxane, effectuée classiquement après la chirurgie. La chirurgie est indiquée dans le cancer de l'ovaire pour le diagnostique, le staging et le traitement de ces tumeurs.

Actuellement, certaines patientes bénéficient d'un traitement néoadjuvant de chimiothérapie avant la résection chirurgicale. La chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers ovariens avancés est une alternative de traitement chez ces patientes qui présentent une tumeur non résecable d'emblée ou qui sont en mauvais état général pour subir une lourde chirurgie primaire. L'étude randomisée récente de Vergote et al. qui a comparé les effets d'une chimiothérapie adjuvante versus néoadjuvante a démontré une équivalence entre ces 2 traitements, en terme de survie, de différences sur la qualité de vie, de morbidité et de mortalité opératoire des patientes.⁶

Il est aussi primordial de suivre ces patientes après leur traitement, essentiellement par surveillance clinique tous les 3 mois. Les facteurs pronostiques de ce cancer dépendent de son type histologique, de son grade et de son stade FIGO ainsi que de l'absence de résidus tumoraux après la chirurgie primaire.^{2,7}

Il existe un sous-type de tumeur ovarienne, définie comme tumeur borderline, qui présente une prolifération épithéliale atypique sans invasion dans le stroma. Ce type de tumeur représente 10% des tumeurs ovariennes épithéliales et nécessite une prise en charge distincte des tumeurs invasives.⁸

Le but de notre recherche, est de créer une base de données de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire hospitalisées au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) pour la prise en charge de leur maladie. Cette étude rétrospective monocentrique nous permettra d'analyser les différentes variables comme les caractéristiques de cette tumeur présentées par les patientes, les traitements instaurés pour traiter ce cancer et les taux de survie des patientes en fonction de ces variables. Et il sera intéressant de comparer nos résultats avec la littérature traitant du même sujet.

Méthodologie

Analyse rétrospective de 147 patientes diagnostiquées d'un cancer de l'ovaire et hospitalisées au CHUV entre septembre 2001 et mars 2010 pour la prise en charge de leur tumeur ovarienne. Nous avons utilisé le programme informatique ARCHIMED qui contient les dossiers médicaux du CHUV de toutes les patientes incluses dans l'étude. ARCHIMED nous a permis de rechercher les informations nécessaires concernant nos patientes, pour créer nos deux bases de données. La 1^{ère} base de données regroupe l'ensemble des patientes et la 2^{ème} ne concerne que les patientes ayant récidivé de leur tumeur.

Les patientes présentant des tumeurs ovariennes bénignes ont été exclues de l'étude.

Dans ce premier tableau, nous avons identifié puis analysé les paramètres suivants : la moyenne d'âge des patientes, leur anamnèse familiale de cancers, les symptômes les plus couramment observés, les valeurs des taux de CA125 à l'admission et après traitements, les types histologiques ainsi que les stades FIGO. Nous avons également relevé la prise en charge chirurgicale et chimiothérapeutique. La première chirurgie cytoréductrice a été classée comme complète, infracentimétrique (<1cm) ou supracentimétrique (>1cm).

La survie des patientes en fonction des différentes variables relevées dans le 1^{er} tableau, a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Dans ce 1^{er} tableau nous avons aussi inclus un sous-groupe de patientes présentant une tumeur ovarienne type borderline, pour lequel nous avons analysé les types histopathologiques les plus courants, leur prise en charge et leur suivi.

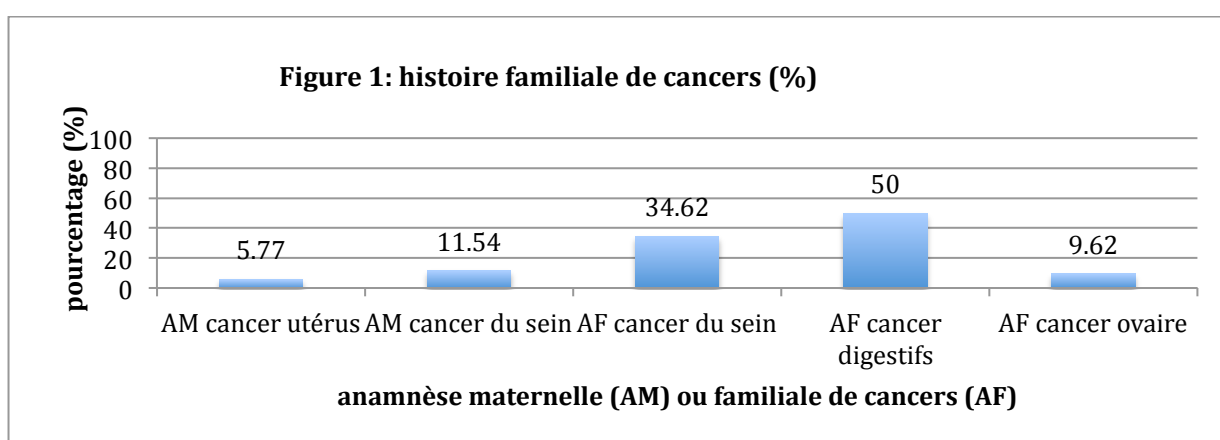
Les statistiques ont été effectuées à l'aide du programme StataCorp, Stata statistical Software.

Les patientes de la 1^{ère} base de données ayant récidivé de leur tumeur ovarienne ont été regroupées dans un 2^{ème} tableau Excel. A partir de ce 2^{ème} tableau, nous avons analysé les types de tumeurs qui récidivent le plus fréquemment et leurs différentes prises en charge.

Nous avons également recherché dans la littérature les différentes études rétrospectives déjà faites dans d'autres centres hospitaliers, afin d'y comparer la prise en charge et le suivi des cancers ovariens.

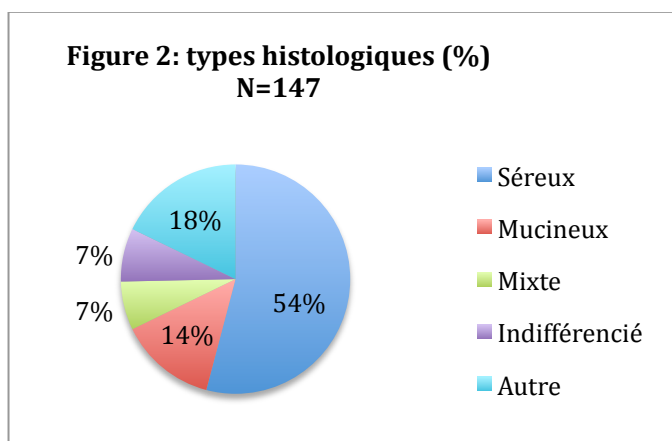
Résultats

Au total dans l'étude, 147 patientes ont été diagnostiquées d'un cancer de l'ovaire entre septembre 2001 et mars 2010. La moyenne d'âge au diagnostic des patientes, excluant les tumeurs borderline, est de 66 ans (min.24ans-max.95 ans). Chez les femmes âgées de moins de 40 ans, 3 patientes (20%) ont une anamnèse familiale qui est positive pour un cancer du sein chez la mère ou chez un parent du 2^{ème} degré ou une anamnèse familiale de cancer du côlon. En analysant l'anamnèse familiale de cancer(s) chez les patientes tout âge confondu, la pathologie tumorale qui revient le plus fréquemment est le cancer digestif, qui représente 50 % des cas des anamnèses familiales positives pour un cancer (Figure1)

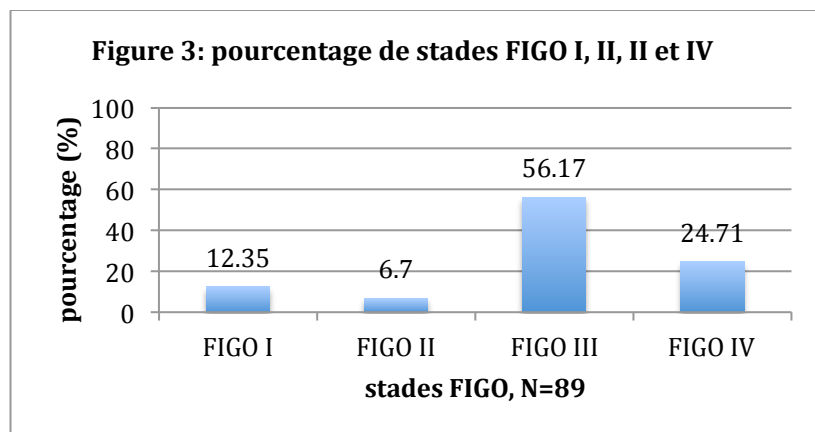


Les symptômes les plus couramment observés sont la douleur abdominale ou pelvienne (36% des cas), la sensation de pesanteur abdominale ou de ballonnement abdominal (33% des cas), des saignements vaginaux (8% des cas), une perte ou au contraire une prise de poids (15% des cas).

Concernant les types histologiques, le type séreux est le plus fréquent, on le retrouve dans 54 % des cas (N=79), vient ensuite le type mucineux avec 14% des cas (N=20) (figure 2).



Le stade FIGO n'a pu être relevé que chez 89 patientes sur les 147 ; 11 patientes (12%) présentent un stade précoce FIGO I et 6 patientes (7%) ont un stade II. En ce qui concerne les stades avancés, on dénombre 50 patientes qui ont un stade FIGO III, et 22 patientes qui présentent un stade FIGO IV, respectivement 56% et 25% des cas. (Figure 3)



A l'admission, 31 patientes (25%) avaient un taux normal (<35kU/l) du CA125, alors que 94 patientes (75%) avaient un taux supérieur au seuil (>35kU/l).

Après traitements complets, nous avons pu relever les taux des CA125 chez 90 patientes. Chez 39 d'entre-elles (43%) le taux de CA125 était redescendu dans les normes, par contre 51 patientes (57%) présentaient encore des taux de CA125 anormaux.

Nous avons mesuré les courbes de survie en fonction des taux de CA125 à l'admission (CA125 normal/anormal), pour savoir si nous observons une différence entre ces 2 groupes de patientes. Le résultat nous montre qu'il n'y a pas de différence significative de survie entre ces 2 courbes avec une P valeur à 0,1618. Le pourcentage de survie à 1 an chez le groupe de patientes présentant un taux de CA125 normal à l'admission est de 93% (95% CI = 0.6126-0.9903), à 3 ans et à 5 ans la probabilité de survie est égale, soit 77% (95% CI = 0.3161-0.9466). Pour l'autre groupe qui présente un taux de CA125 anormal à l'admission, la probabilité de survie à 1 an est de 86% (95% CI = 0.7567-0.9232), à 3 ans elle est de 67% (95% CI = 0.5339-0.7766) et à 5 ans elle est à 49% (95% CI = 0.3297-0.6322). Le manque de différence significative sur la survie en fonction du taux de CA125 à l'admission, dans notre étude, est probablement lié au nombre réduit de patientes pour chaque sous-groupe. (annexe Figure A)

Dans notre étude, seulement 90 dossiers anatomopathologiques et protocoles opératoires sur les 136 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie primaire sont complets

et décrivent la masse tumorale résiduelle post-chirurgie. Au total, 35 patientes (39%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale complète, 15 (17%) ont présenté une masse tumorale résiduelle infracentimétrique et 40 ont eu une masse résiduelle supracentimétrique, soit 44% des cas.

Nous avons calculé la survie à 1 an, 3 ans et 5 ans, en fonction du résidu tumoral après résection chirurgicale. Nous observons que nos courbes de survie ne montrent pas de différence significative sur la survie, avec une P valeur à 0.3004. (annexe Figure B) Ceci est sûrement lié au fait que notre étude ne comporte pas assez de sujets pour chaque sous-type de résection.

Dans notre analyse, 136 patientes ont bénéficié d'une chirurgie primaire. L'intervention la plus fréquente est l'hystérectomie associée à une annexectomie bilatérale (49 patientes, soit 35% des cas). Vingt et une patientes ont eu une annexectomie unilatérale associée ou non à une hystérectomie. De plus 15 patientes ont eu besoin d'une résection segmentaire colique, parmi elles, 5 avaient un stade FIGO III, 7 avaient un stade FIGO IV et chez 3 d'entre-elles le stade FIGO n'était pas spécifié.

Dans notre série, 70 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie ; un traitement adjuvant a été donné dans 78 % des cas (N = 55). Les patientes ayant reçu un traitement néoadjuvant (N=15) étaient toutes porteuses d'une tumeur stade FIGO III et IV.

La chimiothérapie combinée carboplatine-taxane a été administrée chez 75% des patientes, 14% des patientes ont reçu un traitement à base de carboplatine seule, et les 11% restantes ont reçu d'autres combinaisons de chimiothérapies, par exemple de l'ifosfamide, adriblastine, cealyx, ou faisaient partie d'un protocole de recherche.

La mesure des courbes de survie en comparant le traitement avec une chimiothérapie adjuvante versus néoadjuvante n'a pas montré de différence significative sur la survie (P valeur à 0.1276). (annexe Figure C)

La survie à 1 an, 3 ans et 5 ans, est significativement meilleure chez les patientes FIGO III versus FIGO IV (Pvaleur=0.0394). (annexe Figure D)

En ce qui concerne le taux de mortalité, 39 patientes sur les 147 étudiées sont décédées pendant la période d'observation, soit 26% des cas. En fonction des stades FIGO ; 17 décès touchent des patientes avec un FIGO III, 10 sont attribués au stade FIGO IV, 2 décès pour le stade I et 1 pour le stade II. Pour les 9 décès restant, le stade FIGO n'était pas précisé.

Nous avons calculé la survie globale de toutes les patientes de l'étude avec un cancer de l'ovaire tous stades FIGO et prises en charge confondus. La probabilité de vivre plus longtemps que 1 an est de 88,04% (95% CI = 0.7981-0.9306), à 3 ans la probabilité de survie est de 70,4% (95% CI = 0.5864-0.7936), et la probabilité de survie de plus de 5 ans est de 57% (95% CI = 0.4315-0.6859). (annexe Figure E)

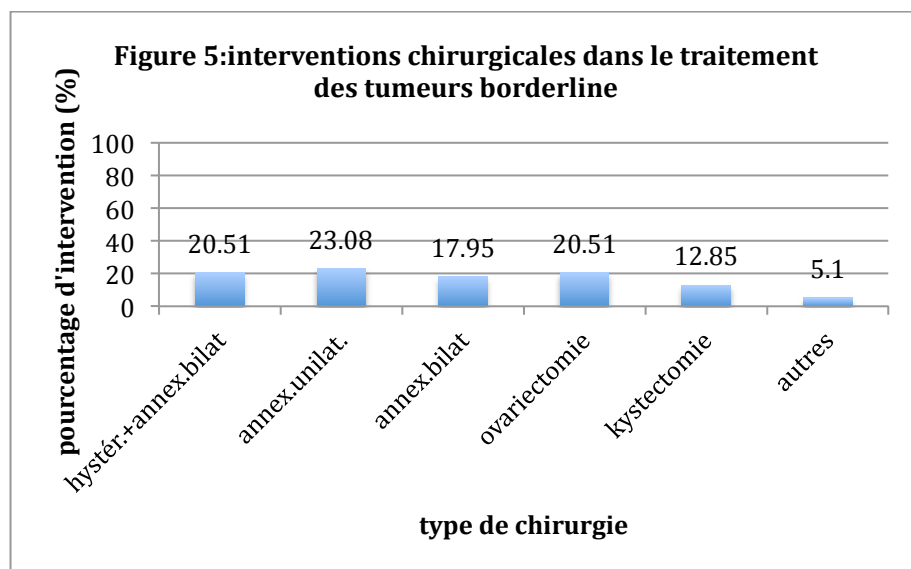
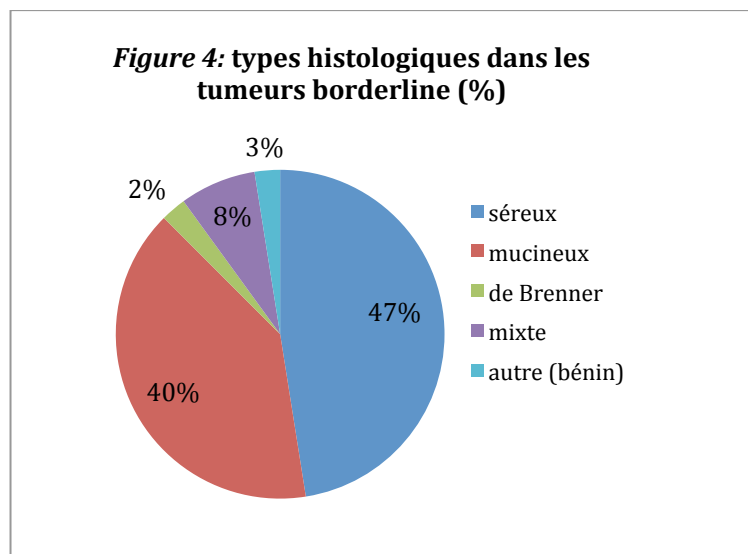
Pour la mesure de la survie en fonction des stades FIGO ; nous avons regroupé les stades précoces I et II et les stades avancés III et IV, pour qu'il ne reste que 2 courbes de survie. Le résultat nous montre clairement une différence significative de survie à 1 an, 3 et 5 ans entre les 2 groupes avec une P valeur à 0.016. (annexe Figure F)

Parmi le sous-groupe de tumeur type borderline nous avons identifié 41 patientes porteuses de cette tumeur, soit 28% des cas. Ce qui est relevant dans notre étude, c'est que sur les 15 patientes âgées de moins de 40 ans, 13 (soit 86%) sont porteuses d'une tumeur borderline. La moyenne d'âge au diagnostique est de 49 ans. Le type histologique le plus commun est le type séreux, qui est retrouvé chez 19 patientes (47%) et 16 patientes (40%) ont le type tumoral mucineux. (Figure 4) Dans le groupe des 41 patientes borderline ; 9 patientes (23%) ont subi une annexectomie unilatérale, ce qui représente l'intervention chirurgicale la plus fréquente. Puis 8 patientes (20%) ont eu une hystérectomie associée à une annexectomie bilatérale et les 8 autres patientes (20%) ont subi une simple ovariectomie. (Figure 5) Parmi ces patientes, 6 ont récidivé de leur tumeur, soit 14% des cas, avec une progression pelvienne, et 3 de ces 6 patientes sont décédées.

Plusieurs patientes ont bénéficié d'un contrôle post-traitement, dans 38% des cas un contrôle à une année a été agendé, mais dans 26 % des cas, la patiente n'a eu besoin d'aucune surveillance le traitement étant mentionné comme « terminé » et dans quelques autres situations un suivi seul du taux de CA125 à été instauré.

Nous avons comparé les courbes de survie entre les patientes porteuses d'une tumeur borderline et les non-borderline. Nous n'avons pas observé de différence significative entre les 2 courbes de survie (Pvaleur = 0.3301). Pour la survie globale uniquement chez les patientes borderline, quelque soit leur prise en charge, on observe que la probabilité de vivre plus longtemps que 1 an est de 93,8% (95% CI= 0.6323-0.9910), à 3 ans elle est également de 93,8% (95% CI = 0.6323-0.9910) et à 5 ans elle est de 78,1% (95% CI =

0.3171-0.9483). Mais il faut prendre ces résultats avec prudence, car à 5 ans de suivi il ne reste plus que 5 sujets dans notre étude. (annexe Figure G)



PARTIE 2: récidives :

Nous avons analysé à partir de la 2^{ème} base de données, les patientes qui ont récidivé de leur tumeur. Dans notre étude 66 patientes sur les 147 au total ont récidivé, soit 44 % des cas.

Chez les 66 patientes qui ont récidivé, la majorité a eu une récurrence au niveau abdominal, sous forme de carcinose péritonéale avec de multiples implants intra-abdominaux, ascite et 11 patientes ont développé des métastases hépatiques. Chez 13 patientes, la tumeur a progressé au niveau pulmonaire, très souvent sous forme d'un épanchement pleural. Les autres cas de récidives, ont touché soit la cavité pelvienne

sous forme d'une masse comprimant les uretères, soit se sont développées au niveau des ganglions mésentériques, axillaires ou rétropéritonéaux créant des lymphangites carcinomateuses.

Les patientes avec un stade FIGO III récidivent dans 71% des cas et celles avec un FIGO IV dans 81% des cas. En ce qui concerne les patientes ayant un stades précoce I elles récidivent dans 22% des cas et celles avec un stade II récidivent dans 33% des cas.

En comparant les récurrences avec les types histologiques de la tumeur, on remarque que le type tumoral indifférencié récidive dans 63% des cas, le type séreux dans 56% des cas et le type mucineux dans 25% des cas.

Dans notre analyse, 39 patientes ont reçu une chimiothérapie après leur récurrence, 46% des cas (N=18) ont été traitées par un agent chimiothérapeutique unique comme du gemzar, du cealyx ou du taxotère. D'autres malades (N=10) ont reçu une combinaison à base de taxol et platine, que 8 d'entre-elles avaient déjà reçu comme première ligne de chimiothérapie.

Dans cette 2^{ème} base de données, nous avons également mesuré l'intervalle sans maladie, avant la récurrence tumorale. Dans notre étude, cet intervalle dure entre 0 et 6 mois chez 26 patientes (58%), principalement chez les patientes atteintes d'une tumeur avancée stade FIGO IIIc ou IV. Voir figure qui suit.

Durée de l'intervalle sans maladie, avant la récurrence	Nombre de patientes qui ont récidivé pendant cet intervalle (N au départ=45)	Pourcentage
0-6 mois	26	58%
7-12 mois	7	15%
13-18 mois	4	9%
19-24 mois	2	4%
>24 mois	6	14%

Dans notre étude, 22 patientes ont bénéficié traitement chirurgical après leur récurrence, 9 d'entre-elles ont eu un complément de debulking, 8 ont subi une hystérectomie +/- annexectomie unilatérale ou bilatérale, parmi lesquelles certaines ont eu besoin d'une résection colique supplémentaire. En raison du petit collectif de patientes, il n'a pas été

possible de préciser si ces interventions avaient une marge de résection optimale ou suboptimale.

En ce qui concerne la radiothérapie, chez 5 patientes, toutes porteuses d'une tumeur de stades avancés (FIGO IIIb, IIIc, IV), le traitement consistait à irradier les métastases osseuses, cérébrales ou médiastinales.

Nous avons également étudié l'intervalle de temps entre la date de la récurrence et celle du décès. Parmi les 28 patientes décédées chez les récurrences, 10 d'entre-elles (36%) ont survécu moins d'un an une fois la récurrence diagnostiquée, 8 (28%) patientes ont survécu jusqu'à 2 ans, et les 10 (36%) autres patientes ont survécu de 2 à 5 ans.

Discussion

En comparant notre collectif de patientes avec des études déjà faites dans d'autres centres hospitaliers, nous avons observé que la prise en charge du cancer ovarien au CHUV et ses différentes caractéristiques tumorales sont représentatives. Pour exemple, dans la catégorie des types histologiques, le type séreux est le plus fréquent, on le retrouve dans 54 % (N=79) des cas, vient ensuite le type mucineux avec 14% (N=20) des cas. En comparant avec deux autres études rétrospectives comprenant respectivement 287 et 103 patientes, il a été observé que le type histologique séreux est le plus fréquent parmi tous les types histologiques des tumeurs ovariennes, respectivement 44% et 72% des cas.^{7,10}

Il a été décrit que les femmes jeunes atteintes d'un cancer ovarien sont très souvent porteuses d'un syndrome héréditaire (BRCA ou syndrome de Lynch).¹¹ Nous avons observé dans notre étude, que chez les femmes âgées de moins de 40 ans, seules 3 patientes (20%) ont une anamnèse familiale qui est positive pour un cancer du sein ou du côlon. En analysant l'anamnèse familiale de cancer(s) chez les patientes tout âge confondu, la pathologie tumorale qui revient le plus fréquemment est le cancer digestif, qui représente 50 % des cas des anamnèses familiales positives pour un cancer. La littérature décrit que des mutations de gènes réparateurs d'ADN, comme BRCA, MSH-2, MLH-1, PMS 1 et 2, augmentent fortement le risque de développer un cancer ovarien ; il est estimé que 10 à 15% des cancers ovariens se développent à partir de ces facteurs génétiques¹¹.

Comme décrit précédemment, 2/3 des cancers ovariens sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, soit à un stade FIGO III ou IV.³ Dans notre série de 147 cas, nous avons pu relever le stade FIGO chez 89 patientes ; en ce qui concerne les stades avancés, on dénombre 50 patientes qui ont un stade FIGO III, et 22 patientes qui présentent un stade FIGO IV, respectivement 56% et 25% des cas. Malgré qu'il y ait plusieurs facteurs qui affectent le pronostic des cancers ovariens, le stade clinique (stade FIGO) est considéré comme un des facteurs les plus significatifs sur la survie. Pour le calcul de la survie en fonction des stades FIGO, nous avons regroupé les stades précoces I et II et les stades avancés III et IV, pour qu'il ne reste que 2 courbes de survie. Ceci a montré clairement une différence significative de survie à 1 an, 3 et 5 ans entre ces 2 groupes de patientes avec une P valeur à 0.016.(annexe Figure F) Les résultats d'autres études montrent que le taux de survie à 5 ans pour le stade précoce FIGO I va de 80 à 90% alors que pour le stade avancé FIGO IV le taux de survie à 5 ans n'est seulement de 10%.^{3,8} De plus il est décrit que 20 à 30% des patientes avec un stade précoce et 50-75% des patientes avec une maladie avancée qui ont obtenu une réponse complète à leur première ligne de chimiothérapie, développeront une récurrence.³

La prise en charge thérapeutique standard du cancer ovarien comprend une combinaison d'une cytoréduction et d'une chimiothérapie à base de platine.^{2,12} Plusieurs études démontrent que la masse tumorale résiduelle après résection chirurgicale est un facteur pronostique important sur la survie, le but principal de la chirurgie est donc de réduire la masse tumorale le plus possible.^{2,7,10,12,16} Dans notre étude, 35 patientes (39%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale complète, 15 (17%) ont présenté une masse tumorale résiduelle infracentimétrique et 40 ont eu une masse résiduelle supracentimétrique, soit 44% des cas. Il est intéressant de constater que dans une autre étude rétrospective, la majorité des patientes (soit 57%) ont aussi une masse résiduelle tumorale post résection chirurgicale primaire de plus de 2 cm.¹⁰

L'analyse de la survie dans notre étude en fonction de ce facteur est donc importante à mesurer car il a été démontré que le volume de la maladie résiduelle après cytoréduction chirurgicale est inversement corrélé avec la survie.¹³

Nous avons donc calculé la survie à 1 an, 3 ans et 5 ans, en fonction du résidu tumoral après résection chirurgicale. Nous observons que nos courbes de survie ne sont pas significativement différentes car la P valeur est à 0.3004. (annexe Figure B) Ce manque de différence sur la survie est probablement expliqué par le nombre trop petit de

patientes pour chaque sous-type de résection. Car en comparant avec la littérature, il est démontré que la médiane de survie chez les patiente avec une résection complète est de 99,1 mois, si la résection est infracentimétrique la moyenne de survie s'approche de 36 mois et si la résection tumorale est supracentimétrique la survie est de 29,6 mois respectivement.¹³

Il est également décrit que 90% des debulking chirurgicaux suboptimaux et 70% des debulking optimaux récidivent dans les 18 à 24 mois qui suivent le 1^{er} traitement.¹²

Dans une autre étude rétrospective, il a été établi que la chirurgie primaire standard pour les cancers ovariens comprend dans la majorité des cas (soit 92%) une hystérectomie. Dans cette même étude, il a été observé qu'une résection rectosigmoïdienne était effectuée dans 57% des cas.² Dans notre analyse comprenant 136 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie primaire, l'intervention la plus fréquente est l'hystérectomie associée à une annexectomie bilatérale (49 patientes, soit 35% des cas). De plus 15 patientes ont eu besoin d'une résection segmentaire colique, soit 11% des patientes.

Nous n'avons pas recherché dans notre étude s'il existe des différences entre une chirurgie par laparoscopie ou par laparotomie. Mais il est intéressant de mentionner qu'une étude rétrospective faite aux USA, a comparé ces 2 types de chirurgie pour le traitement des cancers ovariens avancés (>FIGO IIc). Il en découle que l'application de la laparoscopie offre une approche moins morbide pour déterminer quelles patientes peuvent subir une cytoréduction optimale comme premier traitement et lesquelles bénéficieraient d'un traitement chimiothérapeutique néoadjuvant et d'une éventuelle chirurgie secondaire.¹⁴

En plus d'une intervention chirurgicale, toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sont traitées par une chimiothérapie. Comme cité précédemment dans l'introduction, deux options de chimiothérapie sont à disposition ; soit un traitement adjuvant, soit néoadjuvant. Mais en comparant les taux de survie en fonction des ces 2 types de chimiothérapie, l'étude rétrospective de Vergote et al.⁶ a observé que la survie après chimiothérapie néoadjuvante suivie par une chirurgie était similaire à l'approche standard d'une chirurgie primaire suivie par une chimiothérapie. Et qu'il n'existe pas d'avantage significatif de la chimiothérapie néoadjuvante versus de la chirurgie primaire sur la qualité de vie, sur les effets secondaires, sur la morbidité opératoire ou sur la mortalité.

Les mêmes résultats ont été observés dans notre étude, où la mesure du taux de survie en comparant les traitements avec une chimiothérapie adjuvante versus néoadjuvante n'a pas montré de bénéfice sur la survie (P valeur à 0.1276). (annexe Figure C)

Nous avons calculé la survie globale de toutes les patientes de l'étude avec un cancer de l'ovaire, tous stades FIGO et prises en charge confondus, hospitalisées au CHUV. La probabilité de vivre plus longtemps que 1 an est de 88,04% (95% CI = 0.7981-0.9306), à 3 ans la probabilité de survie est de 70,4% (95% CI = 0.5864-0.7936), et la probabilité de survie de plus de 5 ans est de 60% (95% CI = 0.4315-0.6859). (annexe figure E) Il est intéressant de comparer nos chiffres avec une autre étude qui démontre que les taux de survie à 1 an, à 3 et à 5 ans des patientes atteintes d'un cancer ovarien, avoisinent 87,7%, 50,8% et 31,1%.¹⁰ De même qu'il est écrit dans *UpToDate*, que la survie globale à 5 ans des femmes avec un cancer de l'ovaire ne dépasse pas 45%.¹¹

Tumeurs borderline :

Parmi le sous-groupe de tumeur type borderline, 41 patientes présentent ce type de tumeur, cela représente 28% des patientes de l'étude. Des analyses comparatives ont démontré que les tumeurs ovariennes borderline représentent 10% à 20% de toutes les tumeurs ovariennes épithéliales.⁸ Dans l'étude citée ci-dessus, la moyenne d'âge au diagnostique est de 46 ans, chez nous la moyenne est de 49 ans. La prise en charge de cette tumeur est soit conservative (kystectomie) si la patiente est jeune et désire préserver sa fertilité, soit non conservative, incluant une hystérectomie avec annexectomie bilatérale.⁸ Dans le petit groupe des 41 patientes avec une tumeur borderline, 9 patientes (23%) ont subi une annexectomie unilatérale, ce qui représente l'intervention chirurgicale la plus fréquente. Puis 8 femmes (20%) ont eu une hystérectomie combinée à une annexectomie bilatérale et les 8 autres patientes (20%) ont subi une simple ovariectomie. Parmi toutes ces patientes, 6 ont récidivé de leur tumeur, soit 14% des cas, avec une progression pelvienne, et 3 de ces 6 patientes (50%) sont décédées. Ceci a aussi été décrit dans l'analyse rétrospective de Anfinan et al. où le risque global de récurrence pour cette tumeur est de 7 à 30% après chirurgie conservative.⁸ Nous avons comparé les courbes de survie entre les patientes porteuses d'une tumeur borderline et les non-borderline. Nous n'avons pas observé de différence entre les 2 courbes de survie (P valeur à 0.3301). Pour la survie globale uniquement chez les patientes borderline, quelque soit leur prise en charge, la probabilité de vivre

plus longtemps que 1 an est de 93,8% (95% CI= 0.6323-0.9910), à 3 ans elle reste aussi à 93,8% (95% CI = 0.6323-0.9910) et à 5 ans elle est de 78,1% (95% CI = 0.3171-0.9483). Mais il faut prendre ses résultats avec prudence, car à 5 ans il ne reste plus que 5 sujets dans notre étude. En comparant avec la littérature, il est décrit que le taux de survie à 5 ans des tumeurs borderline est égal à 95% et que le pronostic est meilleur pour ce type de tumeur que pour les autres cancers ovariens mais est tout de même moins bon que les tumeurs ovariennes bénignes.⁹

Récidives :

Dans notre étude 66 patientes sur les 147 au total ont récidivé, soit 44 % des cas. Il est décrit que malgré l'excellent taux de réponse aux différents traitements, environ 50% des patientes avec un cancer ovarien de stade avancé développeront une récurrence de leur maladie.¹⁵

Dans la littérature, les sites de récurrence des cancers ovariens pour tous les stades FIGO confondus, touchent en premier lieu le pelvis et l'abdomen, suivi des ganglions rétropéritonéaux.³ Chez les 66 patientes qui ont récidivé, la majorité ont eu une récurrence au niveau abdominal, sous forme de carcinose péritonéale avec de multiples implants intraabdominaux, ascite et 11 ont développé des métastases hépatiques. Chez 13 patientes, la tumeur a progressé au niveau pulmonaire, très souvent sous forme d'un épanchement pleural. Les autres cas de récurrences, ont touchés soit la cavité pelvienne sous forme d'une masse comprimant les uretères, soit se sont développées au niveau des ganglions mésentériques, axillaires ou rétropéritonéaux créant des lymphangites carcinomateuses.

L'étude rétrospective de Brun et al. a décrit que les types séreux et indifférencié tendent classiquement à diminuer la survie.⁷ Ceci est le cas chez nous, où nous avons remarqué que le type tumoral indifférencié provoque dans 63% des cas une récurrence et le type séreux développe dans 56% des cas une récurrence.

Normalement, les patientes ayant une récurrence d'un cancer ovarien sensible à une chimiothérapie à base de platine, et si l'intervalle sans maladie après le premier traitement a duré plus de 6 mois, peuvent être re-traitées avec ce même type de traitement, voire associé avec un autre agent chimiothérapeutique.¹² Des études ont démontré que les patientes ayant reçu un traitement combinant taxane-platine ont un

meilleur taux de réponse, que celles traitées après récurrence avec seulement une chimiothérapie à base de platine. De plus il est à relever que les patientes qui récidivent tardivement et qui répondent complètement à la 2^{ème} ligne de chimiothérapie, auront une rémission secondaire plus courte que la première dans 95% des cas.⁵

Dans les cas où la tumeur est résistante aux platines ou que l'intervalle sans maladie avant la récurrence tumorale est trop court, il est conseillé d'utiliser seul un autre agent thérapeutique comme le gemcitabine, etoposide oral ou paclitaxel.¹² Dans notre analyse, 39 patientes ont reçu une chimiothérapie après leur récurrence, 46% des cas (N=18) ont été traitées par un agent chimiothérapeutique unique comme du gemzar, du cealyx ou du taxotère. D'autres malades (N=10) ont reçu une combinaison à base de taxol et de platine, que 8 d'entre-elles avaient déjà reçu comme premier traitement avant leur récurrence.

Chez ces patientes présentant une récurrence de leur maladie, le rôle d'une cytoréduction chirurgicale a également été étudié. Plusieurs études ont relevées l'importance d'une intervention chirurgicale avant l'initiation d'une chimiothérapie de seconde ligne. L'étude rétrospective de Chi et al. , a montré une médiane de survie a 41 mois après une cytoréduction optimale secondaire chez les cancers ovariens récidivants.¹⁵ Dans notre étude, 22 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical après leur récurrence.

Actuellement des essais cliniques se penchent sur d'autres traitements basés sur des molécules cibles uniques qui pourraient prolonger la vie des patientes ayant une récurrence de leur maladie. Une analyse récente a étudié l'effet de l'une de ces molécules, le Bevacizumab, un anticorps monoclonal anti-VEGF, qui jouerait un rôle dans le traitement des récurrences des tumeurs ovariennes. Il a été observé que chez les patientes ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine et qui ont récidivé dans les 12 mois post traitement, le taux global de réponse à cet agent monoclonal est de 21% et 40% des patientes restent en rémission pendant au moins 6 mois.⁵

Au final, les buts des traitements pour les récurrences des cancers ovariens sont de prolonger la survie, retarder la progression tumorale, contrôler les symptômes relatifs à la maladie et maintenir ou améliorer la qualité de la vie.⁵ Mais à ce jour il n'y a encore aucun consensus sur les stratégies optimales de traitements pour les récurrences des tumeurs ovariennes.

En conclusion, les cancers ovariens ont un pronostique relativement mauvais et une guérison n'est obtenue que dans un nombre restreint de cas. Il est en revanche démontré qu'une chirurgie optimale et une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante sont actuellement les traitements les plus bénéfiques pour les patientes souffrant d'un cancer ovarien. Et comme cité précédemment, plusieurs études actuelles se penchent sur de nouvelles thérapies ciblées qui pourraient prolonger la vie des patientes et améliorer leur qualité de vie.

Comme l'a démontré notre recherche, la survie des patientes ayant une tumeur ovarienne, est corrélée principalement au stade FIGO de la tumeur ovarienne. De plus d'autres études ont clairement observé que la résection tumorale après cytoréduction chirurgicale demeure un des facteurs pronostiques les plus importants. Il n'a pas été possible par nos analyses de constater une différence significative de la survie en fonction de cette variable. En effet nous avons été limités dans nos recherches principalement par le manque de données dans les protocoles opératoires et rapports anatomopathologiques et nous avons un trop petit collectif de patientes pour chaque sous-type de résection.

Il serait intéressant par la suite, d'approfondir notre recherche, en contactant les médecins traitants ayant suivi les patientes incluses dans notre étude dont nous avons perdu leur trace. Ceci nous permettrait d'avoir un collectif de patientes plus large pour analyser les effets des différentes prises en charge sur leur survie.

Bibliographie :

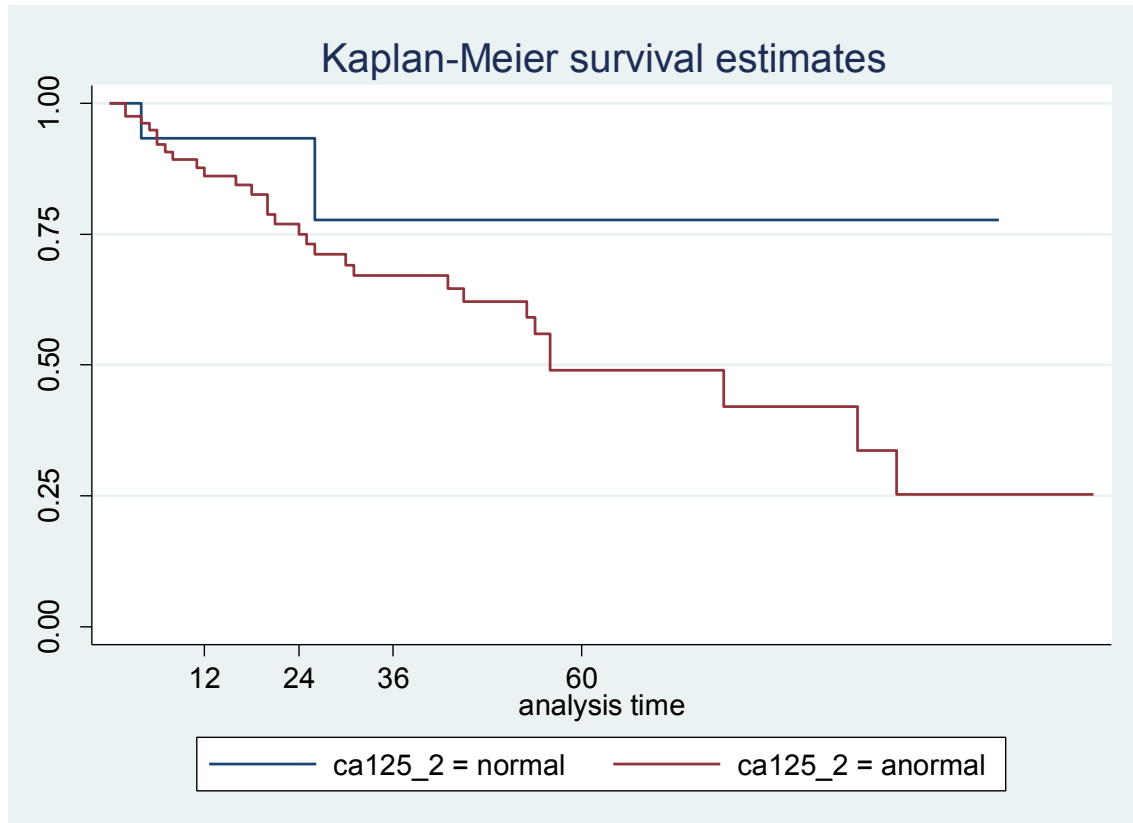
1. Amram-Benamran et al. , Dépistage du cancer de l'ovaire: recommandations pour la pratique clinique, *Revue Médicale Suisse* 2010 ; 6 :1062-8
2. Peiretti M. et al. , Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer : Surgical and oncological outcomes. Single institution experience, *Gynecologic Oncology* 2010 ; 119 : 259-264
3. Gadducci A. et al. , Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer : a review of the litterature, *Intern Journal Gynecol Cancer* 2007 ; 17 :21-31
4. Duffy M.J. et al. , CA125 in ovarian cancer : European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use, *Int.J Gynecol Cancer* 2005 ; 15, 679-691
5. Jelovac D. et al. , Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of ovarian cancer, *CA Cancer J Clin* 2011 ; vol.61 :183-203
6. Vergote I. et al. , Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV Ovarian Cancer, *New England Journal of Medecine* 2010, 363 ; 10, 943-953
7. Brun J-L et al. , Long-Term Results and Prognostic Factors in Patients with Epithelial Ovarian Cancer, *Gynecologic Oncology* 2000 ; 78, 21-27
8. Anfinan N. et al. , Ten years experience in the management of borderline ovarian tumors at Tom Baker Cancer Centre, *Arch. Gynecol. Obstet.*2010
9. Faluyi O. et al. , Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours (Review), *The Cochrane Collaboration* 2010
10. Zheng Q-Q et al. , Prognostic analysis of ovarian cancer patients using the Cox regression model, *Chinese Journal of Cancer* 2009 ; 28 :2, 170-172
11. Chen L-M et al. , Epithelial ovarian cancer : Risk factors, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and staging, *UpToDate* 2010
12. Gardner G. J. et al. , Current and Future Directions of Clinical Trials for Ovarian Cancer, *Cancer control* 2011 ; vol.18, No 1, 44-51
13. Ramirez I. et al. , The role of surgery in the management of Epithelial Ovarian Cancer, *Cancer Control* 2011 ; vol.18, No1, 22-30
14. Nezhat R. et al. , The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging and debulking of apparent advanced stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers, *JSLs* 2010 ; 14 :155-168
15. Chi DS et al. , Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma, *Cancer* 2006 ; 106(9) : 1933-1939
16. Du Bois A. et al. ,The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer, *Int.J.Gynecol.Cancer* 2011 ; 21(6) :1165-8

Annexes courbes de survie

Figure A : taux de survie en fonction du taux de CA125 (normal ou anormal) à l'admission

Axe X : durée de temps en mois

Axe Y : nombre de patientes encore en vie (%)

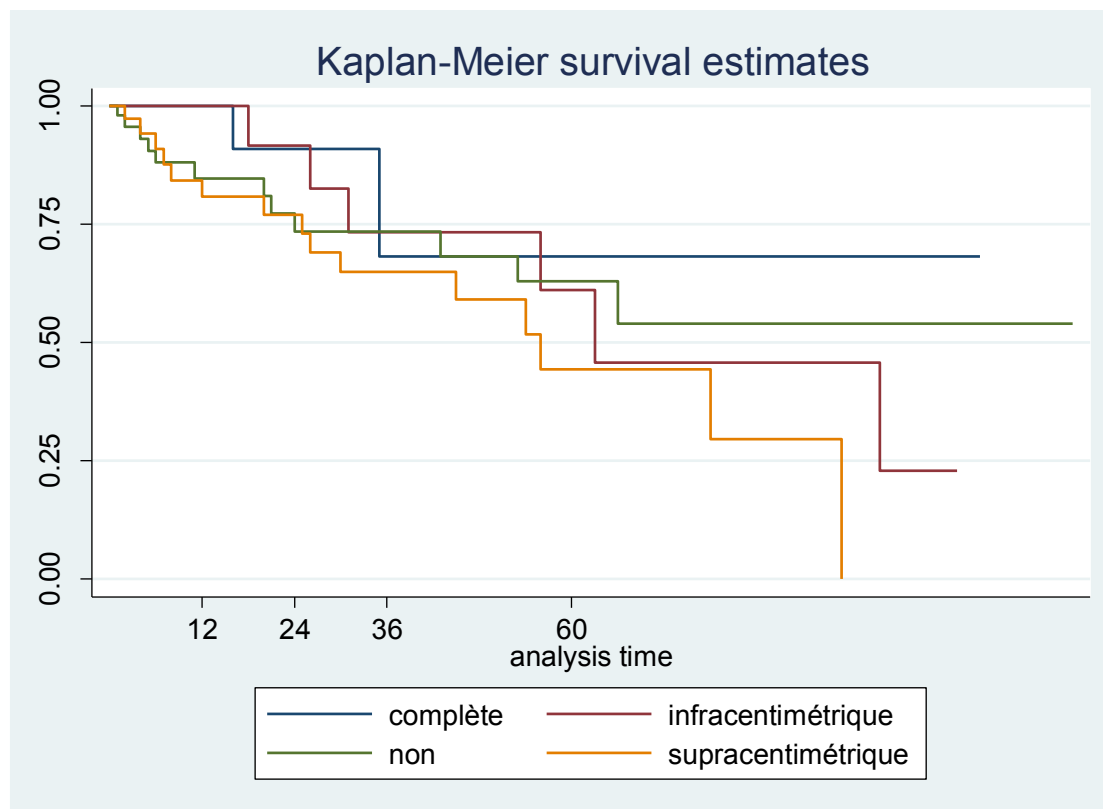


chi2(1) = 1.96
Pr>chi2 = 0.1618

Figure B : taux de survie en fonction de la marge résiduelle tumorale post chirurgie primaire (complète, infracentimétrique, supracentimétrique, non renseigné)

Axe X : durée de temps en mois

Axe Y : nombre de patientes encore en vie (%)



Temps (mois)	total	Taux de survie (%)	Erreur standard	95% CI	95% CI
Complète	35				
12	14	100	?	?	?
36	4	68.18	0.2073	0.1628	0.9224
60	3	68.18	0.2073	0.1628	0.9224
Infracentimétrique	15				
12	14	100	?	?	?
36	9	73.33	0.1324	0.3790	0.9056
60	6	61.11	0.1569	0.2546	0.8375
Supracentimétrique	40				
12	24	80.78	0.0710	0.6197	0.9092
36	14	64.97	0.0912	0.4422	0.7962
60	6	44.30	0.1176	0.2138	0.6506

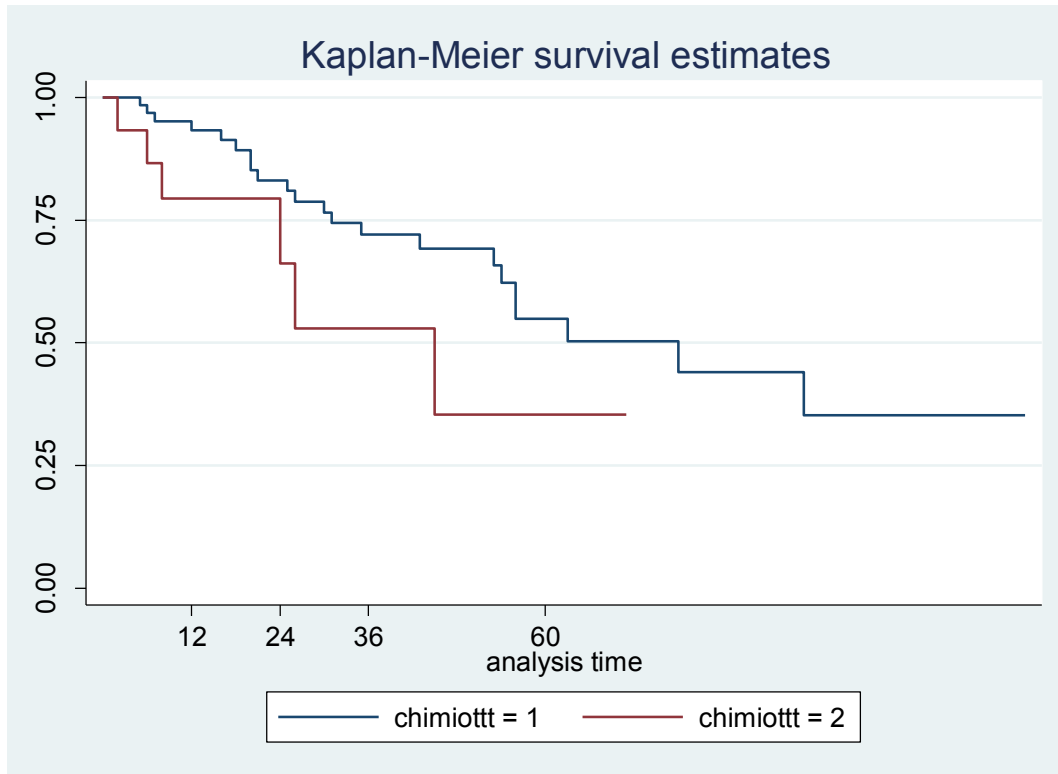
chi2(3) = 3.66

Pr>chi2 = 0.3004

Figure C: taux de survie en fonction d'une chimiothérapie adjuvante (1) ou néoadjuvante (2)

Axe X : durée de temps en mois

Axe Y : nombre de patientes encore en vie (%)



Temps (mois)	Total	Taux de survie (%)	Erreur standard	95% CI	95% CI
Chimioitt adjuvante	55				
12(1 an)	52	93.33	0.0323	0.8315	0.9745
36(3 ans)	30	72.06	0.0644	0.5718	0.8253
60(5 ans)	15	54.94	0.0834	0.3737	0.6946
Chimioitt néoadjuvante	15				
12	11	79.44	0.1061	0.4879	0.9289
36	?	?	?	?	?
60	2	35.31	0.1827	0.0634	0.6751

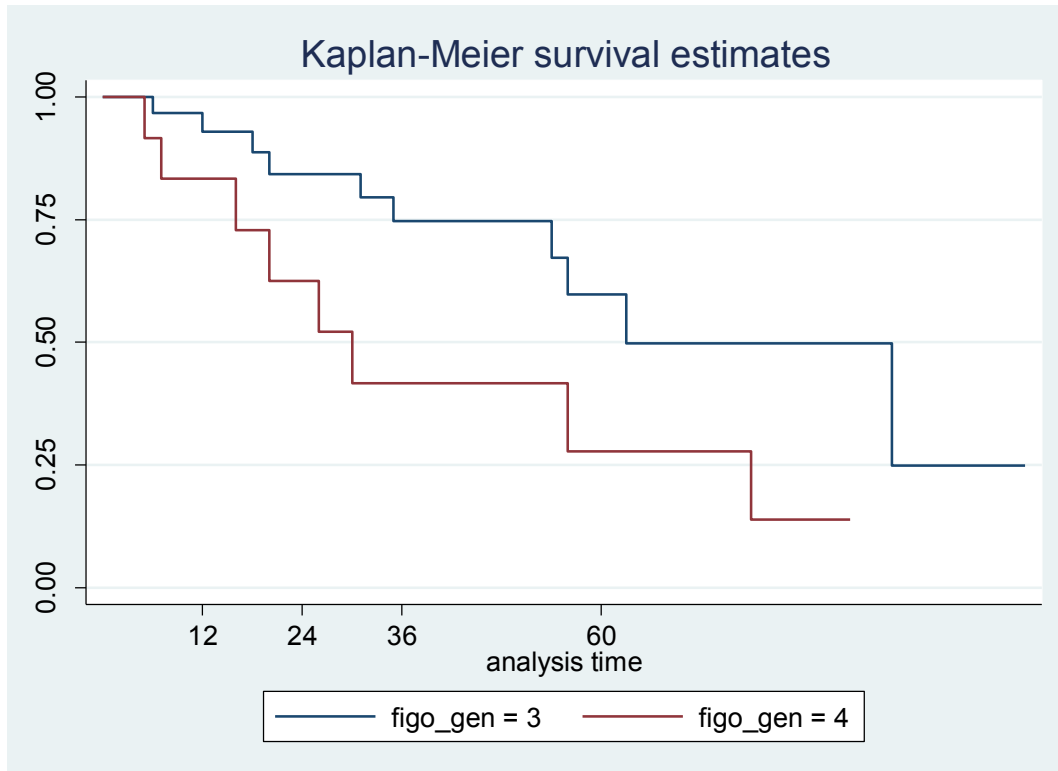
chi2(1) = 2.32

Pr>chi2 = 0.1276

Figure D : taux de survie chez les patientes stades FIGO III et IV, recevant une chimiothérapie adjuvante. Les deux courbes de survies sont significativement différentes. La probabilité de survie pour un FIGO de 3 est supérieure à tout âge par rapport à un FIGO 4.

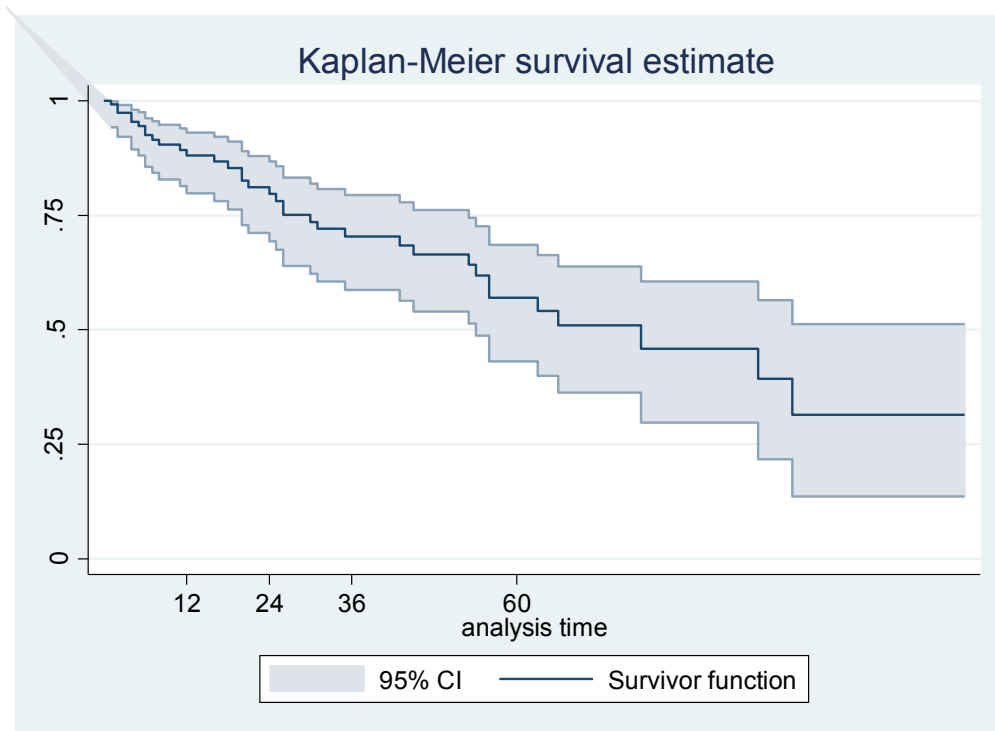
Axe X : durée de temps en mois

Axe Y : nombre de patientes encore en vie (%)



chi2(1) = 4.24
Pr>chi2 = 0.0394

Figure E : survie globale au CHUV des patientes atteintes d'une tumeur ovarienne
 Axe X : durée de temps en mois
 Axe Y : nombre de patientes encore en vie (%)



temps (mois)	total	taux de survie	Error st.	[95% ConfInt.]
12	75	88.04%	0.0327	0.7981 0.9306
36	42	70.38%	0.0528	0.5864 0.7936
60	23	56.95%	0.0656	0.4315 0.6859

Figure F : survie en fonction des stades FIGO I,II,III,IV, regroupés en 2 courbes (stades précoces I et II) et (stades avancés III et IV)

Il existe une différence significative de survie entre les deux courbes

Axe X : durée de temps en mois

Axe Y : nombre de patientes encore en vie (%)

$\chi^2(1) = 5.80$

$Pr > \chi^2 = 0.0161$

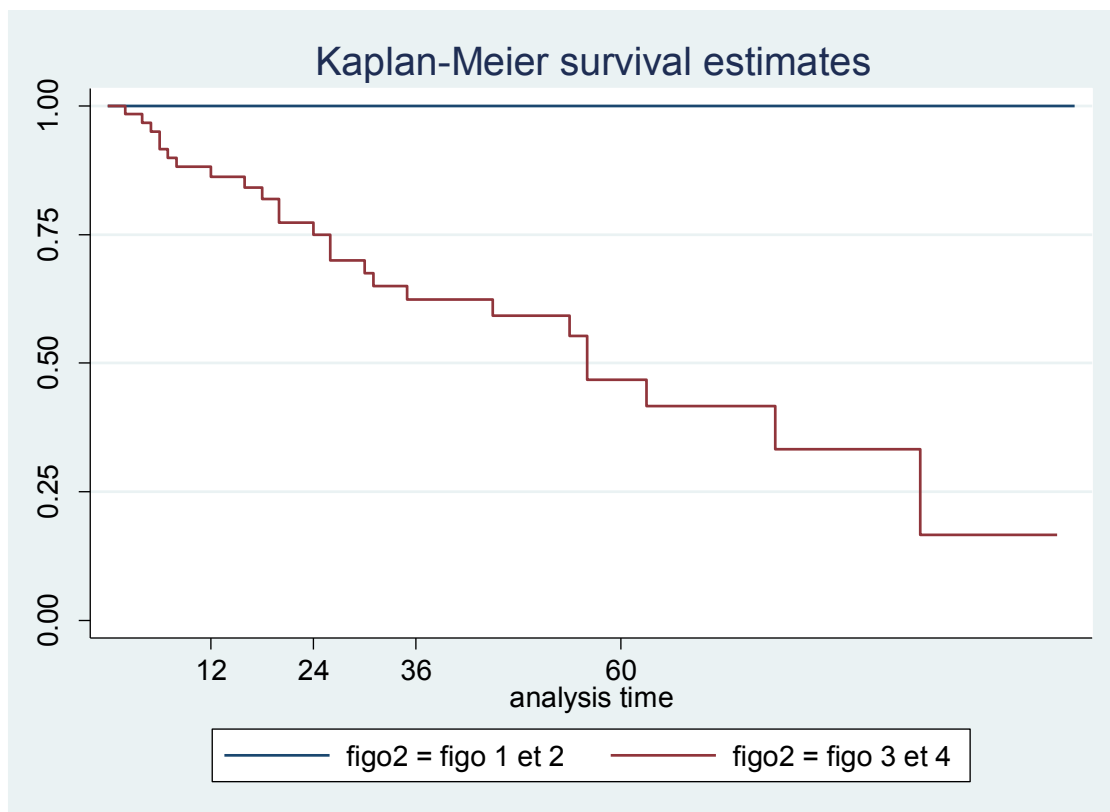


Figure G : survie chez les patientes avec une tumeur borderline

Axe X : durée de temps en mois

Axe Y : nombre de patientes encore en vie (%)

Sur les 41 patientes ayant une tumeur borderline, nous en perdons de vue 18 après le diagnostique de leur tumeur. Il ne reste que 23 sujets pour l'analyse de survie avec 3 décès. La probabilité de vivre plus longtemps qu'un an est de 93.8%, de 93.8% à plus de trois ans et de 78.1% à plus de 5 ans (attention pour ce calcul, il ne reste plus que 6 sujets)

