

Année 2016/2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Julien CIRIER

Né le 01/02/1988 à Saint-Doulchard (18)

**Emboles lymphovasculaires et cancer de l'ovaire : une étude multicentrique
du groupe de recherche FRANCOGYN**

Présentée et soutenue publiquement le **31/10/2017** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Gilles BODY, Gynécologie-obstétrique, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Henri MARRET, Gynécologie-obstétrique, Vice-Doyen de la Faculté de Médecine – Tours

Docteur Flavie ARBION, Anatomie et Cytologie Pathologiques, PH, CHU – Tours

Docteur Hélène VEGAS, Oncologie médicale, PH, CHU – Tours

**Directrice de thèse : Professeur Lobna OULDAMER, Gynécologie-obstétrique, Faculté de
Médecine - Tours**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
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. Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale
Pr. François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr. Patrick VOURC'H, Recherche

SECRETAIRE GENERALE

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. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
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
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT 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
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
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
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERHOUET Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique

BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
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 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie..... Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
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.

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

La thèse de doctorat représente un travail s'inscrivant dans la durée, et à ce titre, constitue le fil conducteur d'une tranche de vie de son auteur, parfois au crépuscule de la candeur étudiante, et souvent à l'aube de la maturité scientifique. De nombreuses personnes se retrouvent ainsi de manière fortuite ou non, pour le pire et le meilleur, entre le doctorant et son doctorat. Ce sont ces personnes que je souhaiterais mettre en avant dans ces remerciements.

Aux membres de mon jury,

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Gilles BODY, cher Maître,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien tout au long de cette expérience. Vous resterez un modèle de pédagogie et de bienveillance tant en clinique qu'en chirurgie. La formation dont j'ai pu bénéficier à votre contact restera gravée en moi et m'inspirera dans mes années de pratique futures.

A Monsieur le Professeur Henri MARRET, Vice-Doyen de la Faculté de Médecine,

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude pour l'intérêt que vous avez porté au sujet de cette thèse. Vous avez toujours su rester extrêmement accessible, disponible et sensible au déroulement de mon internat et aux souhaits que j'émettais dans ma formation. Les moments passés à vos côtés, toujours didactiques, sans acrimonie aucune, resteront prégnants dans mon esprit.

A Madame le Docteur Flavie ARBION,

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus profond respect. Je vous remercie tout particulièrement pour votre bienveillance et vos conseils toujours avisés prodigués tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Hélène VEGAS,

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail. Votre disponibilité n'a d'égale que votre spontanéité quant à votre intérêt pour ce travail. Je vous remercie pour vos conseils et veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde gratitude.

A ma directrice de thèse, Madame le Professeur Lobna OULDAMER,

Un incommensurable remerciement pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et d'avoir encadré mon travail. Tu as toujours su, et depuis le tout début de mon externat, puis de mon internat, inspirer un grand respect dans ton travail et forcé mon admiration, tant au plan universitaire, qu'au plan clinique ou chirurgical. Je te suis également extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de diriger plusieurs de mes travaux. Ta disponibilité, ton accessibilité et tes conseils toujours pertinents ont permis la réalisation de ce travail avec l'exigence scientifique qui en découle. Merci d'avoir pu répondre à toutes mes interrogations (diurnes et nocturnes), mes doutes, et de m'avoir encouragé tout au long de cette période. Tu as participé de manière très appuyée à la qualité de ma formation chirurgicale et technique avec pédagogie, patience, et parfois ludisme. La rigueur dont tu

fais preuve en toutes circonstances est un modèle absolu garant d'une qualité dont peu peuvent se targuer. Te regarder opérer a toujours été infiniment enrichissant et être sous ton enseignement tout aussi passionnant et constructif. L'acte chirurgical vécu comme sacré, le corps confié au technicien pour soulager les maux et espérer une rémission sont des qualités rares qu'il est toujours difficile de transmettre. J'espère en avoir retenu l'ultime quintessence afin de pouvoir exercer « l'art » et le transmettre à mon tour à mon niveau. Si l'art chirurgical pouvait avoir une référence, pareille à ce que pourrait représenter le concerto pour piano N°1 de Tchaïkovsky pour la musique, il ne fait nul doute que tu serais ce concerto que j'affectionne tant.

A l'ensemble des personnes qui ont participé de près ou de loin à ma formation tant humaine que technique,

A l'équipe d'Olympe de Gouges, merci pour toutes ces années à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Franck Perrotin, merci pour votre enseignement de qualité et votre écoute toujours attentive.

A Annie, tes qualités humaines et chirurgicales font de toi une enseignante hors pair. Opérer avec toi a toujours été un véritable moment de bonheur.

A Iris, ta rencontre a été unique dans mon parcours, elle m'a permis de concrétiser ma vocation naissante de Gynécologue Obstétricien.

A Christelle, très clairement, ta rigueur et ta compétence ont toujours forcé mon admiration. Merci pour ton enseignement, ton écoute et ta confiance. Tu resteras un modèle inspirant pour moi.

A tous mes chefs de Gynécologie : Thomas, Marion, Caroline L, les deux Hélène, Lauranne, Carina, Noémie, merci d'avoir guidé mes premiers pas en chirurgie et de m'avoir fait confiance.

A tous mes chefs d'Obstétrique : Jérôme, Carine, Emmanuel, Julie, Chloé, Caroline B. et Caroline D. : l'une pour avoir guidé mes premiers pas d'obstétricien, et l'autre pour m'avoir fait confiance et m'avoir encadré dans mes travaux universitaires, Laura, Emilie que j'espère avoir comme future collègue à Bourges !

A tous mes chefs d'échographie du DAN en particulier Georges, Xavier et Stéphanie.

A mes co-internes tourangeaux, mes compagnons de galère : Léa, Pauline, Romain, Margaux, Marie, Emilie, Vanda, Pauline, Florence, Claire, Judith, Camille, Joseph, sans oublier Julie (l'enfant du Diable) et nos longues soirées de recueil, sponsorisées par Deliveroo...et Excel ! Un grand merci à Léa et Pauline de m'avoir libéré du temps pour l'écriture de cette thèse, vous avez été géniales les filles !

Aux sages-femmes, merci pour tous les bons moments passés en salle de naissance.

Aux secrétaires, merci pour votre soutien et vos sourires. Votre réassurance a toujours été d'un grand secours, un merci tout particulier pour Chantal, Laëtitia et Virginie.

Aux cadres, infirmières, AP, AS-ASH qui nous soutiennent toujours dans les bons jours comme dans les mauvais.

A l'équipe Blésoise : Dominique, Didier, les deux Bernard, Etienne, Yaëlle, Sandrine.

A l'équipe de Bourges : un grand merci à toutes et tous de m'avoir permis de grandir et mûrir à votre contact. Rejoindre cette équipe me comble de bonheur. Un remerciement sincère à Bruno, Karine, Nazem, Francis, Fabrice, Hassen, Salim, Mahmoud, Muriel, Manuel

d'avoir participé à ma formation et d'avoir eu la patience de m'enseigner. Une dédicace toute spéciale à mes deux mamans de la salle de naissance : Annie et Marie-Hélène, ainsi qu'à toutes les autres qui se reconnaîtront et pour qui j'ai une grande estime.

A mes indispensables proches et amis,

A ma famille,

A ma grand-mère, tu as toujours veillé sur moi.

A mon père, merci pour l'amour reçu et pour avoir su me donner toutes les chances de réussir. Merci de m'avoir encouragé et soutenu tout au long de ces années, ta présence m'est essentielle.

A ma grande sœur Fanny, tu as toujours été là pour moi. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu, réconforté, apaisé.

A ma belle-sœur, Chantal, ton point de vue sur la médecine et les médecins m'ont toujours touché, et nos discussions à ce propos me permettront une remise en question permanente.

A Julia, on se connaît depuis....pfiouuu, on ne compte plus, tu m'as supporté quelques années, tu as toujours su m'encourager et tu as toujours cru en moi, je t'en suis extrêmement reconnaissant.

A tous les autres membres de ma famille qui se reconnaîtront et qui m'auront encouragé dans cette voie que j'aime tant.

A Julien, tu illumines ma vie depuis quatre ans.

A mes amis,

A Aurélie, on a commencé nos études ensemble, on les finira ensemble. Merci pour ton soutien, ton amitié, nos Martini, nos voyages...Et pour la relecture de cette thèse et tes remarques toujours pleines de bon sens. A Thibaud, Gaëlle, Xavier, Damien, Julien, Fanny, Mickaël, votre amitié a toujours été indéfectible depuis le jour de notre rencontre. Elle m'est très précieuse. J'espère que nous pourrons encore profiter les uns des autres pendant de longues années.

Aux belles rencontres de l'internat : Sylvain, Flavie, Emma, Marie, Anna, Pauline, Roxane, Pierre, Adeline, Fanny, Lucile, Adèle, Jérôme, Floranne, Charles, Marine...

A Maman,

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	13
RÉSUMÉ	15
INTRODUCTION	17
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	19
1- Schéma d'étude et population étudiée.....	19
2- Critères d'inclusion	19
3- Critères d'exclusion.....	19
4- Variables et mesures.....	19
5- Analyse statistique.....	24
RÉSULTATS	25
1- Caractéristiques de la population étudiée	25
2- Facteurs prédictifs d'invasion lymphovasculaire.....	27
3- Données de survie.....	28
• Données sur la population globale en fonction de la présence d'ELV	28
• Données de survie en fonction du stade de la maladie et de la présence d'ELV	31
• Données de survie en fonction du sous-type histologique et du statut des ELV	32
DISCUSSION	38
1- Principaux résultats	38
2- Forces et limites.....	38
3- Discussion générale, interprétation.....	39
• Emboles lymphovasculaires.....	39
• Facteurs prédictifs d'ELV.....	40
• Survie	41
• Cas des stades précoces et des stades avancés	42
• Sous-types histologiques	44
CONCLUSION	48
ANNEXE : Tableaux et Figures.....	49
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	63

ABRÉVIATIONS

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

AEG : Altération de l'Etat Général

AMH : Hormone Anti-Müllerienne

CA : Carbohydate Antigen

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CK : Cytokératine

CNA : Chimiothérapie Néoadjuvante

ELV : Emboles Lymphovasculaires

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

FSH : Folliculogenesis Stimulating Hormone

HTA : Hypertension Artérielle

HR : Hazard Ratio

IMC : Indice de Masse Corporelle

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MVTE : Maladie Veineuse Thrombo-Embolique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PA : Périmètre Abdominal

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RO : Récepteur aux Œstrogènes

SG : Survie Globale

SSR : Survie Sans Récidive

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

WT1 : Wilm's Tumor 1

Emboles lymphovasculaires et cancer de l’ovaire : une étude multicentrique du groupe de recherche FRANCOGYN.

Julien Cirier^{1,2} ; Julie Delvallée^{1,2}, Romain Delangle^{1,2}, Lauranne Rossard^{1,2}, Flavie Arbion⁴, Marcos Ballester^{5,6}, Cyril Touboul⁷, Pierre Collinet⁸, Vincent Lavoué⁹, Cyrille Huchon¹⁰, Alexandre Bricou¹¹, Lobna Ouldamer^{1,2,3} ; pour le Groupe de Recherche FRANCOGYN.

¹Service de Gynécologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Hôpital Bretonneau, Tours, France.

²Université François Rabelais, Faculté de Médecine de Tours, France.

³INSERM UMR 1069, 10 boulevard Tonnellé, Tours, France.

⁴Service d’Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Hôpital Bretonneau, Tours, France.

⁵Service de Gynécologie et d’Obstétrique, Hôpital Tenon, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, GRC-6 UMPC, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.

⁶UMR S 707, Epidémiologie, Système d’information, Modélisation, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.

⁷Service de Gynécologie et d’Obstétrique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France.

⁸Service de Gynécologie et d’Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire Jeanne de Flandre, Lille, France.

⁹Service de Gynécologie et d’Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire, Rennes, France.

¹⁰Service de Gynécologie et d’Obstétrique, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en Laye, Saint-Germain-en-Laye, France.

¹¹Service de Gynécologie et d’Obstétrique, Hôpital Jean Verdier, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Bondy, France.

RÉSUMÉ

Contexte

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la présence des embolies lymphovasculaires (ELV) sur la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) selon les types histologiques chez les patientes prises en charge pour cancer ovarien.

Matériel et Méthodes

Etude rétrospective multicentrique du groupe de recherche FRANCOGYN réalisée entre le 1^{er} Janvier 2001 et le 30 Juin 2016. Toutes les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire, pour qui la présence ou absence d'ELV était spécifiée sur le compte rendu anatomopathologique, ont été incluses. Les caractéristiques des patientes ayant une tumeur avec des ELV (ELV-1) ont été comparées à celles sans ELV (ELV-0). Une recherche des facteurs prédictifs d'ELV a été réalisée. Une analyse de la SG et de la SSR a été réalisée en population globale et selon les types histologiques fréquents.

Résultats

Sur la période d'étude, 493 patientes ont été incluses dans les sept centres. Parmi elles, 164 patientes présentaient des ELV (33,3%). On a observé plus d'ELV en cas de stade avancé ($p<0,0001$), de maladie résiduelle en fin de chirurgie ($p=0,01$), d'une faible sensibilité aux sels de platine ($p=0,03$), de récurrence globale ($p<0,0001$), d'atteinte ovarienne bilatérale ($p=0,003$), de rupture de la capsule ovarienne ($p<0,0001$), de cytologie péritonéale positive ($p=0,0002$), d'atteinte de l'omentum ($p<0,0001$), d'atteinte ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique ($p<0,0001$) et de grade élevé ($p=0,02$). En analyse multivariée, les facteurs indépendants prédictifs d'ELV étaient un stade avancé ($p<0,001$) et une rupture de la capsule ovarienne ($p<0,001$). La présence d'ELV affectait la SG ($p=0,0002$) et la SSR ($p<0,0001$) en population globale, la SG des stades précoces ($p=0,04$) et la SSR des stades avancés ($p=0,007$). Les facteurs liés à la SG étaient une maladie résiduelle en fin de chirurgie ($p=0,03$), un stade précoce ($p=0,0004$), la présence d'ELV ($p=0,04$) et le type histologique. La présence d'ELV et de récepteurs aux œstrogènes positifs (RO) affectait la SSR des tumeurs séreuses de haut grade ($p=0,0005$) avec comme facteurs indépendants un stade avancé ($p=0,09$) et des récepteurs oestrogéniques positifs ($p=0,02$) en analyse multivariée. La présence d'ELV affectait la SSR des tumeurs endométrioïdes ($p=0,006$) et séreuses de bas grade ($p=0,018$) ainsi que la SG et la SSR des tumeurs mucineuses ($p<0,0001$).

Conclusion

La présence d'ELV dans les tumeurs épithéliales de l'ovaire a un impact sur la SG et la SSR des patientes. La présence d'ELV est un facteur pronostique majeur à considérer chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

MOTS-CLÉS : Embolies lymphovasculaires, Survie globale, Survie sans récurrence, Cancer de l'ovaire, Sous-type histologique, Pronostic.

RESUME

Background

The aim of this study was to evaluate the impact of lymphovascular space invasion (LVSI) on overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) in patients treated for ovarian cancer.

Material and methods

Retrospective multicentre study of the research group FRANCOGYN between January 2001 and May 2016. All patients managed for ovarian cancer surgery and for whom the presence or absence of LVSI was specified, were included. Patients' characteristics with LVSI (LVSI-1) were compared to those without LVSI (LVSI-0). We evaluated the presence of independent risk factors of LVSI. An OS and RFS analysis were performed in all population and according to frequent pathological subtypes.

Results

Over the study period, 493 patients were included in the seven institutions. Among them, 164 patients had LVSI (33,3%). More LVSI were observed in advanced stage ($p<0,0001$), residual disease at the end of surgery ($p=0,01$), platinum low sensibility ($p=0,03$), overall recurrence ($p<0,0001$), bilateral ovarian involvement ($p=0,003$), ovarian capsule involvement ($p<0,0001$), positive peritoneal cytology ($p=0,0002$), omentum involvement ($p<0,0001$), pelvic and para-aortic lymph node involvement ($p<0,0001$). In multivariate analysis, independent risk factors for LVSI were advanced stage ($p<0,001$) and ovarian capsule involvement ($p<0,001$). LVSI affected OS ($p=0,0002$) and RFS ($p<0,0001$), OS for early stage ($p=0,04$) and RFS for advanced stage ($p=0,007$). The related factors to OS were residual disease at the end of surgery ($p=0,03$), early stage ($p=0,0004$), presence of LVSI ($p=0,04$) and pathological type. LVSI and estrogen receptors (ER) affected the RFS of high-grade serous tumors ($p=0,0005$) with advanced stage ($p=0,09$) and ER+ ($p=0,02$) as independent risk factors in multivariate analysis. LVSI affected RFS of endometrioid tumors ($p=0,006$) and low-grade serous tumors ($p=0,018$) as well as OS and RFS of mucinous tumors ($p<0,0001$).

Conclusion

The presence of LVSI in ovarian epithelial tumors has an impact on OS and RFS. It's a major prognostic factor to consider in patients with ovarian cancer.

KEYWORDS : Lymphovascular space invasion, Overall survival, Recurrence-free survival, Ovarian cancer, Pathologic subtypes, Prognosis.

INTRODUCTION

L'institut de Veille Sanitaire (InVS) estimait en 2012 que le cancer de l'ovaire touchait 4615 nouvelles femmes par an étant responsable de plus de 3140 décès par an (1). Le cancer de l'ovaire reste la 7^{ème} cause de cancer chez la femme avec un âge médian au diagnostic de 63 ans. Il s'agit également de la 4^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme après le cancer du sein, du poumon et du côlon-rectum (1,2). Il est observé une diminution de l'incidence et de la mortalité accrue depuis 2005, en particulier grâce aux facteurs protecteurs que peuvent représenter la prise de contraceptifs oraux, les hystérectomies et les procédures de ligature des trompes (3–5).

Le cancer de l'ovaire est une maladie grevée d'un mauvais pronostic au diagnostic en particulier à cause de la présence majoritaire des formes avancées. La survie tous types et tous stades confondus est estimée à 40% à 5 ans et à 32% à 10 ans (1). Quatre-vingt-dix pour cent des cancers de l'ovaire sont des cancers épithéliaux, et 10% représentent les cancers non épithéliaux de l'ovaire dont les tumeurs de la granulosa, les tumeurs des cordons sexuels et du stroma (6). L'identification de marqueurs pronostiques associés à la progression de la maladie serait utile dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et dans les choix des traitements à utiliser.

La présence d'embolies lymphovasculaires semble être un facteur pronostique majeur dans le cancer de l'endomètre (7–12), du col de l'utérus (13–18) et de la vulve (19–21). La présence d'embolies lymphovasculaires est associée dans la littérature à un risque de dissémination ganglionnaire et métastatique plus important, ainsi qu'à un risque de rechute plus précoce et une survie diminuée. La même assertion reste limitée dans le cancer de l'ovaire. Des publications récentes suggèrent que la présence d'embolies lymphovasculaires est un facteur pronostique majeur de la progression de la maladie (22–28), tandis que d'autres études ne retrouvent pas cette association (29,30). La valeur pronostique de la présence d'embolies lymphovasculaires dans les tumeurs de l'ovaire reste controversée. En effet, la présence d'embolies lymphovasculaires n'est pas systématiquement répertoriée dans les comptes-rendus anatomopathologiques et ne fait pas nécessairement partie des

éléments-clés facilitant les propositions de prise en charge des patientes concernées par un cancer de l'ovaire (31).

Matsuo et al. ont récemment démontré que la présence d'emboles lymphovasculaires était associée à un potentiel de dissémination métastatique hématogène et lymphatique impactant directement les paramètres de survie dans les cancers épithéliaux séreux de haut grade et de bas grade de l'ovaire et les carcinomes à cellules claires ovariens (22–25,32). Néanmoins, l'impact de la présence des emboles lymphovasculaires ne semble pas être identique selon les différents sous-types histologiques de cancer de l'ovaire.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la présence des emboles lymphovasculaires (ELV) sur la survie globale et la survie sans récurrence en fonction des différents types histologiques et du stade chez les patientes atteintes d'un cancer ovarien.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1- Schéma d'étude et population étudiée

Il s'agissait d'une étude descriptive, rétrospective, multicentrique se déroulant dans sept centres français : Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours, l'Hôpital Universitaire de Tenon, le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, le CHRU de Rennes, le CHRU de Lille, le Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye, l'Hôpital Universitaire Jean Verdier du 1^{er} Janvier 2001 au 30 Juin 2016.

2- Critères d'inclusion

Toutes les patientes opérées d'une néoplasie ovarienne et ayant bénéficié d'une étude des embolies lymphovasculaires à l'examen anatomopathologique pendant la période ont été incluses dans l'étude que la chirurgie ait été réalisée d'emblée ou en intervalle (après une chimiothérapie néo-adjuvante).

3- Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient l'absence de chirurgie dans la prise en charge de la patiente et l'absence d'étude des embolies lymphovasculaires à l'examen anatomopathologique.

4- Variables et mesures

La liste exhaustive des patientes chez lesquelles un cancer de l'ovaire a été diagnostiqué et pris en charge pendant la période d'étude, a été obtenue grâce au code CIM-10 du diagnostic du cancer de l'ovaire (C56) de la classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (33).

L'intégralité des résultats anatomopathologiques des prélèvements (biopsies et pièces opératoires) a été consultée informatiquement. Les variables étudiées des patientes correspondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été recueillies manuellement à partir des dossiers cliniques des patientes et regroupées dans une base de données anonymisée secondairement.

Pour chaque patiente, les variables suivantes ont été recueillies :

- Les critères intrinsèques à chaque patiente : son âge, sa parité, son indice de masse corporelle (IMC) correspondant au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m^2 . Ainsi, l'insuffisance pondérale a été définie par un $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$, le poids normal : $18,5 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$, le surpoids : $25 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ et l'obésité par un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$.
- La présence d'un diabète de type 1 ou de type 2, la présence d'une hypertension artérielle (HTA), le statut ménopausique et la prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause.
- L'évaluation du potentiel caractère génétique : antécédents personnels et familiaux de cancer du sein, de l'endomètre, du colon, ou de l'ovaire. Une mutation de prédisposition au cancer a également été relevée.

Concernant la prise en charge au diagnostic, les variables suivantes ont été recueillies :

- Pour les analyses biologiques : le taux sérique de CA 125 exprimé en UI/mL ($N < 35 \text{ UI/mL}$), le taux sérique CA 19.9 exprimé en UI/mL ($N < 37 \text{ UI/mL}$), le taux sérique d'ACE exprimé en $\mu\text{g/L}$ ($N < 5 \mu\text{g/L}$).
- Pour l'imagerie : l'examen ayant permis de suspecter le diagnostic parmi l'échographie, le scanner ou l'IRM avec les différentes atteintes observées, la présence d'une carcinose péritonéale, la présence d'un épanchement pleural. La réalisation d'un TEP-TDM au diagnostic a été répertoriée.
- Pour l'évaluation du stade initial : le type de chirurgie ayant permis de réaliser un diagnostic histologique parmi la coelioscopie diagnostique seule, ou associée à une laparotomie concomitante ou décalée ; ou une laparotomie d'emblée. La présence d'une ascite et son volume ont été également recueillis.
- Le stade initial de la maladie selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO) et la classification TNM 7^{ème} édition (34,35).

La séquence thérapeutique pour chaque patiente était décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) après évaluation des critères des patientes et des caractéristiques tumorales. La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) comportait généralement trois ou quatre cures de Carboplatine associé à du Paclitaxel, une réévaluation par l'imagerie

était réalisée (TEP-TDM ou TDM seule). La chirurgie, effectuée dans les quatre semaines après la fin de la CNA consistait en une hystérectomie associée à une salpingo-ovariectomie bilatérale, associée éventuellement à un curage lymphonodal pelvien bilatéral et lombo-aortique et une omentectomie infragastrique si elle était indiquée. Des gestes complémentaires étaient réalisés en cas de maladie macroscopiquement visible, résiduelle et résécable. Une évaluation de la maladie résiduelle était réalisée en fin de chirurgie entre absence de maladie résiduelle (R0), maladie résiduelle <1 cm (R1), maladie résiduelle >1 cm (R2). Après l'obtention des résultats histologiques définitifs, le dossier de chaque patiente était rediscuté en RCP et il était proposé des traitements adjuvants par chimiothérapie plus ou moins associée à un traitement ciblé inhibiteur de l'angiogenèse (anti-VEGF) par Bevacizumab en accord avec les recommandations françaises de Saint-Paul de Vence sur la prise en charge du cancer de l'ovaire (36–39).

Concernant la prise en charge thérapeutique, les variables suivantes ont été recueillies :

A. En cas de chimiothérapie néo-adjuvante (CNA)

- La présence d'une chimiothérapie néo-adjuvante le cas échéant, le nombre de cures avant chirurgie (le cas échéant) ainsi que les différentes chimiothérapies utilisées.
- Pour les examens biologiques : le taux sérique de CA 125 exprimé en UI/mL (N<35 UI/mL), le taux sérique CA 19.9 exprimé en UI/mL (N<37 UI/mL), le taux sérique d'ACE exprimé en µg/L (N<5 µg/L) après trois cures de CNA.
- Pour l'imagerie : un scanner et/ou un TEP-TDM réalisés après trois cures de CNA avec les atteintes observées et le critère RECIST associé.

B. En cas de chirurgie de cytoréduction d'emblée ou de chirurgie d'intervalle

- Le type de chirurgie parmi : une chirurgie de cytoréduction ou une chirurgie d'intervalle
- Les gestes chirurgicaux parmi : une annexectomie droite et/ou gauche, hystérectomie, exérèse des ligaments lombo-ovariens, omentectomie infra-gastrique ou infra-colique.
- Les gestes ganglionnaires parmi : un curage lombo-aortique, un curage pelvien bilatéral, un curage ganglionnaire du hile hépatique.

- Les gestes péritonéaux parmi : les biopsies ou exérèse du cul-de-sac de Douglas, du péritoine pré-vésical, de la gouttière pariéto-colique droite et/ou gauche, résection de coupole diaphragmatique droite et/ou gauche ainsi que leur surface estimée en cm².
- Les gestes digestifs parmi : une appendicectomie, une cholécystectomie, une recto-sigmoïdectomie, une colectomie droite ou gauche et/ou transverse, une résection grêlique, une splénectomie, une pancréatectomie caudale, une résection de nodule hépatique, de la capsule de Glisson, du ligament falciforme, une gastrectomie partielle.
- Les gestes urinaires parmi : une cystectomie partielle ou totale.
- Autres gestes parmi : une résection diaphragmatique, gestes de fulguration au bistouri électrique, résection de nodules (péritoine, mésentère, mésocôlon).
- Les gestes de dérivation ou de protection parmi : anastomoses digestives, stomies.
- La présence de drains parmi : drain pleural, abdominal, sonde naso-gastrique.
- Le temps opératoire exprimé en heures, le volume des pertes sanguines exprimé en millilitres.
- La nécessité d'une transfusion et les produits transfusés (culot globulaire, plasma frais congelé, culot plaquettaire).

C. En cas de chimiothérapie adjuvante

- Le nombre de cures après chirurgie ainsi que les différentes lignes de chimiothérapie utilisées.

Concernant les caractéristiques tumorales, les variables suivantes ont été recueillies :

- La taille tumorale exprimée en millimètres.
- L'envahissement tumoral sur les différentes pièces opératoires (ovaires, utérus, trompes, épiploon, résections péritonéales, résections digestives et urinaires, nodules).
- Le nombre de ganglions prélevés et le nombre de ganglions envahis.
- Le type histologique, le grade tumoral et la différenciation tumorale. Le grade tumoral était 1, 2 ou 3 à l'exception des tumeurs séreuses classées en haut grade et

bas grade en utilisant le système des deux tiers (40,41). Les carcinomes à cellules claires ne sont habituellement pas gradés selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (42).

- Les marqueurs immunohistochimiques identifiés.
- La présence d'un contingent histologique autre associé.
- La présence d'un contingent borderline associé.

Définition des types histologiques de tumeur de l'ovaire :

Les types histologiques des tumeurs de l'ovaire recueillis correspondaient à ceux décrits par l'OMS (6,43). Les principaux types histologiques retenus étaient :

- Pour les tumeurs épithéliales : le cystadénocarcinome séreux, le cystadénocarcinome mucineux, l'adénocarcinome endométrioïde, le carcinome à cellules claires, le carcinome à cellules transitionnelles, les tumeurs mixtes épithéliales, les carcinomes indifférenciés et inclassables.
- Pour les tumeurs mixtes mésenchymateuses et épithéliales : le carcinosarcome.

Définition de la présence d'emboles lymphovasculaires (ELV) :

La présence d'emboles lymphovasculaires a été définie par la présence de cellules tumorales à l'intérieur des capillaires lymphatiques ou vasculaires drainant la tumeur primitive (18,23). Les emboles lymphovasculaires étaient répertoriés comme étant présents ou absents.

Afin d'évaluer le pronostic et la survie, il a été recherché l'existence d'une éventuelle récurrence loco-régionale ou métastatique connue à la date de recueil des données (Juin 2017) en précisant le type de métastases (osseuses, viscérales, cérébrales), leur date de diagnostic, la date des dernières nouvelles ainsi que la date de décès des patientes.

Les caractéristiques des patientes avec emboles lymphovasculaires (ELV-1) ont été comparées à celles n'ayant pas d'emboles lymphovasculaires (ELV-0) permettant de rechercher des facteurs prédictifs associés à la présence d'emboles lymphovasculaires.

5- Analyse statistique

Les caractéristiques démographiques et cliniques de base ont été résumées par des variables continues et des variables catégorielles. Les variables catégorielles ont été comparées avec le test de Chi2 (χ^2) ou le test exact de Fisher. Les différences entre les variables continues ont été analysées avec le test de Student ou le test de Mann-Whitney. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

La survie des patientes a été calculée en analyse univariée par le test du log-rank et en analyse multivariée par régression logistique (modèle de Cox). Les Hazard Ratio (HR) ont été rapportés avec leur intervalle de confiance à 95% [IC95%]. Les courbes de survie ont été construites par la méthode Kaplan-Meier. La survie a été calculée comme le nombre de mois à partir de la date de diagnostic de cancer de l'ovaire jusqu'à la date de décès. Les données des patientes vivantes à la date de point ont été censurées.

L'analyse des facteurs associés à la présence d'embolies lymphovasculaires a été réalisée par régression logistique. L'ensemble des variables avec une p-value $p < 0,10$ en analyse univariée a été implémentée dans un modèle multivarié de régression logistique. Une formulation bilatérale a été choisie pour l'ensemble des tests. Les Odds Ratio (OR) ont été rapportés avec leur intervalle de confiance à 95% [IC95%]. Les données ont été répertoriées avec une base de données Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) et les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 3.1.2 (package Hmisc, Design and Survival Libraries, Vienna, Austria) (44).

RÉSULTATS

1- Caractéristiques de la population étudiée

Sur la période d'étude s'étendant du 1^{er} Janvier 2001 au 30 Juin 2016, 980 patientes ont été prise en charge pour une néoplasie ovarienne dans les différents centres du groupe FRANCOGYN. Parmi elles, 493 patientes (50,3%) ont satisfait les critères d'inclusion selon la distribution suivante : CHRU de Tours (n=179 ; 36,3%), Hôpital Universitaire de Tenon (n=129 ; 26,2%), CHRU de Lille (n=65 ; 13,2%), Hôpital Universitaire de Créteil (n=41 ; 8,3%), CHRU de Rennes (n=38 ; 7,7%), Hôpital Universitaire Jean Verdier (n=26 ; 5,3%) et le Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye (n=15 ; 3%). Les caractéristiques démographiques des patientes sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population (n=493)

Caractéristiques	Population (n=493)	NA
Age (années)	60 ± 12,6 [24-94]	-
IMC (en kg/m ²)	25,3 ± 5,9 [15,6-60,2]	54
Perte de poids (n=142)	5 ± 3 [1-20]	109
Parité	1,7 ± 1,5 [0-11]	
0	114 (24,5%)	
1	101 (21,7%)	
2	134 (28,8%)	28
3	71 (15,3%)	
4	31 (6,7%)	
>4	14 (3,0%)	
Antécédents personnels		
Cancer gynécologique	4 (0,8%)	
Cancer du sein	8 (1,6%)	
Cancer urologique	3 (0,6%)	-
Cancer digestif	2 (0,4%)	
Autres cancers	2 (0,4%)	
Antécédents familiaux		
Cancer de l'ovaire	34 (7,4%)	34
Cancer de l'endomètre	22 (4,8%)	34
Cancer du sein	101 (22%)	34
Autres cancers	100 (35,5%)	211
TDM au diagnostic initial	349 (70,8%)	78
Signes cliniques au diagnostic	227(89,4%)	
Douleurs	113 (49,8%)	
Ascite	26 (11,5%)	
Masse	24 (10,6%)	
Augmentation du PA	15 (6,6%)	
Métrorragies	13 (5,7%)	239
Signes digestifs	10 (4,4%)	
Signes pulmonaires	6 (2,6%)	
AEG	7 (3,1%)	
Adénopathies suspectes	3 (1,3%)	
MVTE	3 (1,3%)	
Autres	7 (3,1%)	

Les données sont présentées par moyenne ± écart-type [minimum-maximum] ou nombres (%)

IMC : indice de masse corporelle / TDM : tomodensitométrie / PA : périmètre abdominal

AEG : altération de l'état général / MVTE : maladie veineuse thrombo-embolique

NA : données non disponibles

Parmi les 493 patientes de la population, 329 (66,7%) appartenait au groupe (ELV-0) : absence d'embolies lymphovasculaires, et 164 patientes (33,3%) appartenait au groupe (ELV-1) : présence d'embolies lymphovasculaires. Les caractéristiques des patientes en fonction de la présence ou non d'ELV sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population en fonction du statut des ELV (n=493)

	ELV-0 (n=329)	ELV-1 (n=164)	NA	p
Age (médiane en années)	60 [52-70]	60 [52-67]	0	0,26
Parité (médiane)	2 [1-2]	1 [0-3]	28	0,36
Mutation prédisposante	24 (7,3%)	16 (9,8%)	275	1
Stade clinique FIGO au diagnostic				<0,0001
Stade I	86 (26,8%)	9 (5,6%)		
Stade II	29 (9,1%)	8 (4,9%)	9	
Stade III	168 (52,3%)	122 (74,8%)		
Stade IV	38 (11,8%)	24 (14,7%)		
Chirurgie première	171 (52,2%)	86 (52,4%)	22	0,82
Type de chirurgie				0,42
Cytoréduction maximale d'emblée	171 (51,9%)	86 (52,4%)	0	
Chirurgie d'intervalle	146 (44,5%)	68 (41,5%)		
Exploration chirurgicale	12 (3,6%)	10 (6,1%)		
Maladie résiduelle en fin de chirurgie				0,01
R0 (chirurgie complète)	252 (79,2%)	109 (67,7%)	14	
R1 (chirurgie optimale)	35 (11,0%)	22 (13,7%)		
R2 (chirurgie sub-optimale)	31 (9,8%)	30 (18,6%)		
Sensibilité aux sels de platine				0,03
Aucune	4 (4,7%)	0		
Réfractaire	9 (10,4%)	17 (23,9%)	336	
Sensibilité intermédiaire	19 (22,1%)	19 (26,8%)		
Sensible	54 (62,8%)	35 (49,3%)		
Récidive globale	94 (28,6%)	84 (51,2%)	63	<0,0001

Les données sont présentées en nombres (%) ou nombres [25^{ème} centile-75^{ème} centile]

NA : données non disponibles

Les caractéristiques histologiques en fonction de la présence d'ELV sont résumées dans le Tableau 3. Le sous-type histologique le plus fréquent était le cystadénocarcinome séreux dans les deux groupes et concernait 208 patientes (63,2%) dans le groupe ELV-0 et 115 patientes (70,1%) dans le groupe ELV-1. On a observé plus de patientes avec une tumeur de grade tumoral II et III (ou haut grade si tumeur séreuse) dans le groupe ELV-1 que dans le groupe ELV-0 (respectivement 31 patientes ; 20,0% versus 36 patientes ; 12,6% et 108 patientes ; 69,7% versus 195 patientes ; 68,5%), $p=0,02$. On a observé plus d'atteinte ovarienne bilatérale (104 patientes ; 63,4% versus 166 patientes ; 50,5%), $p=0,003$; plus de rupture de la capsule ovarienne (81 patientes ; 49,4% versus 56 patientes ; 17,0%), $p<0,0001$; plus de cytologie péritonéale positive (108 patientes ; 65,9% versus 158 patientes ; 48%), $p=0,0002$; et plus d'atteinte de l'omentum (81 patientes ; 49,4% versus

120 patientes ; 36,5%), $p<0,0001$ dans le groupe ELV-1 que dans le groupe ELV-0. Concernant l'atteinte ganglionnaire, il existait plus d'atteinte pelvienne et lombo-aortique dans le groupe ELV-1 que dans le groupe ELV-0 (respectivement 60 patientes ; 36,6% versus 48 patientes ; 14,6%, et 69 patientes ; 42,1% versus 57 patientes ; 17,3%), $p<0,0001$. Il n'y avait pas de différence significative dans les marqueurs immuno-histochimiques entre les deux groupes.

Tableau 3 : Caractéristiques histologiques en fonction du statut des ELV (n=493)

	ELV-0 (n=329)	ELV-1 (n=164)	NA	p
Atteinte ovarienne bilatérale	166 (50,5%)	104 (63,4%)	26	0,003
Rupture de la capsule	56 (17,0%)	81 (49,4%)	138	<0,0001
Cytologie péritonéale positive	158 (48,0%)	108 (65,9%)	34	0,0002
Atteinte de l'omentum	120 (36,5%)	81 (49,4%)	108	<0,0001
Atteinte ganglionnaire				
Pelvienne	48 (14,6%)	60 (36,6%)	-	<0,0001
Lombo-aortique	57 (17,3%)	69 (42,1%)		<0,0001
Grade tumoral				0,02
I (ou bas grade si séreux)	54 (18,9%)	16 (10,3%)	53	
II (ou haut grade si séreux)	36 (12,6%)	31 (20,0%)		
III (ou haut grade si séreux)	195 (68,5%)	108 (69,7%)		
Sous-type histologique				0,38
Cystadénocarcinome séreux	208 (63,2%)	115 (70,1%)	0	
Haut grade	182 (87,5%)	106 (92,2%)		
Bas grade	26 (12,5%)	9 (7,8%)		
Adénocarcinome endométrioïde	37 (11,3%)	18 (11,0%)		
Cystadénocarcinome mucineux	28 (8,5%)	8 (4,9%)		
Carcinome à cellules claires	20 (6,1%)	8 (4,9%)		
Carcinome mixte	18 (5,5%)	9 (5,5%)		
Carcinome indifférencié	8 (2,4%)	2 (1,2%)		
Carcinosarcome	4 (1,2%)	0		
Carcinome à cellules transitionnelles	3 (0,9%)	4 (2,4%)		
Autres	3 (0,9%)	0		
Marqueurs immuno-histochimiques				
CK7	107 (32,5%)	44 (26,8%)	329	0,46
CK20	12 (3,6%)	4 (2,4%)	355	0,88
WT1	79 (24,0%)	13 (7,9%)	370	0,22
Récepteurs aux œstrogènes (RO)	90 (27,4%)	39 (23,8%)	309	0,82
Récepteurs à la progestérone	45 (13,7%)	23 (14,0%)	323	0,76
P53	48 (14,6%)	19 (11,6%)	400	1

Les données sont présentées en nombres (%) ou nombres [minimum-maximum]

NA : données non disponibles

2- Facteurs prédictifs d'invasion lymphovasculaire

Le Tableau 4 présente les résultats de l'analyse univariée et multivariée en régression logistique à la recherche de facteurs prédictifs d'invasion lymphovasculaire. Les facteurs prédictifs d'invasion lymphovasculaires qui étaient statistiquement significatifs dans notre étude en analyse univariée étaient : un stade avancé (III et IV) OR=6,04 [2,56-

14,20] $p < 0,001$; la présence d'une rupture de la capsule ovarienne OR=6,44 [3,97-10,44] $p < 0,001$ et les atteintes ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques avec respectivement OR=1,45 [1,14-1,84] $p < 0,001$ et OR=1,15 [1,01-1,29] $p < 0,001$. En analyse multivariée, après contrôle des variables suivantes : le stade FIGO, la rupture de la capsule ovarienne et l'atteinte ganglionnaire ; seule la présence d'un stade clinique précoce était un facteur indépendant protecteur OR=0,21 [0,12-0,36] $p < 0,001$ et la rupture de la capsule ovarienne restait un facteur indépendant prédictif d'invasion lymphovasculaire OR=4,97 [2,60-9,47] $p < 0,0001$.

Tableau 4 : Facteurs prédictifs d'ELV en analyse univariée et multivariée (n=493)

Variables	Analyse univariée OR [IC95%]	p	Analyse multivariée OR [IC95%]	p
Age	0,99 [0,98-1,01]	0,26	-	-
Parité	1,01 [0,88-1,14]	0,93	-	-
IMC	0,98 [0,95-1,02]	0,25	-	-
Perte de poids	0,77 [0,49-1,21]	0,25	-	-
Ménopause	1,03 [0,66-1,61]	0,89	-	-
Mutation prédisposante	1,05 [0,52-2,12]	0,89	-	-
Stade clinique FIGO				
Précoce (I et II)	Référence	-	0,21 [0,12-0,36]	<0,001
Avancé (III et IV)	6,04 [2,56-14,20]	<0,001	Référence	-
Grade tumoral	1,20 [0,92-1,56]	0,18	-	-
Sous-type histologique				
Cystadénocarcinome séreux	2,18 [0,46-10,44]	0,33	-	-
Adénocarcinome endométrioïde	1,95 [0,37-10,12]	0,43	-	-
Cystadénocarcinome mucineux	1,14 [0,20-6,49]	0,88	-	-
Carcinome à cellules claires	1,60 [0,28-9,24]	0,6	-	-
Carcinome mixte	2 [0,35-11,44]	0,44	-	-
Carcinome indifférencié	Référence	0,27	-	-
Carcinosarcome	0	0,98	-	-
Carcinome à cellules transitionnelles	5,33 [0,62-45,99]	0,13	-	-
Rupture de la capsule	6,44 [3,97-10,44]	<0,001	4,97 [2,60-9,47]	<0,0001
Atteinte ganglionnaire				
Pelvienne	1,45 [1,14-1,84]	<0,001	1,58 [0,73-3,44]	0,24
Lombo-aortique	1,15 [1,01-1,29]	<0,001	1,93 [0,86-4,34]	0,11

Les données sont présentées par OR [IC95%] / IMC : indice de masse corporelle

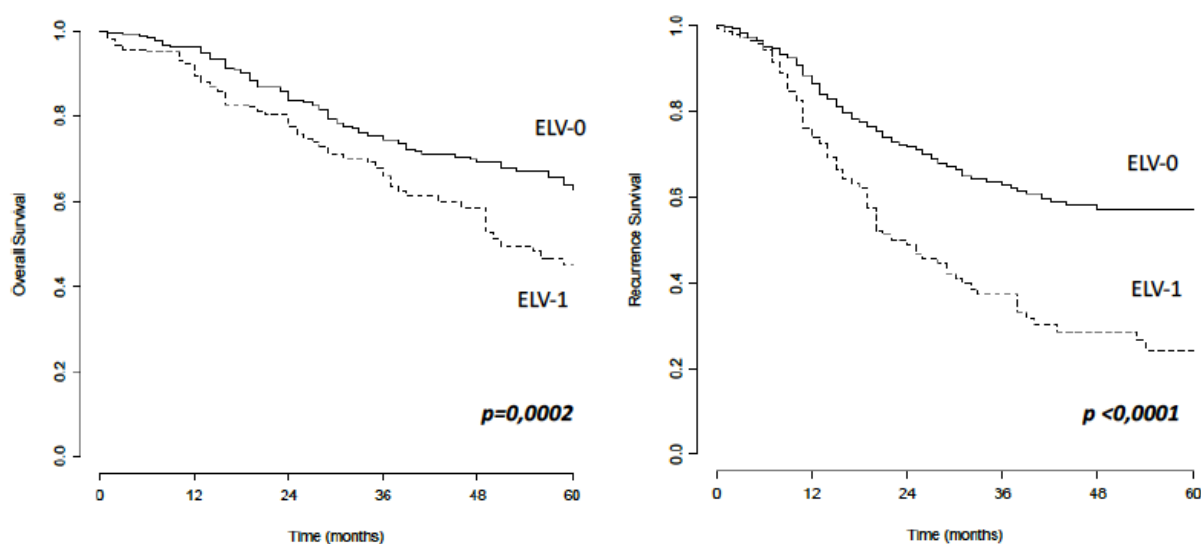
3- Données de survie

- Données sur la population globale en fonction de la présence d'ELV

Le suivi médian dans notre population était de 38 mois, extrêmes [1-146]. Durant la période d'étude, 178 patientes (41,4%) ont récidivé leur maladie et 160 (32,5%) sont décédées. La Figure 1 illustre la survie globale et la survie sans récurrence en fonction de la présence ou non d'ELV. Il existait une différence significative de survie globale entre le

groupe ELV-0 et le groupe ELV-1 ($p=0,0002$). A 60 mois, la survie globale dans le groupe ELV-0 était estimée à 63% tandis que dans le groupe ELV-1, elle était estimée à 45%. Il existait également une différence significative de survie sans récurrence entre le groupe ELV-0 et le groupe ELV-1 ($p<0,0001$). A 60 mois, la survie sans récurrence dans le groupe ELV-0 était estimée à 57% tandis que dans le groupe ELV-1, elle était estimée à 23%.

Figure 1 : Survie globale et survie sans récurrence en fonction de la présence d'ELV



Les facteurs influençant la survie globale ont été analysés en univarié et en multivarié. Les paramètres tels que l'âge HR=1,02 [1,00-1,03] $p=0,02$; la présence d'une chirurgie première HR=0,50 [0,36-0,69] $p<0,0001$; la présence d'une maladie résiduelle en fin de chirurgie HR=1,54 [1,28-1,86] $p<0,0001$; le stade précoce HR=0,26 [0,16-0,43] $p<0,0001$; la présence d'ELV HR=1,80 [1,32-2,47] $p=0,0002$; le sous-type histologique avec HR=0,41 [0,18-0,94] $p=0,03$ pour le cystadénocarcinome séreux, HR=0,25 [0,09-0,65] $p=0,004$ pour l'adénocarcinome endométriode, HR=0,19 [0,06-0,63] $p=0,006$ pour le carcinome à cellules claires, HR=0,36 [0,13-0,98] $p=0,04$ pour les carcinomes mixtes ; la notion de récurrence globale HR=3,86 [2,57-5,79] $p<0,0001$ étaient des facteurs significativement associés à la survie globale en analyse univariée.

En analyse multivariée après contrôle des paramètres suivants : l'âge, une chirurgie première, la maladie résiduelle en fin de chirurgie, le stade clinique FIGO, la notion d'ELV et le sous-type histologique ; seuls la maladie résiduelle en fin de chirurgie HR=1,27 [1,02-1,58] $p=0,03$; le stade précoce HR=0,31 [0,16-0,59] $p=0,0004$; la présence d'ELV HR=1,47 [1,01-

2,16-] $p=0,04$ et les sous-types histologiques suivants : cystadénocarcinome séreux HR=0,30 [0,13-0,71] $p=0,006$; l'adénocarcinome endométrioïde HR=0,27 [0,09-0,81] $p=0,02$; le carcinome à cellules claires HR=0,22 [0,06-0,77] $p=0,02$ et le carcinome mixte HR=0,32 [0,11-0,92] $p=0,04$ restaient des facteurs indépendants impactant la survie globale. Le Tableau 5-A résume ces données.

Tableau 5-A : Recherche de facteurs associés à la survie globale (n=493)

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC95%]	p	HR [IC95%]	p
Age	1,02 [1,00-1,03]	0,02	1,01 [0,99-1,02]	0,24
IMC	0,99 [0,96-1,02]	0,45	-	-
Ménopause	1,35 [0,93-1,96]	0,11	-	-
Mutation prédisposante	0,51 [0,22-1,20]	0,12	-	-
Chirurgie première	0,50 [0,36-0,69]	<0,0001	-	-
Maladie résiduelle en fin de chirurgie	1,54 [1,28-1,86]	<0,0001	1,27 [1,02-1,58]	0,03
Stade clinique FIGO				
Précoce (I-II)	0,26 [0,16-0,43]	<0,0001	0,31 [0,16-0,59]	0,0004
Avancé (III-IV)	Référence	-	-	-
Emboles lymphovasculaires	1,80 [1,32-2,47]	0,0002	1,47 [1,01-2,16-]	0,04
Sous-type histologique				
Cystadénocarcinome séreux	0,41 [0,18-0,94]	0,03	0,30 [0,13-0,71]	0,006
Adénocarcinome endométrioïde	0,25 [0,09-0,65]	0,004	0,27 [0,09-0,81]	0,02
Cystadénocarcinome mucineux	0,36 [0,13-1,01]	0,052	0,65 [0,22-1,90]	0,43
Carcinome à cellules claires	0,19 [0,06-0,63]	0,006	0,22 [0,06-0,77]	0,02
Carcinome mixte	0,36 [0,13-0,98]	0,04	0,32 [0,11-0,92]	0,04
Carcinosarcome	1,25 [0,31-5,02]	0,75	0,97 [0,24-3,92]	0,97
Carcinome à cellules transitionnelles	0,36 [0,09-1,45]	0,15	0,27 [0,05-1,40]	0,12
Récidive globale	3,86 [2,57-5,79]	<0,0001	-	-

Les données sont présentées par HR [IC95%] / IMC : indice de masse corporelle

Les facteurs influençant la survie sans récidive ont été analysés en univarié et en multivarié. Les paramètres tels que la présence d'une mutation prédisposante HR=1,93 [1,21-3,10] $p=0,006$; une chirurgie première HR=0,49 [0,36-0,66] $p<0,0001$; un stade précoce HR=0,23 [0,14-0,36] $p<0,0001$; la présence d'ELV HR=2,23 [1,65-3,01] $p<0,0001$ et les types histologiques suivants : adénocarcinome endométrioïde HR=0,25 [0,08-0,78] $p=0,02$; le cystadénocarcinome mucineux HR=0,24 [0,07-0,87] $p=0,03$ et le carcinome à cellules claires HR=0,12 [0,03-0,54] $p=0,006$ étaient des facteurs significativement associés à la survie sans récidive en analyse univariée.

En analyse multivariée, après contrôle des paramètres suivants : une mutation prédisposante, une chirurgie première, le stade clinique FIGO, la présence des ELV et le sous-type histologique ; seul le stade précoce HR=0,35 [0,17-0,72] $p=0,04$ restait un facteur significativement associé à la survie sans récidive. Le Tableau 5-B résume ces données.

Tableau 5-B : Recherche de facteurs associés à la survie sans récurrence (n=493)

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC95%]	P	HR [IC95%]	p
Age	1,00 [0,99-1,01]	0,44	-	-
IMC	1,01 [0,99-1,04]	0,25	-	-
Ménopause	1,13 [0,80-1,58]	0,49	-	-
Mutation prédisposante	1,93 [1,21-3,10]	0,006	1,50 [0,91-2,47]	0,1
Chirurgie première	0,49 [0,36-0,66]	<0,0001	0,87 [0,55-1,36]	0,53
Maladie résiduelle en fin de chirurgie	1,15 [0,93-1,42]	<0,19	-	-
Stade clinique FIGO				
Précoce (I-II)	0,23 [0,14-0,36]	<0,0001	0,35 [0,17-0,72]	0,04
Avancé (III-IV)	Référence	-	-	-
Emboles lymphovasculaires	2,23 [1,65-3,01]	<0,0001	1,42 [0,89-2,27]	0,13
Sous-type histologique				
Cystadénocarcinome séreux	0,68 [0,25-1,85]	0,45	0,60 [0,07-4,94]	0,63
Adénocarcinome endométrioidé	0,25 [0,08-0,78]	0,02	0,44 [0,05-4,07]	0,47
Cystadénocarcinome mucineux	0,24 [0,07-0,87]	0,03	0,61 [0,07-5,59]	0,66
Carcinome à cellules claires	0,12 [0,03-0,54]	0,006	0,26 [0,02-2,81]	0,27
Carcinome mixte	0,43 [0,13-1,41]	0,16	0,37 [0,04-3,41]	0,38
Carcinosarcome	1,20 [0,22-6,58]	0,83	-	-
Carcinome à cellules transitionnelles	0,26 [0,05-1,49]	0,13	0,12 [0,06-2,17]	0,15

Les données sont présentées par HR [IC95%] / IMC : indice de masse corporelle

- Données de survie en fonction du stade de la maladie et de la présence d'ELV

Cent trente-deux patientes (27,3%) avaient une maladie dite précoce (stade I et II). Parmi elles, 17 patientes avaient des ELV (12,9%). Le taux de survie globale à 60 mois chez les patientes appartenant au groupe ELV-0 était 84% et 65% dans le groupe ELV-1. Cette différence de survie était significative ($p=0,04$). Le taux de survie sans récurrence à 60 mois chez les patientes appartenant au groupe ELV-0 était 77% et 64% dans le groupe ELV-1. Il n'y avait pas de différence significative de survie sans récurrence entre les deux groupes ($p=0,08$). La Figure 2 illustre ces résultats.

Trois cents cinquante-deux patientes (72,7%) avaient une maladie dite avancée (stade III et IV). Parmi elles, 146 patientes avaient des ELV (41,5%). Le taux de survie globale à 60 mois chez les patientes appartenant au groupe ELV-0 était 51% et 42% dans le groupe ELV-1. Il n'y avait pas de différence significative de survie globale entre les deux groupes ($p=0,13$). Le taux de survie sans récurrence à 60 mois chez les patientes appartenant au groupe ELV-0 était 43% et 20% dans le groupe ELV-1. Cette différence de survie sans récurrence était significative ($p=0,007$). La Figure 3 illustre ces résultats.

Figure 2 : Survie globale et survie sans récurrence des stades précoces (I et II)

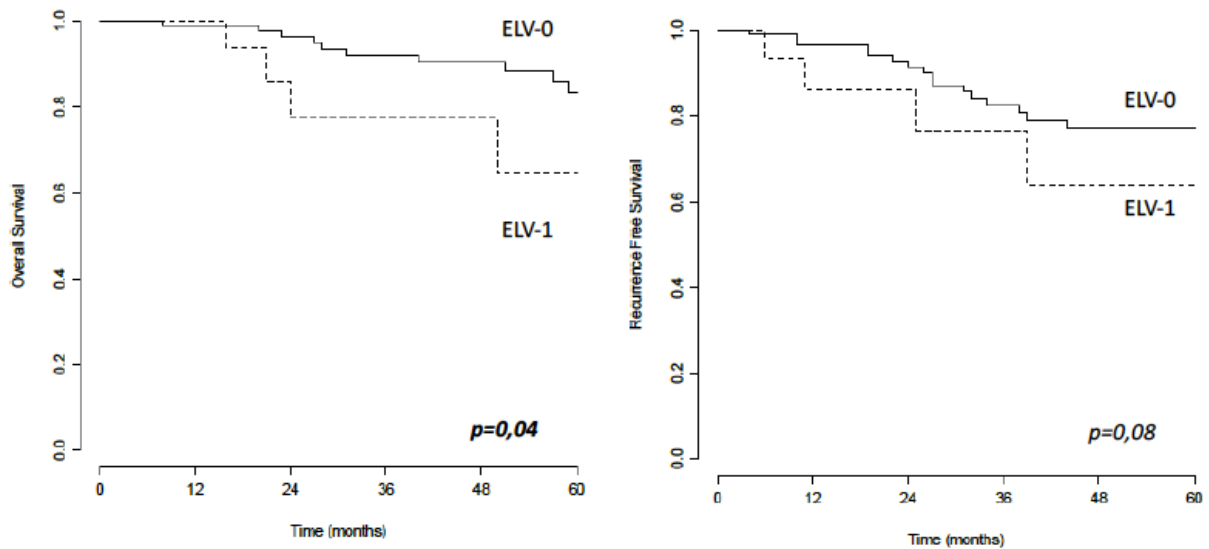
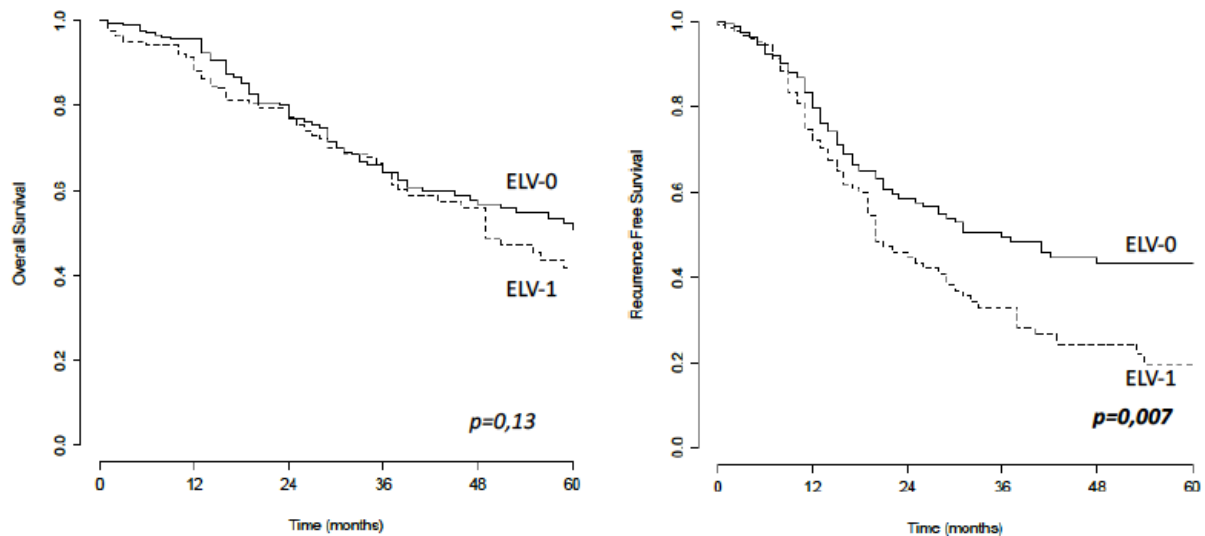


Figure 3 : Survie globale et survie sans récurrence des stades avancés (III et IV)



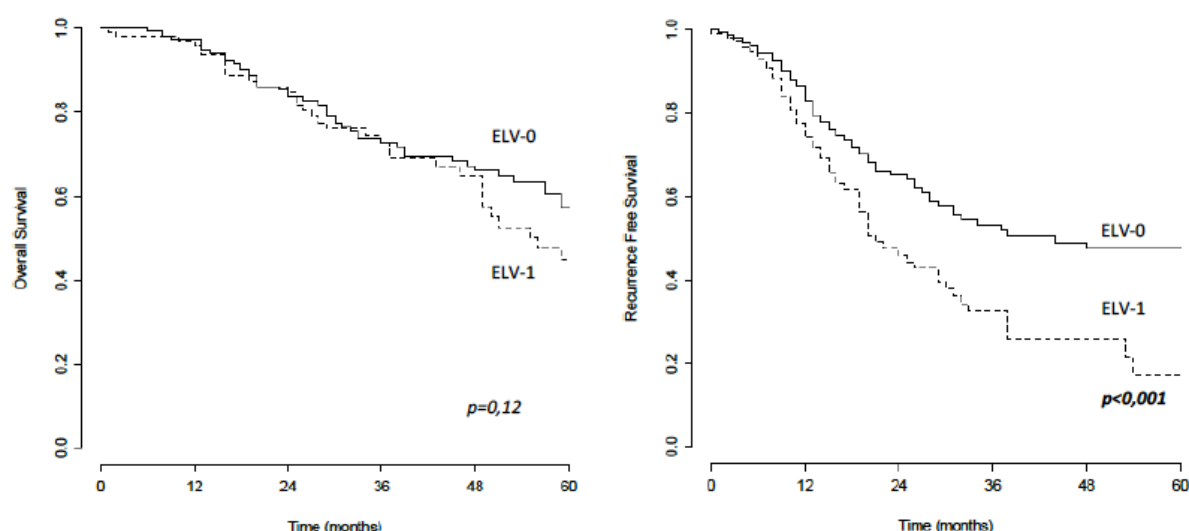
- Données de survie en fonction du sous-type histologique et du statut des ELV

A. Cas des tumeurs séreuses de haut grade

Deux cents quatre-vingt-huit patientes (58,4%) avaient une tumeur séreuse de haut grade. Parmi elles, 106 patientes avaient des ELV (36,8%). Dans le groupe ELV-0, quatre patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie et la répartition des stades FIGO était comme suit : 23 stade I, 19 stade II, 106 stade III et 32 stade IV, deux stades n'étaient pas connus. Dans le groupe ELV-1, cinq patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie et la répartition

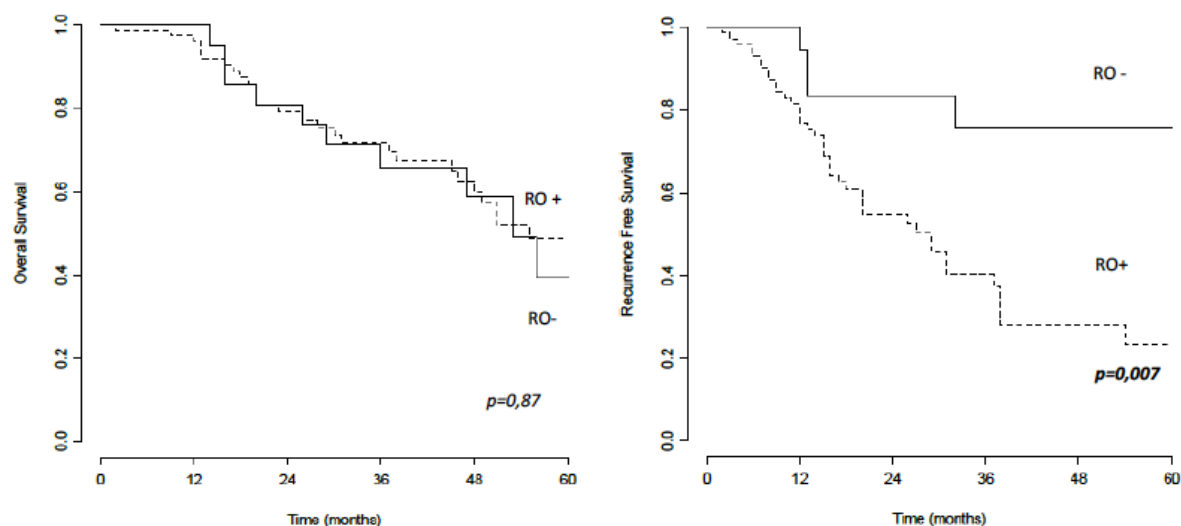
des stades FIGO était comme suit : cinq stade I, trois stade II, 81 stade III et 17 stade IV. Le taux de survie globale à 60 mois dans le groupe ELV-0 était 57,3% et 44,8% dans le groupe ELV-1 ($p=0,12$). Le taux de survie sans récidive à 60 mois dans le groupe ELV-0 était 47,5% et 17,4% dans le groupe ELV-1 ($p<0,001$). La figure 4-A illustre ces résultats.

Figure 4-A : Survie globale et survie sans récidive des tumeurs séreuses de haut grade en fonction du statut des ELV



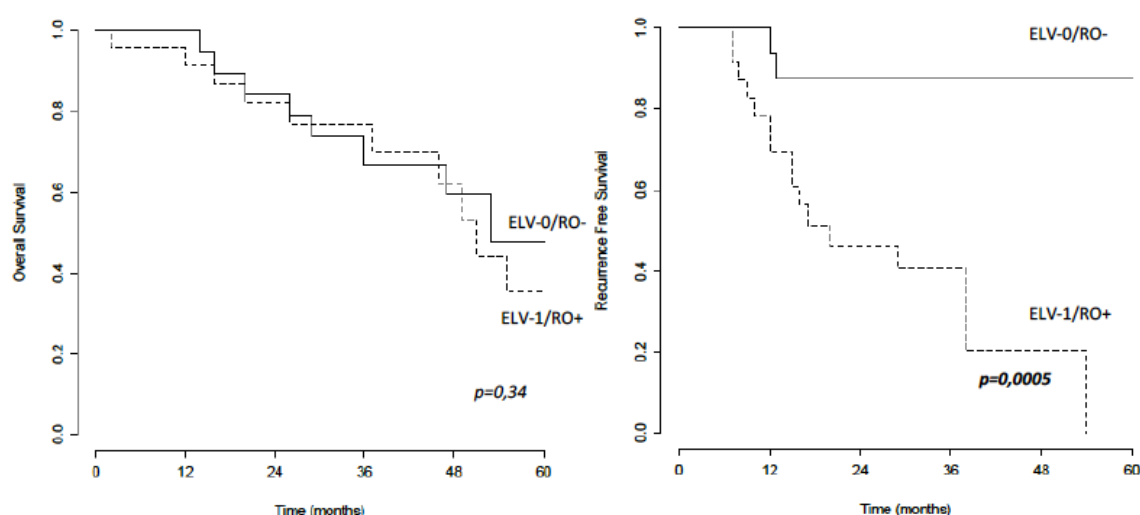
L'étude de l'impact du statut des récepteurs aux œstrogènes a été évaluée dans ce sous-type histologique. Quatre-vingt-deux patientes (45,6%) avaient des tumeurs séreuses exprimant les récepteurs aux œstrogènes. Le taux de survie globale à 60 mois dans le groupe RO- était 39,3% et 48,9% dans le groupe RO+ ($p=0,87$). Le taux de survie sans récidive à 60 mois dans le groupe RO- était 75,8% et 23,3% dans le groupe RO+ ($p=0,007$). La figure 4-B illustre ces résultats.

Figure 4-B : Survie globale et survie sans récidive des tumeurs séreuses de haut grade en fonction du statut des RO



La différence de survie entre les patientes qui avaient à la fois des ELV et des récepteurs positifs aux œstrogènes (ELV-1/RO+) a été comparée à celle n'ayant ni ELV ni récepteurs aux œstrogènes positifs (ELV-0/RO-). Vingt-quatre patientes (22,6%) appartenaient au groupe ELV-1 et exprimaient les récepteurs aux œstrogènes. Cinquante-huit patientes (31,9%) appartenaient au groupe ELV-0 et exprimaient les récepteurs aux œstrogènes. Le taux de survie globale à 60 mois des patientes appartenant au groupe ELV-0/RO- était 47,6% et 35,5% dans le groupe ELV-1/RO+ ($p=0,34$). Le taux de survie sans récurrence à 60 mois chez les patientes appartenant au groupe ELV-0/RO- était 87,5% et 20,2% dans le groupe ELV-1/RO+ ($p=0,0005$). La Figure 4-C illustre ces différents résultats. Aucun autre marqueur immuno-histochimique n'a pu être relié de manière significative avec les paramètres de survie des tumeurs séreuses de haut grade à l'exception de WT1 ($p=0,02$) ayant un impact sur la survie globale.

Figure 4-C : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs séreuses de haut grade en fonction du statut des ELV et RO



Les facteurs influençant la survie sans récurrence des tumeurs séreuses de haut grade ont été étudiés. En analyse univariée, l'âge HR=0,98 [0,97-0,99] $p=0,03$; la notion d'une chirurgie d'intervalle HR=1,95 [1,34-2,83] $p=0,0004$; le stade clinique FIGO III HR=5,16 [1,89-14,06] $p=0,001$; le stade clinique FIGO IV HR=5,15 [1,74-15,17] $p=0,003$; la présence d'ELV HR=1,82 [1,27-2,62] $p=0,001$ et des RO positifs HR=3,42 [1,33-8,84] $p=0,01$ étaient des facteurs significativement liés à la survie sans récurrence des patientes. En analyse multivariée après contrôle des paramètres suivants : l'âge, une chirurgie d'intervalle, le stade clinique FIGO, la présence d'ELV et de RO ; seuls le stade clinique FIGO IV HR=6,40 [1,73-55,58]

$p=0,09$ et la présence de RO positifs $HR=3,35$ [1,19-9,44] $p=0,02$ restaient des facteurs indépendants liés à la survie sans récidence. Le Tableau 6 résume ces données.

Tableau 6 : Facteurs associés à la survie sans récidence des tumeurs séreuses de haut grade (n=288)

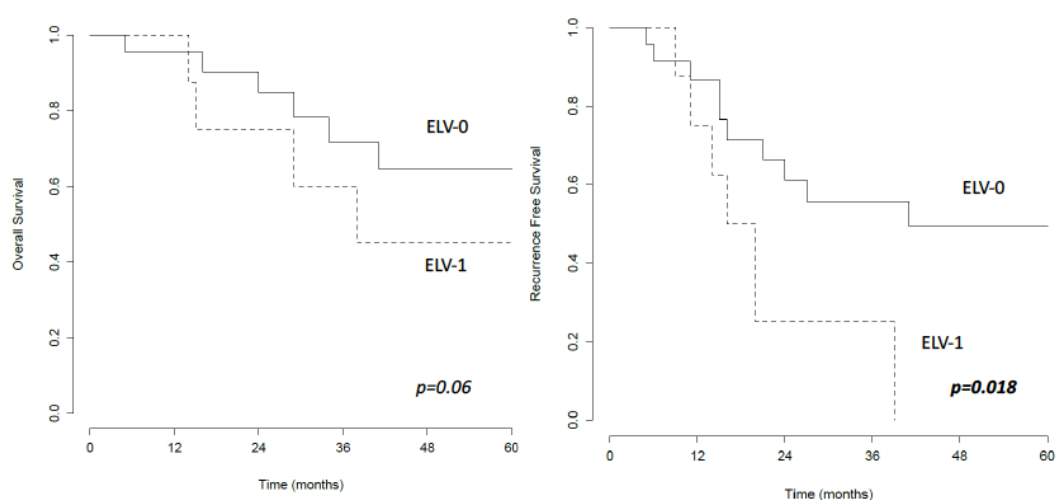
Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC95%]	p	HR [IC95%]	p
Age	0,98 [0,97-0,99]	0,03	0,98[0,96-1]	0,16
IMC	1,01 [0,97-1,04]	0,66	-	-
Parité	0,98 [0,87-1,11]	0,79	-	-
Mutation prédisposante	1,55 [0,90-2,69]	0,12	-	-
Chirurgie d'intervalle	1,95 [1,34-2,83]	0,0004	1,01 [0,53-1,92]	0,97
Maladie résiduelle en fin de chirurgie	1,11 [0,86-1,42]	0,43	-	-
Stade clinique FIGO				
Stade II	2,23 [0,65-7,64]	0,2	1,14 [0,07-18,32]	0,93
Stade III	5,16 [1,89-14,06]	0,001	5,43 [0,69-42,65]	0,11
Stade IV	5,15 [1,74-15,17]	0,003	6,40 [1,73-55,58]	0,09
Emboles lymphovasculaires	1,82 [1,27-2,62]	0,001	1,17 [0,60-2,28]	0,16
Récepteurs aux œstrogènes	3,42 [1,33-8,84]	0,01	3,35[1,19-9,44]	0,02

Les données sont présentées par HR [IC95%] / IMC : indice de masse corporelle

B. Cas des tumeurs séreuses de bas grade

Trente-cinq patientes (7,1%) avaient une tumeur séreuse de bas grade. Parmi elles, neuf patientes avaient des ELV (25,7%). Dans le groupe ELV-0, deux patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie et la répartition des stades FIGO était comme suit : sept stade I, deux stade II, 14 stade III et deux stade IV, un stade n'était pas connu. Dans le groupe ELV-1, toutes les patientes avaient reçu de la chimiothérapie et la répartition des stades FIGO était comme suit : un stade II, sept stade III, un stade IV. Le taux de survie globale à 60 mois chez les patientes appartenant au groupe ELV-0 était 64,6% et 22,5% dans le groupe ELV-1 ($p=0,06$). Le taux de survie sans récidence à 60 mois dans le groupe ELV-0 était 49,5% et 0% dans le groupe ELV-1 ($p=0,018$). La Figure 5 illustre ces résultats.

Figure 5 : Survie globale et survie sans récidence des tumeurs séreuses de bas grade

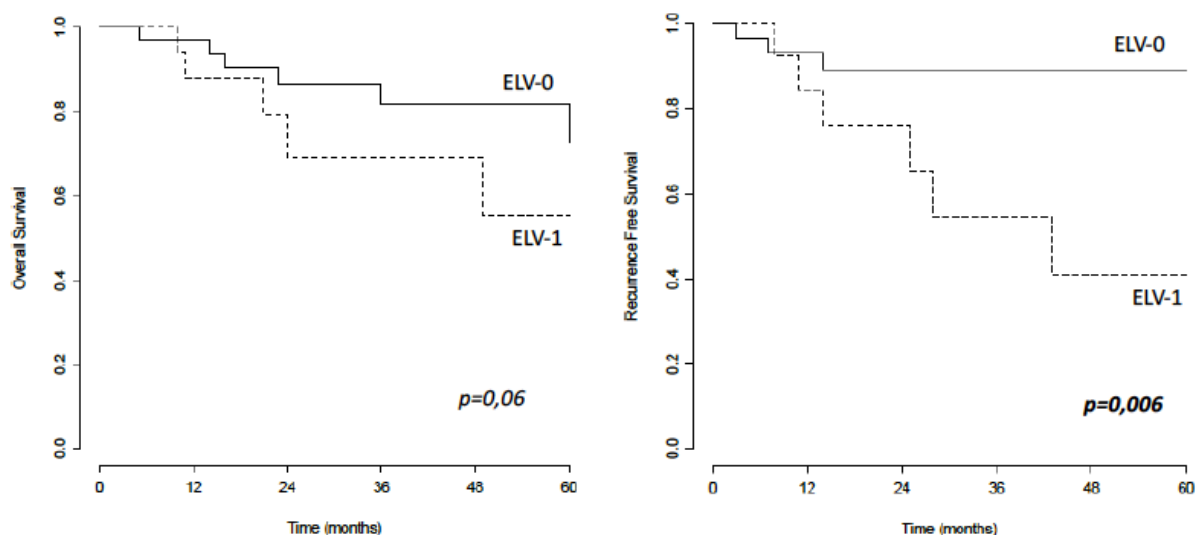


C. Cas des tumeurs endométrioïdes

Cinquante-cinq patientes (11,2%) avaient une tumeur endométrioïde. Parmi elles, 18 patientes avaient des ELV (32,7%). Dans le groupe ELV-0, quatre patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie et la répartition des stades FIGO était comme suit : 18 stade I, quatre stade II, 12 stade III et un stade IV, deux stades n'étaient pas connus. Dans le groupe ELV-1, toutes les patientes avaient reçu de la chimiothérapie et la répartition des stades FIGO était comme suit : trois stade I, quatre stade II, neuf stade III et un stade IV, un stade n'était pas connu.

Le taux de survie globale à 60 mois chez les patientes appartenant au groupe ELV-0 était 72,8% et 55,3% dans le groupe ELV-1 ($p=0,06$). Le taux de survie sans récurrence à 60 mois dans le groupe ELV-0 était 89,3% et 40,8% dans le groupe ELV-1 ($p=0,006$). Il y avait une différence significative de survie sans récurrence chez les patientes porteuses d'une tumeur endométrioïde en fonction de la présence ou non d'ELV. La Figure 6 illustre ces résultats. L'étude des RO dans les tumeurs endométrioïdes (RO-/RO+) n'a pas révélé de différence significative sur le taux de survie globale ($p=0,22$) et sur le taux de survie sans récurrence ($p=0,12$).

Figure 6 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs endométrioïdes

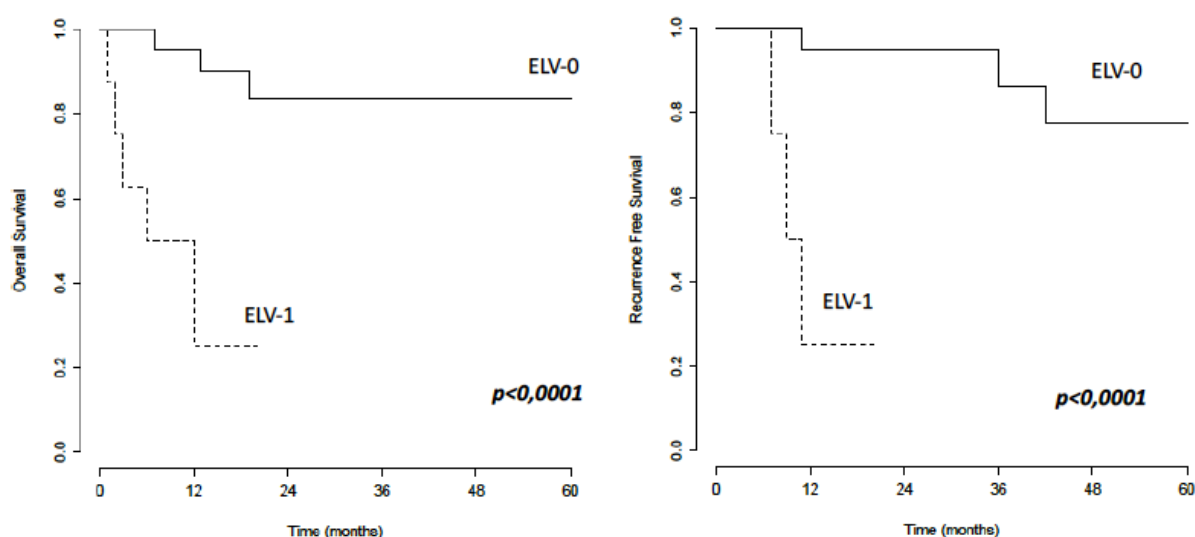


D. Cas des tumeurs mucineuses

Trente-six patientes (7,3%) avaient une tumeur mucineuse. Parmi elles, huit patientes avaient des ELV (22,2%). Dans le groupe ELV-0, six patientes n'avaient pas reçu de

chimiothérapie et la répartition des stades FIGO était comme suit : 14 stade I, neuf stade III et deux stade IV, trois stades n'étaient pas connus. Dans le groupe ELV-1, une patiente n'avait pas reçu de chimiothérapie et la répartition des stades FIGO était comme suit : six stade III et deux stade IV. Le taux de survie globale à 20 mois chez les patientes appartenant au groupe ELV-0 était 84% et 25% dans le groupe ELV-1 ($p<0,0001$). Le taux de survie sans récurrence à 20 mois chez les patientes appartenant au groupe ELV-0 était 94,7% et 25% dans le groupe ELV-1 ($p<0,0001$). Il y avait dans notre population une différence significative de survie globale et de survie sans récurrence en fonction de la présence ou non d'ELV. La Figure 7 illustre ces résultats.

Figure 7 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs mucineuses



E. Cas des tumeurs à cellules claires

Vingt-huit patientes (5,7%) avaient une tumeur à cellules claires. Parmi elles, huit patientes avaient des ELV (28,6%). Dans le groupe ELV-0, une patiente n'avait pas reçu de chimiothérapie et la répartition des stades FIGO était comme suit : 14 stade I, un stade II, et cinq stade III. Dans le groupe ELV-1, deux patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie et la répartition des stades FIGO était comme suit : sept stade III et un stade IV. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe ELV-0 et ELV-1 sur le taux de survie globale ($p=0,12$) et sur le taux de survie sans récurrence ($p=0,17$).

DISCUSSION

1- Principaux résultats

Notre étude a permis de mettre en évidence une relation entre la présence d'ELV et le stade, le grade, la maladie résiduelle en fin de chirurgie, la sensibilité aux sels de platine et le taux de récurrence globale, une atteinte ovarienne bilatérale, une atteinte de l'omentum, une atteinte de la capsule ovarienne, une atteinte ganglionnaire. Les facteurs indépendants prédictifs d'ELV en analyse multivariée étaient le stade clinique FIGO et la rupture de la capsule ovarienne. Les analyses de survie montraient, en cas de présence d'ELV, une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence en population globale, une diminution de la survie globale pour les stades précoces et de la survie sans récurrence pour les stades avancés. Les facteurs indépendants influençant la survie globale dans notre étude étaient la maladie résiduelle en fin de chirurgie, la présence d'ELV, un stade précoce versus avancé et le sous-type histologique. Le seul facteur indépendant influençant la survie sans récurrence dans notre étude était un stade précoce versus avancé. Les analyses en fonction des sous-types histologiques ont révélé une diminution de survie sans récurrence dans le groupe des tumeurs séreuses de haut grade avec des ELV, des RO+ et chez les patientes ELV-1/RO+. Les facteurs associés à cette diminution de survie sans récurrence en analyse multivariée étaient un stade avancé et des RO+. L'étude des autres sous-types histologiques a révélé une diminution de la survie sans récurrence dans le groupe des tumeurs endométrioïdes et des tumeurs séreuses de bas grade en présence d'ELV et une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence dans le groupe des tumeurs mucineuses en présence d'ELV.

2- Forces et limites

Une des forces de notre étude résidait dans son caractère original. En effet, il s'agissait du premier travail français sur le sujet des embolies lymphovasculaires dans le cancer de l'ovaire permettant de confirmer d'autres travaux et mettant à jour des éléments nouveaux, notamment sur les tumeurs mucineuses et endométrioïdes. Nous disposons grâce à cette étude multicentrique d'une population importante permettant une rigueur méthodologique dans le recueil des données.

Notre étude était rétrospective, ce qui peut constituer une des limites inhérentes à ce type d'étude. En outre, les données anatomopathologiques ont été recueillies sur les comptes-rendus et n'ont pas fait l'objet d'une relecture systématique incluant un biais de classification, de méthode selon les pratiques des différents centres ayant participé à l'étude. Plusieurs autres facteurs confondants ont pu ne pas être identifiés, nous n'avons pas fait de comparaison sur les différents types de chirurgie pratiqués ou sur les différents régimes de chimiothérapie employés, potentiellement différents selon les centres qui prennent en charge les patientes.

3- Discussion générale, interprétation

La signification pronostique de la présence d'ELV dans le cancer de l'ovaire est encore discutée et incomplètement comprise. Plusieurs études dans la littérature concluent à l'impact pronostique important de la présence des ELV sur les paramètres de survie des patientes. Il conviendrait de pouvoir repérer ces patientes qui seraient plus à risque de récurrence afin d'adapter la prise en charge initiale et le traitement systémique.

- *Emboles lymphovasculaires*

Plusieurs études se sont intéressées non seulement à la présence d'ELV mais aussi à leur quantification. Il apparaissait que la quantité d'ELV n'avait pas d'impact suffisant sur les paramètres de survie mais la seule présence d'ELV semblait être un marqueur d'activité et du potentiel de dissémination de la maladie (23,26). En effet, dans la littérature, le taux d'ELV selon les études varie de 17,5% à 83,5% (22,23,25). Notre taux d'ELV s'élevait à 33,3% pour la population globale avec des variations selon les sous-types histologiques. Chen et al. retrouvaient dans une population de 492 patientes, un taux d'ELV de 58,5% tous types histologiques confondus (27). Matsuo et al. retrouvaient un taux d'ELV de 79,5% en 2012 dans une population de 127 patientes tous types histologiques confondus tandis que Qian et al. en 2010 relevaient un taux d'ELV de 54,5% dans une population de 66 patientes (23,26). Les différences retrouvées peuvent s'expliquer par d'une part par l'absence de standardisation des comptes-rendus anatomopathologiques dans lesquels la notification de

la présence d'ELV n'apparaissait pas comme un critère recommandé et d'autre part par les proportions des sous-types histologiques qui ne sont pas les mêmes dans toutes les populations d'étude (31).

- *Facteurs prédictifs d'ELV*

L'étude de Qian et al. rapportait une association significative de la présence des ELV en rapport avec un stade avancé, une atteinte ganglionnaire et un sous-type histologique séreux de haut grade (26). Matsuo et al. ont pu démontrer dans une étude en 2012 sur 127 patientes, le lien entre la présence d'ELV et l'atteinte ganglionnaire ($p < 0,001$), le stade clinique de la maladie ($p < 0,001$) et le sous-type histologique séreux de haut grade ($p = 0,004$) (23). En analyse multivariée, l'atteinte ganglionnaire et le stade restaient des facteurs prédictifs d'ELV. Ces données sont concordantes avec celles de notre étude puisque nous retrouvons un lien entre la présence d'ELV et l'atteinte ganglionnaire qu'elle soit pelvienne ou lombo-aortique, le stade en particulier pour les stades avancés en analyse univariée ($p < 0,001$) et un lien avec le stade en analyse multivariée ($p < 0,001$). De même, Chen et al ont étudié sur une population de 492 patientes, les facteurs prédictifs indépendants d'EVL parmi lesquels figuraient un stade avancé, l'atteinte ganglionnaire et le sous-type histologique séreux de haut grade (27).

Matsuo et al. dans une étude de 2014 ont pu mettre en évidence un lien entre le récepteur aux œstrogènes (RO) et les ELV dans les tumeurs séreuses de haut grade sur une population de 121 patientes. En effet, la présence d'ELV était corrélée à la présence de RO en analyse uni et multivariée (respectivement $p = 0,002$ et $p = 0,039$) avec un impact sur la survie sans récurrence et la survie globale en cas d'ELV, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence concernant l'impact de l'expression des RO sur la survie (25). Dans notre population, nous retrouvons un impact de l'expression des RO et de la présence des ELV sur la survie sans récurrence mais pas sur la survie globale. On pourrait supposer un rôle des RO dans l'apparition des ELV et dans la potentielle dissémination hématogène et lymphatique de la maladie. L'étude de Sieh et al. qui concernait 1742 patientes avec des tumeurs séreuses de haut grade, ne suggère pas d'impact des RO sur la survie (45). L'intérêt d'un traitement freinateur des œstrogènes pourrait être évalué en cas d'ELV dans les autres

sous-types histologiques (tumeurs endométrioides) (45). L'angiogenèse étant favorisée dans les processus néoplasiques, il apparaît également intéressant de pouvoir discuter d'une thérapie modulatrice de l'angiogenèse (anti-VEGF), notamment en cas de présence d'ELV chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire (46,47).

- *Survie*

Les taux de récurrence varient selon études et les sous-types histologiques. En effet, notre taux de rechute globale s'élevait à 41,4% dans notre population. Matsuo et al. ont relevé un taux de rechute de 67% dans une population de 127 patientes tous types histologiques confondus. Chen et al. ont retrouvé une association significative entre rechute et présence d'ELV puisqu'ils rapportent un taux de rechute de 82% chez les patientes avec ELV versus 55% chez les patientes sans ELV ($p<0.001$) contre 51,2% de rechute dans le groupe ELV-1 versus 28,6% dans le groupe ELV-0 dans notre population ($p<0.0001$) (27).

Matsuo et al. ont pu démontrer en 2012 sur une population de 127 patientes, une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence en présence d'ELV en analyse univariée (respectivement $p=0,003$ et $p=0,006$) et une diminution de la survie sans récurrence en analyse multivariée ($p=0,09$) sans pouvoir mettre en évidence une différence de survie globale. Notre étude apporte un élément supplémentaire puisque nous avons pu démontrer une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence en présence d'ELV pour toute notre population.

Chen et al. ont rapporté une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence dans leur population d'étude avec un taux de survie globale à 60 mois de 73% pour le groupe avec ELV ($p<0,001$) et un taux de survie sans récurrence de 43% pour le groupe avec ELV ($p<0,001$) contre respectivement 43% pour le taux de survie globale ($p=0,0002$) et 23% pour le taux de survie sans récurrence dans notre population ($p<0,0001$) (27). A 120 mois, les taux observés par Chen et al. se rapprochent de ceux observés dans notre population avec un taux de survie globale de 43% et un taux de survie sans récurrence de 28% (27).

- *Cas des stades précoces et des stades avancés*

Stades précoces

Une association entre la présence d'ELV et leur impact sur la survie globale et sur la survie sans récurrence a été démontrée dans notre population pour les stades précoces en analyse univariée et multivariée. Chen et al. ont pu démontrer en 2015 sur une population de 492 patientes, une association avec la présence d'ELV et l'impact sur la survie globale et la survie sans récurrence dans les stades précoces et non dans les stades avancés en analyse univariée et seulement de la survie sans récurrence sans impact sur la survie globale en analyse multivariée ($p < 0,001$) (27). L'hypothèse sous tendue était que la valeur pronostique de la présence des ELV n'était pas similaire à celle présente dans d'autres néoplasies. Une tumeur localisée avec des ELV présenterait un comportement différent avec un risque de rechute augmenté par rapport à une tumeur d'emblée disséminée pour laquelle la présence d'ELV ne représenterait plus un facteur pronostique.

Chen et al. ont pu démontrer qu'une maladie résiduelle importante après prise en charge chirurgicale était corrélée à une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence ($p < 0,001$) chez les patientes avec un stade avancé, tout comme nous avons pu le constater dans notre population en survie globale (27). Li et al. ont pu démontrer que même si les stades précoces avaient un taux d'ELV moins important que les stades avancés, lorsque les ELV étaient présentes, elles impactaient la survie sans récurrence démontrant un potentiel de dissémination hématogène et lymphatique de la maladie (28).

L'étude des stades précoces a été réalisée par Matsuo et al. en 2014, en particulier sur les cancers épithéliaux de l'ovaire de stade I incluant une chirurgie ganglionnaire. Sur une population de 434 patientes en stade I, il a été retrouvé un taux d'ELV de 17,5% avec comme facteur prédictif une dissémination lymphatique et hématogène augmentée en cas d'ELV plutôt qu'une dissémination péritonéale (22,48,49). Les données de notre population sont concordantes puisque notre taux d'ELV pour les stades I s'élevait à 9,5%. La différence entre les deux populations peut notamment s'expliquer par la proportion des différents sous-types histologiques puisque la population de Matsuo et al. comportait 41,2% carcinomes à cellules claires contre 5,7% dans notre population (22). Une association significative avait été

retrouvée entre la présence d'ELV et le sous-type histologique (tumeurs séreuses de haut grade et carcinome à cellules claires) ($p=0,042$), ainsi que le stade ($p=0,044$). Ces données concordent avec celles de notre population.

En matière de survie, l'équipe de Matsuo retrouvait une diminution significative de survie globale ($p=0,024$) et de survie sans récurrence ($p=0,031$) chez les patientes avec une tumeur de stade I présentant des ELV (22). Il en était de même dans notre population puisqu'une diminution de survie globale et de survie sans récurrence a pu être mise en évidence pour les stades précoces ($p<0,0001$) en analyse univariée. En analyse multivariée, Matsuo et al. n'ont pas pu mettre en évidence de diminution significative de la survie globale ou de la survie sans récurrence, alors que dans notre population, ce critère reste significatif pour la survie globale ($p=0,0004$) et la survie sans récurrence ($p=0,04$) (22). Même si les tumeurs de stade I étaient de meilleur pronostic que les tumeurs avancées, lorsque des ELV étaient présentes, alors la survie globale et la survie sans récurrence étaient affectées. Il semblerait que la présence d'ELV soit un facteur pronostique possiblement déterminant même en cas de maladie précoce (22,50–53).

L'explication pratique qui pourrait en découler est qu'il peut s'agir d'une maladie particulièrement active avec un potentiel de dissémination hématogène et lymphatique plus élevé qu'en cas d'absence d'ELV. On pourrait s'interroger sur le bénéfice d'un traitement adjuvant de type anti-VEGF chez ces patientes avec une maladie précoce et présence d'ELV, afin de contrôler le potentiel de dissémination lymphatique et hématogène. A ce sujet, Matsuo et al. retrouvaient une diminution de survie globale ($p=0,05$) à la limite de la significativité et de la survie sans récurrence ($p=0,015$) lorsque les patientes bénéficiaient de moins de six cures de chimiothérapie à base de taxanes et sels de platine (22). Certaines équipes observaient une morbidité plus élevée de la chimiothérapie par rapport au bénéfice en termes de survie chez les patientes qui recevaient au moins six cycles de chimiothérapie dans les stades précoces (54,55). Il pourrait être intéressant de pouvoir sélectionner un sous-groupe de patientes à risque de récurrence, notamment les tumeurs séreuses de haut grade ou les carcinomes à cellules claires, afin d'adapter la prise en charge initiale et adjuvante pour limiter la dissémination hématogène probablement sous-évaluée par

rapport à la dissémination péritonéale, plus classique dans le cancer de l'ovaire et en particulier dans les stades avancés (56–59).

Stades avancés

Les stades avancés constituent la majorité des patientes concernées par un cancer de l'ovaire notamment du fait d'un diagnostic tardif et d'une symptomatologie parfois pauvre. Dans ce contexte, la mortalité liée aux stades avancés reste élevée (60–62). Dans notre population, nous avons relevé 72,7% de stades avancés, ce qui correspond à ce qui est retrouvé communément dans la littérature médicale. Ainsi, Matsuo et al. sur une population de 127 patientes, retrouvaient dans leur étude sur l'impact des ELV dans le cancer épithélial de l'ovaire un taux de stades avancés avoisinant les 83% et ils mettaient en évidence une prévalence importante d'ELV (79,5%) (23). Dans notre population, on comptait 352 patientes avec une maladie avancée. Parmi elles, le taux d'ELV était estimé à 41,5%.

D'autres équipes comme celle de Li et al. dans leur méta-analyse de 2016 visant à évaluer l'impact des ELV sur la survie et d'explorer l'association entre SNAI1/2 et les ELV dans le cancer de l'ovaire sur une population de 1817 patientes ont pu démontrer l'association entre un stade avancé de la maladie et la présence d'ELV. Les analyses de survie permettent d'observer une diminution de la survie globale dans les stades avancés en cas de présence d'ELV (28). Ces données concordent avec celles retrouvées dans notre population.

- *Sous-types histologiques*

Tumeurs séreuses

Concernant les tumeurs séreuses de bas grade, notre population comportait un taux de 25,7% d'ELV dans ce sous-type histologique. Chen et al. ont rapporté un taux d'ELV de 27,3%. Matsuo et al. disposant d'une population de 178 patientes ont rapporté un taux d'ELV de 44,4% avec comme facteurs prédictifs d'ELV indépendants la présence d'envahissement de l'omentum, une cytologie péritonéale positive et un ratio d'atteinte ganglionnaire élevé (27,32). A 60 mois, le taux de survie sans récurrence était significativement diminué en cas de présence d'ELV avec un taux observé de 21% ($p=0,009$). De même, un

stade avancé et une chirurgie sub-optimale avec la présence de maladie résiduelle en fin d'intervention étaient des facteurs indépendants impactant la survie sans récurrence. La survie globale était impactée surtout par la présence de maladie résiduelle après chirurgie. La présence d'ELV dans les tumeurs séreuses de bas grade représenterait un facteur pronostique important à considérer. Ces données sont en accord avec celles de notre population.

Concernant les tumeurs séreuses de haut grade, notre population comportait un taux de 36,8% d'ELV dans ce sous-type histologique. Il s'agit du sous-type histologique le plus fréquent avec ses propres caractéristiques cliniques et biologiques (63). Chen et al. ont rapporté un taux d'ELV de 67,1% dans leur population de 492 patientes (27). Matsuo et al. ont aussi rapporté un taux d'ELV dans les tumeurs séreuses de haut grade de stade I proche de 22,2% sur une population de 434 patientes (22). Dans cette étude sur les stades précoces, l'équipe retrouvait une diminution significative de la survie sans récurrence par rapport à d'autres sous-type histologiques (70,9% à 5 ans, $p=0,01$). En analyse multivariée, ce sous-type histologique était associé à un taux de rechute plus important que les autres sous-types histologiques ($HR=2,47$; $p=0,036$) (22). Dans une étude sur les tumeurs séreuses de haut grade, Matsuo et al. ont rapporté un taux d'ELV de 83,5% sur une population de 121 patientes (25). La présence d'ELV était corrélée à une diminution de survie sans récurrence ($p=0,001$) et de survie globale ($p=0,021$) (25). Nos données restaient concordantes avec celles de la littérature concernant la survie sans récurrence.

Les principaux facteurs indépendants associés à la présence d'ELV en analyse multivariée étaient un âge avancé supérieur à 70 ans ($p=0,007$), un stade avancé ($p=0,006$), l'expression des RO sur la tumeur ($p=0,039$). Concernant la survie de ce sous-type histologique, la présence d'ELV et la présence d'une maladie résiduelle en fin de chirurgie sont associées dans la littérature à une diminution de la survie sans récurrence (respectivement $p=0,001$ et $p=0,001$) et de la survie globale (respectivement $p=0,01$ et $p=0,02$) en analyse multivariée (25). A 60 mois, l'équipe de Matsuo et al. rapportaient un taux de survie sans récurrence à 10% pour les patientes avec ELV et un taux de survie globale à 20% environ (25). Ces données sont concordantes avec celles retrouvées dans notre population (respectivement 44,8% et 17,4%).

Tumeurs endométrioides

Concernant les tumeurs endométrioides, Chen et al. ont rapporté un taux d'ELV de 20,8% contre 33% retrouvé dans notre population (27). Matsuo et al. ont rapporté un taux de tumeurs endométrioides de stade I sans ELV plus important que celles avec ELV (28,8% versus 11,8%, $p=0,042$) avec un taux d'ELV avoisinant les 8,0% pour les tumeurs de stade I (22). Aucun article publié sur les ELV et les tumeurs endométrioides seules non associées à un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre synchrone n'a pu être répertorié pour comparer les résultats avec ceux de notre population.

Tumeurs à cellules claires

Les carcinomes à cellules claires représentent entre 5 et 25% des cancers de l'ovaire. Il s'agit du deuxième cancer épithélial le plus répandu parmi les tumeurs épithéliales de l'ovaire (64,65). Plusieurs études ont montré les caractéristiques cliniques et moléculaires particulières de ce sous-type histologique (66,67). Chen et al. ont observé un taux d'ELV de 70,4% contre 20% dans notre population (27). Cette différence peut s'expliquer en partie par la rareté de ce type histologique de tumeur chez les patientes caucasiennes et notre faible effectif de ce sous-type histologique dans notre population.

Matsuo et al. ont étudié les paramètres de survie dans les carcinomes à cellules claires selon la présence d'ELV sur une population de 232 patientes. Le taux d'ELV relevé par Matsuo et al. restait concordant avec celui de notre population (20,3%) (24). Même si l'étude ne concerne que les patientes avec un cancer de stade I, une association significative a été observée entre la présence d'ELV, la taille tumorale ($p=0,048$) et le stade clinique ($p=0,047$) en particulier lorsque la tumeur dépassait dix centimètres (24). Une analyse de la survie a permis de mettre en évidence une diminution de la survie globale ($p=0,014$) et de la survie sans récurrence ($p=0,014$) en cas d'ELV (24). Nous n'avons pas pu mettre en évidence les mêmes résultats du fait d'un faible effectif de carcinomes à cellules claires dans notre population (25 patientes tous stades confondus contre 232 patientes de stade I dans l'étude de Matsuo et al.). La valeur pronostique des ELV dans le carcinome à cellules claires de l'ovaire ne semble pas être la même que pour les autres sous-types histologiques (68). En effet, les stades précoces de carcinomes à cellules claires ont des paramètres de survie

semblables aux autres sous-types histologiques contrairement aux stades avancés (67,69). L'intérêt serait de pouvoir prédire une forme débutante de mauvais pronostic à risque de récurrence pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant précoce puisque Matsuo et al. ont pu démontrer un bénéfice de plus de six cures de chimiothérapie dans les formes précoces de carcinomes à cellules claires avec un impact sur la survie globale ($p=0,016$) et la survie sans récurrence ($p=0,009$) (24,70).

CONCLUSION

La présence d'embolies lymphovasculaires est significativement liée au stade, à la maladie résiduelle en fin de chirurgie, à la sensibilité aux sels de platine et à la récurrence globale de la maladie, à une atteinte ovarienne bilatérale, à une rupture de la capsule ovarienne, à une cytologie péritonéale positive, à une atteinte de l'omentum, à une atteinte ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique et au grade tumoral. Les facteurs prédictifs indépendants d'embolies lymphovasculaires sont un stade avancé, la présence d'une rupture de la capsule ovarienne et les atteintes ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. La présence d'embolies lymphovasculaires est un facteur pronostique majeur impactant la survie globale et la survie sans récurrence des cancers épithéliaux de l'ovaire quels que soient les sous-types histologiques. La présence d'embolies lymphovasculaires dans les stades précoces affecte la survie globale et la survie sans récurrence dans les stades avancés. Les facteurs indépendants impactant la survie globale sont la présence d'une maladie résiduelle en fin de chirurgie, un stade précoce, la présence d'embolies lymphovasculaires, et certains sous-types histologiques. La présence d'embolies lymphovasculaires impacte la survie sans récurrence des tumeurs séreuses de haut grade avec comme facteurs prédisposants un stade avancé et la présence de récepteurs aux œstrogènes positifs. C'est un facteur pronostique de survie sans récurrence dans les tumeurs endométrioïdes et séreuses de bas grade. La présence d'embolies lymphovasculaires impacte la survie globale et la survie sans récurrence des tumeurs mucineuses. La recherche d'embolies lymphovasculaires devrait être systématique dans l'examen anatomopathologique de routine afin de pouvoir mettre en place un traitement adapté chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

Conflit d'intérêts : aucun

ANNEXE : Tableaux et Figures

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

Tableau 2 : Caractéristiques de la population en fonction du statut des ELV

Tableau 3 : Caractéristiques histologiques en fonction du statut des ELV

Tableau 4 : Facteurs prédictifs d'ELV en analyse univariée et multivariée

Tableau 5 : Facteurs associés à la survie en analyse univariée et multivariée

Tableau 6 : Facteurs associés à la survie sans récurrence des tumeurs séreuses de haut grade en analyse univariée et multivariée

FIGURES

Figure 1 : Survie globale et survie sans récurrence en fonction de la présence d'ELV

Figure 2 : Survie globale et survie sans récurrence des stades précoces (I et II)

Figure 3 : Survie globale et survie sans récurrence des stades avancés (III et IV)

Figure 4 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs séreuses de haut grade

Figure 5 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs séreuses de bas grade

Figure 6 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs endométrioïdes

Figure 7 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs mucineuses

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

Caractéristiques générales de la population (n=493)

Caractéristiques	Population (n=493)	NA
Age (années)	60 ± 12,6 [24-94]	-
IMC (en kg/m²)	25,3 ± 5,9 [15,6-60,2]	54
Perte de poids (n=142)	5 ± 3 [1-20]	109
Parité	1,7 ± 1,5 [0-11]	
0	114 (24,5%)	
1	101 (21,7%)	
2	134 (28,8%)	28
3	71 (15,3%)	
4	31 (6,7%)	
>4	14 (3,0%)	
Antécédents personnels		
Cancer gynécologique	4 (0,8%)	
Cancer du sein	8 (1,6%)	-
Cancer urologique	3 (0,6%)	
Cancer digestif	2 (0,4%)	
Autres cancers	2 (0,4%)	
Antécédents familiaux		
Cancer de l'ovaire	34 (7,4%)	34
Cancer de l'endomètre	22 (4,8%)	34
Cancer du sein	101 (22%)	34
Autres cancers	100 (35,5%)	211
TDM au diagnostic initial	349 (70,8%)	78
Signes cliniques au diagnostic	227(89,4%)	
Douleurs	113 (49,8%)	
Ascite	26 (11,5%)	
Masse	24 (10,6%)	
Augmentation du PA	15 (6,6%)	239
Métrorragies	13 (5,7%)	
Signes digestifs	10 (4,4%)	
Signes pulmonaires	6 (2,6%)	
AEG	7 (3,1%)	
Adénopathies suspectes	3 (1,3%)	
MVTE	3 (1,3%)	
Autres	7 (3,1%)	

Les données sont présentées par moyenne ± écart-type [minimum-maximum] ou nombres (%)

IMC : indice de masse corporelle / TDM : tomodensitométrie / PA : périmètre abdominal

AEG : altération de l'état général / MVTE : maladie veineuse thrombo-embolique

NA : données non disponibles

Tableau 2 : Caractéristiques de la population en fonction du statut des ELV

Caractéristiques de la population en fonction du statut des ELV (n=493)

	ELV-0 (n=329)	ELV-1 (n=164)	NA	p
Age (médiane en années)	60 [52-70]	60 [52-67]	0	0,26
Parité (médiane)	2 [1-2]	1 [0-3]	28	0,36
Mutation prédisposante	24 (7,3%)	16 (9,8%)	275	1
Stade clinique FIGO au diagnostic				<0,0001
Stade I	86 (26,8%)	9 (5,6%)		
Stade II	29 (9,1%)	8 (4,9%)	9	
Stade III	168 (52,3%)	122 (74,8%)		
Stade IV	38 (11,8%)	24 (14,7%)		
Chirurgie première	171 (52,2%)	86 (52,4%)	22	0,82
Type de chirurgie				0,42
Cytoréduction maximale d'emblée	171 (51,9%)	86 (52,4%)	0	
Chirurgie d'intervalle	146 (44,5%)	68 (41,5%)		
Exploration chirurgicale	12 (3,6%)	10 (6,1%)		
Maladie résiduelle en fin de chirurgie				0,01
R0 (chirurgie complète)	252 (79,2%)	109 (67,7%)	14	
R1 (chirurgie optimale)	35 (11,0%)	22 (13,7%)		
R2 (chirurgie sub-optimale)	31 (9,8%)	30 (18,6%)		
Sensibilité aux sels de platine				0,03
Aucune	4 (4,7%)	0		
Réfractaire	9 (10,4%)	17 (23,9%)	336	
Sensibilité intermédiaire	19 (22,1%)	19 (26,8%)		
Sensible	54 (62,8%)	35 (49,3%)		
Récidive globale	94 (28,6%)	84 (51,2%)	63	<0,0001

Les données sont présentées en nombres (%) ou nombres [25^{ème} centile-75^{ème} centile]

NA : données non disponibles

Tableau 3 : Caractéristiques histologiques en fonction du statut des ELV

Caractéristiques histologiques en fonction du statut des ELV (n=493)

	ELV-0 (n=329)	ELV-1 (n=164)	NA	<i>p</i>
Atteinte ovarienne bilatérale	166 (50,5%)	104 (63,4%)	26	0,003
Rupture de la capsule	56 (17,0%)	81 (49,4%)	138	<0,0001
Cytologie péritonéale positive	158 (48,0%)	108 (65,9%)	34	0,0002
Atteinte de l'omentum	120 (36,5%)	81 (49,4%)	108	<0,0001
Atteinte ganglionnaire				
Pelvienne	48 (14,6%)	60 (36,6%)	-	<0,0001
Lombo-aortique	57 (17,3%)	69 (42,1%)		<0,0001
Grade tumoral				0,02
I (ou bas grade si séreux)	54 (18,9%)	16 (10,3%)	53	
II (ou haut grade si séreux)	36 (12,6%)	31 (20,0%)		
III (ou haut grade si séreux)	195 (68,5%)	108 (69,7%)		
Sous-type histologique				0,38
Cystadénocarcinome séreux	208 (63,2%)	115 (70,1%)	0	
Haut grade	182 (87,6%)	106 (92,2%)		
Bas grade	26 (12,5%)	9 (7,8%)		
Adénocarcinome endométriöide	37 (11,3%)	18 (11,0%)		
Cystadénocarcinome mucineux	28 (8,5%)	8 (4,9%)		
Carcinome à cellules claires	23 (6,1%)	5 (4,9%)		
Carcinome mixte	18 (5,5%)	9 (5,5%)		
Carcinome indifférencié	8 (2,4%)	2 (1,2%)		
Carcinosarcome	4 (1,2%)	0		
Carcinome à cellules transitionnelles	3 (0,9%)	2 (2,4%)		
Autres	3 (0,9%)	0		
Marqueurs immuno-histochimiques				
CK7	107 (32,5%)	44 (26,8%)	329	0,46
CK20	12 (3,6%)	4 (2,4%)	355	0,88
WT1	79 (24,0%)	13 (7,9%)	370	0,22
Récepteurs aux œstrogènes (RO)	90 (27,4%)	39 (23,8%)	309	0,82
Récepteurs à la progestérone	45 (13,7%)	23 (14,0%)	323	0,76
P53	48 (14,6%)	19 (11,6%)	400	1

Les données sont présentées en nombres (%) ou nombres [minimum-maximum]

NA : données non disponibles

Tableau 4 : Facteurs prédictifs d'ELV en analyse univariée et multivariée

Facteurs prédictifs d'ELV en analyse univariée et multivariée (n=493)

Variables	Analyse univariée OR [IC95%]	p	Analyse multivariée OR [IC95%]	p
Age	0,99 [0,98-1,01]	0,26	-	-
Parité	1,01 [0,88-1,14]	0,93	-	-
IMC	0,98 [0,95-1,02]	0,25	-	-
Perte de poids	0,77 [0,49-1,21]	0,25	-	-
Ménopause	1,03 [0,66-1,61]	0,89	-	-
Mutation prédisposante	1,05 [0,52-2,12]	0,89	-	-
Stade clinique FIGO				
Précoc (I et II)	Référence	-	0,21 [0,12-0,36]	<0,001
Avancé (III et IV)	6,04 [2,56-14,20]	<0,001	Référence	-
Grade tumoral	1,20 [0,92-1,56]	0,18	-	-
Sous-type histologique				
Cystadénocarcinome séreux	2,18 [0,46-10,44]	0,33	-	-
Adénocarcinome endométriode	1,95 [0,37-10,12]	0,43	-	-
Cystadénocarcinome mucineux	1,14 [0,20-6,49]	0,88	-	-
Carcinome à cellules claires	1,60 [0,28-9,24]	0,6	-	-
Carcinome mixte	2 [0,35-11,44]	0,44	-	-
Carcinome indifférencié	Référence	0,27	-	-
Carcinosarcome	0	0,98	-	-
Carcinome à cellules transitionnelles	5,33 [0,62-45,99]	0,13	-	-
Rupture de la capsule	6,44 [3,97-10,44]	<0,001	4,97 [2,60-9,47]	<0,0001
Atteinte ganglionnaire				
Pelvienne	1,45 [1,14-1,84]	<0,001	1,58 [0,73-3,44]	0,24
Lombo-aortique	1,15 [1,01-1,29]	<0,001	1,93 [0,86-4,34]	0,11

Les données sont présentées par OR [IC95%] / IMC : indice de masse corporelle

Tableau 5 : Facteurs associés à la survie en analyse univariée et multivariée

Recherche de facteurs associés à la survie globale (n=493)

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC95%]	p	HR [IC95%]	p
Age	1,02 [1,00-1,03]	0,02	1,01 [0,99-1,02]	0,24
IMC	0,99 [0,96-1,02]	0,45	-	-
Ménopause	1,35 [0,93-1,96]	0,11	-	-
Mutation prédisposante	0,51 [0,22-1,20]	0,12	-	-
Chirurgie première	0,50 [0,36-0,69]	<0,0001	-	-
Maladie résiduelle en fin de chirurgie	1,54 [1,28-1,86]	<0,0001	1,27 [1,02-1,58]	0,03
Stade clinique FIGO				
Précoce (I-II)	0,26 [0,16-0,43]	<0,0001	0,31 [0,16-0,59]	0,0004
Avancé (III-IV)	Référence	-	-	-
Emboles lymphovasculaires	1,80 [1,32-2,47]	0,0002	1,47 [1,01-2,16-]	0,04
Sous-type histologique				
Cystadénocarcinome séreux	0,41 [0,18-0,94]	0,03	0,30 [0,13-0,71]	0,006
Adénocarcinome endométriôïde	0,25 [0,09-0,65]	0,004	0,27 [0,09-0,81]	0,02
Cystadénocarcinome mucineux	0,36 [0,13-1,01]	0,052	0,65 [0,22-1,90]	0,43
Carcinome à cellules claires	0,19 [0,06-0,63]	0,006	0,22 [0,06-0,77]	0,02
Carcinome mixte	0,36 [0,13-0,98]	0,04	0,32 [0,11-0,92]	0,04
Carcinosarcome	1,25 [0,31-5,02]	0,75	0,97 [0,24-3,92]	0,97
Carcinome à cellules transitionnelles	0,36 [0,09-1,45]	0,15	0,27 [0,05-1,40]	0,12
Récidive globale	3,86 [2,57-5,79]	<0,0001	-	-

Les données sont présentées par HR [IC95%] / IMC : indice de masse corporelle

Recherche de facteurs associés à la survie sans récidive (n=493)

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC95%]	p	HR [IC95%]	p
Age	1,00 [0,99-1,01]	0,44	-	-
IMC	1,01 [0,99-1,04]	0,25	-	-
Ménopause	1,13 [0,80-1,58]	0,49	-	-
Mutation prédisposante	1,93 [1,21-3,10]	0,006	1,50 [0,91-2,47]	0,1
Chirurgie première	0,49 [0,36-0,66]	<0,0001	0,87 [0,55-1,36]	0,53
Maladie résiduelle en fin de chirurgie	1,15 [0,93-1,42]	<0,19	-	-
Stade clinique FIGO				
Précoce (I-II)	0,23 [0,14-0,36]	<0,0001	0,35 [0,17-0,72]	0,04
Avancé (III-IV)	Référence	-	-	-
Emboles lymphovasculaires	2,23 [1,65-3,01]	<0,0001	1,42 [0,89-2,27]	0,13
Sous-type histologique				
Cystadénocarcinome séreux	0,68 [0,25-1,85]	0,45	0,60 [0,07-4,94]	0,63
Adénocarcinome endométriôïde	0,25 [0,08-0,78]	0,02	0,44 [0,05-4,07]	0,47
Cystadénocarcinome mucineux	0,24 [0,07-0,87]	0,03	0,61 [0,07-5,59]	0,66
Carcinome à cellules claires	0,12 [0,03-0,54]	0,006	0,26 [0,02-2,81]	0,27
Carcinome mixte	0,43 [0,13-1,41]	0,16	0,37 [0,04-3,41]	0,38
Carcinosarcome	1,20 [0,22-6,58]	0,83	-	-
Carcinome à cellules transitionnelles	0,26 [0,05-1,49]	0,13	0,12 [0,06-2,17]	0,15

Les données sont présentées par HR [IC95%] / IMC : indice de masse corporelle

Tableau 6 : Facteurs associés à la survie sans récurrence des tumeurs séreuses de haut grade en analyse univariée et multivariée

Recherche de facteurs associés à la survie sans récurrence des tumeurs séreuses de haut grade (n=288)

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC95%]	p	HR [IC95%]	p
Age	0,98 [0,97-0,99]	0,03	0,98[0,96-1]	0,16
IMC	1,01 [0,97-1,04]	0,66	-	-
Parité	0,98 [0,87-1,11]	0,79	-	-
Mutation prédisposante	1,55 [0,90-2,69]	0,12	-	-
Chirurgie d'intervalles	1,95 [1,34-2,83]	0,0004	1,01 [0,53-1,92]	0,97
Maladie résiduelle en fin de chirurgie	1,11 [0,86-1,42]	0,43	-	-
Stade clinique FIGO				
Stade II	2,23 [0,65-7,64]	0,2	1,14 [0,07-18,32]	0,93
Stade III	5,16 [1,89-14,06]	0,001	5,43 [0,69-42,65]	0,11
Stade IV	5,15 [1,74-15,17]	0,003	6,40 [1,73-55,58]	0,09
Emboles lymphovasculaires	1,82 [1,27-2,62]	0,001	1,17 [0,60-2,28]	0,16
Récepteurs aux œstrogènes	3,42 [1,33-8,84]	0,01	3,35[1,19-9,44]	0,02

Les données sont présentées par HR [IC95%] / IMC : indice de masse corporelle

Figure 1 : Survie globale et survie sans récurrence en fonction de la présence d'ELV

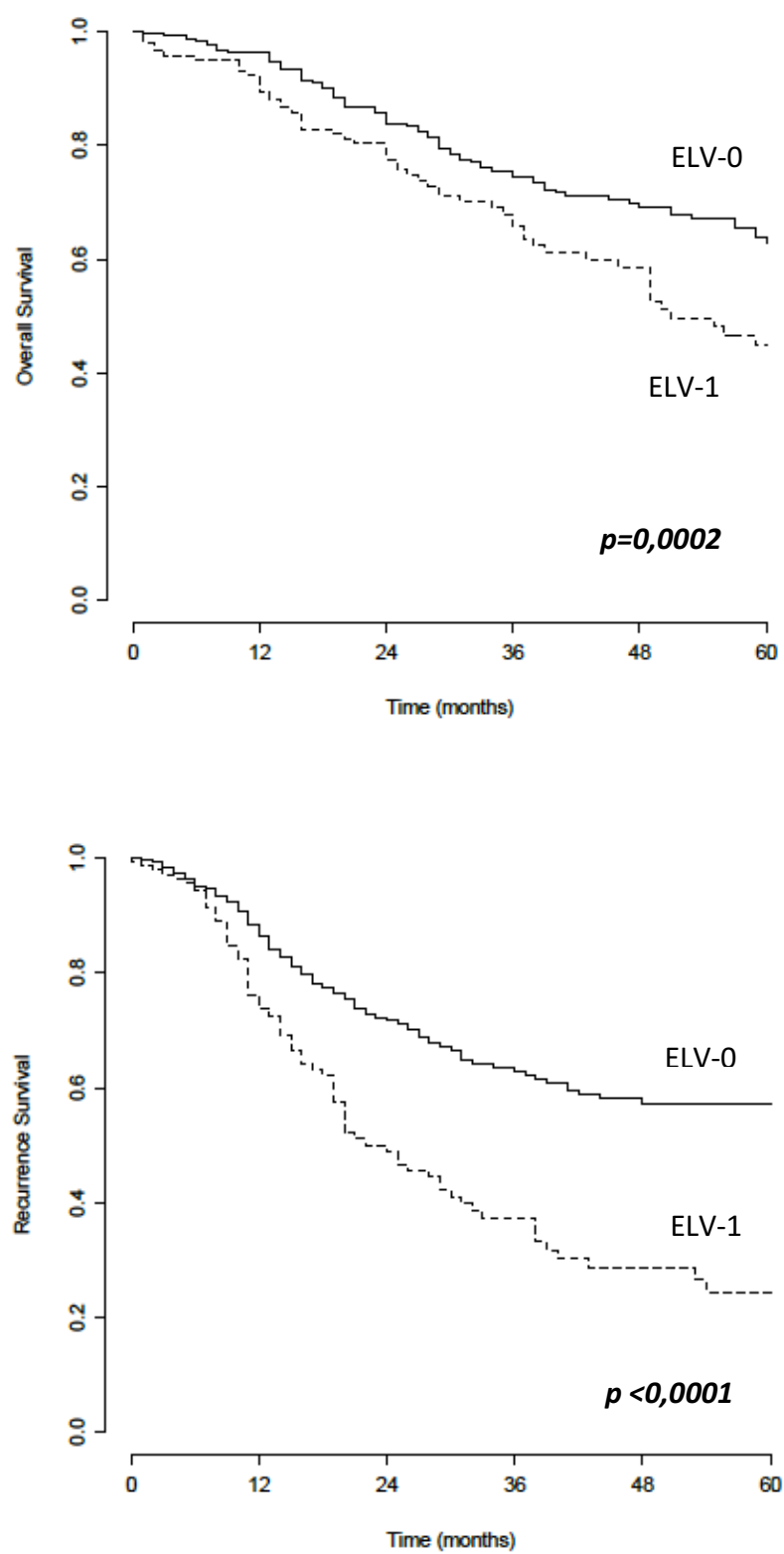


Figure 2 : Survie globale et survie sans récurrence des stades précoces (I et II)

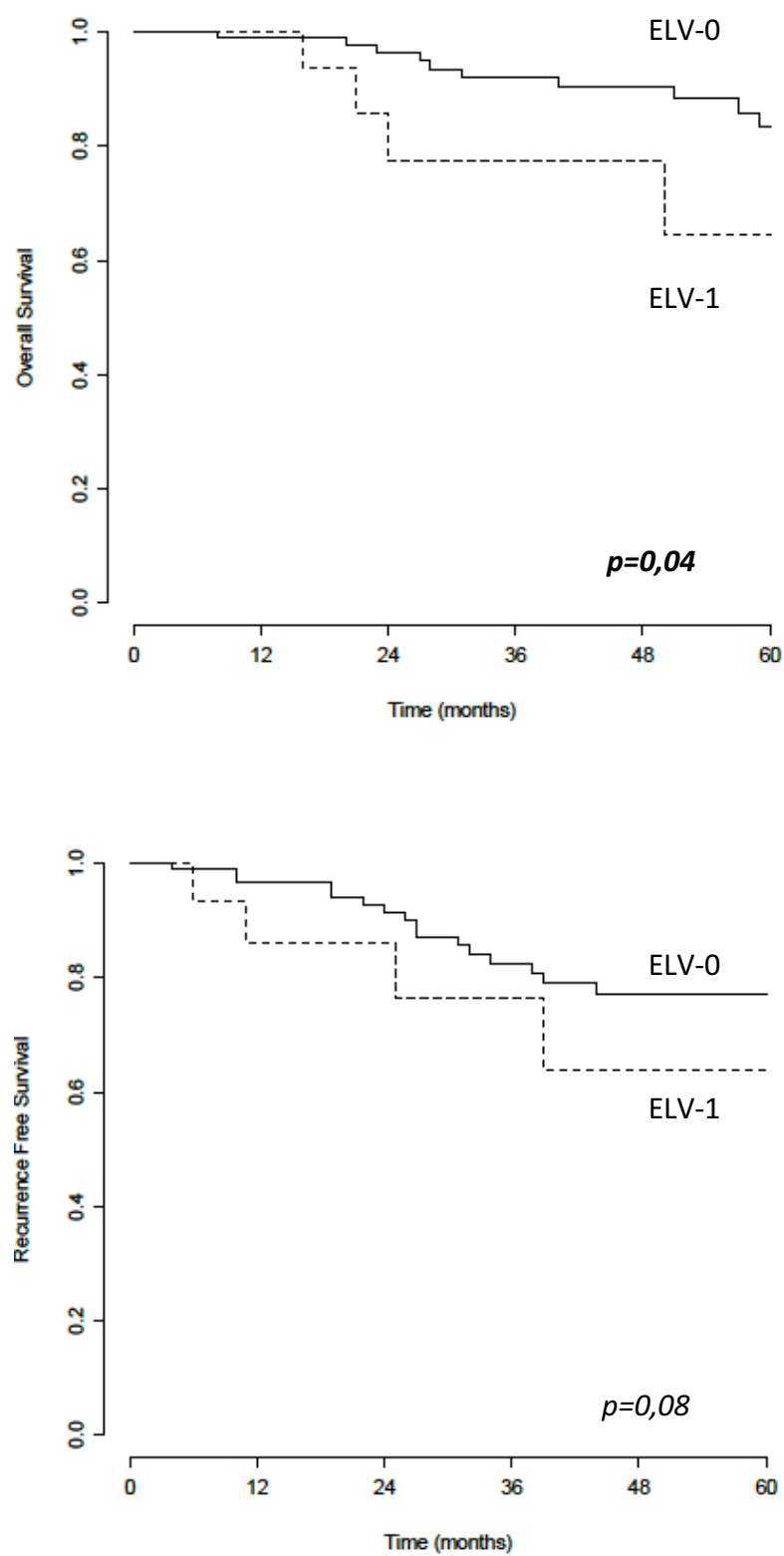


Figure 3 : Survie globale et survie sans récurrence des stades avancés (III et IV)

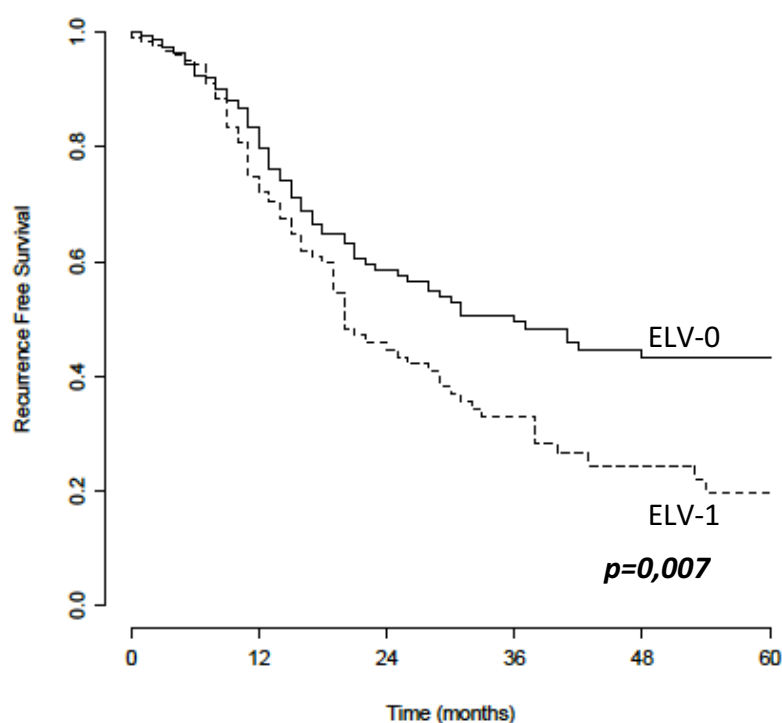
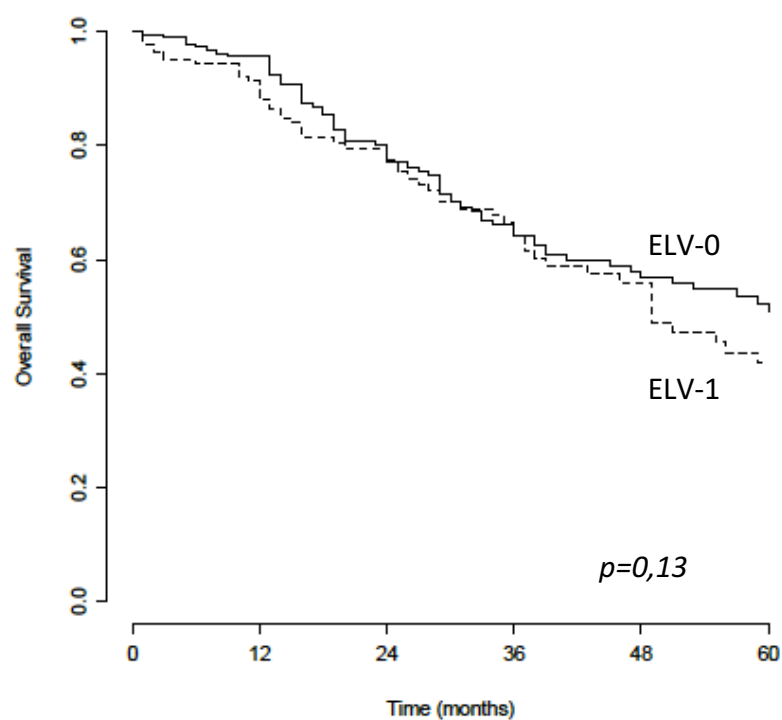
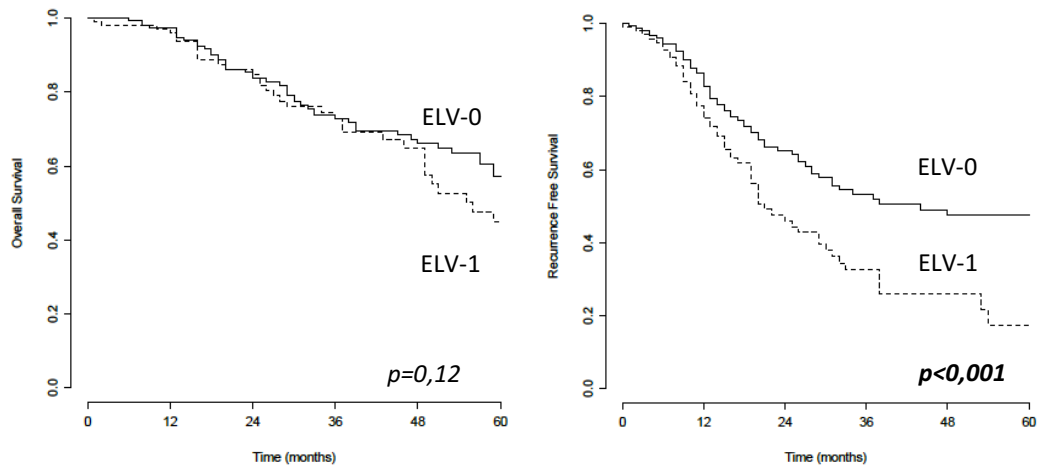
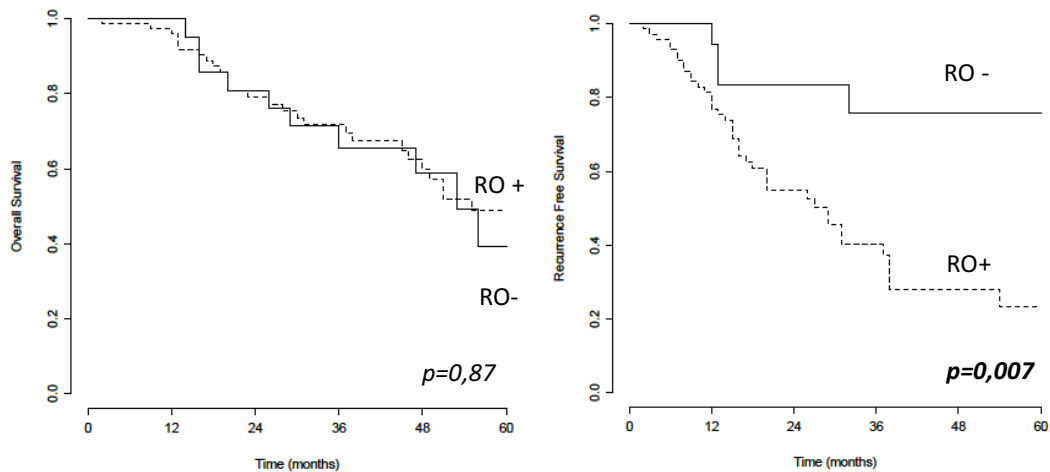


Figure 4 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs séreuses de haut grade

A : Survie globale et survie sans récurrence selon le statut des ELV



B : Survie globale et survie sans récurrence selon le statut des RO



C : Survie globale et survie sans récurrence selon le statut des ELV et des RO

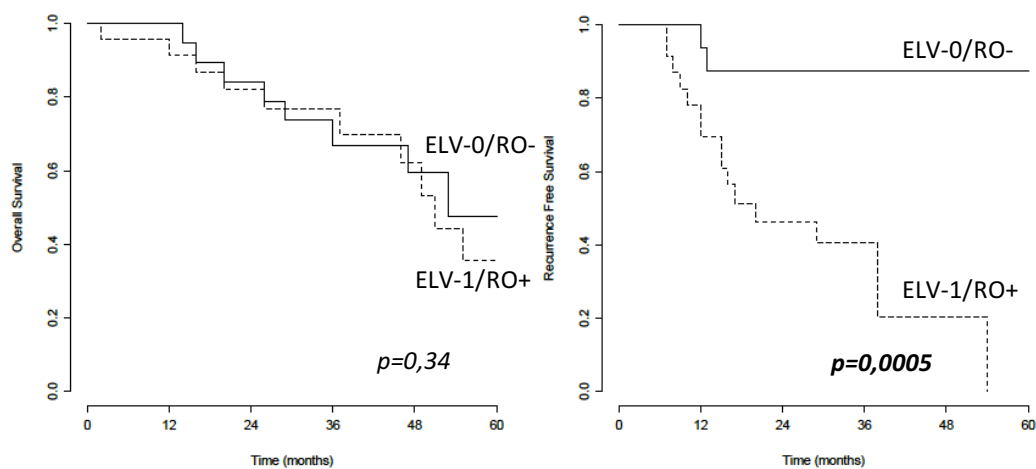


Figure 5 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs séreuses de bas grade

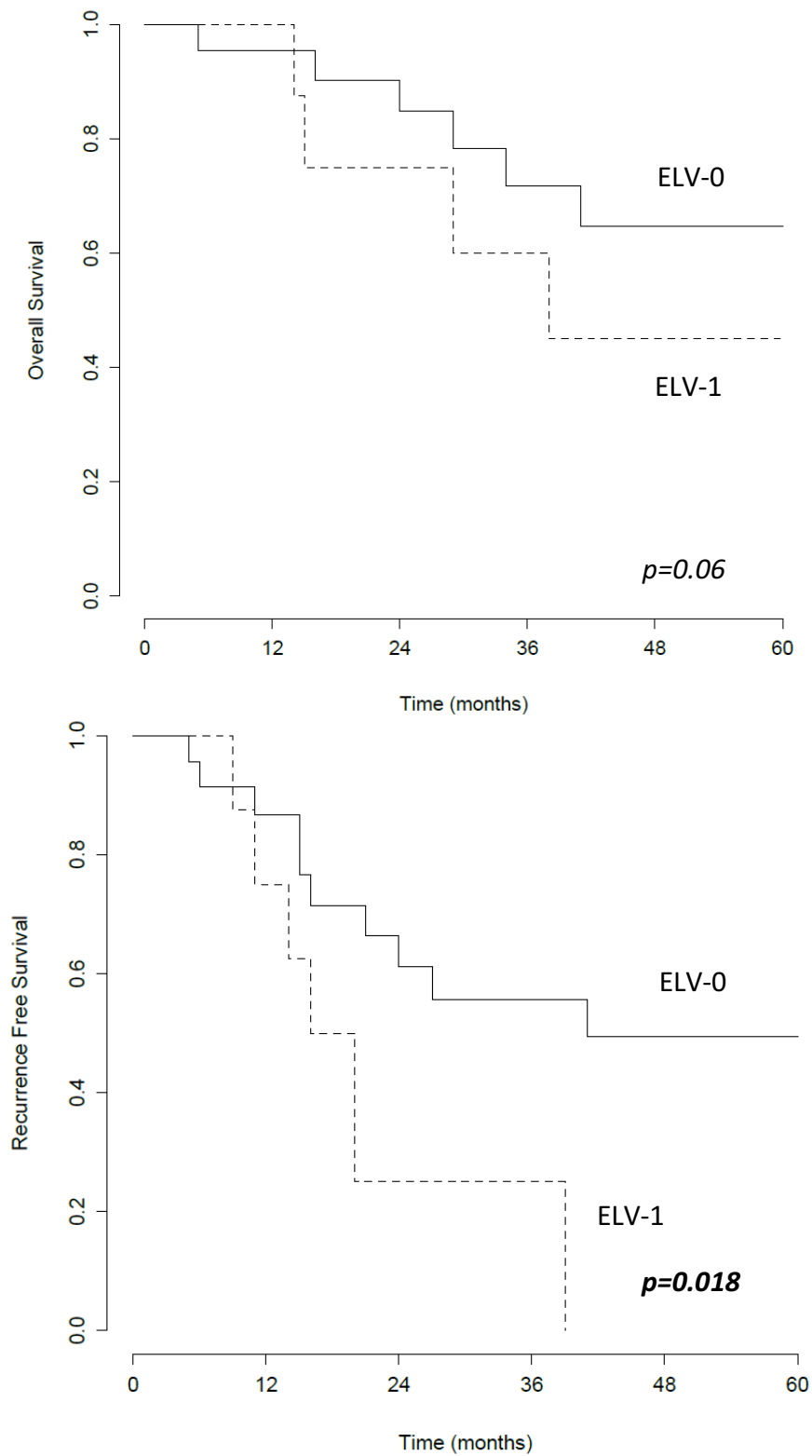


Figure 6 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs endométrioïdes

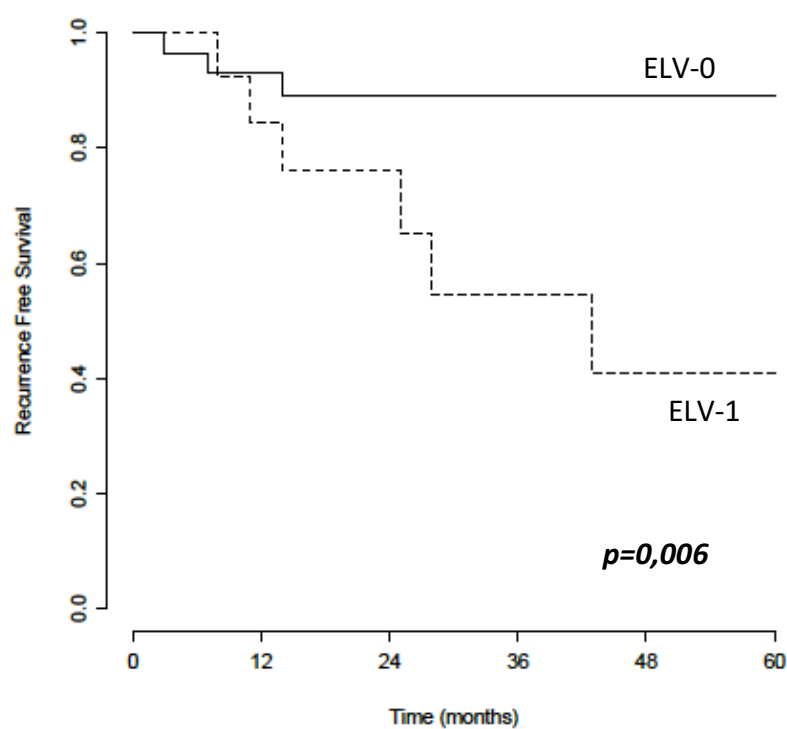
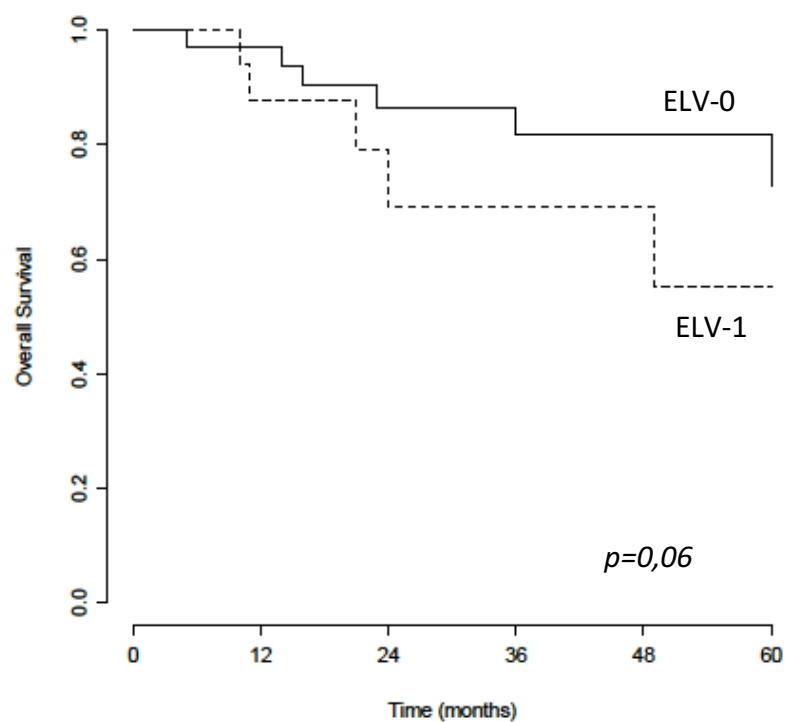
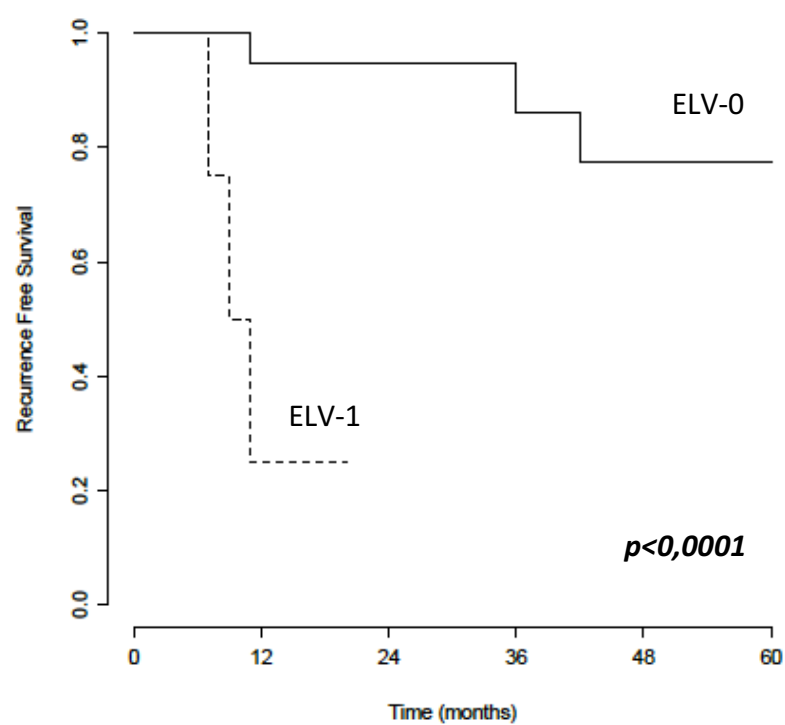
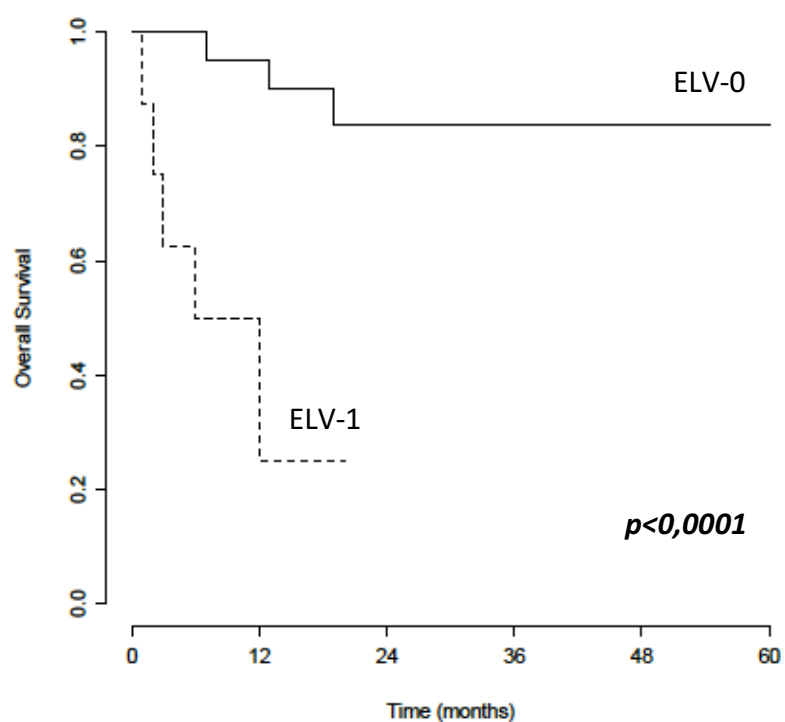


Figure 7 : Survie globale et survie sans récurrence des tumeurs mucineuses



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 - Tumeurs solides. Institut de veille sanitaire [Internet]. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire [mis à jour le 26/11/2015 ; consulté le 25/08/2016]. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015-Tumeurs-solides>.
2. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jan 26;371(9609):303–14.
3. Huchon C. Etat des lieux des hystérectomies en France - Réalités en Gynécologie Obstétrique. 2013.
4. Gervaise A, Deffieux X, Fernandez H. Haute Autorité de Santé - Service évaluation des actes professionnels - Anastomose tubo-tubaire par coelioscopie ou laparotomie - Rapport d'évaluation technologique. 2008.
5. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2012 May 15;5(1):13.
6. Le Frère-Belda A. Encyclopédie Médico Chirurgicale - Gynécologie - Classification histopathologique des tumeurs ovariennes [Internet]. 2013. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/824680/classification-histopathologique-des-tumeurs-ovari>
7. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Jan;124(1):31–5.
8. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1027–34.
9. Tsuruchi N, Kaku T, Kamura T, Tsukamoto N, Tsuneyoshi M, Akazawa K, et al. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in endometrial cancer when conventional hematoxylin and eosin staining is compared to immunohistochemical staining. *Gynecol Oncol*. 1995 Jun;57(3):307–12.
10. O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009 Jun;116(7):991–4.
11. Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, et al. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer*. 1999 Nov 15;86(10):2090–7.

12. Matsuo K, Garcia-Sayre J, Medeiros F, Casabar JK, Machida H, Moeini A, et al. Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. *J Surg Oncol*. 2015 Nov;112(6):669–76.
13. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, et al. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1998 Mar;68(3):220–5.
14. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, Morrow CP, Ye W, Groshen SG, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2006 Feb;100(2):288–93.
15. Memarzadeh S, Natarajan S, Dandade DP, Ostrzega N, Saber PA, Busuttil A, et al. Lymphovascular and perineural invasion in the parametria: a prognostic factor for early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2003 Sep;102(3):612–9.
16. Lim CS, Alexander-Sefre F, Allam M, Singh N, Aleong JC, Al-Rawi H, et al. Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular space invasion in early stage cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2581–8.
17. Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003 Oct;14(10):1511–7.
18. Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, Fujimoto T, Todo Y, Okamoto K, et al. A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer*. 2000 Jun 1;88(11):2578–83.
19. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, Solima E, Zanaboni F, Vecchione F, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug;102(2):333–7.
20. Rouzier R, Preti M, Haddad B, Martin M, Micheletti L, Paniel B-J. Development and validation of a nomogram for predicting outcome of patients with vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2006 Mar;107(3):672–7.
21. Cheng X, Zang R, Wu X, Li Z, Cai S, Zhang Z. Recurrence patterns and prognostic factors in Chinese patients with squamous cell carcinoma of the vulva treated with primary surgery. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2009 Jan;19(1):158–62.
22. Matsuo K, Yoshino K, Hiramatsu K, Banzai C, Hasegawa K, Yasuda M, et al. Effect of lymphovascular space invasion on survival of stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123(5):957–65.
23. Matsuo K, Sheridan TB, Yoshino K, Miyake T, Hew KE, Im DD, et al. Significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *Cancer Med*. 2012 Oct;1(2):156–64.
24. Matsuo K, Yoshino K, Hasegawa K, Murakami R, Ikeda Y, Adachi S, et al. Survival outcome of stage I ovarian clear cell carcinoma with lympho-vascular space invasion. *Gynecol Oncol*. 2015 Feb;136(2):198–204.

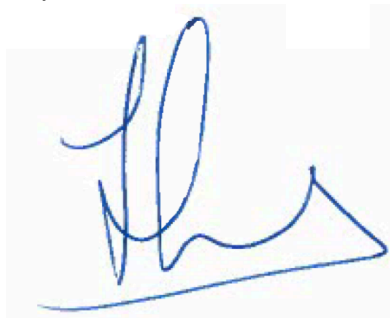
25. Matsuo K, Sheridan TB, Mabuchi S, Yoshino K, Hasegawa K, Studeman KD, et al. Estrogen receptor expression and increased risk of lymphovascular space invasion in high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):473–9.
26. Qian X, Xi X, Jin Y. The grading of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2010 Jul;20(5):895–9.
27. Chen M, Jin Y, Bi Y, Li Y, Shan Y, Pan L. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *J Cancer*. 2015;6(5):412–9.
28. Li J, Li S, Chen R, Lu X. Increased risk of poor survival in ovarian cancer patients with high expression of SNAI2 and lymphovascular space invasion. *Oncotarget*. 2017 Feb 7;8(6):9672–85.
29. Masoumi-Moghaddam S, Amini A, Wei A-Q, Robertson G, Morris DL. Sprouty 1 predicts prognosis in human epithelial ovarian cancer. *Am J Cancer Res*. 2015;5(4):1531–41.
30. Mvunta DH, Miyamoto T, Asaka R, Yamada Y, Ando H, Higuchi S, et al. Overexpression of SIRT1 is Associated With Poor Outcomes in Patients With Ovarian Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. 2017 Jul;25(6):415–21.
31. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2015 Aug;28(8):1101–22.
32. Matsuo K, Wong K-K, Fotopoulou C, Blake EA, Robertson SE, Pejovic T, et al. Impact of lympho-vascular space invasion on tumor characteristics and survival outcome of women with low-grade serous ovarian carcinoma. *J Surg Oncol*. 2017 Aug 8;
33. CIM-10 FR 2015 à usage PMSI | Publication ATIH [Internet]. Available from: <http://www.atih.sante.fr/cim-10-fr-2015-usage-pmsi>
34. TNM Classification of malignant tumors -7th edition - International Union Against Cancer [Internet]. 2009. Available from: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/educacion/13072015_TNM%20Classification.pdf
35. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2014 Jan;124(1):1–5.
36. Classe J, Devouassoux M, Falandry C, Guyon F, Selle F. Recommandations Saint-Paul de Vence 2016 - Cancers de l'ovaire - Prise en charge multidisciplinaire de première ligne. [Internet]. 2016. Available from: <http://arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche/data/filemanager/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2016/st-paul-de-vence-2016-premiere-ligne-recommandations.pdf>
37. Pautier P, De la Motte Rouge T, Kalbacher E, Bonnetain F, Lesoin A. Recommandations Saint-Paul de Vence 2016 - Cancers de l'ovaire - Rechute précoce [Internet]. 2016. Available from: <http://arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche/data/filemanager/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2016/st-paul-de-vence-2016-rechute-precoce-recommandations.pdf>

38. Floquet A, Berton-Rigaud D, Ferron G, Freyer G, Hardy Bessard A, You B. Recommandations Saint-Paul de Vence 2016 - Cancers de l'ovaire - Rechute tardive. [Internet]. 2016. Available from: <http://arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche/data/filemanager/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2016/st-paul-de-vence-2016-rechute-tardive-recommandations.pdf>
39. Ray-Coquard I, Genestie C, Gladiéff L, Leary A, Lortholary A, Stoppa-Lyonnet D. Recommandations Saint-Paul de Vence 2016 - Cancers de l'ovaire BRCA. [Internet]. 2016. Available from: <http://arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche/data/filemanager/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2016/st-paul-de-vence-2016-BRCA-recommandations.pdf>
40. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol*. 2004 Apr;28(4):496–504.
41. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Coleman RL, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3087–94.
42. Malpica A. Grading of ovarian cancer: a histotype-specific approach. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. 2008 Apr;27(2):175–81.
43. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. WHO classification of tumors of ovary. In : Robert J Kurman, Maria Lusia Carcangiu, C. Simon Herrington, et al. eds. WHO classification of tumors of female reproductive organs (4th edition). 2012.
44. Logiciel R version 3.1.2 (package Hmisc, Design and Survival libraries) [Internet]. Available from: <http://www.cran.r-project.org/>
45. Sieh W, Köbel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, Goodman MT, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):853–62.
46. Spannuth WA, Sood AK, Coleman RL. Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Apr;5(4):194–204.
47. Botting SK, Fouad H, Elwell K, Rampy BA, Salama SA, Freeman DH, et al. Prognostic significance of peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor receptor 3 in invasive squamous cell cervical cancer. *Transl Oncol*. 2010 Jun 1;3(3):170–5.
48. Reed E, Zerbe CS, Brawley OW, Bicher A, Steinberg SM. Analysis of autopsy evaluations of ovarian cancer patients treated at the National Cancer Institute, 1972-1988. *Am J Clin Oncol*. 2000 Apr;23(2):107–16.
49. Braun S, Schindlbeck C, Hepp F, Janni W, Kentenich C, Riethmüller G, et al. Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionally restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):368–75.

50. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131 Suppl 2:S111-122.
51. Young RC, Pecorelli S. Management of early ovarian cancer. *Semin Oncol*. 1998 Jun;25(3):335–9.
52. Sood A, Matsuo K, Gershenson D. Management of early-stage ovarian cancer - Surgery for ovarian cancer : principles and practice - Chapter 3. 2nd. Vol 3. In: Bristow, RE ; Karlan, BY., editors. New York; 2010. p. 37–60.
53. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau TS. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer. An autopsy study. *Cancer*. 1989 Oct 1;64(7):1508–13.
54. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006 Sep;102(3):432–9.
55. Engelen MJA, Snel BJ, Schaapveld M, Pras E, de Vries EGE, Gietema JA, et al. Long-term morbidity of adjuvant whole abdominal radiotherapy (WART) or chemotherapy for early stage ovarian cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009 May;45(7):1193–200.
56. Pignata S, Cannella L, Leopardo D, Pisano C, Bruni GS, Facchini G. Chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett*. 2011 Apr 28;303(2):73–83.
57. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*. 2009 Sep 15;80(6):609–16.
58. Lim MC, Kang S, Lee KS, Han S-S, Park S-J, Seo S-S, et al. The clinical significance of hepatic parenchymal metastasis in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):28–34.
59. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):301–6.
60. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Apr;61(2):69–90.
61. Matsuo K, Lin YG, Roman LD, Sood AK. Overcoming platinum resistance in ovarian carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010 Nov;19(11):1339–54.
62. Matsuo K, Bond VK, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB. Low drug resistance to both platinum and taxane chemotherapy on an in vitro drug resistance assay predicts improved survival in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian and peritoneal cancer. *Int J Cancer*. 2009 Dec 1;125(11):2721–7.
63. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004 May;164(5):1511–8.
64. Sung P-L, Chang Y-H, Chao K-C, Chuang C-M, Task Force on Systematic Review and Meta-analysis of Ovarian Cancer. Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: a database analysis and systematic review. *Gynecol Oncol*. 2014 May;133(2):147–54.

65. Anglesio MS, Carey MS, Köbel M, Mackay H, Huntsman DG, Vancouver Ovarian Clear Cell Symposium Speakers. Clear cell carcinoma of the ovary: a report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1;121(2):407–15.
66. Vaughan S, Coward JI, Bast RC, Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer*. 2011 Sep 23;11(10):719–25.
67. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012 Sep;126(3):481–90.
68. Tanase Y, Yamada Y, Shigetomi H, Kajihara H, Oonogi A, Yoshizawa Y, et al. Modulation of estrogenic action in clear cell carcinoma of the ovary (Review). *Exp Ther Med*. 2012 Jan;3(1):18–24.
69. Oliver KE, Brady WE, Birrer M, Gershenson DM, Fleming G, Copeland LJ, et al. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian cancer patients with clear cell carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug 11;
70. Takano M, Tsuda H, Sugiyama T. Clear cell carcinoma of the ovary: is there a role of histology-specific treatment? *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2012 Jun 1;31:53.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

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

CIRIER Julien

71 pages – 6 tableaux – 7 figures

Résumé :

Contexte : l'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la présence des embolies lymphovasculaires (ELV) sur la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) selon les types histologiques chez les patientes prises en charge pour cancer ovarien. **Matériel et Méthodes :** étude rétrospective multicentrique du groupe de recherche FRANCOGYN réalisée entre le 1^{er} Janvier 2001 et le 30 Juin 2016. Toutes les patientes opérées d'un cancer de l'ovaire, pour qui la présence ou absence d'ELV était spécifiée sur le compte rendu anatomopathologique, ont été incluses. Les caractéristiques des patientes ayant une tumeur avec des ELV (ELV-1) ont été comparées à celles sans ELV (ELV-0). Une recherche des facteurs prédictifs d'ELV a été réalisée. Une analyse de la SG et de la SSR a été réalisée en population globale et selon les types histologiques fréquents. **Résultats :** sur la période d'étude, 493 patientes ont été incluses dans les sept centres. Parmi elles, 164 patientes présentaient des ELV (33,3%). On a observé plus d'ELV en cas de stade avancé ($p < 0,0001$), de maladie résiduelle en fin de chirurgie ($p = 0,01$), d'une faible sensibilité aux sels de platine ($p = 0,03$), de récurrence globale ($p < 0,0001$), d'atteinte ovarienne bilatérale ($p = 0,003$), de rupture de la capsule ovarienne ($p < 0,0001$), de cytologie péritonéale positive ($p = 0,0002$), d'atteinte de l'omentum ($p < 0,0001$), d'atteinte ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique ($p < 0,0001$) et de grade élevé ($p = 0,02$). En analyse multivariée, les facteurs indépendants prédictifs d'ELV étaient un stade avancé ($p < 0,001$) et une rupture de la capsule ovarienne ($p < 0,001$). La présence d'ELV affectait la SG ($p = 0,0002$) et la SSR ($p < 0,0001$) en population globale, la SG des stades précoces ($p = 0,04$) et la SSR des stades avancés ($p = 0,007$). Les facteurs liés à la SG étaient une maladie résiduelle en fin de chirurgie ($p = 0,03$), un stade précoce ($p = 0,0004$), la présence d'ELV ($p = 0,04$) et le type histologique. La présence d'ELV et de récepteurs aux œstrogènes positifs (RO) affectait la SSR des tumeurs séreuses de haut grade ($p = 0,0005$) avec comme facteurs indépendants un stade avancé ($p = 0,09$) et des récepteurs oestrogéniques positifs ($p = 0,02$) en analyse multivariée. La présence d'ELV affectait la SSR des tumeurs endométrioïdes ($p = 0,006$) et séreuses de bas grade ($p = 0,018$) ainsi que la SG et la SSR des tumeurs mucineuses ($p < 0,0001$). **Conclusion :** la présence d'ELV dans les tumeurs épithéliales de l'ovaire a un impact sur la SG et la SSR des patientes. La présence d'ELV est un facteur pronostique majeur à considérer chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

Mots clés : Embolies lymphovasculaires, Survie globale, Survie sans récurrence, Cancer de l'ovaire, Sous-type histologique, Pronostic

Jury :

Président du Jury :	Professeur Gilles BODY
Directeur de thèse :	Professeur Lobna OULDAMER
Membres du Jury :	Professeur Henri MARRET
	Docteur Flavie ARBION
	Docteur Hélène VEGAS

Date de soutenance : 31/10/2017