

## IMPACT PRONOSTIQUE DE LA CHIRURGIE DU CANCER DE L'OVAIRE : ETUDE OBSERVATIONNELLE MULTICENTRIQUE DE L'EST ALGERIEN

Zerrouk Dalal <sup>a,\*</sup>, Boughaba Nadji <sup>b</sup>, Hemamid Habiba, <sup>c</sup> Boukerzaza Ines <sup>d</sup>, Laouar Narrimen <sup>e</sup>, Filali Taha <sup>f</sup>

*a Service d'oncologie médicale-CHU Constantine- Faculté de Médecine -Université de Constantine 3- Laboratoire de recherche des maladies cancéreuses - Université de Constantine 3*

*b Service de chirurgie pédiatrique, bloc d'oncologie pédiatrique - CHU Bab El Oued-Alger Faculté de médecine- Université d'Alger 1*

*c Service de réanimation -CHU de Sétif – Faculté de Médecine -Université de Sétif*

*d Service d'oncologie médicale-CHU Constantine-Faculté de Médecine -Université de Constantine 3*

*e 5Service d'oncologie médicale-CHU Constantine-Faculté de Médecine -Université de Constantine 3*

*f Service d'oncologie médicale-CHU Constantine-Faculté de Médecine -Université de Constantine 3*

\* *Corresponding author* : zerroukdalal@gmail.com Tel:0540029599

### Résumé

Le cancer de l'ovaire est l'une des maladies les plus difficiles à traiter en oncologie gynécologique en raison de la présentation tardive au moment du diagnostic. Le traitement nécessite des soins multidisciplinaires spécialisés. La masse tumorale résiduelle postopératoire est le facteur pronostic le plus pertinent. L'objectif de l'étude était d'identifier des facteurs pronostiques impactant la survie sans progression des patientes opérées pour une tumeur épithéliale maligne de l'ovaire. **Patientes et méthodes** : Il s'agit d'une étude prospective longitudinale observationnelle multicentrique, incluant 66 patientes opérées pour un cancer épithélial de l'ovaire, prises en charge dans les centres de lutte contre le cancer de l'Est algérien (Constantine, Annaba, Sétif, Batna) et l'unité d'oncologie médicale de l'établissement hospitalier Ibn Sina d'Oum el Bouaghi. Le recrutement s'est fait de Janvier 2016 à Décembre 2017 et le suivi s'est étendu jusqu'au 30 Juin 2019. Des outils de la statistique descriptive et analytique, une analyse univariée de la survie sans progression par méthode de Kaplan Meir, ainsi qu'une analyse multivariée (par régression logistique selon le modèle de COX) ont été effectuées. **Résultats** : Sur les cinq centres, nous avons colligé 66 patientes. La moyenne d'âge de notre cohorte est de  $54,88 \pm 12,18$  ans. Le type séreux était prédominant (81,8%) et 21,21% des tumeurs étaient de haut grade. L'opérateur était un gynécologue dans 63,6% des cas et un chirurgien viscéral dans 36,4%. 57,6% des patientes étaient opérées au secteur public. La résection était optimale dans 57,8% des cas. Le seul facteur modifiant significativement la survie sans progression était le résidu tumoral [hasard ratio =1,923 (Intervalle de confiance à 95% : 0,049-0,440) (p=0,001)].

**Mots clés** : cancer de l'ovaire, pronostic, chirurgie, survie sans progression, résidu tumoral

## 1. Introduction :

Le cancer de l'ovaire est un problème de santé publique important qui, malgré son incidence peu élevée, reste le cancer gynécologique le plus mortel. Chaque année dans le monde, 240 000 femmes sont diagnostiquées et 184 799 meurent par ce cancer (4,8 % des décès féminins par cancer) [1,3]. C'est la cinquième cause de décès par cancer chez la femme dans les pays développés et la septième dans le monde. Ceci s'explique par le caractère longtemps asymptomatique de la pathologie qui reste diagnostiquée dans 75% des cas à un stade avancé [4–6]. En Algérie, selon les données du registre du cancer d'Alger (2020), le cancer de l'ovaire occupe le 4<sup>ème</sup> rang des cancers féminins avec une incidence de 7,8/10<sup>5</sup> femmes [2].

Le traitement du cancer de l'ovaire a évolué au cours des 50 dernières années vers une approche fondée sur des données probantes ; qui intègre une chirurgie optimale et la thérapie systémique avec la spécificité des sous-types histologiques ; elle a également évolué pour offrir un algorithme bien développé de soins intégrés et multidisciplinaires [6]. En outre, l'accent a été mis sur la chirurgie car la cytoréduction optimale est l'un des plus importants prédicteurs de survie, et des études antérieures ont révélé qu'une cytoréduction chirurgicale optimale améliore la survie dans les cas de maladie à un stade avancé [7]. Cet objectif est aujourd'hui consensuel et est devenu le standard du traitement chirurgical des cancers de l'ovaire [6,7].

## 2. Patientes et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale observationnelle multicentrique, incluant 66 patientes opérées par une chirurgie radicale pour un cancer épithélial de l'ovaire, prises en charge dans les centres de lutte contre le cancer de l'Est algérien (Constantine, Annaba, Sétif, Batna) et l'unité d'oncologie médicale de l'EHS Ibn Sina d'Oum El Bouaghi. Les données des patientes opérées en dehors des centres mais suivies dans le cadre du traitement systémique ont été également analysées. Le recrutement s'est fait de janvier 2016 à décembre 2017 et la date de point a été fixée au 30 août 2019.

L'estimation de la survie sans progression (SSP) en analyse univariée était réalisée par la méthode de Kaplan-Meier et calculée comme le nombre de mois entre la date de la chirurgie radicale et la date du diagnostic de la récurrence le cas échéant, ou à la date des dernières nouvelles pour les perdues de vue. Les différences de survies ont été comparées, par le test de log-rank. Les calculs de Hazard Ratio en analyse multivariée ont été faits par régression logistique selon le modèle de COX. Nos résultats étaient statistiquement précis à l'intervalle de confiance à 95% en acceptant un risque de première espèce  $\alpha = 5\%$ , une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

## 3. Résultats

Soixante-six patientes ont été incluses dans l'étude, la moyenne d'âge de nos patientes était de  $54,88 \pm 12,18$  ans avec des extrêmes allant de 27 à 84 ans. Le sous type séreux était prédominant (81,8 %). Le grade histologique n'était pas documenté chez 53,03 % des patientes. Lorsqu'il était disponible, la répartition était la suivante : 21,21% de grade III, 16,66 % de grade II et 9,09 % de grade I.

La prise en charge chirurgicale radicale s'est faite soit en chirurgie initiale (65,15%), soit en intervalle (16,66%), soit en chirurgie de clôture (18,18%). 57,6% des patientes étaient opérées au secteur public contre 42,4% au secteur libéral. L'opérateur était un gynécologue dans 63,6% des cas et chirurgien viscéral dans 36,4%. Les patientes prises en charge au secteur public étaient opérées par des chirurgiens viscéraux dans 52,6% des cas et par des gynécologues dans 47,4% des

**Citation:** To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: First name Last name

Received: date:22/02/2025

Revised: date:04/03/2025

Accepted: date:08/06/2025

Published: date:22/06/2025

**Copyright:** © 2024 by the authors. Submitted publication under the terms and conditions of the Creative Commons

cas. Cependant, celles traitées au secteur privé étaient majoritairement opérées par des gynécologues (85,7%). A la fin de l'intervention chirurgicale, 48 patientes (57,8%) n'avaient aucun résidu tumoral.

Le taux de SSP de notre cohorte était de 69,7%, avec une différence statistiquement significative en analyse uni variée en fonction du stade de la maladie ( $p=0,001$ ) (figure1) et de l'existence ou non d'un résidu tumoral ( $p<0,0001$ ) (figure 2) (tableau1). Le seul facteur modifiant significativement la SSP en analyse multivariée en utilisant le model de COX, était le résidu tumoral ( $p=0,001$ ) HR=1,923, IC95% (0,049-0,440) (figure 3).

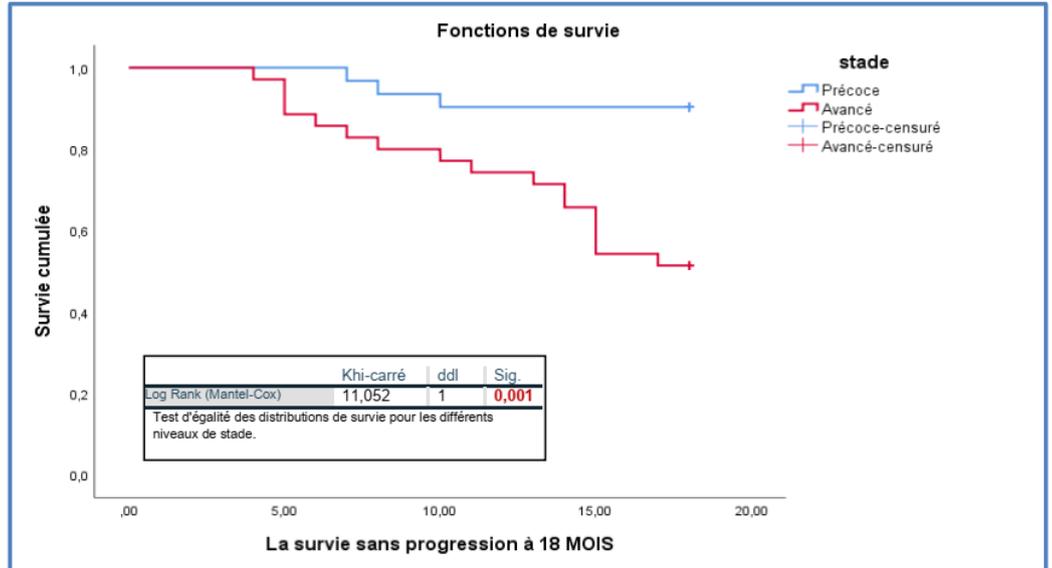


Figure 1 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du stade de la maladie

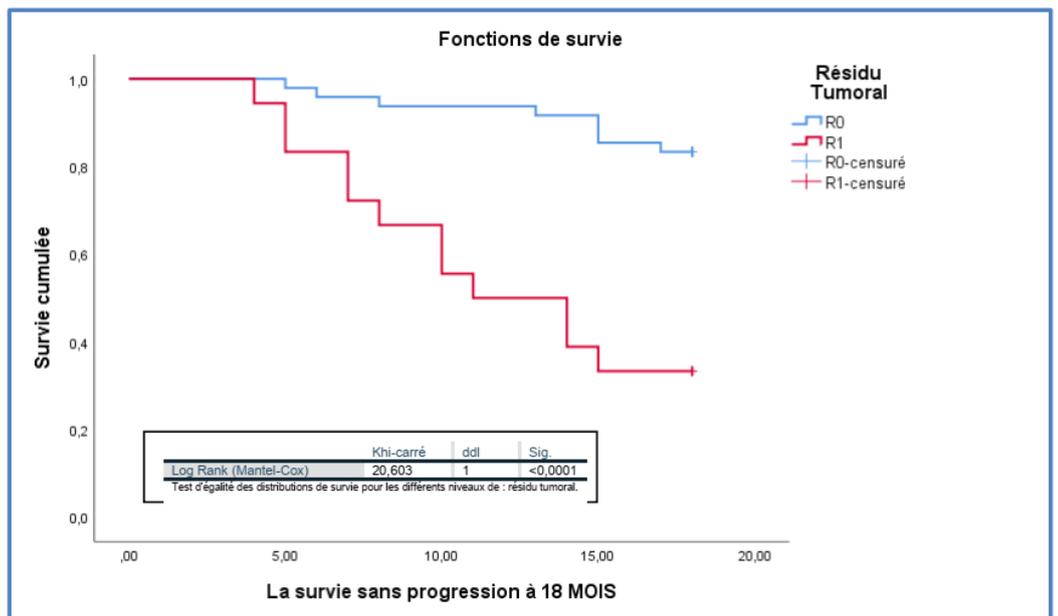
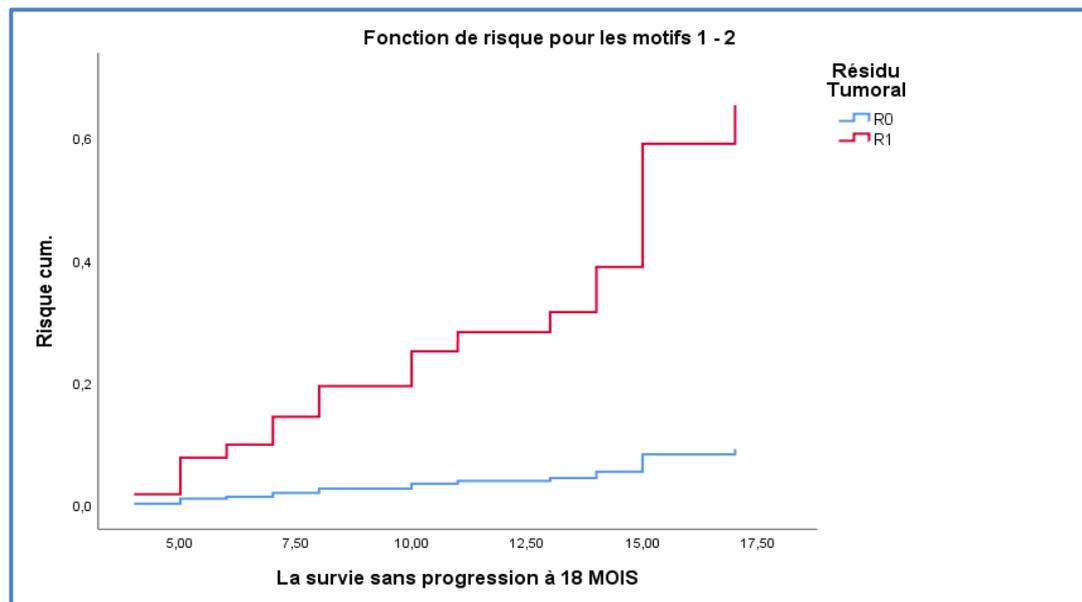


Figure 2 : Courbe de Kaplan Meyer de SSP en fonction du résidu tumoral

**Tableau 1 :** Analyses univariées de survie sans progression

Paramètres étudiés		n	Taux de survie	p-value Log Rank (Mantel-Cox)	
Secteur	Public	38	63,2%	0,186	
	Libéral	28	78,6%		
Spécialité	Gynécologue	42	76,2%	0,183	
	Chirurgie viscérale	24	58,3%		
Age	< 40ans	7	85,7%	0,427	
	[40-50[ans	16	56,3%		
	[50-60[ans	27	77,8%		
	[60-70[ans	15	60,0%		
	≥70 ans	1	100%		
Temps de la chirurgie	Initiale	43	67,4%	0,916	
	D'intervalle	11	72,7%		
Type histologique	Clôture	12	75,0%	0,266	
	Cystadenocarcinome séreux	54	66,7%		
	Tumeur mucineuse	5	80,0%		
	Tumeur endométrioïde	1	100%		
	Tumeur à cellules claires	4	100%		
	Tumeur de Brenner	1	0,0%		
Stade	Précoce	31	90,3%	<b>0,001</b>	
	Avancé	35	51,4%		
Grade	Grade 1	6	100%	0,400	
	Grade 2	11	54,5%		
	Grade3	14	71,4%		
	Non précisé	35	68,6%		
Curage ganglionnaire	Curage pelvien	Non	45	66,7%	0,384
		Unilatéral	21	76,2%	
	Curage lombo-aortique	Non	57	68,4%	0,563
		Unilatéral	3	100%	
		Bilatéral	6	66,7%	
Résidu tumoral	Absent(R0)	48	83,3%	<b>&lt;0,0001</b>	
	Present(R1)	18	33,3%		



**Figure 3 :** Risque de progression selon le résidu tumoral (Résultat de l’analyse multivariée en utilisant le modèle de COX)

#### 4. Discussions

##### 4.1. Le résidu tumoral :

La totalité de la littérature est concordante sur le fait que l’absence de résidu tumoral (chirurgie complète) dans la chirurgie des cancers de l’ovaire de stades avancés représente le facteur pronostique majeur, quelle que soit l’histologie (séreux ou autres, haut ou bas grade) [8-11]. Nos résultats concordent avec ces données, car nous avons trouvé que le seul facteur modifiant significativement la

survie sans progression en analyse multivariée parmi les patientes opérées était le résidu tumoral ( $p=0,001$ ),  $HR=1,923$  (IC95% : 0,049-0,440). Le taux de SSP était de 83,3% pour les patientes dont la résection chirurgicale était considérée comme complète, tandis que, pour les patientes dont la résection chirurgicale était jugée incomplète, il était de 33,3% avec une médiane de survie de 11,00 mois (IC95% : 5,456-16,544) ( $p<0,0001$ ).

Depuis l'article de Meigs [12] paru en 1934, qui remarquait déjà que l'exhaustivité de la résection tumorale était un enjeu majeur, les concepts ont évolué de l'idée de la cytoréduction chirurgicale optimale, avec l'objectif d'un résidu tumoral inférieur à 1cm, à l'idée de la cytoréduction complète. La méta analyse de Bristow [11], étudiait sur 81 cohortes, l'effet du résidu tumoral sur la survie et retrouvait que la cytoréduction était le paramètre le plus puissant. Les auteurs l'illustraient par le fait que chaque augmentation de 10% du taux de chirurgie complète augmente de 5,5% la moyenne de survie de la cohorte.

L'étude observationnelle réalisée sur une base de données prospective de Chi [13], incluant 465 patientes, a imposé la formulation de chirurgie complète, par rapport à l'ancienne appellation de chirurgie optimale qui acceptait un résidu tumoral jusqu'à 1cm. Les auteurs retrouvaient que chaque diminution de 1 cm de la taille du résidu était associée à une augmentation de la survie globale. En analyse multivariée la taille du résidu tumoral était le facteur pronostic le plus fort. Cette notion était entre autres confirmée par Winter et al [14] qui, sur une série rétrospective de 360 patientes en stade IV ayant une chirurgie première, montrait qu'une chirurgie sans résidu tumoral visible permettait de doubler la médiane de survie par rapport aux patientes ayant un résidu compris entre 1mm et 5cm. Du Bois et al [7], combinaient 3 cohortes d'essais prospectifs et analysaient 3 126 patientes de stades IIB à IV. Cette étude prouvait la nécessité d'une chirurgie complète, en montrant qu'un résidu tumoral nul permettait une médiane de survie de 99 mois, très significativement supérieure aux 36 mois de médiane de survie des patientes ayant un résidu inférieur à 1 cm ou au 29 mois de survie des patientes ayant un résidu tumoral supérieur à 1cm. Le résultat de cette étude est intéressant et prouve avec un bon niveau de preuve que la présence d'un résidu, même millimétrique, est un critère péjoratif majeur. Elattar et al., par une revue systématique [8], concluait que l'absence de résidu tumoral visible permet une augmentation significative de la survie globale et sans récurrence, alors que la chirurgie optimale, comparée à la chirurgie sub-optimale, ne permet pas une différence significative de la survie globale et une différence à la limite de la significativité pour la survie sans récurrence. L'étude de Rutten et al [15], visait à déterminer la valeur pronostique d'un résidu tumoral après chirurgie d'intervalle, sur une cohorte observationnelle de 689 patientes. Les auteurs montraient que l'absence de résidu tumoral est un facteur indépendant de survie.

Basées sur l'ensemble de cette littérature, les recommandations actuelles sont pour une chirurgie complète avec un résidu nul en fin d'intervention.

#### 4.2. Le moment de la chirurgie :

Nous avons constaté que ce paramètre n'avait pas d'impact sur la SSP. Le taux de survie était de 67,4% pour les patientes ayant eu une chirurgie première, 72,7 % pour les patientes ayant eu une chirurgie d'intervalle et 75,0% pour les patientes ayant eu une chirurgie de clôture ( $p=0,916$ ).

À ce jour, les études EORTC [16] et CHORUS [17] sont les seuls essais randomisés de phase III qui ont évalué la chirurgie initiale par rapport à la chirurgie d'intervalle et n'ont montré aucune différence en matière de survie. Le choix entre une chirurgie initiale suivie d'une chimiothérapie et une chirurgie d'intervalle reste controversé [18]. Quand on évalue une patiente pour une chirurgie première et que l'on pense pouvoir laisser un résidu non nul inférieur ou supérieur à 1 cm, il faut discuter une chimiothérapie néoadjuvante puis une chirurgie avec un résidu nul et

une moindre morbidité [19]. Il faut savoir que l'évaluation cœlioscopique par un chirurgien spécialisé de centre expert dans la discipline peut permettre de savoir si la résection complète est possible [19-21]. Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur les critères de sélection des patientes pour l'une ou l'autre des attitudes, y compris une meilleure imagerie validée et des algorithmes de notation laparoscopique pour prédire la morbidité opératoire [6].

#### **4.3. Le curage ganglionnaire :**

Depuis des décennies le rôle d'une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique complète a été recommandé [22]. Cependant, une étude randomisée (Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms –LION-) de l'essai AGO-OVAR [23] a montré que la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique systématique en cas de résection complète avec des ganglions lymphatiques cliniquement négatifs n'améliore pas la survie globale ou sans progression. Nos résultats concordent avec ces données car nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative en SSP entre les malades ayant eu ou pas un curage ganglionnaire, avec respectivement, un  $p=0,384$  pour le curage pelvien et un  $p=0,563$  pour le curage lombo-aortique (tableau 1).

#### **4.4. L'impact de l'équipe et du centre de prise en charge :**

Selon les données de la littérature, la chirurgie pratiquée par un chirurgien spécialisé dans ce type de chirurgie radicale permet une meilleure stadification, un haut taux de résection complète avec morbidité moindre ; impactant ainsi positivement la survie. La sur-spécialisation du chirurgien constitue ainsi un des facteurs indépendants de survie [24]. L'étude de Bristow de 2010 [25] montrait que la survie des patientes était meilleure lorsqu'elles ont une prise en charge dans un centre réalisant plus de 20 prises en charge de cancers avancés de l'ovaire par an. Et les recommandations actuelles se basent sur ce nombre de 20 procédures par an et par centre et plus de 10 procédures par chirurgien. Dans notre cohorte la spécialité et le secteur de travail de l'opérateur avaient un impact à la limite de la signification statistique avec un  $p= 0,186$  pour le secteur de prise en charge et un  $p=0,183$  pour la spécialité de l'opérateur (tableau 1).

#### **Conclusion**

La chirurgie est la pierre angulaire de la prise en charge des cancers gynécologiques : elle intervient en tant qu'outil diagnostique, pronostic, thérapeutique et quelquefois à titre palliatif. Il est convenu que pour certains cancers, celui de l'ovaire en particulier, la survie des malades dépend directement de la qualité de la chirurgie. C'est dire que si la conduite chirurgicale doit être sans failles; elle s'intègre dans une approche pluridisciplinaire qui vise à contribuer à l'optimisation cette dernière étant donné que l'objectif de la chirurgie des cancers ovariens est l'obtention d'un résidu tumoral nul ; cet objectif est aujourd'hui consensuel et est devenu le standard du traitement chirurgical des cancers de l'ovaire.

**Déclaration d'intérêts :** Nous déclarons ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cette étude.

#### **Références bibliographiques**

- [1]. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
- [2]. Hammouda D. Registre des tumeurs d'Alger année 2020. janvier 2023.
- [3]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.

- [4]. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2019;69:280–304.
- [5]. Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A Systematic Review of Symptoms for the Diagnosis of Ovarian Cancer. *Am J Prev Med* 2016;50:384–94.
- [6]. Lheureux S, Gourley C, Vergote I et al. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet* 2019;393:1240–53.
- [7]. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer : a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials : (AGO-OVAR) (GINECO). *Cancer* 2009;115(6):1234–44.
- [8]. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Syst Rev* 2011;8 [CD007565].
- [9]. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer:a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):493–8.
- [10]. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecol Oncol* 2016;140(3):457–62.
- [11]. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248–59.
- [12]. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol* 2016;140(2):215–20.
- [13]. Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and predictive value of the peritoneal cancer index in primary advanced epithelial ovarian cancer patients after complete cytoreductive surgery: study of tumor bank ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2729–37.
- [14]. Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26(1):83–9.
- [15]. Rutten MJ, Sonke GS, Westermann AM, van Driel WJ, Trum JW, Kenter GG, et al. Prognostic Value of Residual Disease after Interval Debulking Surgery for FIGO Stage IIIC and IV Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2015;2015:464123.
- [16]. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53
- [17]. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2015;386:249–57.
- [18]. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: ociety of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3460–73.
- [19]. Ferron G, Narducci F, Pouget N et al. Chirurgie des cancers avancés de l’ovaire. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l’égide du CNGOF et labellisée par l’INCa. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2019;47:197–213.
- [20]. Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and predictive value of the peritoneal cancer index in primary advanced epithelial ovarian cancer patients after complete cytoreductive surgery: study of tumor bank ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2729–37.
- [21]. Sehouli J, Savvatis K, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(8):1331–40.
- [22]. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 103–06.
- [23]. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. LION: lymphadenectomy in ovarian neoplasms :a prospective randomized AGO study group led Gynecologic Cancer InterGroup trial [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):5500.
- [24]. Makar AP, Trope´ CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced ovarian cancer: primary or interval debulking? Five categories of patients in view of the results of randomized trials and tumor biology: primary debulking surgery and interval debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Oncologist* 2016;21(6):745–54.
- [25]. Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol.* 2010;118:262-7.