

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Adèle OZENNE

Née le 20 juin 1991 à Bayeux (14)

FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE DES TUMEURS FRONTIERES DE L'OVAIRE APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE ET IMPACT SUR LA FERTILITE : UNE ETUDE MULTICENTRIQUE DU GROUPE FRANCOGYN

Présentée et soutenue publiquement le **16 avril 2021**

Président du Jury : Professeur Gilles BODY, Professeur émérite, Gynécologie-Obstétrique,
Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Henry MARRET, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Hélène PORET, Gynécologie-Obstétrique, PH, CH – Blois

Docteur Thomas HEBERT, Gynécologie-Obstétrique, PH, CHU – Tours

**Directeur de thèse : Madame le Professeur Lobna OULDAMER, Gynécologie-Obstétrique,
Faculté de Médecine – Tours**

Article soumis à la publication

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens - relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - P. BAGROS - P. BARDOS - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU
- C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L.
CASTELLANI - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - P. COSNAY - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN
- J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - N. HUTEN
- M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE -
AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C.
MORAINE - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - L. POURCELOT - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER -
J.C. ROLLAND - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive - réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive - réanimation
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale
ROBERT Jean..... Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine..... Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra..... Médecine interne
BARBIER Louise..... Chirurgie digestive
BINET Aurélien..... Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul..... Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès..... Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas..... Cardiologie
DENIS Frédéric..... Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane..... Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure..... Hépatologie - gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine..... Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..... Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe..... Néphrologie
GUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie - histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS - UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA - UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS - UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM - UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM - UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et
de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes
promesses. Que je sois couvert
d'opprobre et méprisé de mes
confrères
si j'y manque.

ABREVIATIONS

CA 125 : Cancer Antigen 125

CA 19-9 : Antigen Carbohydrate 19-9

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM 10 : Classification internationale des Maladies, 10^{ème} révision

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

IC : intervalle de confiance

IQ : interquartile

IPI : implants péritonéaux invasifs

IRM : imagerie à résonance magnétique

MP : micro-papillaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

RR : risque de récurrence

SOU : salpingo-ovariectomie unilatérale

SSR : survie sans récurrence

SG : survie globale

SPCI : stadification péritonéale complète initiale

TDM : tomodensitométrie

TFO : tumeur frontière de l'ovaire

RÉSUMÉ

Introduction : Les tumeurs frontières de l’ovaire (TFO) représentent 10 à 20% des tumeurs épithéliales de l’ovaire. Bien que leur pronostic soit excellent, le taux de récurrence peut atteindre 30%, et la récurrence sous forme infiltrante représente 3 à 5 % des rechutes. Touchant un tiers de femmes en âge de procréer, la stratégie chirurgicale avec conservation ovarienne est aujourd’hui recommandée malgré un risque de récurrence important. Peu d’études se sont concentrées exclusivement sur les patientes ayant reçu un traitement conservateur ovarien pour tenter d’identifier les facteurs prédictifs de récurrence et l’impact sur la fertilité. L’objectif de cette étude était d’identifier les facteurs de risque de récurrence de TFO après un traitement conservateur et l’impact sur la fertilité.

Matériel et méthode : Il s’agissait d’une étude rétrospective et multicentrique portant sur 175 patientes traitées chirurgicalement avec préservation ovarienne, pour une TFO entre février 1997 et septembre 2020. Nous avons divisé les patientes en deux groupes, le « groupe R » avec récurrence et le « groupe SR » sans récurrence.

Résultats : Sur 175 patientes analysées, 35 patientes ont présenté une récurrence (groupe R, 20%) et 140 n’ont pas présenté de récurrence (groupe SR, 80%). Avec un suivi moyen de 30 mois (IQ 8-62,5), le taux global de récurrence était de 20%. La récurrence était de type TFO dans 17,7% des cas (31/175) et de type infiltrante dans 2,3% des cas (4/175). Le délai moyen de récurrence était de 29,5 mois (IQ 16,5-52,5). Une stadification péritonéale complète initiale (SPCI) était réalisée chez 42,5% des patientes (n=75). En analyse multivariée, l’âge au diagnostic, la nulliparité, un stade FIGO avancé, la présence d’implants péritonéaux, et la présence d’une composante micro-papillaire (MP) pour les tumeurs séreuses étaient des facteurs influençant la survenue de récurrence. La parité avant chirurgie était un facteur protecteur de récurrence en analyse univariée. Le taux de fertilité post-chirurgie était de 67%.

Discussion : Cette étude multicentrique est à ce jour l’une des plus importantes études portant sur l’analyse des facteurs de risque de récurrence des TFO après chirurgie conservatrice. Cinq facteurs de risque ont été retrouvés : l’âge au diagnostic, la nulliparité, un stade FIGO avancé, la présence d’implants, et une composante MP. Seulement 25% des patientes ayant récidivé ont bénéficié d’une SPCI, contre 46% pour les patientes n’ayant pas récidivé. Ces résultats renforcent l’intérêt d’une stadification péritonéale initiale afin de ne pas méconnaître un stade tumoral avancé.

Mots clés : tumeurs de l’ovaire, récurrence, traitement conservateur, stadification péritonéale, fertilité

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques, chirurgicales de la population

Tableau 2 : Caractéristiques histologiques de la population et caractéristiques de la récurrence

Tableau 3 : Caractéristiques épidémiologiques et chirurgicales de la population selon le statut de récurrence

Tableau 4 : Caractéristiques histologiques de la population selon le statut de récurrence

Tableau 5 : Facteurs de risque de récurrence en analyse univariée

Tableau 6 : Facteurs de risque de récurrence en analyse multivariée

Tableau 7 : Fertilité et grossesse de la population, et selon le statut de récurrence

Tableau 8 : Revue de littérature des résultats oncologiques et de fertilité des patientes présentant des tumeurs frontalières de l'ovaire séreuses de stade précoce après un traitement conservateur

Tableau 9 : Revue de littérature des résultats oncologiques et de fertilité des patientes présentant des tumeurs frontalières de l'ovaire séreuses de stades avancés après un traitement conservateur

Figures

Figure 1 : Stratégie thérapeutique des tumeurs frontalières de l'ovaire (séreuse ou mucineuse) de stade précoce suspectées à l'imagerie selon le Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France

Figure 2 : Stratégie thérapeutique des tumeurs frontalières de l'ovaire (séreuse ou mucineuse) de stade précoce diagnostiquées sur un examen anatomopathologique

Figure 3 : Diagramme de flux

Figure 4 : Courbe de survie sans récurrence des tumeurs frontalières de l'ovaire après traitement conservateur

Figure 5 : Classification FIGO 2014 des tumeurs frontalières de l'ovaire

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	14
RAPPELS CLINIQUES	16
1. Définition	16
2. Épidémiologie	16
3. Histologie	17
4. Modalités diagnostiques.....	17
5. Modalités thérapeutiques	18
6. Modalités de suivi	21
7. Facteurs de risque de récurrence	21
MATERIELS ET METHODES	22
1. Population.....	22
2. Définitions et procédures	22
3. Définitions et classifications des récurrences.....	24
4. Analyses statistiques.....	25
RESULTATS	26
1. Caractéristiques de la population d'étude	26
2. Caractéristiques de la population d'étude selon le statut de récurrence	31
3. Fertilité et grossesses.....	38
DISCUSSION	39
CONCLUSION	48
ANNEXES	49
BIBLIOGRAPHIE	52

INTRODUCTION

Les tumeurs frontières de l'ovaire (TFO) sont définies depuis 2003 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant des tumeurs « à faible potentiel de malignité ». Il s'agit de tumeurs ovariennes d'origine épithéliale avec prolifération de la couche de revêtement épithélial stratifiée mais sans invasion stromale et dont le contingent borderline est strictement supérieur à 10% (1).

Elles représentent 10 à 20 % des tumeurs non bénignes de l'ovaire (1). Ces tumeurs sont rares mais leur incidence est en hausse, estimée en France à 4,8/10 000 par an (2). Contrairement aux tumeurs malignes de l'ovaire, les TFO voient leur incidence croître, ceci s'expliquant probablement par l'amélioration des performances diagnostiques anatomopathologiques (3). Parmi les patientes porteuses d'une TFO, un tiers d'entre elles sont âgées de moins de 40 ans (4). Dans une société actuelle où l'âge des premières grossesses recule (5), il n'est pas rare que la TFO soit diagnostiquée chez une patiente dont le désir de procréer n'est pas achevé. Mais sa prévalence étant faible, il existe peu de données statistiquement solides dans la littérature sur l'histoire naturelle et le pronostic de ces tumeurs (6).

L'enjeu actuel de la prise en charge chirurgicale des TFO est de permettre un traitement conservateur ovarien tout en réalisant une stadification péritonéale complète dans le but d'évaluer le risque de rechute et de limiter une récurrence sous forme invasive. Il est actuellement reconnu que, quel que soit le stade de la tumeur, une chirurgie conservatrice des ovaires est recommandée pour les femmes souhaitant préserver leur fertilité ou leur fonction endocrine (7-9). Cependant, si la survie globale ne semble pas être affectée négativement (8), le risque de récurrence locale semble être quant à lui augmenté pour ces patientes recevant un traitement conservateur (10,11).

L'incidence des grossesse et des naissance après une chirurgie conservatrice est élevé, même après une deuxième chirurgie conservatrice pour récurrence locale (12,13). A ce jour, il n'existe pas de consensus sur la procédure chirurgicale idéale pour traiter ces patientes avec désir de grossesse, présentant une récurrence tumorale après chirurgie conservatrice. Certains auteurs ont rapporté des taux plus élevés de rechute chez les femmes ayant eu une kystectomie, préconisant ainsi la salpingo-ovariectomie unilatérale (SOU) alors que d'autres soulignent une altération de la fertilité après ovariectomie (14).

Il est aujourd'hui admis que le traitement conservateur est un facteur de risque de récurrence des TFO (7,15–18). La chirurgie d'épargne de la fertilité est devenue une problématique majeure chez les jeunes patientes atteintes de TFO avec désir de grossesse. À ce jour, de nombreuses études ont tenté d'identifier les facteurs de risque de récurrence des TFO quelle que soit la stratégie chirurgicale mais peu d'entre elles se sont concentrées exclusivement sur les patientes ayant eu un traitement conservateur ovarien, et étudier la fertilité et les issues de grossesses. En 2019 et 2020, deux études observationnelles menées par Chevrot et *al.*(13) et Plett et *al.* (20) incluant respectivement les données de 52 et 95 patientes avaient comme principaux objectifs d'analyser les facteurs de risque de récurrence et la fertilité des patientes traitées par chirurgie conservatrice ovarienne. La première étude n'a identifié aucun facteur associé à la récurrence ou à la naissance vivante, tandis que pour la seconde, le stade FIGO était le seul facteur influençant la survenue de récurrence. Le taux de grossesses était respectivement de 67 et 82%.

Ces deux travaux, bien que pertinents concernaient des effectifs limités et ont pris en compte uniquement les facteurs suivants pour leurs analyses : le stade FIGO, le sous-type histologique et le type de traitement conservateur. Or en pratique clinique, il semble pertinent d'étudier plus en détail les différentes caractéristiques histologiques des TFO pouvant influencer la survenue d'une récurrence.

Ainsi, dans le cadre de ce travail de thèse, nous proposons une analyse rétrospective multicentrique s'intéressant à une population de patientes à risque de récurrence élevé, dont le but est d'identifier les facteurs de risque de récurrence de TFO chez ces patientes avec désir de grossesse, traitées par chirurgie conservatrice et d'observer l'impact de cette chirurgie sur la fertilité afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique et d'adapter la surveillance.

En nous intéressant spécifiquement aux patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur ovarien, les objectifs de ce travail étaient d'identifier les facteurs de risque de récurrence des TFO et les patientes à haut risque de récurrence et d'évaluer l'impact sur la fertilité.

RAPPELS CLINIQUES

1. Définition

Depuis les années 1970, l'OMS et la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique (FIGO), classent les TFO comme un groupe indépendant de tumeurs épithéliales ovariennes (21,22) considérées comme des tumeurs intermédiaires entre les catégories bénigne et maligne. Il s'agit de tumeurs ovariennes d'origine épithéliale avec prolifération de la couche de revêtement épithéliale stratifiée, caractérisées par des atypies nucléaires, un contingent borderline strictement supérieur à 10% (1) et une activité mitotique accrue. Cependant, contrairement au cancer invasif de l'ovaire, elles n'exercent pas de croissance destructrice infiltrante ou d'invasion stromale (23). Si la lésion présente une composante TFO inférieure à 10%, le terme «cystadénome avec prolifération épithéliale focale» s'applique (21).

2. Épidémiologie

Les TFO représentent 10 à 20 % des tumeurs épithéliales ovariennes (1). Ces tumeurs sont rares mais contrairement aux tumeurs malignes de l'ovaire, leur incidence est en hausse, estimée en Europe à 4.8/100 000 nouveaux cas par an en 2010 (2) contre 1/100 000 entre 1960 et 2005 (24). Cela s'explique probablement par l'amélioration des performances diagnostiques et anatomopathologiques (3).

En France, il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques permettant de définir des chiffres exacts de l'incidence et prévalence des TFO (25)

Contrairement aux formes malignes, les TFO se distinguent par un âge de survenue plus jeune d'environ 10 ans (1), et près de 40 % des femmes sont diagnostiquées avant l'âge de 40 ans (4).

Les taux de survie globale à 5 ans pour les stades FIGO I, II et III sont respectivement de 99,7%, 99,6% et 95,3%, donc peu différents. Les TFO sont associées à un meilleur pronostic, puisque 78 à 84 % des TFO sont découvertes à un stade précoce (26).

Le taux de récurrence global reste important (5 à 10 %) (15,27,28), et apparaît plus élevé après un traitement conservateur, atteignant 20 à 30 % selon les séries (13,16). Le délai jusqu'à la récurrence peut être long, parfois au-delà de 10 ans après le traitement initial (28).

3. Histologie

La classification des TFO reprend la classification de la FIGO des tumeurs malignes de l'ovaires révisée en 2014 (22) (**Figure 5**), fondée à la fois sur l'évaluation clinico-biologique initiale et sur l'exploration chirurgicale. Les résultats anatomo-pathologiques des biopsies péritonéales réalisées sont à intégrer dans la stadification finale. Le stade précoce correspond à un stade FIGO I et le stade avancé correspond à un stade supérieur ou égal à un stade FIGO II (7). Les stades II et III sont définis par la présence d'une TFO avec des implants péritonéaux pelviens (stade II) ou abdomino-pelviens (stade III). Les implants ont été décrits comme non-invasifs ou invasifs selon les critères décrits par Bell et Scully en 1988 (29).

Il existe différents sous-types histologiques dont le plus représenté est le sous-type séreux représentant 50 à 55% des TFO, suivi du sous-type mucineux, représentant 45% des TFO (30). Il existe également des sous-types mixtes, séro-mucineux et d'autres plus rares tels que les tumeurs endométrioïdes, les tumeurs à cellules claires et les tumeurs frontières de Brenner (1,31). Les TFO de type séreux peuvent être bilatérales dans 30 % des cas et accompagnées d'implants péritonéaux dans 35% des cas, principalement présents sous forme non invasive (32) pour le sous-type séreux (29). Les TFO séreuses peuvent être de sous-type histologique classique ou micro-papillaire (MP), et il est recommandé de le préciser. Le profil MP a été évalué selon les critères de Seidman et Kurman (33) et Burks *et al.* (34) et il présente un risque augmenté d'implants péritonéaux (27% *versus* 13% associés à la variante conventionnelle), de même qu'une probabilité augmentée de 50% que le foyer péritonéal d'un variant MP corresponde à un cancer séreux de bas grade (21).

4. Modalités diagnostiques

L'échographie endovaginale et sus-pubienne est recommandée pour le diagnostic et l'analyse d'une masse ovarienne (7). En cas de lésion ovarienne indéterminée à l'échographie, il est recommandé de réaliser une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne avec un score de malignité (ADNEX MR / O-RADS) (7). L'IRM pelvienne est recommandée pour caractériser une tumeur suspectée d'être une TFO. Il est recommandé d'évaluer les taux sériques de HE4 et de CA125 et d'utiliser le score ROMA pour le diagnostic de masse ovarienne indéterminée à l'imagerie. En cas de suspicion de TFO mucineuse à l'imagerie, les taux sériques de CA 19-9 peuvent être dosés.

5. Modalités thérapeutiques

Le traitement de référence des TFO est chirurgical, qu'il soit par voie laparoscopique ou par laparotomie première. Les stratégies chirurgicales diffèrent en fonction du désir de préservation de la fertilité (35) mais une stadification péritonéale complète est recommandée quoiqu'il en soit. Lorsque cela est possible, une stratégie chirurgicale conservatrice est recommandée pour préserver la fertilité chez les femmes en âge de procréer. Le traitement conservateur est défini selon les recommandations françaises (7) comme la préservation de l'utérus et d'au moins une partie de l'ovaire permettant la préservation de la fertilité ou de la fonction endocrine. Pour les stades précoces, une laparoscopie avec extraction protégée est recommandée en cas de faible risque de rupture tumorale (7).

Conformément aux recommandations françaises (7), il est recommandé de pratiquer une kystectomie bilatérale en cas de TFO de type séreux touchant les deux ovaires. Pour les TFO de type mucineux, en cas de tumeur unilatérale, une salpingo-ovariectomie (SOU) ipsilatérale est recommandée ; en cas d'atteinte bilatérale, il est conseillé de réaliser une kystectomie unilatérale associée à une annexectomie controlatérale. Il n'y a plus de place pour l'hystérectomie systématique dans les stades précoces (7).

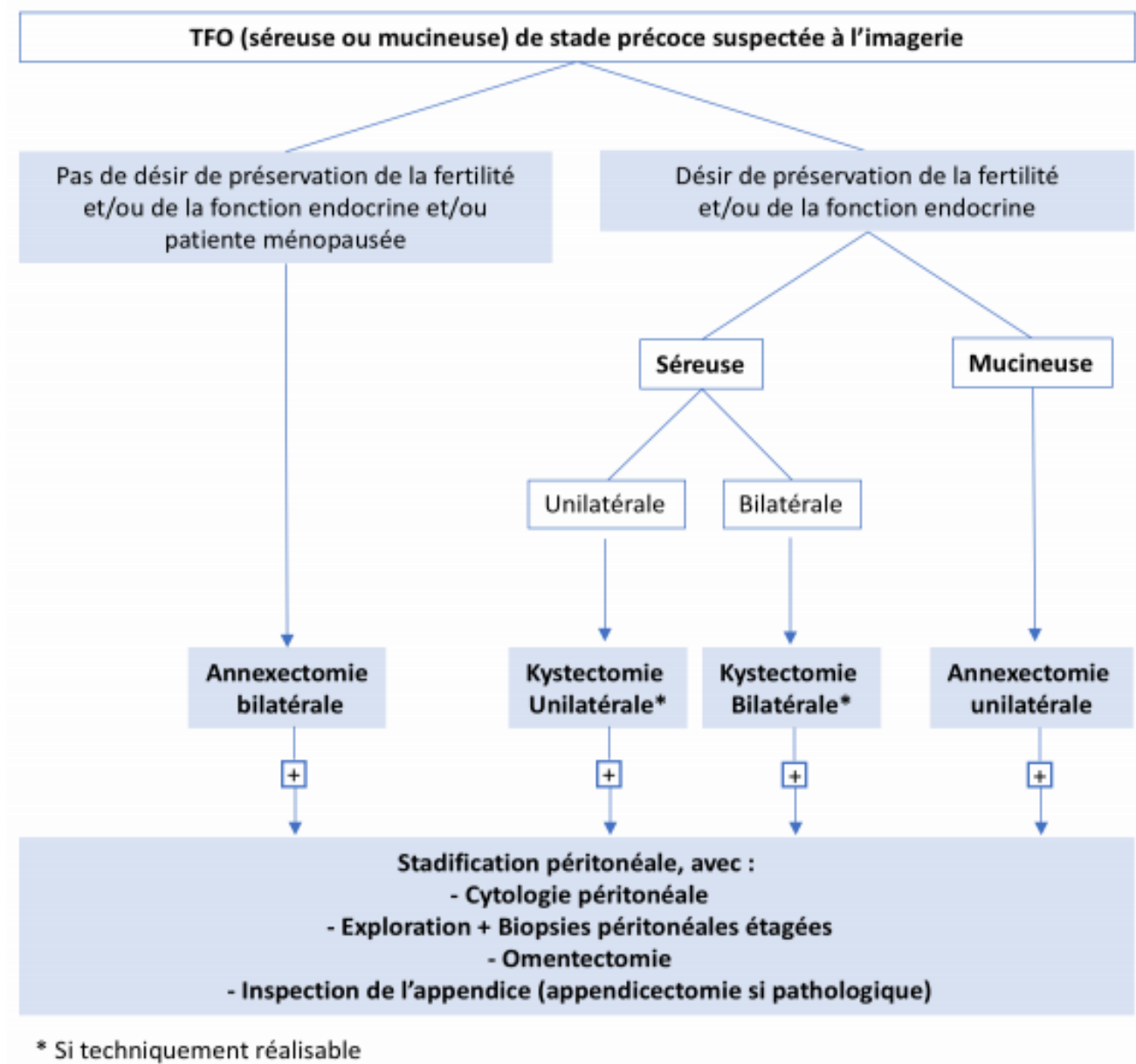
En cas de stades avancés, un traitement conservateur impliquant la conservation utérine associé à une préservation ovarienne, peut-être proposé dans la mesure du possible.

La chirurgie de stadification péritonéale doit être réalisée lors de la chirurgie première si le diagnostic de TFO est confirmé à l'examen extemporané. Cependant, en cas de diagnostic histologique secondaire, le bénéfice d'une nouvelle chirurgie pour restadification péritonéale doit être discuté en cas de risque de présence d'implants extra-ovariens ou d'exploration abdomino-pelvienne incomplète pour les tumeurs séreuses, et en cas d'appendice non visualisé ou de kystectomie initiale en cas de tumeurs mucineuses (**Figure 2**).

La lymphadénectomie n'a pas plus sa place dans la prise en charge des TFO depuis 1995 (36).

Il n'existe à ce jour aucune preuve concernant l'efficacité d'un traitement adjuvant tel que la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie, qui réduirait le risque de récurrence ou améliorerait la survie (3,32).

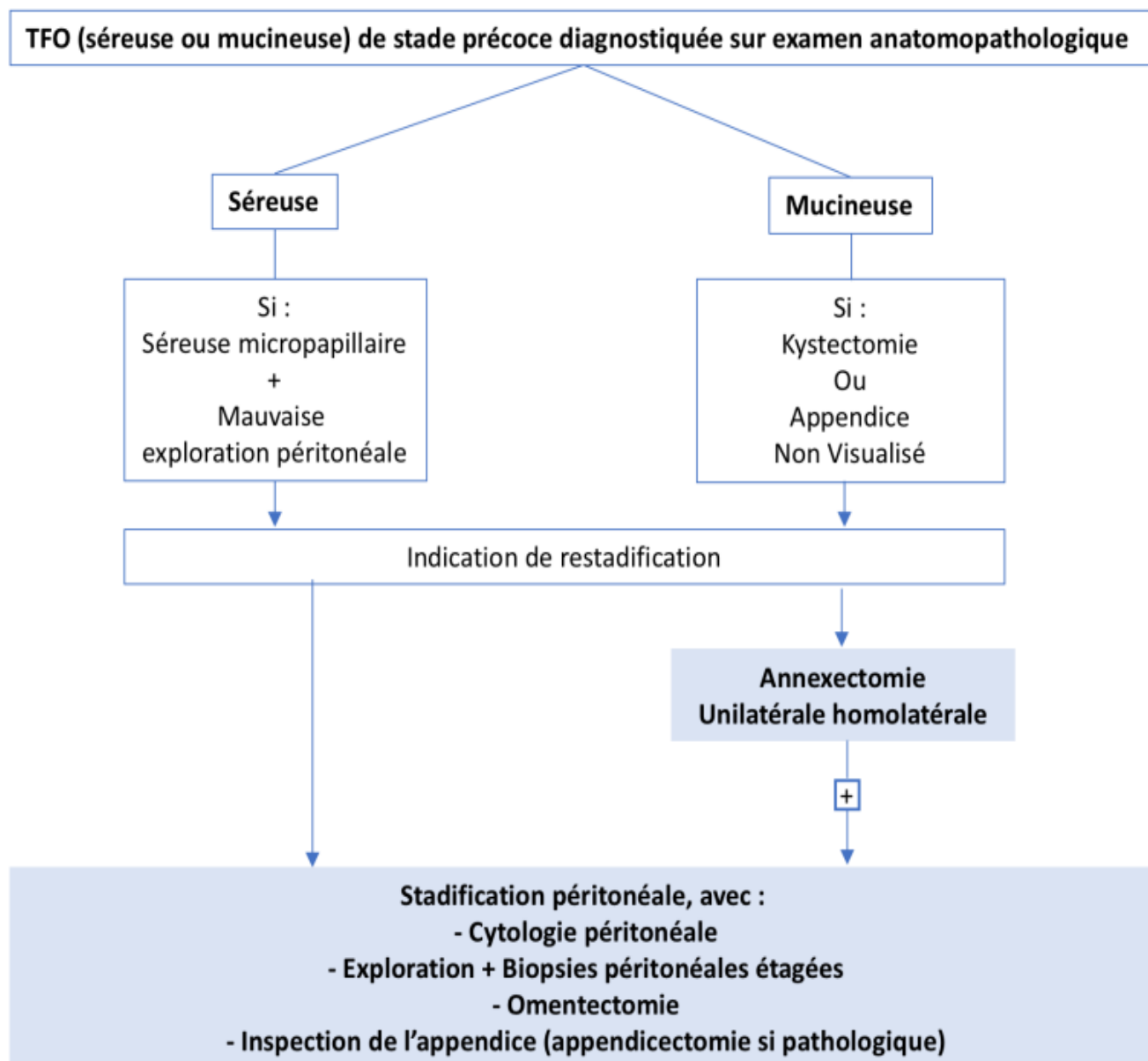
Figure 1 : Stratégie thérapeutique des tumeurs frontières de l'ovaire (séreuse ou mucineuse) de stade précoce suspectées à l'imagerie selon le Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France



Abréviations : TFO : tumeurs frontières de l'ovaire

Figure extraite des recommandations pour la pratique clinique des tumeurs frontières de l'ovaire, 2020.

Figure 2 : Stratégie thérapeutique des tumeurs frontières de l’ovaire (séreuse ou mucineuse) de stade précoce diagnostiquées sur un examen anatomopathologique



Abréviations : TFO : tumeurs frontières de l’ovaire

Figure extraite des recommandations pour la pratique clinique des tumeurs frontières de l’ovaire, 2020.

6. Modalités de suivi

Un suivi d'une durée supérieure à 5 ans est recommandé en raison du temps médian de récurrence des TFO. Il est recommandé de réaliser un examen clinique systématique lors du suivi d'une TFO traitée. Si la détermination des marqueurs tumoraux est normale en préopératoire, le dosage systématique des marqueurs tumoraux dans le suivi n'est pas recommandé. En revanche, en cas d'élévation initiale des taux sériques de Ca 125, il est recommandé de surveiller le Ca 125 pendant le suivi post-thérapeutique. En cas de traitement conservateur, il est recommandé de réaliser une échographie trans-vaginale et trans-abdominale pour le suivi.

En cas de récurrence de la TFO chez une jeune femme en âge de procréer, un second traitement conservateur peut être proposé après une première récurrence non invasive. Il n'y a pas de consensus concernant la stratégie thérapeutique à adopter au-delà de deux récurrences.

7. Facteurs de risque de récurrence

Tout comme pour le cancer épithélial de l'ovaire, le stade FIGO au moment du diagnostic est l'un des principaux facteurs pronostiques (37). Alors que 5% des patientes ayant une TFO initialement diagnostiquées FIGO I présentent une rechute de leur maladie, les patientes atteintes d'une TFO de stade avancé sont confrontées à une récurrence dans 25 à 30% des cas (26,37). Il s'agit généralement d'une récurrence sous forme borderline, mais elle peut également survenir sous forme invasive dans 0,5 à 3,8% des cas (38), jusqu'à 8,5% des cas selon les séries (39). Le taux de décès après récurrence invasive est estimé à 0,5% à cinq ans (14).

La prise en charge thérapeutique des TFO représente un véritable balancier, où les avantages et les inconvénients doivent en permanence être évalués : d'un côté, l'importance majeure de la préservation de la fertilité et de la réduction de la morbidité chirurgicale et d'un autre, l'impératif oncologique avec l'impact de la survie globale et le risque de récurrence après une chirurgie conservatrice.

MATERIELS ET METHODES

1. Population

Nous proposons un travail de recherche clinique réalisé à partir d'une base de données multicentrique et rétrospective mise à jour au sein de huit centres français experts en cancérologie appartenant au groupe FRANCOGYN : les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) de Tours, de Jeanne de Flandre de Lille, de Strasbourg, de Reims, de Marseille, de Lariboisière, de Poissy, et « Jean Verdier » de Bondy.

À partir de la population globale, nous avons focalisé notre attention sur les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice : étaient incluses les patientes présentant une TFO, traitées par traitement chirurgical conservateur ovarien entre février 1997 et septembre 2020, présentant des tumeurs de stade FIGO de I à IV et âgées de plus de 18 ans, ainsi que les patientes ayant donné leur consentement à l'utilisation de leurs données. Tous les cas ont été examinés par un anatomo-pathologiste expérimenté et définis selon les critères de l'OMS.

Nous avons exclu les patientes pour lesquelles le contingent borderline était inférieur à 10%, celles ayant eu un traitement chirurgical radical et celles pour lesquelles nous ne disposions pas des données concernant le statut de récurrence et la survie.

Toutes les patientes incluses dans l'étude ont bénéficié d'une évaluation préopératoire comprenant un interrogatoire, un examen clinique, une imagerie par échographie pelvienne, et une IRM pelvienne en cas de lésion ovarienne indéterminée à l'échographie.

2. Définitions et procédures

Les données épidémiologiques des patientes telles que l'âge au moment du diagnostic, l'indice de masse corporelle (IMC), la parité, les antécédents personnels médicaux (hypertension artérielle, diabète, cancer du sein et autre cancer tout type confondu) et chirurgicaux tels qu'une hystérectomie et/ou une annexectomie antérieure, les antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire, le caractère uni ou bilatéral de la tumeur ont été relevés. Nous avons également

recueilli la valeur des marqueurs tumoraux Ca125, Ca19.9 en cas de suspicion de tumeurs mucineuses en pré- opératoire.

Le stade précoce correspondait à un stade FIGO I, et le stade avancé correspondait à un stade FIGO II, III, et IV (7).

Sur le plan thérapeutique, nous avons recueilli les données concernant la prise en charge chirurgicale : la date et le type de chirurgie, ainsi que la voie d'abord et la réalisation d'une stadification péritonéale complète.

Le traitement conservateur était défini selon les recommandations françaises (7) comme la préservation de l'utérus et d'au moins une partie de l'ovaire permettant la préservation de la fertilité ou de la fonction endocrine.

La stadification péritonéale recommandée comprenait une inspection minutieuse du péritoine, une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales multiples, une omentectomie, et une appendicectomie en cas de tumeur de type mucineuse ou d'aspect macroscopiquement pathologique (35). Elle était appelée stadification péritonéale complète initiale (SPCI). Elle devait être réalisée lors de la chirurgie première si le diagnostic de TFO était confirmé à l'examen extemporané. Cependant en cas de diagnostic histologique secondaire, le bénéfice d'une nouvelle chirurgie pour restadification était discuté en cas de risque d'existence d'implants extra-ovariens (tumeur séreuse avec composante MP) ou d'exploration abdomino-pelvienne incomplète pour les tumeurs séreuses, et en cas d'appendice non visualisé ou de kystectomie initiale pour les tumeurs mucineuses. Ce qui permettait de réévaluer à la hausse le stade FIGO initial tout en tenant compte de la morbidité potentielle associée à cette reprise chirurgicale. Dans le cas contraire, la stadification péritonéale était considérée comme « incomplète ».

Concernant les données histologiques, pour les tumeurs séreuses, les implants péritonéaux étaient classés en non-invasifs et invasifs (IPI) (29,31,40). La classification des tumeurs gynécologiques ayant été révisée en 2014, dans ce travail nous emploierons cette nomenclature des implants péritonéaux (21). L'implant invasif était défini par un envahissement et une destruction du tissu adipeux ou péritonéal avec stroma-réaction desmoplastique. Le terme implant ne doit pas être utilisé dans le contexte de TFO de type mucineux, puisqu'une maladie extra-ovarienne associée à une TFO mucineuse doit être considérée comme une métastase d'origine ovarienne ou d'un autre organe (41).

Nous avons également relevé l'existence d'une composante MP, définie par sa présence sur une surface d'au moins 5 mm (33,34,41). Pour les tumeurs séreuses, le sous-type histologique classique ou micro-papillaire était précisé.

Le terme micro-invasion désignait une invasion inférieure à 5 mm, sans stroma réaction desmoplastique, pouvant être observée dans tous les sous-types morphologiques des TFO (21). Nous avons également relevé la présence d'embolies, et d'un envahissement de la capsule ovarienne. Le stade de la tumeur était défini selon la classification FIGO 2014 des tumeurs de l'ovaire (22).

Le désir de grossesse, la fertilité post-thérapeutique, le nombre de grossesses ainsi que l'issue obstétricale en cas de grossesse étaient également recueillis.

3. Définitions et classifications des récurrences

En accord avec la littérature (42) nous avons défini la récurrence comme une rechute de la maladie sans distinction entre la survenue d'une nouvelle tumeur borderline, d'implants extra-ovariens ou d'une tumeur infiltrante.

En cas de suspicion clinique de récurrence, les patientes bénéficiaient d'un examen clinique, du dosage de marqueurs tumoraux (CA125, CA19.9) et des examens radiologiques appropriés (c'est-à-dire d'une échographie pelvienne, d'un scanner, d'une IRM pelvienne ou autre selon les indications). La confirmation du diagnostic de récurrence se faisait grâce à une analyse anatomopathologique après biopsies ou chirurgie.

Le délai de récurrence en mois était défini comme le temps écoulé entre la date de la première chirurgie et la date de découverte de la récurrence.

La survie sans récurrence (SSR) était définie par la durée entre la date du diagnostic histologique et celle de survenue de la première récurrence et était censurée à partir de la date des dernières nouvelles ou à celle du décès en cas d'absence de récurrence. La survie globale (SG) était définie par la durée entre la date du diagnostic histologique et la date du décès quelle qu'en soit la cause.

Les patientes ont été réparties en deux groupes : celles ayant présenté une récurrence (groupe R) et celles n'ayant pas présenté de récurrence (groupe SR).

4. Analyses statistiques

Une analyse univariée a été réalisée afin d'évaluer les caractéristiques des patientes (âge, IMC, antécédents), les caractéristiques tumorales (atteinte bilatérale, contingent MP, stade FIGO, implants péritonéaux), et les modalités chirurgicales (voie d'abord, type de chirurgie). Pour comparer des variables catégorielles, nous avons utilisé le test de χ^2 ou le test exact de Fisher lorsque les conditions de validité du χ^2 n'étaient pas réunies. Pour comparer une variable continue avec une variable catégorielle, nous avons utilisé le test de Student, ou le test de Wilcoxon lorsque la variable ne suivait pas une loi normale.

L'analyse multivariée a été réalisée en utilisant un modèle de régression logistique et en incluant principalement les facteurs qui étaient significatifs lors de l'analyse univariée.

Concernant les données de survie, les courbes ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse de la survie a été réalisée avec un modèle de Cox permettant le calcul des Odds Ratio (OR), avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les résultats des tests ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R.3.1.2 (package Hmisc, Design and Survival libraries).

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population d'étude

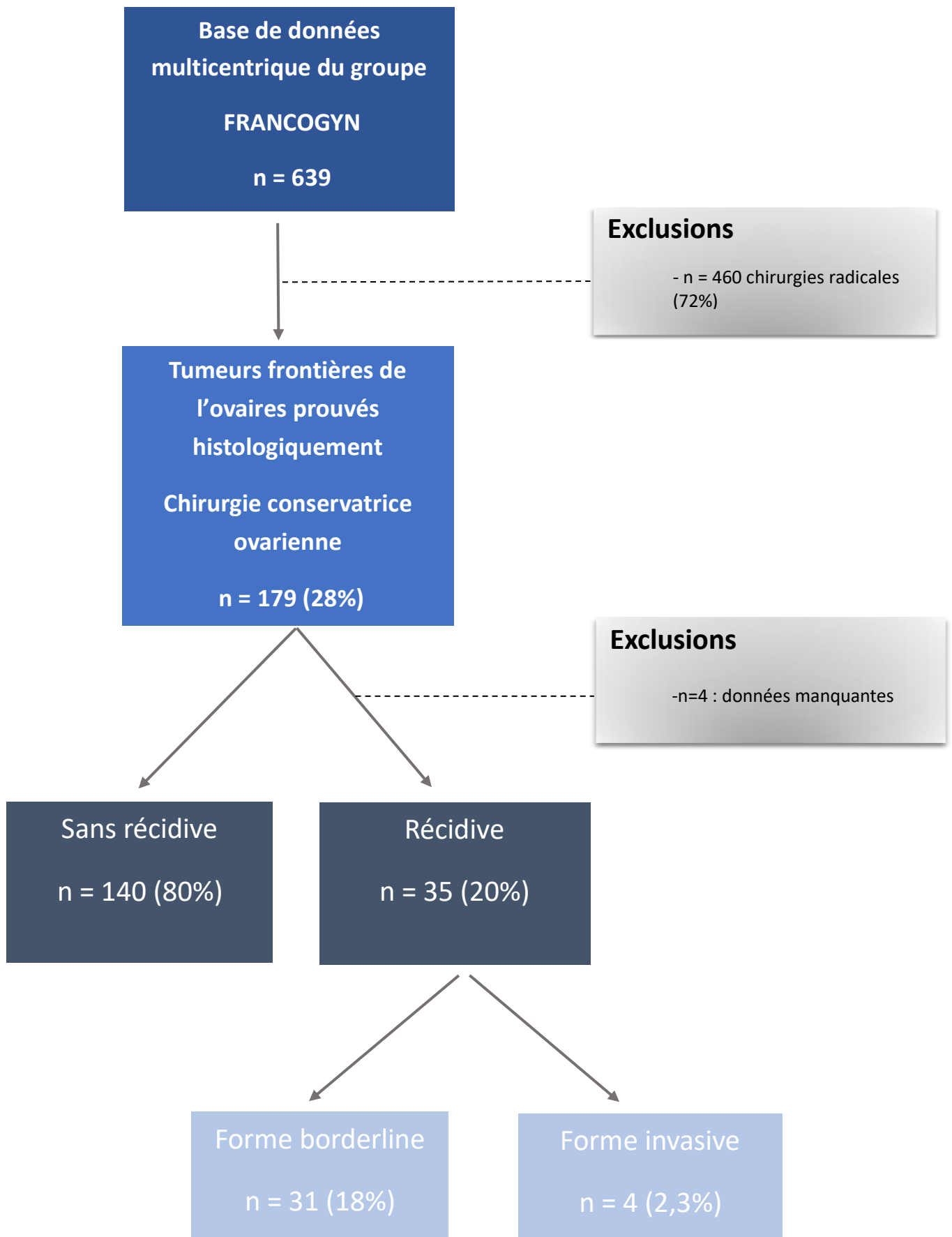
De février 1997 à septembre 2020, les données de 175 patientes présentant les critères d'inclusion ont été analysées.

Ces données provenaient de huit centres français, membres du groupe FRANCOGYN : les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Tours (n=44), de Lille (n=40), de Strasbourg (n=28), de Reims (n=9), de Marseille (n=11), de Lariboisière (n=22), de Poissy (n=15), et de Bondy (n=6).

Parmi ces patientes, 35 ont présenté une récurrence (groupe R, 20%) et 140 n'ont pas présenté de récurrence (groupe SR, 80%).

Le diagramme de flux de l'étude est représenté en **Figure 3** :

Figure 3 : Diagramme de flux



Les caractéristiques cliniques, biologiques et chirurgicales des patientes sont résumées dans le **tableau 1**.

L'âge moyen des patientes, au moment du diagnostic était de 30 ans [IQ 25,5-34], et dans 92,2 % des cas les patientes étaient âgées de moins de 45 ans ; 57,5% d'entre elles étaient nullipares (n=103). La parité moyenne était de 0,78 enfant par femme et l'IMC moyen était de 23 kg/m² (IQ 17,0-45,2).

Une coelioscopie première était réalisée dans 70,8% des cas (n=124). Une stadification péritonéale complète initiale (SPCI) était réalisée conformément aux recommandations pour 42,5% des interventions chirurgicales. Le taux de rupture per-opératoire était de 20,25 % (n=32). Pour les tumeurs unilatérales, une kystectomie simple était réalisée dans 29% des cas (43/152), tandis qu'une SOU était pratiquée pour 71% des interventions chirurgicales (109/152). Concernant les tumeurs bilatérales, 6 patientes ont bénéficié d'une kystectomie bilatérale (26%), tandis que 17 patientes ont été traitées par kystectomie combinée à une SOU controlatérale (74%).

Les caractéristiques histologiques sont résumées dans le **tableau 2**.

Dans 46 % des cas la tumeur était de type séreux, et dans 51 % des cas de type mucineux. L'atteinte tumorale était bilatérale dans 13% des cas (n=23). Étaient majoritairement retrouvées des stades FIGO I (87,3%, n=153). Des implants péritonéaux étaient retrouvés chez 25 patientes (14,3%) et dans 1% des cas ces implants étaient invasifs (n=2). La présence d'une micro-invasion était retrouvée dans 7% des cas (n=12). Concernant les tumeurs séreuses, une composante MP était présente pour 22,5% d'entre elles (n=18).

Le suivi moyen des patientes était de 30 mois (IQ 8-62,5). Le taux global de récurrence était de 20% (n=35). La récurrence était de type TFO dans 89% des cas (n=31, soit 17,7% de la population totale) et de type invasif dans 11% des cas (n=4, soit 2,3% de la population totale). Le délai moyen de récurrence était de 29,5 mois (IQ 16,5-52,5). Le délai moyen de récurrence de type TFO était de 29,0 mois [IQ 17,0-60,5] et le délai moyen de récurrence de type invasif était de 109,5 mois [49,2-175,5]. Il y a eu un décès (0,6%) sur la période d'étude.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et chirurgicales de la population

n= 175	
Données socio-démographiques et antécédents	
Age moyen au diagnostic (années), médiane (IQ)	30 (25,5-34,0)
Age ≤ 35 ans, n (%)	139 (77,6)
Age ≤ 45 ans n (%)	165 (92,2)
IMC moyen (kg/m ²), médiane (IQ)	23 (21,0-27,3)
Parité médiane (IQ)	0,78 (0,0-2,0)
Nulliparité , n (%)	103 (57,5)
Antécédent , n (%)	
Annexectomie unilatérale	7 (3,9)
Familial de cancer du sein (DM=15)	30 (18,3)
Familial de cancer de l’ovaire (DM=15)	4 (2,4)
Ca125 (UI/ml), médiane (IQ)	34,3 (15,9-125,0)
Données manquantes	50
Ca 19-9 (UI/ml), médiane (IQ)	12,8 (5,1-33,0)
Données manquantes	9
Taille tumorale échographique (mm), médiane (IQ)	90 (60,0-150,0)
Données opératoires	
Voie d’abord	
Coelioscopie première	124 (70,8)
Laparotomie première	42 (24,0)
Laparo-conversion	8 (5,2)
Rupture préopératoire	2 (1,0)
Rupture per-opératoire, n (%)	32 (20,3)
Type de chirurgie	
Kystectomie unilatérale	43 (29,0)
Annexectomie unilatérale	109 (71,0)
Kystectomie bilatérale	6 (26,0)
Kystectomie et annexectomie controlatérale	17 (74,0)
Stadification péritonéale , n (%)	
Initiale (SPCI)	74 (42,5)
Secondaire	97 (55,4)
Incomplète	4 (0,2)

Données : moyennes (minimum-maximum), et nombre (%), IQ : interquartile, DM : données manquantes, mm : millimètre, DM : données manquantes IMC : indice de masse corporelle, ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire, Ca 125 :Cancer antigène 125, Ca 19-9 :Antigène carbohydre 19-9, SPCI :stadification péritonéale complète initiale

Tableau 2 : Caractéristiques histologiques de la population et caractéristiques de la récurrence

n=175	
Caractéristiques anatomo-pathologiques	
Type histologique, n (%)	
Séreux	80 (46,2)
Mucineux	89 (51,0)
Endométrioïde	3 (1,7)
Séro-mucineux	2 (1,1)
Atteinte bilatérale	23 (13,0)
Stade FIGO, n (%)	
IA	121 (69,0)
IB	6 (3,4)
IC	26 (15,0)
II	4 (2,3)
III	16 (9,2)
IV	0
Cytologie péritonéale positive	27 (15,0)
Composante micro-papillaire (MP), n (%)	
Oui	18 (22,5)
Données manquantes	69 (39,4)
Implants	
Présence d'implants	25 (14,3)
Implants péritonéaux invasifs (IPI)	2 (1,1)
Micro-invasion	
Oui	12 (6,9)
Récurrence	
Frontière	35 (20,0)
Infiltrante	31 (17,7)
	4 (2,3)
Décès	1 (0,6)
Intervalle médian de suivi (mois), médiane (IQ)	30 (8,0-62,5)
Intervalle médian jusqu'à la récurrence (mois), médiane (IQ)	29,5 (16,5-52,5)

Données : moyennes (minimum-maximum), et nombre (%), IQ : interquartile, cm : centimètres, FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique, MP : micro-papillaire

2. Caractéristiques de la population d'étude selon le statut de récurrence

Les données épidémiologiques en fonction du statut de récurrence sont résumées dans le **tableau 3**.

Les patientes ayant présenté une récurrence après chirurgie conservatrice étaient significativement plus jeunes dans le groupe ayant présenté une récurrence (groupe R) que celles n'ayant pas présenté de récurrence (groupe SR) (28 ans *versus* 31,5 ans, $p=0,02$). Il y avait significativement plus de rupture préopératoire dans le groupe R que dans le groupe SR (6% *versus* 0% $p=0,05$).

Il y avait significativement plus de SPCI réalisées dans le groupe R que dans le groupe SR (46% *versus* 25%, $p=0,05$).

L'analyse univariée comparant les caractéristiques histologiques des tumeurs des patientes ayant présenté une récurrence et celles des patientes n'ayant pas présenté de récurrence est résumée dans le **tableau 4**.

On retrouvait significativement plus de tumeurs à caractère bilatéral dans le groupe R que dans le groupe SR (27% *versus* 4%, $p=0,02$). Il y avait une majorité de stade FIGO avancé dans le groupe R comparé au groupe SR (26% *versus* 9%, $p=0,008$). Le taux d'implants péritonéaux était augmenté dans le groupe R par rapport au groupe SR (34% *versus* 9%, $p=0,0004$), mais sans différence significative en ce qui concerne les implants invasifs. Pour les tumeurs séreuses, la présence d'une composante MP était significativement augmentée dans le groupe R (32% *versus* 12%, $p=0,04$).

Tableau 3 : Caractéristiques épidémiologiques et chirurgicales de la population selon le statut de la récurrence

	Groupe R n= 35	Groupe SR n= 140	p-value
Données socio-démographiques et antécédents			
Age moyen (années)	28 (±4)	31,5 (±5)	0,02
IMC moyen (kg/m²)	22,5 (20,9-26,0)	23,2 (21,0-27,6)	0,52
< 25			
Nulliparité, n(%)	27 (77,0)	76 (54,0)	0,15
Antécédent			
Familial de cancer du sein	11 (31,4)	19 (13,6)	0,03
Familial de cancer de l’ovaire	0	4 (2,8)	0,49
Ca125 (UI/ml)			
Données manquantes	68 (38,0-177,5)	30 (15,0-91,9)	0,48
Ca19.9 (UI/ml)			
	21 (7,5-108,5)	12,6 (4 ,9-27,7)	0,97
Données opératoires			
Voie d’abord, n (%)			
Coelioscopie première	27 (79)	97 (69)	0,50
Laparotomie première	6 (18)	36 (26)	
Laparo-conversion	1 (3)	7 (5)	
Rupture préopératoire	2 (6)	0 (0)	0,05
Rupture per-opératoire	8 (24)	24 (19)	0,69
Type de chirurgie, n(%)			
Kystectomie unilatérale	6 (17)	37 (26)	0,02
Annexectomie unilatérale	19 (54)	90 (64)	
Kystectomie bilatérale	3 (9)	3 (2)	
Kystectomie et annexectomie controlatérale	7 (20)	10 (7)	
Stadification péritonéale, n (%)			
Initiale (SPCI)	9 (25)	65 (46)	0,05
Secondaire	24 (69)	73 (52)	0,11

Données : moyennes (minimum-maximum), et nombre (%), IQ (interquartile), R : récurrence, SR : sans récurrence, mm : millimètre, IMC : indice de masse corporelle, ACE : Antigen carcinoembryonnaire, Ca 125 : Cancer antigen 125, Ca 19-9 : Antigène carbohydre 19-9

Tableau 4 : Caractéristiques histologiques selon de le statut de la récurrence

	Groupe R n= 35	Groupe SR n= 140	p-value
Caractéristiques anatomo-pathologiques			
Type histologique, n (%)			
Séreux	21 (60)	59 (42)	0,12
Mucineux	12 (34)	77 (55)	
Endométrioïde	1 (3)	1 (2)	
Séro-mucineux	1 (3)	1 (1)	
Atteinte bilatérale	9 (27)	5 (4)	0,02
Stade FIGO, n (%)			
IA	18 (51)	103 (75)	0,01
IB	3 (9)	3 (2)	
IC	5 (14)	21 (15)	
II	2 (6)	2 (1)	
III	7 (20)	9 (7)	
Stade précoce	26 (74)	127 (91)	0,008
Stade avancé	9 (26)	11 (9)	
Composante micro-papillaire (MP)	8 (32)	10 (12)	0,04
Implants, n (%)			
Totaux	12 (34)	13 (9)	0,0004
IPI	0 (0)	2 (4)	0,86
Micro-invasion, n (%)	3 (9)	9 (6)	0,94

Données : moyennes (minimum-maximum), et nombre (%), R : récurrence, SR : sans récurrence, FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique, IPI : implants péritonéaux invasifs

L'analyse des facteurs associés à la récurrence en analyse univariée est résumée dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Facteurs de risque de récurrence en analyse univariée

		OR [IC 95%]	p-value
Données socio-démographiques et antécédents			
Age au diagnostic ≤ 35 ans	Non	1	
	Oui	10,40 [1,41-76,2]	0,02
Nulliparité	Non	1	
	Oui	4,51 [1,91-10,7]	0,0006
Parité		0,36 [0,20-0,66]	0,0008
Unilatéral	Non	1	
	Oui	0,33 [0,14-1,81]	0,01
Dosage Ca125 (UI/ml)	≥ 35	1	
	<35	0,17 [0,06-0,51]	0,001
Rupture préopératoire	Non	1	
	Oui	7,10 [1,66-30,2]	0,008
Données opératoires			
Voie d'abord	Coelioscopie première	1	
	Laparotomie première	0,53 [0,21-1,31]	0,16
	Laparo-conversion	0,79 [0,11-5,12]	0,82
Rupture per-opératoire	Non	1	
	Oui	1,09 [0,47-2,49]	0,83
Type de chirurgie		1	
	Kystectomie et annexectomie controlatérale	0,67 [0,17-2,66]	0,57
	Kystectomie bilatérale	0,18 [0,05-0,59]	0,004
	Kystectomie unilatérale	0,23 [0,09-0,57]	0,001
	Annexectomie unilatérale	0,23 [0,09-0,57]	0,001
Caractéristiques anatomo-pathologiques			
Type histologique	Séreux	0,82 [0,10-6,15]	0,84
	Mucineux	0,39 [0,05-3,09]	0,37
Stade FIGO	IA	1	
	IB	3,87 [1,10-13,6]	0,03
	IC	2,45 [0,87-6,88]	0,09
	II	10,2 [2,22-47,3]	0,002
	III	4,57 [1,82-11,4]	0,001
	Autres	3,93 [1,79-8,64]	0,0006
Composante MP	Non	1	
	Oui	4,35 [1,82-10,3]	0,0009
Implants	Non	1	
	Oui	4,95 [2,36-10,4]	<0,001
Micro-invasion	Non	1	
	Oui	1,28 [0,39-4,22]	0,68

Données : moyennes (minimum-maximum), et nombre (%), mm : millimètre, IMC : indice de masse corporelle, Ca 125 : Cancer antigène 125, K : kystectomie, SOU : salpingo-ovariectomie unilatérale, FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique, MP : micro-papillaire

En analyse univariée, l'âge inférieur à 35 ans (OR=10,4 [IC 95% 1,41-76,2] ; p= 0,02), le stade supérieur ou égal à un stade FIGO II (OR=10,2 [IC 95% 2,22-47,3] ; p= 0,002), la présence d'une composante MP pour les tumeurs séreuses (OR=4,35 [IC 95% 1,82-10,3] ; p=0,0009) et la présence d'implants (OR=2,67 [IC 95% 1,24-5,71] ; p=0,01) apparaissent comme influençant significativement le risque de récurrence. En revanche, la spécificité du type d'implants n'apparaît pas comme un facteur influençant la récurrence (implants de type invasifs ou non invasifs, p=0,92).

La parité apparaît comme un facteur protecteur de récurrence, chaque grossesse antérieure à la chirurgie semble diminuer la survenue de récurrence de 36% (OR=0,36 [IC 95% 0,15-0,86] ; p=0,02).

Pour les tumeurs mucineuses, il n'y avait pas d'association entre la présence de carcinome *in situ* et la survenue de récurrence (p=0,27).

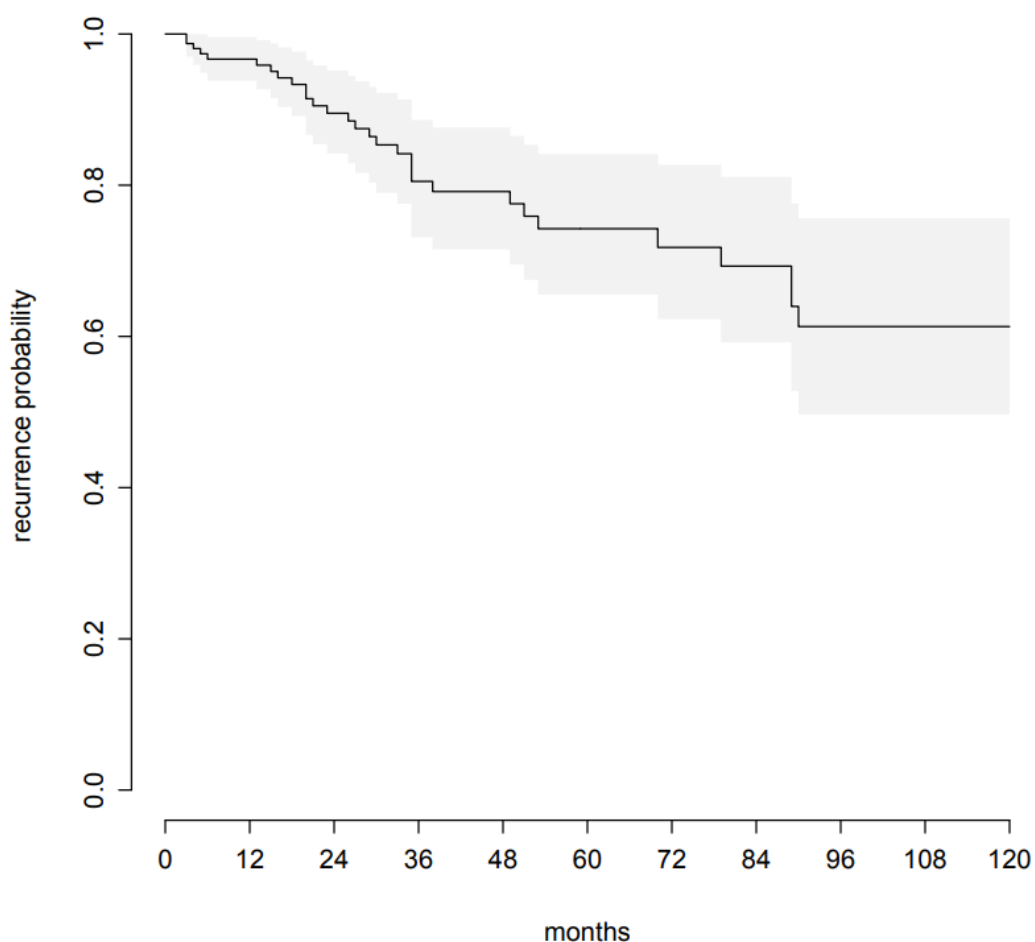
Tableau 6 : Facteurs de risque de récurrence en analyse multivariée

		OR [IC 95%]	p-value
Caractéristiques			
Age au diagnostic	≥ 35 ans	1	0,034
	≤ 35 ans	1,40 [1,22-159]	
Nulliparité	Non	1	0,007
	Oui	8,04 [1,73-37,4]	
Type de chirurgie			
	Kystectomie et annexectomie controlatérale	1	
	Kystectomie bilatérale	1,67 [0,25-10,8]	0,58
	Kystectomie unilatérale	1,51 [0,22-10,26]	0,67
	Annexectomie unilatérale	4,47 [0,13-1,53]	0,20
Composante MP	Non	1	0,0008
	Oui	8,47 [2,42-29,6]	
Implants péritonéaux	Non	1	0,003
	Oui	5,52 [1,8-17,0]	

Données : moyennes (minimum-maximum), et nombre (%), MP : micro-papillaire

En analyse multivariée, l'âge inférieur à 35 ans (OR=1,40 [IC 95% 1,22-159] ; p=0,034), la nulliparité (OR=8,04 [IC 95% 1,73-37,4]; p=0,007), une composante MP (OR=8,47 [IC 95% 2,42-29,6] ; p=0,0008), ainsi que la présence d'implants péritonéaux (OR=5,52 [IC 95% 1,8-17,0] ; p=0,003) apparaissent comme des facteurs influençant significativement la survenue de récurrence (**tableau 6**).

Figure 4 : Courbe de survie sans récurrence des tumeurs frontières de l’ovaire après traitement conservateur



La **figure 4** permet d’observer la survie sans récurrence des TFO après chirurgie conservatrice : à une, deux et cinq années, la survie sans récurrence est de 96%, 89,5%, 74%. A dix ans, la survie sans récurrence est de 59%.

3. Fertilité et grossesses

Les données concernant la fertilité et les grossesses après chirurgie conservatrice dans la population globale, en fonction du statut de récurrence sont résumées dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Fertilité et grossesses de la population, et selon le statut de récurrence

	n=175	Groupe R n=35	Groupe SR n=140	p-value
Fertilité post-chirurgie				
Désir de grossesse , n (%)	45 (26)	-	-	0,77
Grossesse ≥ 1, n (%)	30 (67)	10 (33)	20 (67)	0,71
Accouchement ≥ 1, n (%)	23 (51)	8 (18)	15 (33)	0,33
- 1	21 (47)	-	-	
- 2	2 (5)	-	-	
Fausse couche précoce	7 (23)	-	-	
IVG/IMG	0 (0)	-	-	

Données : moyennes (minimum-maximum), et nombre (%), R : récurrence, SR : sans récurrence, IVG : interruption volontaire de grossesse, IMG : interruption médicale de grossesse

Sur les 175 patientes ayant été opérées, 45 avaient un désir de grossesses ultérieur. Le taux de fertilité post-chirurgie était de 67% chez les patientes ayant un désir de grossesse, sans différence significative entre les deux groupes et 51% des patientes (n=23) ont accouché.

DISCUSSION

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons analysé une série rétrospective, multicentrique de patientes présentant une TFO ayant été traitées exclusivement par chirurgie conservatrice. Nous avons analysé les données de 175 patientes, dont 35 ont présenté une récurrence (20%).

Notre étude a permis d'identifier quatre facteurs de risque de récurrence de TFO après un traitement conservateur en analyse multivariée : l'âge au moment du diagnostic, la nulliparité, une composante MP et la présence d'implants péritonéaux.

Notre cohorte a des caractéristiques démographiques proche de celles retrouvées dans la population générale après chirurgie conservatrice puisque l'âge moyen des patientes était de 30 ans (25,5-34,0), correspondant aux données de la littérature (19,26), et la majorité des patientes était nullipare (57,5%) (19). La parité moyenne était de 0,78 enfant par femme, ce qui met en évidence le fait que les TFO surviennent chez des femmes n'ayant pas finalisé leur projet de maternité.

Le sous-type histologique mucineux était légèrement majoritaire par rapport au séreux (51% *versus* 46%) dans notre population, la littérature retrouve généralement un sous type séreux aux alentours de 50% dans la population caucasienne (7).

Dans notre cohorte, seulement 13% des patientes présentaient une atteinte bilatérale, ce qui est dans la moyenne basse des données de la littérature située aux alentours de 15-40% (19,31). La majorité des tumeurs étaient diagnostiquées à un stade précoce (87,3%, n= 153).

Le taux de récurrence global était de 20%, le taux de récurrence frontalières était aux alentours de 18% et celui de la forme invasive était à 2,3%. Le délai moyen de récurrence global était de 29,5 mois (IQ 16,5-52,5). À 1 an, 5 ans et 10 ans la SSR était respectivement de 96%, 74 % et 58 % après un traitement conservateur.

Nous proposons de discuter ces résultats selon plusieurs axes avant de rapporter les limites de notre étude et les perspectives qui peuvent lui être associées.

Cette série est l'une des plus importantes rapportées, à ce jour, sur le traitement conservateur des TFO. Les résultats de notre étude contiennent deux messages importants. Le premier concerne les résultats oncologiques et la faisabilité du traitement conservateur des TFO, le deuxième concerne les facteurs de risque de récurrence de TFO et la fertilité après traitement conservateur.

À ce jour, il est admis que la chirurgie conservatrice est associée à un risque accru de récurrence (7). De ce fait, notre population appartient à un groupe à haut risque de récurrence. De nombreuses études ont identifié la chirurgie conservatrice comme facteur de risque de récurrence de TFO mais sans impact sur la survie globale des patientes (14–16,43,44). Une méta-analyse menée en 2014 par Vasconcelos *et al.* (44), a démontré pour les tumeurs séreuses, que parmi les différents traitements conservateurs, la SOU était associée à un taux de récurrence significativement plus faible que la kystectomie simple (OR=2,20 [IC 95% 0,793-2,841] ; $p<0,0001$), sans impact sur la survie. Concernant les tumeurs bilatérales, le RR étant similaire après une double kystectomie ou une SOU combinée à une kystectomie contralatérale (OR=1,569 [IC 95% 0,517-4,759] ; $p=0,14$), il était recommandé de privilégier la première option. Pour les tumeurs mucineuses, il était conseillé de préférer la SOU à la kystectomie simple (45) avec un taux de récurrence significativement plus faible pour la SOU (OR=4,57 [IC 95% 1,933-10,085] ; $p=0,001$).

Ces résultats étaient confirmés par deux études : l'une menée par Ouldamer *et al.*, l'autre par Bendifallah *et al.* (17,42), proposant un modèle prédictif du risque de récurrence, dans lesquelles la chirurgie conservatrice et en particulier la kystectomie présentaient une association forte avec une augmentation du risque de récurrence à 5 ans, respectivement (HR =10,25 [IC 95% 5,2-20,22] ; $p<0,0001$) et (HR=11,35 [IC 95% 4,01-32,08] ; $p<0,001$).

Dans notre travail, le taux de récurrence est important (20%) mais heureusement la grande majorité des récurrences étaient sous la forme frontière (89% des récurrences). Dans une revue de la littérature menée par Morice *et al.* (31) concernant le risque de récurrence de TFO sous la forme invasive, parmi 1800 interventions chirurgicales conservatrices réalisées sur des TFO, seulement 10 récurrences ont été rapportées pour les formes précoces. Il est difficile de déterminer si de telles rechutes pourraient être liées à l'histoire naturelle de la tumeur ou à l'approche conservatrice.

Dans notre étude, le délai moyen de récurrence global des TFO était de 29,5 mois (IQ 16,5-52,5) et la SSR à 5 ans et 10 ans était respectivement de 74,2% et 58%. Dans de récentes études (13,16,20), les résultats sont similaires avec un délai moyen de récurrence entre [30-36 mois]

et une SSR entre 60 et 80% à 5 ans et entre 42 et 74% à 10 ans (**tableau 8**) pour les TFO de stades précoces. Nos résultats confortent l'intérêt de la chirurgie conservatrice pour les jeunes patientes atteintes de TFO avec désir de grossesse. Néanmoins, il existe un risque de récurrence invasive et donc un risque de décès (0,6% dans notre cohorte, identique à la littérature puisqu'il est estimé à 0,5% après chirurgie conservatrice) (14). Au cours des premières années postopératoire, il semble difficile de déterminer les modalités adéquates et la durée de surveillance. Un suivi attentif est donc obligatoire et les patientes doivent être informées de ce risque rare.

La durée moyenne de suivi de notre étude (30 mois, IQ 8-62,5) apparaît plus courte que dans la littérature (13,19,20) aux alentours de 60 mois. Cela peut s'expliquer par une surveillance post-opératoire généralement réalisée par le gynécologue habituel au-delà, extérieur au centre expert ayant inclus la patiente.

Le deuxième point important concerne les facteurs de risque de récurrence.

Les patientes ayant récidivé étaient significativement plus jeunes que les patientes n'ayant pas récidivé (28 ans *versus* 31,5 ans, $p=0,02$) et un âge inférieur à 35 ans apparaissait comme un facteur de risque de récurrence des TFO en analyse multivariée (OR=1,40 [IC 95% 1,22-159] ; $p=0,034$). Dans la littérature, le jeune âge des patientes est fréquemment considéré comme un facteur pronostic de récurrence des TFO (42,46). En analyse multivariée, c'est le seul facteur mis en évidence dans l'étude de Uzan *et al.* ($p=0,005$) (46). Ayant une espérance de vie plus longue, les jeunes patientes présenteraient en théorie un risque plus élevé de récurrence, la récurrence des TFO survient généralement dans les premières années suivant la chirurgie mais elle peut survenir après une longue période, pouvant être supérieure à 15 ans après la prise en charge initiale (47).

La nulliparité apparaît également comme un facteur influençant la survenue de récurrence de TFO (OR=8,04 [IC 95% 1,73-37,4] ; $p=0,007$) en analyse multivariée. La nulliparité apparaît comme un facteur de risque de récurrence en tant que tel, indépendant de l'âge des patientes. À notre connaissance, nous n'avons retrouvé aucune étude ayant analysé l'influence de la nulliparité sur la récurrence des TFO.

Dans notre étude, et comme attendu, un stade FIGO avancé est un facteur de risque de récurrence de TFO après chirurgie conservatrice (OR=10,2 [IC 95% 2,22-47,3] ; $p=0,002$). Ce résultat est concordant avec la littérature puisque de nombreux auteurs ont montré qu'un stade FIGO avancé ($\geq$ II) était un facteur de RR et de diminution de la SSR après un traitement conservateur (16,19,37,43) (OR=4,114 [IC 95% 2,751-6,154] ; $p<0,0001$). Il semblerait donc que l'étendue

extra-ovarienne de la maladie augmente le risque de récurrence et ce même en cas de chirurgie carcinologique complète (15,28).

La présence d'implants était un facteur de risque de récurrence de TFO en analyse multivariée (OR=8,47 [IC 95% 2,42-29,6] ; $p=0,0008$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence en fonction du caractère invasif ou non de ces implants ($p=0,92$). Dans la littérature, les implants péritonéaux invasifs (IPI) sont souvent considérés comme facteurs de influençant le risque de récurrence de TFO associés à une SSR significativement diminuée par la présence d'IPI (OR=10,38 [IC 95% 2,21-48,69] ; $p=0,003$) (48–50). Il est difficile de savoir si ces IPI étaient suspectés lors de l'exploration de la cavité péritonéale ou s'ils étaient confirmés histologiquement par des biopsies réalisées à titre systématique (7). Dans ce dernier cas, on comprend aisément l'importance de la stadification péritonéale car la présence d'IPI revoit la classification FIGO à la hausse et peut changer la prise en charge thérapeutique et la surveillance. À ce jour, le nombre de traitement conservateur aurait doublé pour les patientes porteuses d'IPI d'après la littérature (6,51) et les avis divergent concernant l'impact des IPI sur la SG et la SSR de ces patientes traitées de façon conservatrice. Néanmoins, l'évolution de la maladie en cas de présence d'IPI peut être liée à l'histoire naturelle de la maladie péritonéale et non à la technique chirurgicale conservatrice en elle-même. Par conséquent, le type d'implants ne semble pas être un facteur de sélection à considérer, ni un critère de décision de prise en charge conservatrice de la maladie de stade II ou III. Cependant, il convient de traiter cette proposition avec prudence en raison de l'absence d'étude prospective à ce jour.

Notre étude retrouve un taux de composante MP significativement plus élevé dans le groupe ayant récidivé (32% *versus* 12%, $p=0,04$). La présence d'une composante MP apparaît comme un facteur associé au risque de récurrence de TFO (OR=8,47 [IC 95% 2,42-29,6] ; $p=0,008$) en analyse multivariée. Peu d'études sont consacrées à la gestion conservatrice des TFO séreuses MP et les avis divergent. Pour Vasconcelos *et al.* (47) le sous-type MP, tout stade FIGO confondu, était associé à davantage de récurrence létale que le TFO séreux classique de stade avancé (OR=0,501 ; $p=0,003$). Au contraire, Uzan *et al.* (52), a montré dans une série de TFO séreux de haut grade, que le modèle MP n'était pas associé à un mauvais pronostic ($p=0,8$) et que le seul facteur prédictif de récurrence dans la cohorte était le recours au traitement conservateur ($p=0,007$).

Au travers de notre travail, le type de chirurgie conservatrice n'apparaît pas comme un facteur influençant la survenue de récurrence en analyse multivariée (OR=1,51 [IC 95% 0,22-10,26] ; $p=0,67$) (**Tableau 6**). Notre travail semble en accord avec une partie de la littérature mais les avis

divergent. Une récente étude italienne, représentant à ce jour la plus importante étude observationnelle sur les TFO après chirurgie conservatrice, menée par Delle Marchette *et al.* (19), n'a montré aucune association entre le type de chirurgie conservatrice et le RR (HR=1,34 [IC 95% 0,98-1,81] ; p=0,06). Cependant, une méta-analyse française (14) et une vaste série multicentrique allemande (26) ont démontré que la chirurgie ultraconservatrice augmente le risque de récurrence (OR=2,36 [IC 95% 1,22-4,55] ; p=0,002). Néanmoins, cela ne signifie pas qu'une annexectomie doit être préférée à une kystectomie, car l'utilisation de cette dernière procédure augmente également le taux de fertilité. Un récent essai de phase III mené par Palomba *et al.* (53,54) (le seul concernant le TFO à ce jour), a montré que la kystectomie bilatérale avait de meilleurs résultats concernant la fertilité comparé à la SOU associée à la kystectomie controlatérale (OR=8,05 [IC 95% 1,20-9,66] ; p<0,01), avec un délai chirurgie-grossesse plus court (p<0,02), malgré une SSR significativement plus courte (p<0,001). La préservation du volume maximal de l'ovaire (et des follicules) sains doit donc être proposée pour améliorer les résultats de fertilité. La SOU doit être réservée à l'atteinte massive de l'ovaire, lorsqu'il est impossible de conserver du parenchyme ovarien. La kystectomie semble donc être le geste chirurgical à privilégier chez la femme jeune voulant préserver sa fertilité, quel que soit le stade FIGO, tandis que l'annexectomie est recommandée chez la femme ménopausée (7). À ce jour, il n'y a pas de critères clairs suggérant que la réalisation d'une kystectomie en cas de TFO soit préjudiciable à la survie à long terme.

Dans notre étude, seulement 42,5% des patientes ont bénéficié d'une stadification péritonéale complète initiale (SPCI). Parmi elles, une SPCI a été réalisée chez seulement 25% des patientes ayant présenté une récurrence contre 46% des patientes n'ayant pas présenté de récurrence. Il faut souligner qu'il y avait significativement moins de récurrences après une SPCI (p=0,05). Nos résultats sont en accord avec la méta-analyse de Shim *et al.* (55) basée sur des études observationnelles, qui montre que la SPCI semble réduire considérablement la récurrence chez les patientes atteints de TFO (OR=0,64 [IC 95% 0,47-0,87] ; p<0,05). Plusieurs études ont constaté une majoration du taux de récurrence proportionnelle au nombre de procédures manquantes, l'omentectomie étant la procédure avec l'impact le plus important (HR=1,91 [IC 95% 1,15-3,19] ; p=0,013) (55,56). Semblables à nos résultats, ces études retrouvaient par ailleurs un faible taux de SPCI conformes aux recommandations (entre 31,7 et 49,7%) ce qui représentaient un biais dans l'analyse des récurrences avec une probable sous-estimation du stade FIGO et un risque d'effectuer

une résection incomplète avec un résidu tumoral. L'intérêt de la SPCI serait de ne pas méconnaître la présence d'implants péritonéaux afin de ne pas sous-stratifier les patientes.

En revanche notre étude ne retrouve pas de différence significative du RR après une nouvelle stadification ($p=0,11$), également en accord avec la littérature puisque la méta-analyse de Chevrot *et al.* (57) a montré que la restadification n'influait pas le risque de récurrence des TFO (OR=0,88 [IC 95% 0,41-1,92] ; $p=0,76$), ces résultats pouvant être dus à une durée de suivi insuffisante devant un risque de récurrence allant jusqu'à plus de 15 années pour les TFO. Pourtant, les dernières recommandations sont claires sur l'intérêt d'une nouvelle stadification chirurgicale (**Figure 2**) (7), même si cette réintervention expose à des risques anesthésiques et chirurgicaux. Il semblerait d'après notre étude et la littérature que cette stratégie n'ait pas d'impact sur le RR. Le bénéfice de la restadification n'est donc pas clair mais il doit être discuté chez les patientes présentant des TFO sévères avec motif MP ou pour lesquelles une exploration visuelle de la cavité péritonéale est incomplète (41).

Dans notre étude, il y a significativement plus de tumeurs à caractère bilatéral dans le groupe ayant récidivé ($p=0,02$). Différents auteurs (19,43,46) ont identifié les tumeurs bilatérales comme facteur de risque de récurrence. Pour Uzan *et al.* (46), la SSR à 5 ans pour les tumeurs unilatérales et bilatérales était respectivement de 71% et 48% ($p=0,05$). Fang *et al.* (43) et Delle Marchette *et al.* (19) ont mis en évidence une association significative entre le caractère bilatéral de la tumeur et un risque augmenté de récurrence, respectivement (HR=3,135 [IC 95% 1,230-7,989] ; $p=0,017$) et (HR=2,48 [IC 95% 1,78-3,47] ; $p<0,0001$).

Dans notre population, le taux de fertilité après chirurgie conservatrice est de 67%, ce qui est en accord avec la littérature (**tableau 7 et 8**), puisque le taux moyen de grossesses spontanées après chirurgie conservatrice est de 54% (IC à 95% 38 à 70%, $I^2 = 91\%$) (14).

Pour ces patientes avec désir de grossesse, des études antérieures (8,9) ont démontré l'innocuité de la chirurgie conservatrice, pour les TFO de stade précoce, avec un pronostic favorable et un taux de survie similaire pour une chirurgie conservatrice ou radicale (58). Cette stratégie chirurgicale a même été élargie aux patientes atteintes de TFO à un stade avancé, mais avec davantage de réserve compte tenu du RR élevé. À ce jour, en cas de récurrence d'une TFO chez une femme en âge de procréer, un second traitement conservateur peut être proposé (7).

Pour les stades précoces, les études (9,14,20,43) s'accordent sur l'importance d'un traitement conservateur initial et après récurrence non invasive, garantissant une préservation de la

fertilité malgré le RR locale et invasive important, mais sans impact sur la survie globale. Le taux de grossesses spontanées après traitement conservateur d'une TFO a été estimé à 54% (IC 95% 38-70) (14). Une récente étude menée par Delle Marchette *et al.* (19) n'a retrouvé aucune association entre le type de chirurgie conservatrice et le taux de fertilité ultérieur ($p=0,3$). En revanche, la fertilité post-chirurgie était associée de façon positive à une grossesse antérieure (HR=1,68 [IC 95% 1,17-2,41] ; $p=0,005$) mais également associée négativement au nombre d'interventions chirurgicales (HR=0,62 [IC 95% 0,53-0,73] ; $p<0,001$). Fait intéressant, dans cette étude il était mis en évidence que le nombre total de chirurgie gonadique était le facteur le plus néfaste pour la fertilité ultérieure. Uzan *et al.* (12) s'est intéressé à une cohorte de patientes traitées pour une TFO séreuse de stade précoce après une première récurrence (R1) traitées également de façon conservatrice. Le taux de grossesse était de 60% après traitement chirurgical de R1, et 91% des deuxièmes récurrences se faisaient sous la forme limite. Le taux de tumeur invasive après trois récurrences traitées étaient inférieurs à 5%. La méta-analyse de Vasconcelos *et al.* (44), n'a montré aucune association entre le taux de fertilité et le type de chirurgie (kystectomie ou SOU, $p=0,808$) pour les tumeurs unilatérales de stades précoces, et un taux cumulé de grossesse à 61,2% [IC 95% 0,542-0,677].

Deux facteurs pourraient avoir un impact potentiel sur le taux de fertilité post-chirurgie : la voie d'abord et une chirurgie en plusieurs temps (initiale, restadification, second regard) mais il n'y a pas de données convaincantes spécifiques pour étayer ces facteurs. Des études analysant ces facteurs potentiels pourraient être intéressantes.

Ouldamer *et al.* (18), a proposé un modèle prédictif de probabilité de grossesse après traitement conservateur basé sur l'âge de la patiente au diagnostic, le stade FIGO, le sous-type histologique, et le type de traitement conservateur, avec une aire sous la courbe satisfaisante à 0,72 (IC 95% 0,621-0,825).

Le traitement conservateur initial et des récurrences, semble être une option thérapeutique appropriée et raisonnable, à envisager chez les jeunes femmes avec désir de grossesse pour les TFO de stade précoce, car les résultats de fertilité apparaissent très encourageants malgré un RR plus élevé (12,16,43) (**tableau 7**).

Les études s'intéressent majoritairement aux TFO de type séreux, les **tableaux 7 et 8** montrent que le taux de grossesses est plus élevé dans les séries asiatiques de Park *et al.* (59), Fang *et al.* (43), et Chanson *et al.* (60), dans lesquelles le pourcentage de tumeurs mucineuses

traitées de manière conservatrice est plus élevé que dans les autres séries : les taux de grossesse étaient respectivement de 73% et 68 %, et 80 % et plus de la moitié des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice était prise en charge pour des tumeurs de type mucineuses. Malheureusement, à notre connaissance, les données concernant les tumeurs mucineuses et la fertilité après chirurgie conservatrice sont faibles.

Le pronostic des TFO de stades avancés, après un traitement conservateur, est plus réservé, même si cette option thérapeutique semble globalement encouragée (20,51,61–63). Pour Uzan *et al.* (62) et Gouy *et al.* (51), malgré un taux de récurrence élevé (respectivement 56% et 58%), le taux de grossesses spontanées est bon après un traitement conservateur (35,9% et 68,9%), et la survie globale est excellente (100% à 5 ans et 92% à 10 ans), même si la SSR était significativement réduite comparée aux stades précoces (HR=25 [IC 95% 7,7-95] ; $p<0,001$) pour la deuxième équipe. Daraï *et al.* (14), a rapporté un taux de grossesses spontanées inférieur à celui des tumeurs de stade précoce (34% vs 54%) avec un RR locale et létal élevé pour les stades avancés (38% [IC 95% 26-50%]) comparé au stade précoce (13% [IC 95% 10-16%]). Comme le montre le **tableau 8**, bien que le taux de récurrence locale soit élevé (6,64), le pronostic est bon, et la fertilité semble préservée avec un taux de grossesses post chirurgie entre 35 et 70% selon les séries (51,61). Cependant, devant le risque élevé de récurrence locale et invasive, une surveillance minutieuse et étroite, avec une durée de suivi prolongée semble nécessaire.

Dans notre étude, une valeur préopératoire normale du CA 125 apparaît comme un facteur protecteur de récurrence (OR=0,17 [IC 95% 0,06-0,51] ; $p=0,001$) en analyse univariée. Le modèle prédictif de récurrence de TFO proposé par Ouldamer *et al.*(42), montre qu'une valeur de $Ca125 \geq 150$ UI/ml était significativement associée à un RR augmenté (HR=2,80 [IC 95% 1,60-4,89] ; $p=0,0003$). Contrairement aux dernières recommandations françaises actualisées en 2020 (7), et en raison d'un nombre trop important de données manquantes, nous n'avons pas relevé la valeur de l'HE4 et du score de Roma, puisque notre étude est composée de cas antérieurs à ces recommandations. Le dosage de ces marqueurs n'était alors pas recommandé.

Bien que ce travail de thèse présente les données de 175 patientes prises en charge dans huit centres français du groupe FRANCOGYN, il convient de souligner certaines limites de nos résultats.

Tout d'abord, le caractère rétrospectif du recueil des données est un biais important. Cependant, toutes les patientes incluses ont été prises en charge dans des centres de référence

oncologiques appartenant au groupe FRANCOGYN, appliquant des prises en charge uniformes et conformes aux recommandations françaises et/ou européennes. Les recommandations pour la pratique clinique des TFO ayant été actualisées en janvier 2021, les pratiques sont conformes aux précédentes recommandations. Notre étude présente une puissance importante du fait d'un important effectif ayant bénéficié d'une prise en charge homogène, apportant donc des résultats exploitables et extrapolables sur la population générale et permettant un état des lieux fiable sur la prise en charge actuelle des TFO.

Certaines données sont manquantes car des patientes ont été perdues de vue au cours de leur suivi. Il faut également souligner que seulement 42,5% des patientes opérées dans des centres FRANCOGYN ont bénéficié d'une SPCI, ce qui pourrait être la cause d'une sous-estimation du stade FIGO.

Les dernières recommandations françaises et européennes actualisées en 2021 (7,41) s'accordent sur l'importance d'une prise en charge chirurgicale conservatrice pour les femmes en âge de procréer malgré un risque de récurrence augmenté par rapport à la chirurgie radicale (10,58). La récurrence sous la forme invasive est rare avec un taux de décès faible, estimé à 0,5% après chirurgie conservatrice (14).

CONCLUSION

Cette étude multicentrique est à ce jour l'une des plus importantes études française et européenne étudiant les facteurs de risque de récurrence des TFO, après un traitement conservateur, ainsi que l'impact sur la fertilité. Cinq facteurs de risques ont été identifiés : l'âge au moment du diagnostic, une nulliparité, un stade FIGO avancé et la présence d'implants péritonéaux, et la présence d'une composante MP pour les tumeurs séreuses.

Les dernières recommandations françaises et européennes (7,41) s'accordent sur l'importance d'une prise en charge chirurgicale conservatrice pour les femmes en âge de procréer, dans la mesure du possible, malgré un risque de récurrence augmenté.

Si le risque de récurrence est significativement associé à une chirurgie préservant la fertilité, cela ne semble pas avoir d'impact sur la survie des patients. La récurrence invasive, influençant la survie des patients, reste un événement rare après un traitement conservateur. La plupart des lésions récurrentes sont de nature non invasive et peuvent être facilement traitées par chirurgie conservatrice. Il semble donc que l'augmentation du taux de récurrence après chirurgie conservatrice n'ait pas d'impact sur la survie des patientes.

Si une stadification péritonéale ne semble pas avoir d'impact sur la récurrence des TFO, la SPCI semble au contraire diminuer le risque de récurrence. Nos résultats renforcent l'intérêt d'une SPCI afin de ne pas méconnaître un stade tumoral avancé, particulièrement la présence d'implants péritonéaux qui représente un facteur influençant la survenue de récurrence, et limitant ainsi les récurrences des TFO après chirurgie conservatrice. Il semblerait donc souhaitable de référer les patientes dans un centre de chirurgie oncologique afin d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge globale de ces patientes.

Pour étayer cette étude, un travail sur la réalisation d'un score de risque de récurrence des TFO après un traitement conservateur ou un score de propension pourrait être intéressant.

Figure 5 : Classification FIGO 2014 des tumeurs frontières de l'ovaire

Stades	Classification FIGO 2014
Stade I	Tumeur limitée aux ovaires
IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine.
IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellule tumorale en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine
IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes) - C1 : rupture chirurgicale - C2 : Rupture préopératoire ou cellule tumorale à la surface de l'ovaire ou de la trompe - C3 : Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
Stade II	Tumeur étendue au pelvis
IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompes) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)
IIB	Extension aux autres organes pelviens
Stade III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglions
IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
IIIB	Atteinte abdominale < 2 cm et/ou ganglionnaire
IIIC	Atteinte abdominale ≥2 cm et/ou ganglionnaire
Stade IV	Métastase à distance excluant les métastases péritonéales
IVA	Epanchement pleural et cytologie positive
IVB	Métastase parenchymateuse hépatique ou splénique, extension extra-abdominale

Tableau 8 : Revue de littérature des résultats oncologiques et de fertilité des patients présentant des tumeurs frontières de l’ovaire séreuses de stade précoce après un traitement conservateur

Auteurs	Année	Nombre de patients atteints de TFO de stade I	Âge médian à la chirurgie (années)	Intervalle médian de suivi, (mois)	Nombre de patientes ayant obtenu une grossesse	Intervalle médian chirurgie-grossesse, (mois)	Nombre de récurrences	Nombre de récurrence invasive	Décès	Intervalle médian jusqu'à la récurrence (mois)
Fauvet <i>et al.</i>	2005	162	35.5 (21.9-48.9)	84.8 (32.7-136.9)	21 (38.3%)	28.6 (4-89)	27 (16.6%)	0 (0%)	0 (0%)	39.6
Tinelli <i>et al.</i>	2007	43	28.9	44.5 (4-125)	21 (49%)	28.5 (14-43.2)	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	30 (28-34)
Yinon <i>et al.</i>	2007	62	28 (13-44)	88	25 (40,3%)	42 (9-144)	16 (25,8%)	/	0 (0%)	36 (7-81)
Park <i>et al.</i>	2009	184	/	/	27 (73%)	/	3(5%)	2 (1%)	1 (0,5%)	65
Uzan <i>et al.</i>	2014	119	29 (11-65)	45 (12-120)	33 (27%)	27	38 (32%)	2 (1,7%)	1 (0,7%)	36,1
Fang <i>et al.</i>	2016	54	28	46.5 (13-146)	36 (68%)	/	19 (35.2%)	0 (0%)	0 (0%)	55
Helpman <i>et al.</i>	2017	112	30 (21.1-38.2)	75	42 (38%)	/	40 (35%)	8 (4.8%)	11 (4.5%)	32
Delle Marchette <i>et al.</i>	2019	535	/	162	252 (47,1%)	/	139 (26%)	/	/	31,5
Chevrot <i>et al.</i>	2020	52	31.9	57	33 (63%)	/	20 (38%)	/	0 (0%)	30,4
Plett <i>et al.</i>	2020	352	33.2	63	41 (82.3%)	/	18 (5.1%)	4 (1.1%)	1 (0.3%)	32 (6-141)

Tableau 9 : Revue de littérature des résultats oncologiques et de fertilité des patients présentant des tumeurs frontières de l’ovaire séreuses de stade avancé après un traitement conservateur

Auteurs	Année	Nombre de patients atteints de TFO de stade II/III	Âge médian à la chirurgie (années)	Intervalle médian de suivi (mois)	Nombre de patientes ayant obtenu une grossesse	Intervalle médian chirurgie-grossesse (mois)	Nombre de récurrences	Nombre de récurrence invasive	Décès	Intervalle médian jusqu'à la récurrence (mois)
Morice <i>et al.</i>	2001	12	/	/	4 (33.3%)	/	4 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	/
Camatte <i>et al.</i>	2002	17	25 (14–35)	60 (6–138)	7 (41.2%)	8 (1–55)	9 (52.9%)	2 (11.8%)	0 (0%)	17.5 (5–48)
Uzan <i>et al.</i>	2010	40	26 (14–40)	57 (4–235)	14 (35.9%)	13.5 (3–183)	22 (56.4%)	3 (7.7%)	1 (0.2%)	48 (4–115)
Kane <i>et al.</i>	2010	14	28 (16–40)	36 (16–160)	5 (38.5%)	/	8 (57.1%)	3 (21.4%)	0 (0%)	26 (11–53)
Chanson <i>et al.</i>	2011	5	32.5 (25–34)	71.4(10-135)	4 (80.0%)	/	1 (20.0 %)	2 (40%)	0 (0%)	40 (16–77)
Helpman <i>et al.</i>	2015	59	35	55.3	34 (57.6%)	/	27 (45.8)	/	6 (10%)	30.6
Ziyang Lu <i>et al.</i>	2019	21	28 (22-37)	74 (16-214)	4 (40%)	29 (18-35)	5 (26.3%)	/	0 (0%)	26 (18-53)
Gouy <i>et al.</i>	2020	65	/	/	20 (68.9%)	/	38 (58%)	8 (12.3%)	3 (4.6%)	/
Plett <i>et al.</i>	2020	70	/	/	41 (82.9%)	/	18 (25.5%)	4 (5.7%)	1 (0.3%)	/

BIBLIOGRAPHIE

1. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary -
2. Ray-Coquard I, Pautier P, Pujade-Lauraine E, Méeus P, Morice P, Treilleux I, et al. Rare ovarian tumours: therapeutic strategies in 2010, national website observatory for rare ovarian cancers and delineation of referent centers in France. *Bull Cancer*. janv 2010;97(1):123-35.
3. Seong SJ, Kim DH, Kim MK, Song T. Controversies in borderline ovarian tumors. *J Gynecol Oncol*. oct 2015;26(4):343-9
4. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer*. 1 mars 2004;100(5):1045-52.
5. Shufaro Y, Schenker JG. Pregnancies beyond the human biological fecundity. *Womens Health (Lond)*. janv 2012;8(1):49-55.
6. Helpman L, Beiner ME, Aviel-Ronen S, Perri T, Hogen L, Jakobson-Setton A, et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. *Fertil Steril*. juill 2015;104(1):138-44.
7. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, Azaïs H, Bendifallah S, Bolze PA, et al. Borderline ovarian tumors: Guidelines from the French national college of obstetricians and gynecologists (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. janv 2021;256:492-501.
8. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, Descamps P, Fondrinier E, Daraï E. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril*. févr 2005;83(2):284-90; quiz 525-6.
9. Tinelli FG, Tinelli R, La Grotta F, Tinelli A, Cicinelli E, Schönauer MM. Pregnancy outcome and recurrence after conservative laparoscopic surgery for borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(1):81-7.
10. Alvarez RM, Vazquez-Vicente D. Fertility sparing treatment in borderline ovarian tumours. *Ecanermedicalscience*. 2015;9:507.
11. Du Bois A, Trillsch F, Mahner S, Heitz F, Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol*. avr 2016;27 Suppl 1:i20-2.
12. Uzan C, Muller E, Kane A, Gouy S, Bendifallah S, Fauvet R, et al. Fertility sparing treatment of recurrent stage I serous borderline ovarian tumours. *Hum Reprod*. déc 2013;28(12):3222-6.
13. Chevrot A, Pouget N, Bats A-S, Huchon C, Guyon F, Chopin N, et al. Fertility and prognosis of borderline ovarian tumor after conservative management: Results of the multicentric OPTIBOT study by the GINECO & TMRG group. *Gynecol Oncol*. avr 2020;157(1):29-35.
14. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update*. avr 2013;19(2):151-66.

15. Sangnier E, Ouldamer L, Bendifallah S, Huchon C, Collinet P, Bricou A, et al. Risk factors for recurrence of borderline ovarian tumors in France: A multicenter retrospective study by the FRANCOGYN group. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 28 oct 2020;50(4):101961.
16. Helpman L, Yaniv A, Beiner Me et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumors - how does it impact disease outcome? A cohort study [Internet]. Vol. 96, *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. Acta Obstet Gynecol Scand; 2017
17. Bendifallah S, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P, Darai E. Nomogram to predict recurrence in patients with early- and advanced-stage mucinous and serous borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2014;211(6):637.e1-6.
18. Ouldamer L, Bendifallah S, Naoura I, Body G, Uzan C, Morice P, et al. Nomogram to predict live birth rate after fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumours. *Hum Reprod*. août 2016;31(8):1732-7.
19. Delle Marchette M, Ceppi L, Andreano A, Bonazzi CM, Buda A, Grassi T, et al. Oncologic and fertility impact of surgical approach for borderline ovarian tumours treated with fertility sparing surgery. *Eur J Cancer*. avr 2019;111:61-8.
20. Plett H, Harter P, Ataseven B, Heitz F, Prader S, Schneider S, et al. Fertility-sparing surgery and reproductive-outcomes in patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. mai 2020;157(2):411-7.
21. Kurman RJ. IARC Publications – WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition – IARC
22. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. avr 2015;26(2):87-9.
23. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM, et al. Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol*. août 2004;35(8):910-7.
24. Skirnisdottir I. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer
25. Ouldamer L, Body G, Daraï E, Bendifallah S. Tumeurs frontières de l'ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF — Aspects épidémiologiques et facteurs de risque. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 mars 2020;48(3):239-47.
26. Du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*. mai 2013;49(8):1905-14.
27. Sobiczewski P, Kupryjanczyk J, Michalski W, Śpiewankiewicz B. The Evaluation of Risk Factors Associated With Relapse and Recurrence of Borderline Ovarian Tumors With Long-Term Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. juill 2016;26(6):1053-61.
28. Vo TM, Duong KA, Tran LT-H, Bui TC. Recurrence rate and associated factors of borderline ovarian tumors in the south of Vietnam. *J Obstet Gynaecol Res*. oct 2019;45(10):2055-61.

29. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer*. 15 nov 1988;62(10):2212-22.
30. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol*. juill 2014;25(7):1312-9.
31. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol*. mars 2012;13(3):e103-115.
32. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol*. 10 juill 2007;25(20):2928-37.
33. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol*. nov 1996;20(11):1331-45.
34. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol*. nov 1996;20(11):1319-30.
35. Margueritte F, Sallee C, Lacorre A, Gauroy E, Larouzee E, Chereau E, et al. Tumeurs frontières de l'ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF — Épidémiologie et facteurs de risques de récurrence, modalités de surveillance et intérêt d'une chirurgie de clôture. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 mars 2020;48(3):248-59.
36. Tulpin L, Akerman G, Morel O, Desfeux P, Malartic C, Barranger E. [Management of borderline tumors of the ovary]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. juill 2008;37 Spec No 2:F69-76.
37. Ren J, Peng Z, Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. août 2008;110(2):162-7.
38. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer de l'ovaire - Formes de la maladie - Les tumeurs frontières de l'ovaire.
39. Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, et al. Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *Oncologist*. juin 2009;14(6):591-600.
40. McCluggage WG. Ovarian borderline tumours: a review with comparison of serous and mucinous types. *Diagnostic Histopathology*. 1 sept 2014;20(9):333-50.
41. Colombo N, Sessa C, Bois A du, 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†. *Annals of Oncology*. 1 mai 2019;30(5):672-705.

42. Ouldamer L, Bendifallah S, Nikpayam M, Body G, Fritel X, Uzan C, et al. Improving the clinical management of women with borderline tumours: a recurrence risk scoring system from a French multicentre study. *BJOG*. mai 2017;124(6):937-44.
43. Fang C, Zhao L, Chen X, Yu A, Xia L, Zhang P. The impact of clinicopathologic and surgical factors on relapse and pregnancy in young patients (≤ 40 years old) with borderline ovarian tumors. *BMC Cancer*. 21 nov 2018;18(1):1147.
44. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer*. mars 2015;51(5):620-31.
45. Koskas M, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Haie-Meder C, et al. Fertility determinants after conservative surgery for mucinous borderline tumours of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Hum Reprod*. avr 2011;26(4):808-14.
46. Uzan C, Muller E, Kane A, Rey A, Gouy S, Bendifallah S, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. janv 2014;25(1):166-71.
47. Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Sehouli J et al. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates [Internet]. Vol. 123, *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. BJOG; 2016
48. Chen X, Fang C, Zhu T, Zhang P, Yu A, Wang S. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res*. 4 avr 2017;10(1):23.
49. Chang C, Chen J, Chen W-A, Ho S-P, Liou WS, Chiang AJ. Assessing the risk of clinical and pathologic factors for relapse of borderline ovarian tumours. *J Obstet Gynaecol*. févr 2017;37(2):233-7.
50. Shih KK, Zhou Q, Huh J, Morgan JC, Iasonos A, Aghajanian C, et al. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol*. mars 2011;120(3):480-4.
51. Gouy S, Maria S, Faron M, Maulard A, Pautier P, Leary A, et al. Results After Conservative Surgery of Stage II/III Serous Borderline Ovarian Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2 nov 2020;
52. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, et al. Prognosis and prognostic factors of the micropapillary pattern in patients treated for stage II and III serous borderline tumors of the ovary. *Oncologist*. 2011;16(2):189-96.
53. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F, et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. févr 2007;22(2):578-85.
54. Palomba S, Falbo A, Del Negro S, Rocca M, Russo T, Cariati F, et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Hum Reprod*. août 2010;25(8):1966-72.

55. Shim S-H, Kim S-N, Jung P-S, Dong M, Kim JE, Lee SJ. Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. févr 2016;54:84-95.
56. Trillsch F, Mahner S, Vettorazzi E, Woelber L, Reuss A, Baumann K, et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. *Br J Cancer*. 17 févr 2015;112(4):660-6.
57. Chevrot A, Héquet D, Fauconnier A, Huchon C. Impact of surgical restaging on recurrence in patients with borderline ovarian tumors: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mai 2020;248:227-32.
58. Zanetta G et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study
59. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol*. avr 2009;113(1):75-82.
60. Song T, Choi CH, Kim H-J, Lee W, Lee Y-Y, Kim T-J, et al. Oncologic and reproductive outcomes in patients with advanced-stage borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. juin 2011;156(2):204-8.
61. Lu Z, Li B, Gu C. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage II and III serous borderline ovarian tumors. *J Int Med Res*. oct 2019;47(10):4895-903.
62. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. janv 2010;21(1):55-60.
63. Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Duvillard P, Castaigne D. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumour of the ovary. *BJOG*. avr 2002;109(4):376-80.
64. Kane A, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, Morice P. Fertility results and outcomes after pure laparoscopic management of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Fertil Steril*. déc 2010;94(7):2891-4.

Vu, le Directeur de Thèse

Pr Lobna OULDAMER
10005178701
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau
Centre Olympe de Gouges



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

OZENNE Adèle

58 pages - 9 tableaux - 5 figures

FACTEURS DE RISQUE DE RÉCIDIVE DES TUMEURS FRONTIÈRES DE L'OVAIRE APRÈS CHIRURGIE CONSERVATRICE ET IMPACT SUR LA FERTILITÉ : UNE ÉTUDE MULTICENTRIQUE DU GROUPE FRANCOGYN

RÉSUMÉ

Introduction : Les tumeurs frontières de l'ovaire (TFO) représentent 10 à 20% des tumeurs épithéliales de l'ovaire. Bien que leur pronostic soit excellent, le taux de récurrence peut atteindre 30%, et la récurrence sous forme infiltrante représente 3 à 5 % des rechutes. Touchant un tiers de femmes en âge de procréer, la stratégie chirurgicale avec conservation ovarienne est aujourd'hui recommandée malgré un risque de récurrence important. Peu d'études se sont concentrées exclusivement sur les patientes ayant reçu un traitement conservateur ovarien pour tenter d'identifier les facteurs prédictifs de récurrence et l'impact sur la fertilité. L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs de risque de récurrence de TFO après un traitement conservateur et l'impact sur la fertilité.

Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective et multicentrique portant sur 175 patientes traitées chirurgicalement avec préservation ovarienne, pour une TFO entre février 1997 et septembre 2020.

Résultats : Sur 175 patientes analysées, 35 patientes ont présenté une récurrence (groupe R, 20%) et 140 n'ont pas présenté de récurrence (groupe SR, 80%). Avec un suivi moyen de 30 mois (IQ 8-62,5), le taux global de récurrence était de 20%. La récurrence était de type TFO dans 17,7% des cas (n=31) et de type infiltrante dans 2,3% des cas (n=4). Le délai moyen de récurrence était de 29,5 mois (IQ 16,5-52,5). Une stadification péritonéale complète initiale (SPCI) était réalisée chez 42,5% des patientes (n=75). En analyse univariée, l'âge, une rupture préopératoire, un stade FIGO avancé, une composante micro-papillaire (MP), et la présence d'implants étaient des facteurs associés à la survenue d'une récurrence, tandis que la parité avant chirurgie était un facteur protecteur de récurrence. Le taux de fertilité post-chirurgie était de 67%.

Discussion : Cette étude multicentrique est à ce jour l'une des plus importantes études portant sur l'analyse des facteurs de risque de récurrence des TFO après chirurgie conservatrice. Cinq facteurs de risque ont été retrouvés : l'âge au diagnostic, une rupture préopératoire, un stade FIGO avancé, une composante MP et la présence d'implants. Seulement 25% des patientes ayant récidivées ont bénéficié d'une SPCI. Ces résultats renforcent l'intérêt d'une stadification péritonéale initiale afin de ne pas méconnaître un stade tumoral avancé.

Mots clés : tumeur frontière de l'ovaire, récurrence, préservation de la fertilité

Jury :

Président du Jury :	Professeur Gilles BODY
<u>Directeur de thèse :</u>	<u>Professeur Lobna OULDAMER</u>
Membres du Jury :	Professeur Henry MARRET
	Docteur Hélène PORET
	Docteur Thomas HEBERT
Date de soutenance :	16 avril 2021