

Table des matières

Résumé.....	2
Abstract	3
Introduction	4
Matériels et Méthodes	6
Patientes	6
Prise en charge et suivi des patientes.....	6
Analyse statistique.....	8
Résultats	9
Caractéristiques des patientes.....	9
Devenir et pronostic	10
Prise en charge conservatrice avec préservation de la fertilité.....	11
Discussion	12
Conclusion	14
Bibliographie	15
Tableaux et figures	17

**IMPACT DES SEUILS D'ACTIVITE SUR LE PRONOSTIC DES PATIENTES
ATTEINTES D'UNE TUMEUR BORDERLINE DE L'OVAIRE : ETUDE
OBSERVATIONNELLE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE**

Résumé

Objectif : Évaluer l'impact des seuils d'activité en cancérologie ovarienne sur le pronostic des patientes prises en charge pour une tumeur borderline de l'ovaire. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de ces seuils sur la préservation de la fertilité.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique regroupant les données initiales et de suivi de toutes les patientes prises en charge entre 2009 et 2015 dans 8 centres français pour une tumeur borderline de l'ovaire. Nous avons distingué les centres ayant une activité faible à modérée et les centres à activité élevée correspondant à la prise en charge de moins de 17 et de 17 ou plus cancers invasifs de l'ovaire par an, respectivement.

Résultats : Nous avons inclus 281 patientes : 130 ont été prise en charge dans un centre à activité faible à modérée (6 centres) et 151 dans un centre à activité élevée (2 centres). Le suivi médian était de 26 [0-103] mois. Une récurrence a été diagnostiquée dans 20 (7,1 %) cas, sans aucun décès. Les groupes étaient comparables sur les critères cliniques et histologiques initiaux. La survie sans récurrence à 5 ans était comparable entre les groupes : 86,1% vs. 85,1%, respectivement ($p=0,701$). Chez les patientes de 40 ans et moins, le taux de préservation de la fertilité était comparable entre les groupes (85,4 % vs. 87,7 %, $p=0,730$) sans différence sur la survie sans récurrence à 5 ans ($p=0,321$).

Conclusions : Les seuils d'activité en cancérologie ovarienne ne semblent pas avoir d'impact sur la survie sans récurrence ou sur la préservation de la fertilité des patientes prises en charge pour une tumeur borderline de l'ovaire.

Mots-clés : tumeur de l'ovaire, chirurgie, seuils, pronostic, survie, récurrence.

IMPACT OF CANCER CASE VOLUME ON THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH BORDERLINE OVARIAN TUMOR: A MULTICENTER RETROSPECTIVE AND OBSERVATIONAL STUDY

Abstract

Objective: To assess the impact of cancer case volume on the prognosis of patients treated for borderline ovarian tumor. The secondary aim was to assess the impact of these cancer case volume on the fertility preservation of these patients.

Material and methods: We led a multicenter and retrospective study that pooled initial and follow-up data of every patient treated for borderline ovarian tumor between 2009 and 2015 in 8 French centers. We made a distinction between centers with low to moderate activity and the ones with a high activity (corresponding to < 17 or > 17 treated patients per year, respectively).

Results: 281 patients were included. Among those 281 patients, 130 were treated in low to moderate activity centers (six centers) and 151 were treated in high activity centers (two centers). The median follow-up was 26 [0–103] months. A recurrence has been diagnosed in 20 (7.1%) cases, without any deaths. Baseline clinical and histological characteristics were similar between groups. Five-year recurrence-free survival was similar between groups (86.1 vs 85.1%, respectively; $p = 0.701$). In patients ≤ 40 years, the rate of fertility preservation was similar between groups (85.4 vs 87.7%, respectively; $p = 0.730$) without any differences on the recurrence-free survival at five years ($p = 0.321$).

Conclusion: Cancer case volume had no impact on the recurrence-free survival or on the fertility preservation in patients treated for borderline ovarian tumor.

Keywords: ovarian tumor; surgery; thresholds; prognosis; recurrence-free survival.

Introduction

Les tumeurs borderline de l'ovaire (TBO) ou « tumeur à faible potentiel de malignité » sont une pathologie rare. Elles représentent 15 à 20 % des tumeurs épithéliales de l'ovaire(1). Mais, contrairement aux tumeurs malignes de l'ovaire, leur incidence est en augmentation(2,3). Elles concernent principalement les femmes jeunes, avec un tiers des patientes diagnostiquées avant l'âge de 40 ans, et sont le plus souvent découvertes à un stade précoce(4,5) . Elles ont un très bon pronostic, avec une survie globale tous stades confondus de 95 % à 5 ans (1,6,7) . La survie varie de 99,7% pour les stades FIGO I à 77,1% pour les FIGO IV, mais le taux de récurrence peut atteindre les 33 %(8–10). Les véritables enjeux de cette pathologie sont donc avant tout la prévention de la récurrence, mais également la préservation de la fertilité de ces patientes souvent jeunes avec une tumeur ovarienne finalement de bon pronostic autorisant le plus souvent une chirurgie conservatrice. Les facteurs ayant été associés à une augmentation du risque de récurrence sont le type de chirurgie (radicale versus conservatrice), le stade FIGO, l'âge au diagnostic, le sous-type histologique et la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale des lésions (11). L'European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) dans une conférence de consensus publiée en 2019 souligne l'intérêt d'une exploration péritonéale optimale réalisée par une équipe chirurgicale habituée à ce type de pathologie, l'éviction de la rupture tumorale et enfin un traitement chirurgical avec préservation de la fertilité chez les patientes jeunes (12). Les récentes recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens (CNGOF) de 2020 vont dans le même sens et soulignent l'importance de conserver la fertilité des patientes jeunes, même en cas de récurrence et d'éviter l'hystérectomie systématique(12,13).

Plusieurs études rétrospectives ont retrouvé un lien significatif entre le traitement des cancers invasifs de l'ovaire et les volumes d'activité avec un meilleur pronostic des patientes prises en charge dans un centre spécialisé avec un volume d'activité élevé (14–18). Depuis la publication de ces études, l'ESGO recommande un seuil d'activité minimal de 20 chirurgies de cytoréduction pour cancer de l'ovaire avancé réalisées par an et par centre(19,20). Si la

problématique des tumeurs borderline de l’ovaire est différente, il est licite de s’interroger sur l’impact de l’expérience chirurgicale en pathologie ovarienne des équipes amenées à prendre en charge ces patientes sur leur pronostic. On peut effectivement se demander si le pronostic d’une tumeur borderline n’est pas lié à l’expérience de l’équipe ayant assuré la prise en charge initiale, aussi bien concernant le risque de récurrence que la capacité à offrir aux femmes en âge de procréer un traitement conservateur adapté. Cette interrogation est d’autant plus légitime qu’à notre connaissance, aucune étude n’a évalué l’impact des seuils d’activité sur le pronostic des femmes prises en charge pour une tumeur borderline de l’ovaire.

L’objectif de cette étude est d’évaluer l’impact des seuils d’activité en cancérologie ovarienne sur le pronostic des patientes prises en charge pour une tumeur borderline de l’ovaire. L’objectif secondaire est d’évaluer l’impact de ces seuils sur la mise en œuvre d’un traitement préservant la fertilité de ces patientes.

Matériels et Méthodes

Patientes

Toutes les patientes prises en charge pour une tumeur borderline de l'ovaire confirmée par analyse histologique entre 2009 à 2015 dans 8 établissements hospitaliers français du groupe FRANCOGYN ont été incluses. La présence initiale de foyers de micro-invasion sur l'analyse histologique de la pièce opératoire n'était pas un critère d'exclusion. Seules les patientes ayant bénéficié de la chirurgie initiale dans l'un de ces 8 centres ont été incluses. Les patientes prises en charge pour une récurrence après une prise en charge initiale réalisée dans un autre centre n'ont pas été incluses. Les données cliniques, paracliniques, biologiques, radiologiques, chirurgicales et histologiques initiales, ainsi que les données du suivi post-thérapeutique des patientes ont été extraites rétrospectivement à partir des dossiers médicaux. Le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie (CEROG 2020-GYN-1216).

Prise en charge et suivi des patientes

En dehors des situations de découverte fortuite, les patientes ont bénéficié d'une évaluation clinique préopératoire complétée d'un dosage biologique du taux plasmatique de CA125, d'une imagerie par échographie abdomino-pelvienne complétée d'une IRM pelvienne. Un scanner TAP n'était pas indiqué de principe. La stadification de la tumeur selon la classification de FIGO de 2014 a été réalisée à partir des constatations per opératoires (21). Le traitement chirurgical initial d'une patiente présentant une suspicion de tumeur borderline de l'ovaire consistait en une annexectomie bilatérale chez la femme ménopausée plus ou moins associée à une hystérectomie. Il n'y avait pas d'indication à réaliser une hystérectomie systématique pour les stades précoces des types séreux ou mucineux. Chez la femme jeune et/ou avec désir de

grossesse, un traitement conservateur pouvait être réalisé avec conservation de l'utérus et kystectomie ovarienne uni ou bilatérale. Pour les patientes ayant un désir de grossesse, en cas de tumeur ovarienne borderline séreuse avec atteinte bilatérale, une kystectomie bilatérale pouvait être réalisée pour optimiser les possibilités de grossesse. En cas de tumeur borderline de stade précoce mucineuse avec désir de grossesse, une annexectomie unilatérale était recommandée (22). Il n'y avait pas d'indication à la réalisation d'une appendicectomie systématique même pour le type histologique mucineux mais l'aspect macroscopique devait être évalué (23). Une exploration chirurgicale complète de la cavité abdominale était réalisée pour toutes les patientes avec biopsies péritonéales et cytologie péritonéale lorsqu'une tumeur borderline était suspectée à l'imagerie préopératoire ou diagnostiquée à l'examen extemporané, ou lors de la chirurgie de restadification. Une omentectomie infra-colique ou infra gastrique était réalisée en chirurgie initiale ou lors d'une éventuelle chirurgie de restadification. La coelioscopie était recommandée pour la prise en charge des stades précoces avec extraction de la pièce opératoire protégée par un sac. Une laparotomie d'emblée ou une laparoconversion pouvait être indiquée par le volume tumoral et/ou les constatations peropératoires dans le but d'éviter une rupture tumorale per opératoire.

Une fois la chirurgie initiale réalisée, la prise en charge était discutée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Étaient discutés en particulier l'indication d'une éventuelle chirurgie de restadification, selon l'exploration péritonéale initiale ou l'histologie définitive, les indications d'un geste chirurgical complémentaire, la nécessité d'une chimiothérapie adjuvante ou la préservation de la fertilité pour les stades avancés (24). Toutes les patientes ont ensuite bénéficié d'un suivi rapproché basé sur un suivi clinique régulier complété d'une imagerie échographique et du dosage biologique du Ca125. Ce suivi était réalisé tous les 6 mois au cours des deux premières années puis de manière annuelle.

Deux groupes d'activité ont été constitués à partir du nombre de cas de cancer invasif de l'ovaire pris en charge par an, pour chacun des centres participants à l'étude pendant la période d'inclusion. Nous avons distingué deux groupes : un groupe avec une activité faible à modérée avec moins de 17 cancers invasifs de l'ovaire par an et un groupe avec une activité élevée correspondant à plus de 17 cancers invasifs de l'ovaire pris en charge par an. Nous avons repris le seuil identifié dans une étude préalable ayant évalué l'impact des seuils d'activité sur la survie des patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire. Ce seuil avait été sélectionné de façon à minimiser le degré de signification p de la statistique du log-rank associant le seuil d'activité à la survie globale des cancers invasifs de l'ovaire.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une récurrence tumorale. Était considérée comme récurrence, toute récurrence confirmée à l'histologie que ce soit sur un mode borderline ou invasif. Le critère de jugement secondaire était la réalisation d'un traitement conservateur préservant la fertilité, défini par la préservation de l'utérus et d'au moins une portion d'un ovaire chez les femmes de 40 ans et moins.

Analyse statistique

Les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, chirurgicales et données de suivi ont été résumées par des variables catégorielles et continues exprimées respectivement sous forme d'effectifs (%) et de moyenne ($\pm$ écart-type). Les variables catégorielles ont été comparées avec le test de χ^2 , ou le test de Fisher lorsque nécessaire. Les différences entre les variables continues ont été analysées avec le test de Student. Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec des tests du log-rank. Une analyse multivariée (modèle de Cox) a ensuite été réalisée afin d'ajuster la comparaison des groupes de seuils d'activité sur l'âge, le statut ménopausique, le type histologique et le stade FIGO. Les analyses, bilatérales, ont été réalisées avec un risque de première espèce $\alpha = 5\%$, une valeur de p

inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Elles ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS 26.0.

Résultats

Caractéristiques des patientes

Au total, 281 patientes ont été incluses. Parmi elles, 130 (46,3 %) ont été prises en charge dans un centre à activité faible à modérée et 151 (53,7 %) dans un centre à activité élevée. Sur les 8 centres ayant participé au recrutement des patientes de l'étude, 6 avaient une activité faible à modérée avec une moyenne de prise en charge de 8,3 cancers invasifs de l'ovaire par an et de 4 TBO par an. Les deux centres ayant une activité élevée avaient assuré le traitement d'une moyenne de 18,2 cancers de l'ovaire et de 12,9 TBO par an.

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 1. L'âge moyen des patientes était de 47,5 (± 16.3) ans. La grande majorité (89,9 %) des patientes avaient une TBO de stade 1. Le type séreux était le plus fréquent avec 147 (53,3 %) cas. Aucune différence significative n'a été observée entre les caractéristiques initiales des patientes ayant été prises en charge dans les centres à activité faible à modérée et celles prises en charge dans les centres à activité élevée.

Concernant la prise en charge chirurgicale initiale, si la pratique d'une kystectomie ou d'une annexectomie uni ou bilatérale était comparable entre les deux groupes, les patientes prises en charge dans un centre à activité élevée avaient eu une hystérectomie dans un nombre significativement plus important de cas : 29 (22,5 %) vs. 50 (33,3 %), respectivement ($p=0,045$). Une cytologie péritonéale positive a été observée plus souvent chez les patientes prises en charge dans un centre à activité élevée : 10 (7,9 %) vs. 36 (24,2 %), respectivement ($p<0,001$). Nous n'avons pas observé de différence significative entre les modalités d'abord chirurgical et le risque de laparoconversion entre les deux types de centres. Une analyse

extemporanée a été réalisée plus fréquemment dans les centres activité élevée : 36 (27,7 %) vs. 77 (51,7 %) ($p < 0,001$). Enfin, le recours à une chirurgie de restadification était comparable entre les 2 groupes ($p = 0,105$).

Devenir et pronostic

La médiane du suivi était de 26 [0-103] mois et était équivalente entre les deux groupes ($p = 0,984$). Une récurrence a été diagnostiquée dans 20 (7,12 %) cas. Nous avons comptabilisé 16 récurrences ovariennes homo ou controlatérales, 2 récurrences péritonéales, 1 récurrence pelvienne et 1 récurrence utérine. Une récurrence invasive a été observée dans 2 (0,71%) cas ; les 2 ont été observés dans le groupe à activité élevée ($p = 0,501$). Une deuxième récurrence a été observée chez 4 (1,42 %) patientes, avec 2 patientes dans chaque groupe ($p = 1$). Nous n'avons observé aucun décès. Nous n'avons pas observé de différence significative entre la survie sans récurrence des patientes prises en charge dans un centre à activité faible à modérée et celles prises en charge dans un centre à activité élevée (Figure 1). Indépendamment du seuil de 17 cas, nous n'avons pas observé d'association linéaire entre le nombre de cancers de l'ovaire traité par an dans chaque centre et la survie sans récurrence des patientes prises en charge pour une TBO.

Parmi les patientes ayant présenté une récurrence, 18 (90 %) avaient reçu un traitement conservateur, 15 (75 %) présentaient un type histologique séreux, 13 (65 %) présentaient un stade FIGO précoce et 7 (35 %) un stade FIGO avancé ($\geq$ stade III). La prise en charge des récurrences est reportée dans le tableau 2, avec 19 (95 %) récurrences traitées chirurgicalement et 1 patiente perdue de vue. Parmi les patientes ayant présenté une récurrence, 8 (40 %) ont bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur, 9 (45 %) d'un traitement radical, 2 avaient déjà subi un traitement chirurgical radical et la patiente perdue de vue a été prise en charge dans un autre centre. Il n'y avait pas de différence entre les modalités de prise en charge des récurrences entre les deux groupes.

Les facteurs augmentant le risque de survenue d'une récurrence étaient l'âge inférieur à 40 ans ($p<0,001$), le type histologique séreux ($p<0,028$), le stade FIGO avancé (>stade I) ($p=0,001$), une atteinte ovarienne initiale bilatérale ($p=0,002$), la rupture tumorale peropératoire lors de la chirurgie initiale ($p=0,037$) et une cytologie péritonéale initiale positive ($p=0,015$, mais non significatif en analyse multivariée). Le seul facteur diminuant le risque de récurrence était la réalisation d'un traitement chirurgical radical initial ($p<0,001$). La réalisation d'une chirurgie de restadification ($p=0,135$), la taille de la masse ($p=0,107$), la voie d'abord chirurgicale ($p=0,648$) et la réalisation d'une omentectomie infra colique ou infra-gastrique ($p=0,720$) n'influaient pas sur la survenue d'une récurrence. En analyse multivariée, la survenue d'une récurrence n'était pas influencée par le seuil d'activité du centre ($p=0,232$, Tableau 3).

Prise en charge conservatrice avec préservation de la fertilité

Parmi les patientes incluses, 105 (37,4 %) avaient 40 ans ou moins : 48 (45,7 %) ont été prises en charge dans un centre à activité faible à modérée et 57 (54,3 %) dans un centre à activité élevée (Tableau 4). Une chirurgie de restadification a été réalisée dans 28 (58,3 %) cas vs. 35 (61,4 %), respectivement ($p=0,749$). Le taux de traitement conservateur n'était pas significativement différent entre les deux groupes ($p=0,730$). Nous n'avons pas observé de différence significative entre la survie sans récurrence à 5 ans des patientes de moins de 40 ans entre les deux groupes (Figure 2).

Discussion

Notre étude ne retrouve pas d'impact des seuils d'activité sur la survie sans récurrence à 5 ans des tumeurs borderline de l'ovaire ($p=0,701$). Chez les patientes de 40 ans et moins, nous n'avons pas non plus retrouvé d'impact des seuils d'activité sur le taux de préservation de la fertilité.

Notre choix de fixer le seuil d'activité à celui du nombre de cas de cancers de l'ovaire pris en charge chaque année dans chacun des centres peut se discuter. Ce choix a été justifié par la rareté de cette pathologie et le faible nombre de cas pris en charge dans chacun des centres. A ceci s'ajoute le fait que les seuils d'activité en cancérologie ovarienne témoignent de l'expérience des équipes en pathologie ovarienne. Il est effectivement licite de s'interroger sur la pertinence de confier la prise en charge des patientes suspectes d'une TBO à un centre expérimenté en cancérologie ovarienne. C'est là finalement tout l'objectif de notre travail. On peut ensuite s'interroger sur la pertinence de ce seuil et le risque d'avoir méconnu un effet significatif du volume de l'activité à partir d'un seuil non adapté. Néanmoins, il est important de noter qu'indépendamment du seuil fixé, nous n'avons pas retrouvé de relation linéaire entre les volumes d'activité et la survie sans récurrence à 5 ans. Les résultats de l'analyse multivariée n'ont pas non plus mis en évidence d'impact de ce seuil sur le pronostic des patientes et permettent de limiter ainsi le risque de biais dans l'interprétation de nos résultats ($p=0,232$). Il est intéressant de souligner que les facteurs identifiés comme impactant significativement le risque de récurrence étaient le type histologique, le stade FIGO avancé, la réalisation d'un traitement radical et la rupture tumorale peropératoire, qui sont les facteurs retrouvés dans la littérature (11). Cette concordance de nos résultats avec les données actuelles de la littérature permettent de témoigner de la qualité des données étudiées.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude ayant évalué l'impact des seuils d'activité des centres sur le pronostic des patientes prises en charge pour une TBO. Cette étude souligne

la complexité de cette pathologie, dans laquelle la stadification et la résection chirurgicale doivent être optimales sans pour autant altérer la fertilité des patientes jeunes. A ceci s'ajoute la complexité de porter un diagnostic pré-opératoire fiable et la découverte fortuite fréquente. Malgré son caractère multicentrique, un effectif élevé pour une pathologie rare et des groupes comparables, notre étude souffre de biais dont il faut tenir compte pour une analyse objective de nos résultats. Une des principales limites de notre étude est le biais associé à la sélection des centres participants. Avec 7 centres universitaires sur les 8 participants, il s'agissait exclusivement de centres experts en chirurgie carcinologique pelvienne et de l'endométriose profonde. Nous n'avons donc pas inclus des centres représentatifs de l'ensemble de l'activité. Ce point soulève d'ailleurs la question de la pertinence des seuils d'activité pour ces centres experts ayant une expertise chirurgicale pelvienne avancée. Plus qu'un seuil fixé sur une seule activité, il semble essentiel de tenir compte de cette expertise globale. Une étude a d'ailleurs déjà souligné l'importance de centres impliqués dans le travail de recherche et la participation à des études cliniques qui semblent être des critères de qualité à prendre en considération pour le pronostic des patientes (25). L'interprétation de nos résultats doit également tenir compte du caractère rétrospectif de notre étude et des biais inhérents à ce type de travail. Néanmoins, le recueil de données était exhaustif, probablement du fait de la présentation systématique en RCP avec peu de données manquantes. Enfin, la préservation de la fertilité de ces patientes est ici évaluée seulement par la réalisation d'un traitement conservateur, la préservation ovocytaire par vitrification n'a pas été évaluée dans cette étude alors qu'elle est un élément essentiel dans la préservation de la fertilité de ces patientes. D'autres études sont nécessaires pour évaluer ce paramètre.

Il serait intéressant de compléter les résultats de notre étude en incluant tout type de centres hospitaliers et sur le plan de la fertilité, de recueillir la survenue d'une grossesse après traitement d'une tumeur borderline de l'ovaire.

Conclusion

Les seuils d'activité de cancer de l'ovaire n'ont pas d'impact sur le pronostic des patientes prises en charge pour une TBO. Il ne semble pas y avoir d'intérêt à la mise en place de seuils d'activité pour cette pathologie rare et complexe. Cependant d'autres études sont nécessaires pour mieux évaluer cette question, en particulier en incluant tous les types de centres amenés à prendre en charge actuellement ces patientes.

Bibliographie

1. tumeur borderline en oncologie quelle attitude adopter.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2020].
2. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. nov 2006;95 Suppl 1:S161-192.
3. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 15 oct 2008;123(8):1897-901.
4. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *European Journal of Cancer*. 1 janv 2006;42(2):149-58.
5. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *The Lancet Oncology*. 1 mars 2012;13(3):e103-15.
6. Querleu D, Leblanc E, Dubreucq S, Narducci F, Papageorgiou T, Lambaudie E. Tumeurs frontières de l'ovaire au stade précoce. 2002;7.
7. Bjørge T, Engeland A, Hansen S, Tropé CG. Prognosis of patients with ovarian cancer and borderline tumours diagnosed in Norway between 1954 and 1993. *Int J Cancer*. 2 mars 1998;75(5):663-70.
8. Ouldamer L, Body G, Daraï E, Bendifallah S. Tumeurs frontières de l'ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF — Aspects épidémiologiques et facteurs de risque. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 mars 2020;48(3):239-47.
9. Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C, Stieber P, Mayr D, Ditsch N, et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. août 2009;145(2):189-94.
10. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 15 mai 2001;19(10):2658-64.
11. Bendifallah S, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P, Darai E. Nomogram to predict recurrence in patients with early- and advanced-stage mucinous and serous borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2014;211(6):637.e1-6.
12. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 1 mai 2019;30(5):672-705.
13. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, Azaïs H, Bendifallah S, Bolze P-A, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2 nov 2020;101966.

14. Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DK. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecol Oncol.* déc 2009;115(3):334-8.
15. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of hospital procedure volume on ovarian cancer survival in Japan, a country with low incidence of ovarian cancer. *Cancer Sci.* mars 2004;95(3):233-7.
16. Huguet M, Perrier L, Bally O, Benayoun D, De Saint Hilaire P, Beal Ardisson D, et al. Being treated in higher volume hospitals leads to longer progression-free survival for epithelial ovarian carcinoma patients in the Rhone-Alpes region of France. *BMC Health Serv Res [Internet].* 4 janv 2018 [cité 23 sept 2020];18.
17. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Randall LM, Anton-Culver H. High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. *Gynecol Oncol.* févr 2014;132(2):403-10.
18. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralisation of services for gynaecological cancers - a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol.* août 2012;126(2):286-90.
19. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *International Journal of Gynecologic Cancer [Internet].* 1 sept 2016 [cité 4 oct 2020];26(7).
20. Fotopoulou C, Concin N, Planchamp F, Morice P, Vergote I, du Bois A, et al. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int J Gynecol Cancer.* avr 2020;30(4):436-40.
21. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* janv 2014;124(1):1-5.
22. Canlorbe G, Lecointre L, Chauvet P, Azaïs H, Fauvet R, Uzan C. Tumeurs frontières de l’ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF – Prise en charge thérapeutique des stades précoces. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 1 mars 2020;48(3):287-303.
23. Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* janv 2017;144(1):215-22.
24. Raimond E, Bourdel N. Tumeurs frontières de l’ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF — prise en charge chirurgicale des stades avancés des tumeurs frontières de l’ovaire. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 1 mars 2020;48(3):304-13.
25. Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, Pfisterer J, AGO Organkommission OVAR PFisterer. Pattern of care and impact of participation in clinical studies on the outcome in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* avr 2005;15(2):183-91.

Tableaux et figures

Tableau 1. Caractéristiques de la population (n = 281)

Toutes les valeurs sont exprimées en n (%), dans les autres cas, le mode d'expression est précisé

* 5 données manquantes

** dont 165 (58,7%) stade IA

		Activité du centre		
	Total (n=281)	Faible à modérée (n=130)	Élevée (n=151)	P
Age, moyenne (± DS) (années)	47.5 (±16.3)	47.7 (±16.3)	47.3 (±16.3)	0.827
IMC, moyenne (± DS) (kg/ m2)	26.2 (±5.7)	26.8 (±6.1)	25.7 (±5.4)	0.166
Ménopause	114 (42,2)	58 (45,3)	56 (39,4)	0,329
Nullipare	95 (34.2)	45 (34,9)	50 (33,6)	0,816
Tabagique	52 (21.7)	24 (20.2)	28 (23.1)	0,576
Ca125 ≥ 35 UI/mL	137 (61.7)	60 (56.1)	77 (67)	0.096
Stade FIGO *				
I	248 (89.9) **	117 (91.4)	131 (88.5)	0.096
II	5 (1.8)	4 (3.1)	1 (0.7)	
III	23 (8.3)	7 (5.5)	16 (10.8)	
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Histologie				
Séreux	147 (53.3)	70 (54.3)	77 (52.4)	0.904
Mucineux	114 (41.3)	51 (39.5)	63 (42.9)	
Séro-mucineux	8 (2.9)	4 (3.1)	4 (2.7)	
Endométrioïde	7 (2.5)	4 (3.1)	3 (2.0)	
Foyer de micro invasion	30 (10,7)	12 (9,3)	18 (11,9)	0,480
Cytologie péritonéale positive	46 (16,7)	10 (7,9)	36 (24,2)	<0,001
Atteinte bilatérale	63 (23,9)	31 (25,4)	32 (22,5)	0,585
Taille moyenne (±DS) (cm)	11,9 (± 8,2)	11,7 (±7,3)	12,1 (±9,0)	0,707
Abord chirurgical				0,316
Cœlioscopie	147 (52,9)	63 (49,6)	84 (55,6)	
Laparoconversion ou laparotomies	131 (47,1)	64 (50,4)	67 (44,4)	
Analyse histologique extemporanée	113 (40,5)	36 (27,7)	77 (51,7)	<0,001
Chirurgie initiale				
Cytologie péritonéale	260 (92,5)	117 (90)	143 (94,7)	0,135
Kystectomie uni/bilatérale	51(18,2)	23 (17,8)	28 (18,5)	0,877
Rupture per opératoire	39 (14,2)	15 (11,7)	24 (16,4)	0,265
Annexectomie unilatérale	97 (34,5)	47 (36,2)	50 (33,1)	0,859
Annexectomie bilatérale	141 (50,2)	64 (49,2)	77 (51)	0,859
Hystérectomie	79 (28,3)	29 (22,5)	50 (33,3)	0,045
Omentectomie infra gastrique	13 (4,6)	3 (2,3)	10 (6,6)	0,089
Omentectomie infra colique	99 (35,4)	32 (24,8)	67 (44,4)	0,001
Chirurgie de restadification	141(50,2)	72 (55,4)	69 (45,7)	0,105
Kystectomie uni/bilatérale	9 (6,3)	5 (6,9)	4 (5,6)	1,00
Annexectomie unilatérale	53 (36,8)	22 (30,1)	31 (43,7)	0,147
Annexectomie bilatérale	3 (2,1)	1 (1,4)	2 (2,8)	0,147
Hystérectomie	59 (41,0)	30 (41,1)	29 (40,8)	0,976
Omentectomie infra gastrique	11 (7,7)	5 (6,9)	6 (8,5)	0,735
Omentectomie infra colique	118 (82,5)	61(84,7)	57 (80,3)	0,485

Tableau 2 : Description des récurrences et de leur prise en charge thérapeutique.

Toutes les valeurs sont exprimées en n (%), dans les autres cas, le mode d'expression est précisé

Localisation des récurrences : Ovaire (16), Péritoine (2), Utérus (1), Masse pelvienne (1)

*100% de stade FIGO III

** 2 patientes avaient déjà bénéficié d'un traitement radical avant la récurrence et 1 patiente était prise en charge dans un autre centre.

	Total (n=281)	Activité		p
		Faible à modérée (n=130)	Élevée (n=151)	
Première récurrence *	20 (7,12)	10 (7,69)	10 (6,62)	0,728
Récurrence invasive	2 (0,71)	0	2 (1,32)	0,501
Traitement chirurgical	19 (95)	10 (100)	9 (90)	1
Traitement radical	9 (45)	5 (50)	4 (40) **	1
Traitement conservateur après première récurrence	8 (40)	5 (50)	3 (30)	0,650
Seconde récurrence	4 (1,42)	2 (1,54)	2 (1,32)	1
Décès	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Chimiothérapie*	4 (1,42)*	2 (1,54)	2 (1,32)	1

Tableau 3 : Analyse multivariée des facteurs influençant la survenue d'une récurrence

	aHR (IC à 95 %)	p
Type histologique séreux	4,19 (1,27-13,82)	0,019
Stade FIGO initial III	9,49 (2, 35-38,36)	0,002
Traitement chirurgical initial radical	0,07 (0,02-0,33)	0,001
Rupture tumorale per opératoire	4,64 (1,54-13,95)	0,006
Cytologie péritonéale initiale positive	0,55 (0,13-2,35)	0,417
Seuil d'activité	0,51 (0,17-1,53)	0,232

Tableau 4 : Prise en charge chirurgicale des patientes de 40 ans et moins (n=105).

Toutes les valeurs sont exprimées en n (%), dans les autres cas, le mode d'expression est précisé

*** Correspondant à une hystérectomie et/ou une annexectomie bilatérale**

**** Correspond à la conservation utérine et au moins une partie d'un ovaire**

	Activité du centre		P
	Faible à modérée (n=48)	Élevée (n=57)	
Taux de chirurgie de restadification	28 (58.3)	35 (61.4)	0.749
Kystectomie uni ou bilatérale	24 (50)	30 (52.6)	0.788
Annexectomie unilatérale	35 (72.9)	45 (78.9)	0.470
Annexectomie bilatérale	7 (14.6)	8 (14)	0.936
Hystérectomie	4 (8.3)	5 (8.8)	1
Traitement radical*	7 (14.6)	7 (12.3)	0.730
Traitement conservateur **	41(85,4)	50 (87,7)	0,730

Figure 1. Survie sans récidive à 5 ans selon les groupes d'activités « faible à modérée » et « élevée ».

Taux de survie sans récidive à 5 ans dans le groupe d'activité faible à modérée : 86,1 %

Taux de survie sans récidive à 5 ans dans le groupe ayant une activité élevée : 85,1 %

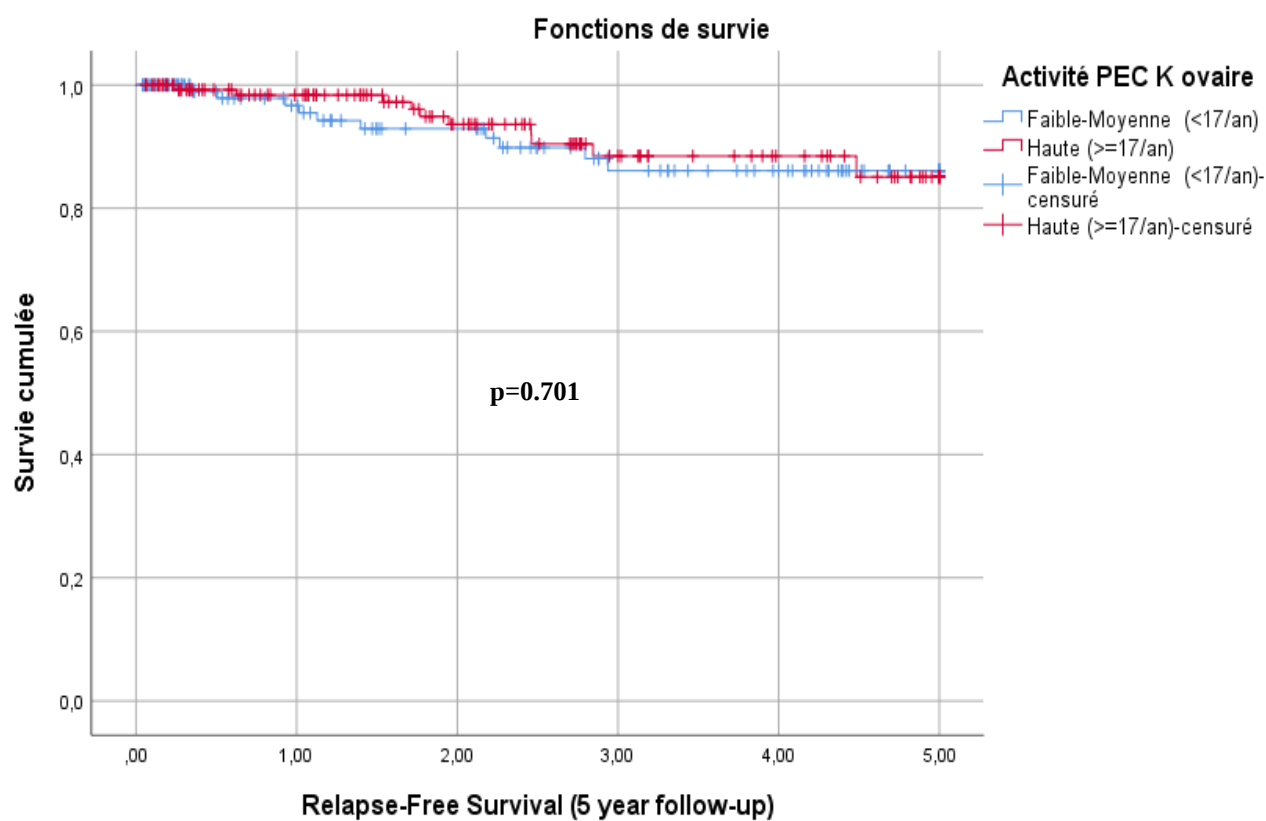
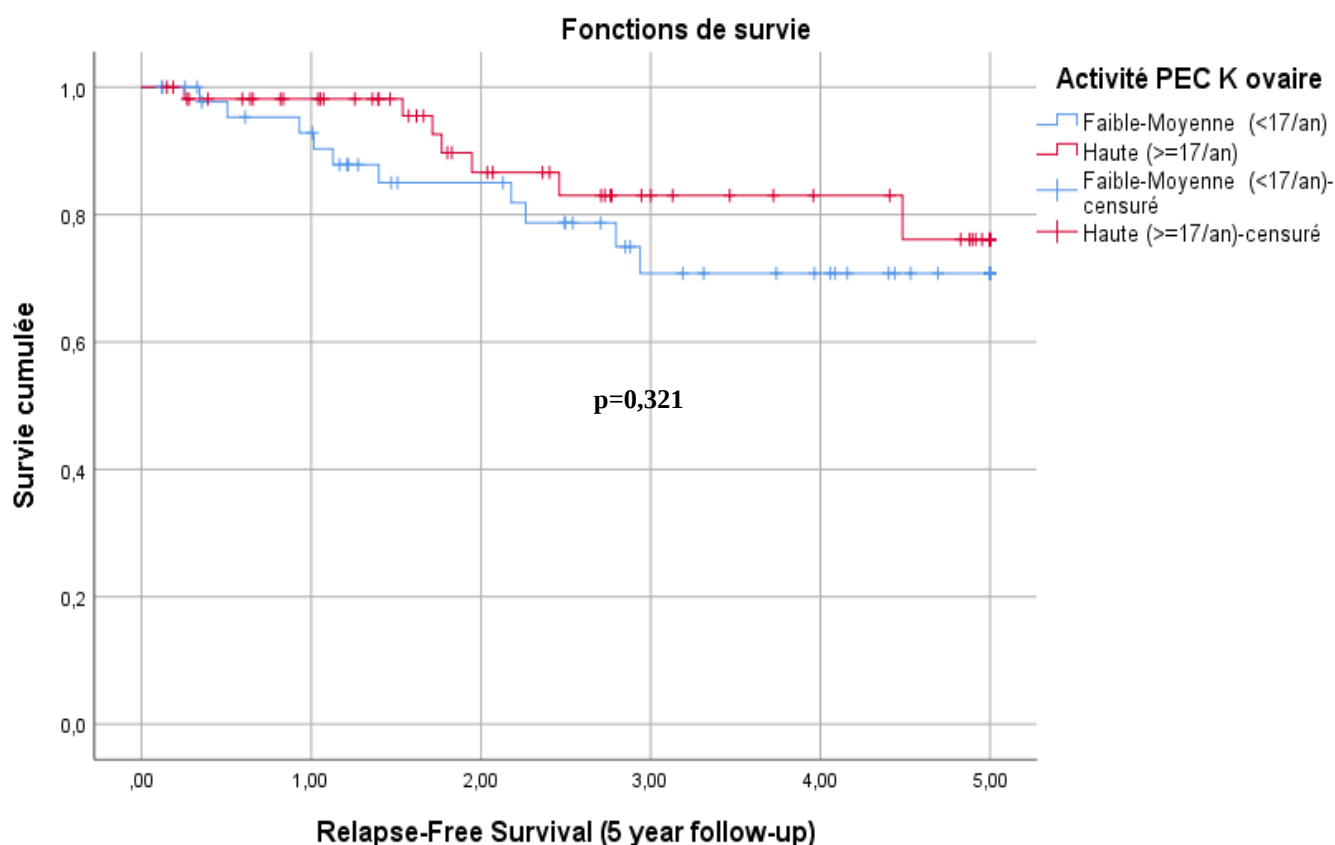


Figure 2 : Survie sans récurrence à 5 ans selon les groupes d'activités faible à modérée et élevée chez les patientes de 40 ans et moins.

Taux de survie sans récurrence à 5 ans dans le groupe avec une activité faible à modérée : 70,8%
 Taux de survie sans récurrence à 5 ans dans le groupe avec une activité élevée : 76,1%
 (p=0,321)



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé

Objectif : Évaluer l'impact des seuils d'activité en cancérologie ovarienne sur le pronostic des patientes prises en charge pour une tumeur borderline de l'ovaire. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de ces seuils sur la préservation de la fertilité.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique regroupant les données initiales et de suivi de toutes les patientes prises en charge entre 2009 et 2015 dans 8 centres français pour une tumeur borderline de l'ovaire. Nous avons distingué les centres ayant une activité faible à modérée et les centres à activité élevée correspondant à la prise en charge de moins de 17 et de 17 ou plus cancers invasifs de l'ovaire par an, respectivement.

Résultats : Nous avons inclus 281 patientes : 130 ont été prise en charge dans un centre à activité faible à modérée (6 centres) et 151 dans un centre à activité élevée (2 centres). Le suivi médian était de 26 [0-103] mois. Une récurrence a été diagnostiquée dans 20 (7,1 %) cas, sans aucun décès. Les groupes étaient comparables sur les critères cliniques et histologiques initiaux. La survie sans récurrence à 5 ans était comparable entre les groupes : 86,1% vs. 85,1%, respectivement ($p=0,701$). Chez les patientes de 40 ans et moins, le taux de préservation de la fertilité était comparable entre les groupes (85,4 % vs. 87,7 %, $p=0,730$) sans différence sur la survie sans récurrence à 5 ans ($p=0,321$).

Conclusions : Les seuils d'activité en cancérologie ovarienne ne semblent pas avoir d'impact sur la survie sans récurrence ou sur la préservation de la fertilité des patientes prises en charge pour une tumeur borderline de l'ovaire.

Mots-clés : tumeur de l'ovaire, chirurgie, seuils, pronostic, survie, récurrence.

Abstract

Objective: To assess the impact of cancer case volume on the prognosis of patients treated for borderline ovarian tumor. The secondary aim was to assess the impact of these cancer case volume on the fertility preservation of these patients.

Material and methods: We led a multicenter and retrospective study that pooled initial and follow-up data of every patient treated for borderline ovarian tumor between 2009 and 2015 in 8 French centers. We made a distinction between centers with low to moderate activity and the ones with a high activity (corresponding to < 17 or > 17 treated patients per year, respectively).

Results: 281 patients were included. Among those 281 patients, 130 were treated in low to moderate activity centers (six centers) and 151 were treated in high activity centers (two centers). The median follow-up was 26 [0–103] months. A recurrence has been diagnosed in 20 (7.1%) cases, without any deaths. Baseline clinical and histological characteristics were similar between groups. Five-year recurrence-free survival was similar between groups (86.1 vs 85.1%, respectively; $p = 0.701$). In patients ≤ 40 years, the rate of fertility preservation was similar between groups (85.4 vs 87.7%, respectively; $p = 0.730$) without any differences on the recurrence-free survival at five years ($p = 0.321$).

Conclusion: Cancer case volume had no impact on the recurrence-free survival or on the fertility preservation in patients treated for borderline ovarian tumor.

Keywords: ovarian tumor; surgery; thresholds; prognosis; recurrence-free survival